

**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. F. Hohagen**

**Das Restless Legs Syndrom als Prädiktor für psychiatrische Erkrankungen
bei Eltern von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Vera Sobottka
aus Gehrden

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rebekka Lencer

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Fuat Aksu

Tag der mündlichen Prüfung: 15.06.2012

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 15.06.2012

Promotionskommission der Sektion der Medizin

Meiner Mutter gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Fragestellung	7
I.1 Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung.....	7
I.1.1 Diagnostische Kriterien der Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung.....	7
I.1.2 Ätiologische Faktoren des ADHS.....	9
I.1.3 Komorbidität der ADHS mit anderen psychiatrischen Erkrankungen.....	10
I.1.4 Wichtige Aspekte der Therapie der ADHS.....	10
I.2 Restless-Legs-Syndrom.....	12
I.2.1 Diagnostische Kriterien des Restless-Legs-Syndrom.....	12
I.2.2 Ätiologie des RLS.....	13
I.2.3 Komorbidität des RLS mit psychiatrischen Erkrankungen.....	14
I.2.4 Wichtige Aspekte der Therapie des RLS.....	14
I.3 Möglicher Zusammenhang zwischen ADHS und RLS.....	15
II. Fragestellung der Arbeit	17
III. Methoden	18
III.1 Teilnehmer/ Probanden.....	18
III.2 Untersuchungsablauf.....	19
III.3 Testmaterial.....	20
III.4 Datenauswertung und Datenreduktion.....	24
IV. Ergebnisse	25
IV.1 Allgemeine und neurologische Daten.....	25
IV.2 Prävalenz von Psychiatrischen Erkrankungen in der gesamten Elternstichprobe.....	26
IV.2.1 Achse I-Störungen.....	26
IV.2.2 Achse II-Störungen.....	28
IV.3 Vergleich der Prävalenzen psychiatrischer Erkrankungen bei Eltern mit und ohne RLS.....	29
IV.4 Vorhersage psychiatrischer Erkrankungen durch RLS.....	31
IV.5 Familiäre Häufung.....	32
V. Diskussion	35
V.1 Vorhersage von psychiatrischen Erkrankungen durch RLS.....	37
V.2 Gemeinsame Erkrankungsmechanismen von ADHS, RLS und psychiatrischen Erkrankungen.....	39
V.3 Methodendiskussion.....	41
V.4 Schlussfolgerungen.....	42
V.5 Ausblick.....	43

VI. Zusammenfassung	44
VII. Literaturverzeichnis	45
VIII. Danksagung	63
IX. Lebenslauf	64
X. Publikationsverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ADHS-SB	ADHS Selbstbeurteilungsskala
APA	American Psychiatric Association
BDI	Beck Depression Inventar
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DRD2	Dopamin-D2-Rezeptor
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4.Auflage (1994)
FH-RDC	Family History Research Diagnostic Criteria
GAF	Global Assessment of Functioning
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
PLMS	periodic limb movements in sleep (periodische Arm-u. Beinbewegung im Schlaf)
PS	Persönlichkeitsstörung
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM
SPSS	Statistic package for social sciences
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WURS	Wender-Utah-Rating-Scale
WURS-K	Wender-Utah-Rating-Scale in einer deutschen Kurzform

I. Einleitung und Fragestellung

I.1 Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung

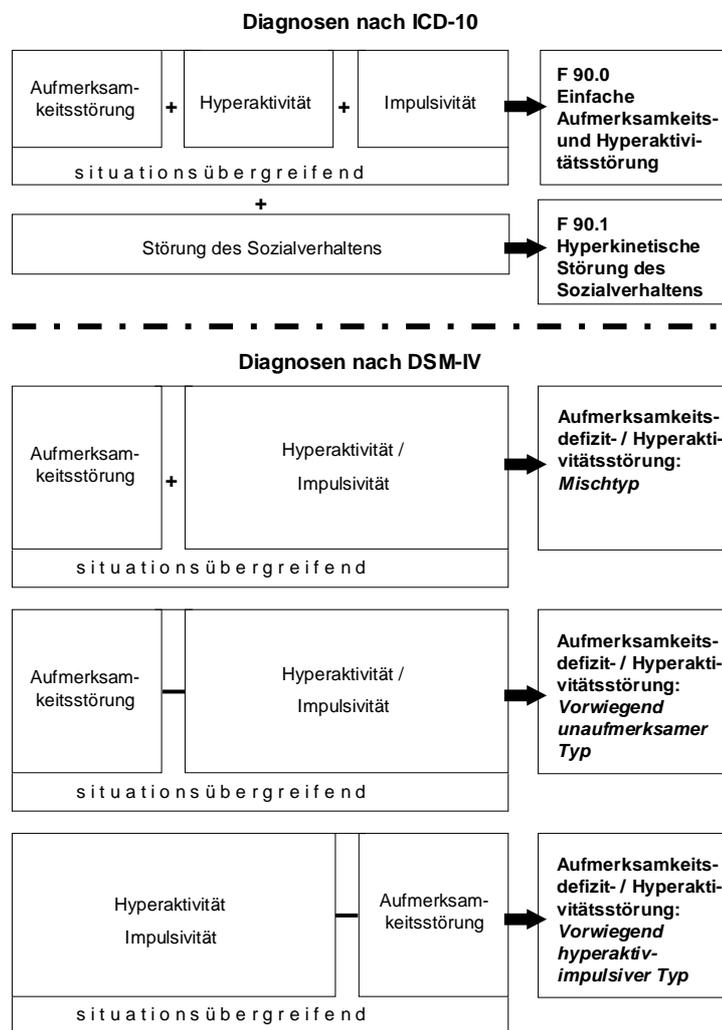
I.1.1 Diagnostische Kriterien der Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung

1932 wurde erstmals die hyperkinetische Störung als „hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter“ von F. Kramer und H. Pollnow beschrieben (Huber, 2006). Mit einer Prävalenz von ungefähr 5% bei Kindern (Döpfner et al., 2008) ist die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen, wobei das Verhältnis in den meisten Studien zwischen 3:1 und 9:1 angegeben wird (vgl. Döpfner, 2000).

Da prospektive Verlaufsstudien wie die „Montreal-Studie“ (Hechtmann und Weiss, 1986; Hechtmann 1992) und die „New York-Studie“ (Manuzzo et al., 1991, 1993, 1998) gezeigt haben, dass das in der Kindheit diagnostizierte ADHS in ca. 10-60% der Fälle ins Erwachsenenalter persistiert, ist das ADHS auch als eine relativ häufige Erkrankung bei Erwachsenen zu betrachten. Die Prävalenz im Erwachsenenalter wird mit 3,4% angegeben (Fayyad et al., 2007). Dabei ist anzumerken, dass die Störung, wenn sie nicht bereits in der Kindheit diagnostiziert wurde, im Erwachsenenalter oft unerkant bleibt, da sich der Ausprägungsgrad der Symptomatik im Erwachsenenalter in vielen Fällen abschwächt. Zudem gelingt es Erwachsenen oftmals, ihr Verhalten zu adaptieren und sie verfügen über weitreichendere Kompensationsmechanismen als Kinder- und Jugendliche.

Wie bei fast allen psychiatrischen Erkrankungen kann die Diagnose eines ADHS nach zwei Klassifikationssystemen gestellt werden. Erstens nach der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen in der zehnten Revision (ICD 10) der World Health Organization (WHO) und zweitens nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) der American Psychiatric Association (APA). Im Bezug auf das ADHS unterscheiden sich beide Diagnosesysteme lediglich in der Anzahl und Kombination der geforderten Kriterien (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Diagnosekriterien für ADHS nach ICD-10 und DSM-IV



Kriterien für die Diagnose einer hyperkinetischen Störung nach ICD-10 und einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV (aus DÖPFNER und LEHMKUHL, 1998)

Die Diagnosekriterien des ADHS im Kindesalter umfassen als Leitsymptome zum einen die Aufmerksamkeitsstörung, die sich durch einen Mangel an Ausdauer bei Beschäftigungen und die Tendenz, Tätigkeiten zu wechseln, bevor sie zu Ende gebracht werden, äußert. Zu den weiteren Leitsymptomen gehören die sogenannte Hyperaktivität, d. h. unruhiges Verhalten mit der Unfähigkeit stillsitzen zu können, und als drittes Leitsymptom die Impulsivität, d.h. abrupte motorische und/oder verbale Aktionen, die nicht in den sozialen Kontext passen. Die

Ausprägung der Merkmale, der frühe Beginn vor dem sechsten Lebensjahr und eine Dauer von mindestens 6 Monaten sind für die Diagnose entscheidend.

Zur Diagnose des ADHS im Erwachsenenalter muss im Kindesalter ein ADHS nachgewiesen sein. Dies kann nach Erinnerungen des Patienten selbst und/oder der Eltern erfolgen. Weiterhin ist gefordert, dass seit der Jugend oder dem frühen Erwachsenenalter durchgehend Merkmale wie Unaufmerksamkeit und /oder Konzentrationsstörungen, Desorganisiertheit, emotionale Instabilität, emotionale Überreagibilität oder Affektlabilität vorhanden sind.

I.1.2 Ätiologische Faktoren des ADHS

Bezüglich der Ätiologie des ADHS wird von einem starken genetischen Einfluss ausgegangen. So zeigten zahlreiche Familien-, Zwillings- und Adoptionsuntersuchungen eine deutliche familiäre Häufung (Faraone et al., 1998; Faraone und Doyle, 2001) mit einem 2- bis 8-fach erhöhten Risiko für Eltern und Geschwistern von Kindern mit ADHS, dass bei ihnen ebenfalls ein ADHS vorliegt (Morrison und Stewart, 1971; Cantwell, 1972; Welner et al., 1977; Manshadi et al., 1983; Biedermann et al., 1990; Schachar und Wachsmuth, 1990; Faraone et al., 1993). So lag in Adoptionsstudien bei Adoptiveltern in nur 3% ein ADHS vor, wohingegen bei den biologische Eltern mit 18% deutlich häufiger ein ADHS diagnostiziert wurde (Sprich et al., 2000; Asherson, 2004).

Genetische Studien lassen vermuten, dass Polymorphismen von dopaminergen Rezeptor- und Transportergenen mit ADHS assoziiert sind (Faraone et al., 2001; Lowe et al., 2004; Faraone et al., 2005; Retz et al., 2007). Aber auch exogene Risikofaktoren wie pränatale Alkohol-, Benzodiazepin- oder Nikotinexposition, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, ein erniedrigtes Geburtsgewicht, intrauterine Infektionen sowie ungünstige psychosoziale Bedingungen werden als ätiologische Faktoren diskutiert (Milberger et al., 1997; Thapar et al., 2003; Laucht und Schmidt, 2004). Insgesamt betrachtet ist am ehesten von einer multifaktoriellen Genese mit Wechselwirkung verschiedener Gene und/oder Wechselwirkung zwischen genetischen und exogenen Faktoren auszugehen.

I.1.3 Komorbidität der ADHS mit anderen psychiatrischen Erkrankungen

Es werden hohe Komorbiditätsraten von ADHS mit anderen psychiatrischen Störungen beschrieben. So wird für Kinder mit ADHS in 24-35% eine Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten oder anderen Störungen des Sozialverhaltens berichtet (Biedermann et al., 1993; Barkley et al., 1996). Bei Erwachsenen sind komorbide Angststörungen (ca. 25%), Depressionen (16-31%) sowie eine Häufung antisozialer Persönlichkeitsstörungen (6-17%), die wiederum gehäuft mit einem Alkohol- (21-53%), Cannabis- oder anderem Drogenmissbrauch einhergehen, beschrieben (Shekim et al., 1990; Biedermann et al., 1993; Thapar et al., 2006; Faraone und Antshel, 2008).

Auch bei Verwandten 1. Grades, insbesondere den Eltern von ADHS-Erkrankten, wurde ein vermehrtes Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen wie depressive Episoden (*major depression*), antisoziale Persönlichkeitsstörungen und Drogenmissbrauch im Vergleich zu gesunden bzw. psychisch erkrankten Kontrollgruppen beschrieben (Cantwell, 1972; Stewart und Morrison, 1973; Biedermann et al., 1986, 1990; Faraone et al., 1991; Bhatia et al., 1991; Biedermann et al., 1992; Comings, 1994; Ghanizadeh et al., 2008).

I.1.4 Wichtige Aspekte der Therapie der ADHS

Die wesentlichen Komponenten in der Therapie des ADHS bilden zum einen die Psychoedukation mit Aufklärung und Beratung des Erkrankten, der Eltern und Lehrer über das Krankheitsbild mit Symptombeschreibung, Information zur Ätiologie, Verlauf und Behandlungsmöglichkeiten. Zum anderen stehen die auf verhaltenstherapeutischen Prinzipien basierende Psychotherapie und die medikamentöse Therapie im Rahmen eines Gesamtkonzeptes zur Verfügung. Als Medikamente der ersten Wahl gelten Stimulanzien, wobei für Methylphenidat (z.B. Ritalin[®]) die meisten Studien vorliegen und es auch am häufigsten verordnet wird (z.B. Buitelaar und Medori, 2010).

Es gilt als gut belegt, dass Methylphenidat in der Behandlung des ADHS über eine Blockade nicht nur zentraler Dopaminrezeptoren wirkt (Spencer et al., 1996), sondern auch über den Norepinephrin-Transporter (Solanto, 1998). Eine Studie konnte zeigen, dass Methylphenidat möglicherweise den Norepinephrin-Transporter bei Menschen und Mäusen blockiert und dass eine Sensibilität dieses Transporters auch zu Methylphenidat besteht, die derjenigen des Dopaminrezeptors vergleichbar ist (Han und Gu, 2006). Andrews und Lavin (Andrews und Lavin, 2006) gelang es zu zeigen, dass die durch Methylphenidat vermittelte Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit durch eine Aktivierung von Alpha-2-adrenergen Rezeptoren vermittelt wird. Sie folgerten daher, dass die therapeutische Wirkung von Stimulanzien mit einer bevorzugten Aktivierung der noradrenergen und/oder dopaminergen Transmission im präfrontalen Kortex assoziiert ist.

Aber auch für Atomoxetin (Medikament der zweiten Wahl), trizyklische noradrenerge Antidepressiva und Clonidin als einen selektiven alpha2-adrenergen Rezeptoragonisten bestehen Evidenzen (Curatolo et al., 2010). Atomoxetin ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und erhöht die extrazelluläre Konzentration von Dopamin im präfrontalen Kortex. Dies vermittelt es am ehesten dadurch, dass es die kortikale Aufnahme von synaptischem Dopamin über den Noradrenalin-Transporter reguliert (Swanson et al., 2006).

Sowohl Amphetamine als auch Atomoxetin erhöhen die Aktivität kortikaler und subkortikaler Regionen, die für Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionen dienen, signifikant. Veränderungen der dopaminergen wie auch noradrenergen Funktion scheinen daher notwendig für die Effektivität der pharmakologischen Wirksamkeit der beiden Substanzen zu sein (Stahl, 2010). Im April 2011 wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstmals der Zulassungserweiterung bei einigen Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln für Erwachsene zugestimmt. Zuvor war die Behandlung Erwachsener Patienten mit ADHS nur „off-label“ möglich (<http://www.bfarm.de>).

I.2 Restless-Legs-Syndrom

I.2.1 Diagnostische Kriterien des Restless-Legs-Syndrom

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist mit einer Prävalenz von 15% eine häufige neurologische Erkrankung (Hornyak et al., 2004). Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer. Die Erkrankung tritt in jedem Lebensalter auf, wobei die Häufigkeit mit zunehmendem Alter steigt (Hornyak et al., 2004). Man unterscheidet das primäre (idiopathische) RLS, das ohne erkennbare Ursache auftritt vom sekundären (symptomatischen) RLS, welches mit anderen Erkrankungen wie z.B. Nierenfunktionsstörungen, Diabetes, Eisenmangel und Schwangerschaft assoziiert ist.

13-23% der RLS-Erkrankten berichten retrospektiv, dass RLS-Symptome bereits vor dem 10. Lebensjahr bestanden und bei etwa 25% der Betroffenen traten erste Symptome zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr auf (Allen et al., 2003). Aufgrund fehlender Studien und auch uneinheitlicher Diagnosekriterien ist über die tatsächliche Prävalenz des RLS im Kindesalter allerdings wenig bekannt. Nach der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)-Arbeitsgruppe (Hornyak et al., 2002) gelten für Kinder die gleichen Diagnosekriterien. Zusätzlich wird jedoch eine Persistenz der Symptome von mindestens 6 Monaten gefordert.

Die Diagnosestellung des RLS erfolgt anhand der klinischen Symptomatik. Charakteristisch sind Missempfindungen in den Beinen, die von einem intensiven Bewegungsdrang der Beine begleitet werden. Nach der *International RLS Study Group* (Allen et al., 2003) gelten als unverzichtbare Diagnosekriterien sensible Störungen wie Parästhesien und Dysästhesien, Kribbeln und Schmerzen in den Extremitäten, verbunden mit einem Bewegungsdrang der Beine, die uni- oder bilateral in der Tiefe lokalisiert sind. Die motorische Unruhe äußert sich in einem allgemeinen Bewegungsdrang und einer Ruhelosigkeit, die als „zwingende“ Maßnahme zur Erleichterung der Beschwerden gilt. Hierbei kommt es zu Drehen und Wälzen im Bett, Umhergehen, Massieren, Reiben und Schütteln der Beine. Die Symptome treten in Ruhe auf oder verstärken sich bei Ruhe, durch Bewegung

kommt es zur teilweisen oder vollständigen Erleichterung. Es besteht eine Tagesrhythmik mit einer Zunahme der Symptomatik abends oder nachts. Als akzessorische Symptome können Schlafstörungen und ihre Folgen wie die Einschränkung der mentalen Fähigkeiten, der emotionalen Befindlichkeit, des Verhaltens, des Wohlbefindens aber auch der psychischen und physischen Gesundheit und somit der Lebensqualität (Colten et al., 2006; Stores, 2007) auftreten. Zudem treten bei 80% der Betroffenen im Schlaf periodische Beinbewegungen (PLMS = periodic limb movements in sleep) auf (Montplaisir et al., 1997).

Die neurologische Untersuchung ist unauffällig, der klinische Verlauf initial meist fluktuierend, später kontinuierlich bzw. progredient.

I.2.2 Ätiologie des RLS

Die Pathophysiologie des RLS ist noch nicht vollständig verstanden. Das gute Ansprechen auf Levodopa, eine Vorstufe des Dopamins, und Dopaminagonisten in der pharmakologischen Therapie des RLS lassen auf eine Beteiligung des dopaminergen Systems schließen. Ursächlich erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Dysfunktion dopaminergischer Zellen in nigro-striatalen Arealen (Ekbom und Ulfberg, 2009). So haben bildgebende Studien erniedrigte Dopamin-D2-Rezeptorbindungsaktivität im Striatum gezeigt (Trenkwalder et al., 2005). Zudem konnte eine hypoaktive dopaminerge Neurotransmission bei RLS nicht nur in striatalen, sondern auch extrastriatalen Hirnregionen gezeigt werden (Cervenka et al., 2006).

Außerdem haben verschiedene Studien eine Veränderung des Eisenstoffwechsels bei RLS-Patienten nachgewiesen (O'Keeffe et al., 1994; Earley et al., 2000; Earley, 2003; Connor et al., 2004; Clardy et al., 2006). Eisen ist ein notwendiger Kofaktor für die Synthese von Dopamin und die Regulation von Dopaminrezeptoren, d.h. für die Konzentration von Dopamin in der Synapse (Ekbom und Ulfberg, 2009). Bei RLS-Patienten wurden sowohl erniedrigte Eisen- wie auch Ferritinspiegel im Liquor gefunden (Earley et al., 2000; Mizuno et al.,

2005). Clardy et al. fanden in ihrer Studie eine geringere Eisenspeicherung in den Neuronen der Substantia nigra bei Patienten mit früh beginnendem RLS (Clardy et al., 2006).

Verschiedene Studien konnten eine hohe familiäre Belastung für RLS mit einem Risiko zwischen 40-90% nachweisen (Ondo und Jankovic, 1996; Walters et al., 1996; Montplaisir et al., 1997; Winkelmann et al., 2000), was eine genetische Komponente als Ursache des idiopathischen RLS vermuten lässt.

Das Erkrankungsrisiko für Verwandte 1. Grades lag bei Patienten mit früh, d.h. vor dem 45. Lebensjahr, aufgetretener RLS-Symptomatik (23,6%) mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit spät aufgetretenem RLS (10,1%) (Allen et al., 2002). Die Erkrankung folgt überwiegend einem autosomal-dominanten Erbgang mit reduzierter Penetranz (Stefansson et al., 2007; Winkelmann et al., 2007a; Winkelmann et al., 2007b; Schormair et al., 2008). Es konnten bestimmte Varianten der vier Gene MEIS1, BTBD9, MAP2K5/SKOR1 und PTPRD (Winkelmann et al., 2007b) identifiziert werden, so dass zum jetzigen Forschungsstand von einem polygenetischen Erbgang auszugehen ist.

I.2.3 Komorbidität des RLS mit psychiatrischen Erkrankungen

Komorbiditätenstudien haben für RLS-Patienten erhöhte Häufigkeiten und Symptombelastung für Angststörungen, Panikstörungen und Depressionen gefunden (Phillips et al., 2000; Rothdach et al., 2000; Saletu et al., 2002; Sevim et al., 2004; Winkelmann et al., 2005; Phillips et al. 2006). Zudem bestand häufiger ein schlechterer allgemeiner und psychischer Gesundheitszustand (Sevim et al., 2004).

I.2.4 Wichtige Aspekte der Therapie des RLS

Die medikamentöse Therapie des RLS variiert in Abhängigkeit von der Frequenz, der Schwere und dem tageszeitlichen Auftreten der Symptome. Als Mittel der

ersten Wahl gelten beim primären RLS dopaminerge Substanzen wie L-Dopa und Dopaminagonisten. Diese Substanzen können die Frequenz der Beinbewegungen um 70-100% reduzieren und eine dramatische Verbesserung der Symptomatik um 90-100% bewirken (Trenkwalder et al., 1996). Als problematisch stellt sich die Langzeitbehandlung mit dopaminergen Substanzen dar, da diese langfristig paradoxerweise zu einer Verstärkung der RLS-Symptomatik führen können, die allerdings bei Dopaminagonisten im Vergleich zu L-Dopa deutlich geringer zu sein scheint (Earley, 2003).

Aber auch unter Therapie mit Opiaten, Benzodiazepinen und Antikonvulsiva zeigt sich eine Verbesserung der RLS-Symptomatik (Cohrs et al., 2008). Ein wichtiger Aspekt in der Behandlung des RLS ist die Eisensubstitution bei nachgewiesenem Eisenmangel (Earley, 2003).

Ergänzende nicht-medikamentöse Behandlungsmethoden sind eine Verbesserung der Schlafhygiene, Massagen, Gymnastik und Dehnungsübungen sowie heißes oder kaltes Duschen.

I.3 Möglicher Zusammenhang zwischen ADHS und RLS

Nach Walters et al. (Walters et al., 2008) gibt es mehrere Grundannahmen, die an einen Zusammenhang zwischen ADHS und RLS denken lassen. Durch die Schmerzen und den Bewegungsdrang entstehen beim RLS Schlafstörungen, die unter Umständen durch die im Schlaf auftretenden periodischen Beinbewegungen, sogenannte PLMS, noch verstärkt werden können. Diese Störungen des Nachtschlafes können zu Unaufmerksamkeit am Tag führen. Obwohl Schlafstörungen bei Erwachsenen vorwiegend zu Tagesmüdigkeit führen, können diese Schlafstörungen bei Kindern Unaufmerksamkeit, Impulsivität und motorische Hyperaktivität erzeugen. Passend zur Theorie der kortikalen Mindererregung bei ADHS sind Kinder mit ADHS tatsächlich schläfriger als gesunde Kinder und nutzen motorische Hyperaktivität als Kompensationsstrategie, um wach und aufmerksam zu bleiben und nicht einzuschlafen. (Weinberg und Harper, 1993; Golan et al., 2004; Lecendreux et al., 2000; Miano et al., 2006). Daher könnten

zumindest bei einigen RLS-Patienten ADHS-Symptome durch die Schlafstörungen induziert werden. Umgekehrt könnten Tagesmüdigkeit und -schläfrigkeit, die aus den Unterbrechungen des Nachtschlafes resultieren, auch die motorische Unruhe des RLS verstärken (Walters et al., 2008).

Eine weitere Hypothese besagt, dass Erscheinungsformen des RLS, die tagsüber auftreten, zu ADHS-Symptomen führen können. Zwar tritt RLS primär nachts auf, kann aber ebenso tagsüber auftreten, wenn die Patienten sitzen oder liegen. Beispielsweise können Kinder, die eine schwere Form des RLS haben, während der Schule nicht lange stillsitzen, weil sie zur Erleichterung ihrer RLS-Symptome aufstehen und herumlaufen müssen (Picchietti et al., 1998). Folglich mag diese Form der Hyperaktivität durch die unangenehmen Beinsensationen zu Unaufmerksamkeit führen.

Weiterhin könnten nach Walters et al. (Walters et al., 2008) sowohl RLS wie auch ADHS unterschiedliche Manifestationen einer gemeinsamen Störung zentralnervöser Regelkreisläufe sein. Menschen mit RLS, aber auch ein Teil von Kindern mit ADHS könnten an einem zentralen dopaminergen Mangel leiden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei Patienten mit ADHS eine dopaminerge Störung im Mittelhirn sowie in frontalen wie präfrontalen Regionen besteht (Solanto, 2002). Trenkwalder und Kollegen konnten auch bei RLS zeigen, dass ein dopaminerges Defizit in der Pathophysiologie eine Rolle spielt. (Trenkwalder et al., 2005).

Walters und Kollegen berichten weiter, dass auch der Eisenmangel zur Pathophysiologie beider Erkrankungen beitragen kann, da bereits erniedrigte Serumferritinspiegel bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kindern ohne ADHS gefunden wurden (Konofal et al., 2004). Und auch bei idiopathischem RLS konnte ein Eisenmangel nachgewiesen werden (Connor et al., 2003; Earley et al., 2000). Die Autoren berichten weiter, dass die Eisenmangel-Hypothese durchaus mit der Hypothese der dopaminergen Dysfunktion zu vereinbaren sei, da Eisen ein Kofaktor des Enzyms Tyrosinhydroxylase ist, welches die Umwandlung der Aminosäure L-Tyrosin in die Aminosäure Levodopa katalysiert. Darüber hinaus soll Eisenmangel einen Einfluss auf die Dichte und Aktivität der Dopaminrezeptoren D1 und D2 bei Tieren haben.

Die Besserung von RLS (aber auch PLMS) durch dopaminerge Substanzen und Eisen führte zu der Annahme, dass RLS (und PLMS) sowohl durch Dopamin- wie auch Eisenmangel charakterisiert sein könnten (Walters et al., 2000; Konofal et al., 2005; Konofal und Cortese, 2005; Konofal et al., 2008; Picchietti, 2007). Außerdem können dopaminerge Substanzen auch ADHS-Symptome verbessern (Walters et al., 2000). Daraus kann gefolgert werden, dass RLS (und PLMS) sowie ADHS ein dopaminerges Defizit zugrunde liegt, oder aber, dass die Unterbrechungen des Nachtschlafes bei RLS (PLMS) zu ADHS-Symptomen führen (Walters et al., 2008). Walters und Kollegen (Walters et al., 2008) führen weiter an, dass sie und andere Forscher eine familiäre Häufung sowohl für ADHS wie auch für RLS gefunden haben. Daher wäre eine Möglichkeit für zukünftige Studien, zu untersuchen, inwieweit RLS und ADHS genetisch zusammenhängen, was ihr gemeinsames Auftreten noch weiter erklären würde.

Obwohl es noch nicht viele Studien über das gemeinsame Auftreten von ADHS und RLS gibt, lassen also einzelne Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen ADHS-Symptomen und RLS vermuten (Walters et al., 2008; Cortese et al., 2005). So zeigten Konofal und Kollegen, dass Kinder, die eine positive Familienanamnese bzgl. RLS hatten, ein besonderes Risiko für schwere ADHS-Symptome aufwiesen (Konofal et al., 2007). Wenn man davon ausgeht, dass es ein gemeinsames Auftreten von RLS und ADHS gibt, müssen höhere Prävalenzen von ADHS, affektiven Störungen wie Depressionen, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen des Cluster B bei Erwachsenen mit RLS gefunden werden im Vergleich zu Erwachsenen ohne RLS.

II. Fragestellung der Arbeit

In dieser Studie soll der Versuch unternommen werden, das komplexe phänotypische Spektrum von ADHS und seine Beziehung zu RLS weiter zu klären. Dazu wurden Eltern von Kindern mit einem ADHS hinsichtlich des Auftretens von ADHS, RLS und psychiatrischen Erkrankungen einschließlich Persönlichkeitsstörungen untersucht. Dabei interessierte nicht nur die Frage, ob

das RLS gehäuft mit ADHS assoziiert ist, sondern auch, ob das RLS in dieser Gruppe von Angehörigen 1. Grades möglicherweise eine Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen anzeigt.

Im Einzelnen wurden folgende Hypothesen geprüft:

1. Die Prävalenz von RLS ist bei Verwandten 1. Grades (Eltern) von Kindern mit ADHS höher als in der Durchschnittsbevölkerung.
2. Bei Eltern von ADHS-Kindern besteht gegenüber der Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Prävalenz für psychiatrische Erkrankungen.
3. Bei Eltern von ADHS-Kindern, die an RLS leiden, und ihren Ursprungsfamilien besteht eine höhere Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen (Depressionen, Angststörungen, Cluster B Persönlichkeitsstörungen) als bei Eltern von ADHS-Kindern, die kein RLS haben.
4. RLS ist ein Prädiktor für bestimmte psychiatrische Erkrankungen bei Eltern von Kindern mit ADHS.

III. Methoden

III.1 Teilnehmer/ Probanden

Über die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck wurden Eltern von 135 Kindern, die definitiv von ADHS betroffen waren, durch die behandelnden Ärzte der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin kontaktiert und um Studienteilnahme gebeten.

Von diesen 135 Kindern beschrieben 57 Kinder in Fragebögen durch Selbst- oder Fremdbeurteilung (durch die Eltern) RLS-Symptome, ein RLS war zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht diagnostiziert. Von diesen erklärten sich 26 Kinder mit mindestens einem Elternteil bereit, an der Studie teilzunehmen (Schmid et al., 2008).

Auf diese Weise konnten 37 Eltern, davon 25 Mütter und 12 Väter, in die Studie eingeschlossen werden.

Alle Teilnehmer wurden über den Ablauf und Inhalt der Studie ausführlich informiert. In einer Einverständniserklärung wurden die Zustimmung zur Testung und die Information über Maßnahmen der Untersucher zur Einhaltung der Datenschutzrichtlinien dokumentiert. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission in der Sitzung vom 12.12.2000 der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt (AZ 00-135).

III.2 Untersuchungsablauf

Nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung der Probanden (sowohl der Index-Kinder durch die Eltern als auch der Eltern selbst) wurde zum Ausschluss einer sekundären Ursache der RLS-Symptome eine Blutentnahme zur Eisenbestimmung sowie eine neurologische Untersuchung durchgeführt. Im Anschluss wurden die Index-Kinder und ihre Eltern durch zwei unabhängige Spezialisten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin bezüglich RLS- und ADHS-Diagnosekriterien untersucht. Generell erfolgte die Untersuchung und Befragung der Elternteile getrennt.

Es ist anzumerken, dass die Untersuchungen der Kinder und deren Ergebnisse wiederum ein eigenständiges Thema bildeten, welches Gegenstand der Inaugural-Dissertation von Alexander Benthien (Benthien, 2010) war.

Die psychiatrische Untersuchung der Eltern wurde von mir eigenständig und unter Supervision durch Dr. med. Steinlechner und Prof. Dr. med. Lencer durchgeführt. Dabei wurde die psychiatrische Untersuchung „verblindet“ durchgeführt, d.h. keiner der psychiatrischen Untersucher war über das Vorliegen der Diagnose bzw. von Symptomen eines RLS bei den Probanden informiert. Zu Beginn der Untersuchung wurden zunächst allgemeine demographische Daten wie Alter, Geschlecht, höchster erreichter Schul- und Berufsabschluss und Kinderzahl erhoben.

Zur Beurteilung von klinischen psychiatrischen Störungen (Achse I nach DSM-IV) und Persönlichkeitsstörungen (Achse II nach DSM-IV) wurde bei den teilnehmenden Eltern der Index-Kinder das Strukturierte Klinische Interview für

DSM-IV (SKID-I und -II) in einer deutschen Fassung (Fydrich et al., 1997; Wittchen et al., 1997) durchgeführt. Die endgültigen psychiatrischen Diagnosen wurden in einer Konsensus-Konferenz unter Beachtung aller verfügbaren klinischen Daten festgelegt.

Für jede Familie wurde der Stammbaum erhoben, der der Erfassung der psychiatrischen Familienanamnese anhand der Family History Research Diagnostic Criteria (FH-RDC) (Endicott et al., 1978) diente. Dabei wurde ein Verwandtschaftsgrad bis zum 4. Grad berücksichtigt. Wir ergänzten diesen um Fragen über mögliche neurologische Symptome bei Familienmitgliedern.

Für diese aufeinanderfolgenden neurologischen, kinder-jugendpsychiatrischen und psychiatrischen Untersuchungen wurde ein Zeitrahmen von 3,5 bis 4 Stunden benötigt.

III.3 Testmaterial

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) ist ein strukturiertes Interviewverfahren zur Diagnostik psychischer Störungen nach DSM-IV (Fydrich et al., 1997; Wittchen et al., 1997). Es setzt klinisch-psychiatrische Erfahrung und die Kenntnis des Klassifikationsmanuals voraus.

Das DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; APA, 2000) ist ein Klassifikationssystem ausschließlich psychischer Störungen, welches erstmals 1952 von der American Psychiatric Association (APA) veröffentlicht wurde. Das DSM-IV ist die heute gültige Version.

Das DSM-IV stellt ein multiaxiales System dar, welches die psychischen Störungen auf fünf Achsen beschreibt. Das psychische Befinden wird auf folgenden Achsen beurteilt:

Achse I: Klinische Störungen und andere relevante Probleme

Achse II: Persönlichkeitsstörungen und geistige Behinderung

Achse III: Medizinische Krankheitsfaktoren

Achse IV: Psychosoziale und umgebungsbedingte Probleme

Achse V: Globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (Global Assessment of Functioning, GAF)

Das SKID liegt in zwei getrennten Teilen, SKID-I und SKID-II, vor.

Das SKID-I dient der Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen wie sie im DSM-IV auf Achse I definiert werden. Außerdem werden Kodierungsmöglichkeiten für die Beurteilung von Achse III (körperliche Störungen) und Achse V (Psychosoziales Funktionsniveau) angeboten. Alle Diagnosen werden im Längs- und Querschnitt sowie mit Zusatzinformationen über Beginn und Verlauf erhoben. Folgende DSM-IV-Diagnosen können im SKID-I auf Achse I beurteilt werden: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, Somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen.

Um den Schweregrad einer möglichen Major Depression zu beurteilen, wurde zusätzlich das Beck Depression Inventar (BDI) angewandt, den jedes Elternteil eigenständig ausfüllte. Der BDI ist ein seit 30 Jahren national und international weit verbreitetes und in vielfältigen klinischen Zusammenhängen erfolgreich eingesetztes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik (Beck et al., 1996; Hautzinger, 1991). Er entstand aufgrund klinischer Beobachtungen depressiver Patienten. Die häufigsten Beschwerden sind in 21 Kriterien komprimiert, z.B. traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Entschlussunfähigkeit, Schlafstörungen, Appetitverlust u.a.. Der BDI erweist sich als ein auch für Verlaufsuntersuchungen geeignetes und von psychiatrischen und anderen Patienten gut akzeptiertes Instrument. Seine Aussage bleibt von Lebensalter, Geschlecht und nosologisch-diagnostischer Eingruppierung des Patienten weitgehend unberührt.

Da das ADHS nicht über das SKID I erfasst werden kann, wurden hierfür bei den Eltern die Wender-Utah-Rating-Scale in einer deutschen Kurzform (WURS-K; Retz-Junginger et al., 2002) und die ADHS-Selbstbeurteilungsskala SB-ADHS (Rösler et al., 2004) benutzt.

Bei der Wender-Utah-Rating-Scale (WURS) handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen, bei dem anhand von 61 Kriterien retrospektiv eine Selbstbewertung des kindlichen Verhaltens im Alter von acht bis zehn Jahren im Alltag und in der Schule erfolgt. Der Fragebogen dient der Erfassung von Krankheitssymptomen bzgl. einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in der Kindheit. Der Ausprägungsgrad der gefragten Eigenschaft wie z.B. „Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Konzentrationsprobleme bzw. war leicht ablenkbar“, wird von den Probanden auf einer 5-Punkte-Skala von 0 (= nicht oder ganz gering) bis 4 (= stark ausgeprägt) in Selbsteinschätzung bewertet. Die deutsche Kurzform des Fragebogens (WURS-K) umfasst insgesamt 25 Kriterien, wobei ab einer Summe von 30 Punkten die Diagnose eines erwachsenen ADHS anzunehmen ist (Retz-Junginger et al., 2002).

Die ADHS Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) ist ein Instrument zur Diagnostik des adulten ADHS auf standardisierter Fragebogenebene. Der Fragebogen beinhaltet 18 diagnostische Kriterien/Merkmale von DSM-IV bzw. der ICD-10-Forschungsversion, deren Ausprägungsgrad in Selbstbeurteilung im Skalenbereich 0 (= trifft nicht zu) bis 3 (= schwer ausgeprägt/kommt nahezu immer vor) angegeben wird. Wenn der Ausprägungsgrad > 0 ist, wird das Merkmal als positiv gewertet.

Nach DSM-IV müssen von den Merkmalen 1-9 und den Merkmalen 10-18 je sechs positiv sein, damit die Diagnose des ADHS naheliegt. Nach ICD-10 müssen von den Merkmalen 1-9 sechs, von den Merkmalen 10-14 drei und von den Merkmalen 15-18 eins positiv sein, damit die Diagnose des ADHS anzunehmen ist (Schneider, 2008). In dieser Studie wurde die Diagnose eines ADHS gestellt, wenn die Kriterien sowohl nach DSM-IV als auch nach ICD-10 erfüllt waren.

Das SKID-II ist ein Verfahren zur Diagnostik der zehn auf Achse II sowie der zwei im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen.

Unter einer Persönlichkeitsstörung versteht man bestimmte Verhaltenweisen, Denkmuster, affektive Reaktionen und bestimmte Eigenschaften, die so ausgeprägt sind, dass die betreffende Person nicht fähig ist, angemessen auf wechselnde Situationen und Umgebungsbedingungen zu reagieren, d.h. die Person zeigt starre Verhaltens- und Denkmuster, was zu erheblichem Leiden seitens der Person, aber auch ihrer Umgebung führt. Zudem muss nachgewiesen sein, dass die Abweichung im späten Kindesalter oder in der Adoleszenz begonnen hat. Die Diagnose einer Persönlichkeitsstörung darf nur gestellt werden, wenn diese von der Norm abweichenden Verhaltens- und Denkmuster nicht auf somatische Erkrankungen oder andere psychische Ursachen zurückzuführen sind (Frauenknecht und Lieb, 2004).

Das SKID-II ist ein zweistufiges Verfahren bestehend aus erstens einem von den Probanden auszufüllenden Fragebogen, der die Kriterien des DSM-IV abfragt und der als Screening für die Merkmale der zwölf erfassten Persönlichkeitsstörungen dient. Im nachfolgenden Interview werden diejenigen Fragen von dem Interviewer genauer erörtert, die der Proband zuvor im Fragebogen mit «ja» beantwortet hat. Durch dieses zweistufige Verfahren wird eine vergleichsweise geringe Durchführungszeit für das Interview erreicht (<http://www.testzentrale.de>). Folgende DSM-IV-Diagnosen können im SKID-II auf Achse II beurteilt werden:

Selbstunsichere Persönlichkeitsstörung (PS), Dependente PS, Zwanghafte PS; Negativistische PS, Depressive PS, Paranoide PS, Schizotypische PS, Schizoide PS, Histrionische PS, Narzistische PS, Borderline PS und Antisoziale PS.

Die Persönlichkeitsstörungen können nach DSM-IV in drei unterschiedliche Cluster eingeteilt werden. Cluster A umfasst hierbei paranoide, schizoide und schizotype Persönlichkeitsstörungen, Cluster B antisoziale, Borderline, histrionische und narzistische Persönlichkeitsstörungen und in Cluster C werden ängstlich-vermeidende, dependente, depressive und zwanghafte Persönlichkeitsstörungen zusammengefasst.

Die Family History Research Diagnostic Criteria (FH-RDC) wurden zur Sammlung von Informationen über die Familiengeschichte in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen entwickelt (Andreasen et al., 1977). Auf Basis eines Fragebogens werden Kriterien für 12 Diagnosen über Verwandte abgefragt. Zu beachten ist, dass zwar durch die systematische Abfragung von diagnostischen Kriterien eine gute Sensitivität zu erreichen ist, aber, wie Mendlewicz und Kollegen zeigen konnten, weiterhin das Hauptproblem der „Dunkelziffer in der Familiengeschichte“ bestehen bleibt (Mendlewicz et al., 1975). So ist von einer höheren Anzahl an psychiatrischen Erkrankungen bei Verwandten 1. Grades auszugehen, da nur eine Person über die Verwandten aussagt, und keine weiteren Fremdanamnesen und somit Informationen über weitere Verwandten vorliegen.

III.4 Datenauswertung und Datenreduktion

Die statistische Analyse der gewonnenen Daten erfolgte mit dem Statistik-Computerprogramm SPSS (Statistic Package for Social Sciences) für Windows Version 17.0.

Demographische Daten und Häufigkeitsraten zwischen individuellen Gruppen wurden mit ungepaarten t-Tests und Chi-Quadrat-Tests verglichen. Mit dem t-Test wird überprüft, ob sich die Mittelwerte zweier Stichproben signifikant unterscheiden. Mit dem Chi-Quadrat Test wird untersucht, wie die Verteilungseigenschaften der erhobenen Daten ausfallen und ob sich die untersuchten Gruppen hinsichtlich dieser Verteilungen unterscheiden.

Außerdem wurden Odds Ratios, d.h. Quotenverhältnisse bestimmt. Die Odds Ratio ist eine statistische Maßzahl, die etwas über die Stärke des Zusammenhangs zweier Merkmale aussagt. Auf diese Weise lässt sich der Einfluss von RLS als Prädiktor für das Auftreten psychiatrischer Erkrankungen ermitteln. Die Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen wurden mit Hilfe von schrittweisen logistischen Regressionsanalysen ermittelt, in denen die Variablen RLS, Geschlecht und Alter als unabhängige Variablen und die psychiatrische Erkrankung als abhängige Variable eingesetzt wurden.

IV. Ergebnisse

IV.1 Allgemeine und neurologische Daten

In dieser Studie wurden 37 Elternteile von 26 Kindern mit ADHS untersucht. Unsere Stichprobe schloss 25 Mütter und 12 Väter ein, womit der Anteil der Mütter höher war als der Anteil der Väter. Das mittlere Alter der Mütter betrug 43,4 Jahre und das der Väter 46,67 Jahre. Die Ausbildungsjahre betragen im Mittel bei den Müttern 13,84 Jahre und bei den Vätern 14,25 Jahre. Mütter und Väter unterschieden sich weder im Hinblick auf das Alter noch in Bezug auf die Ausbildungsjahre, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Vergleich der Eltern von Kindern mit ADHS

	Mütter	Väter	P
Anzahl	25 (67,6%)	12 (32,4%)	<0,001
Alter in Jahren	43,4 (SD 5,1)	46,7 (SD 5,2)	NS
Ausbildungsjahre	13,8 (SD 2,7)	14,3 (SD 2,9)	NS
RLS	8 (32%)	12 (25%)	NS
Ersterkrankung in Jahren	22 (SD 13,02)	17 (SD 3,61)	NS

SD: Standardabweichung; NS: nicht signifikant

Bei elf, das entspricht 30%, dieser Elternteile wurden Anzeichen für ein RLS gefunden, wobei bei keinem der Elternteile zuvor ein RLS diagnostiziert worden war. Dabei handelte es sich um acht von 25 Müttern (32%) und drei von zwölf Vätern (25%). Zwischen Müttern und Vätern gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz von RLS. Die RLS-Symptome waren bei den Müttern im Mittel in einem Alter von 22 Jahren und bei den Vätern im Mittel im Alter von 17 Jahren zum ersten Mal aufgetreten, ohne dass sich die Eltern bezüglich des Ersterkrankungsalters statistisch gesehen unterschieden.

Da keiner der Elternteile Medikamente wie z.B. Dopaminantagonisten erhielt, ist ein sekundäres RLS auszuschließen.

Insgesamt wurde bei neun von 26 ADHS-Kindern, also bei 35% der Kinder, die Diagnose eines RLS gestellt. Damit hatten 24,3% der Eltern ein Index-Kind, bei

dem die neurologische Untersuchung Hinweise auf das Vorliegen eines RLS zeigte.

IV.2 Prävalenz von Psychiatrischen Erkrankungen in der gesamten Elternstichprobe

IV.2.1 Achse I-Störungen

Bei insgesamt 29 von 37 Elternteilen, die sich in 19 von 25 Müttern (76%) und zehn von zwölf Vätern (83,3%) aufgliedern, wurden eine oder mehrere psychiatrische Erkrankungen einschließlich eines ADHS diagnostiziert.

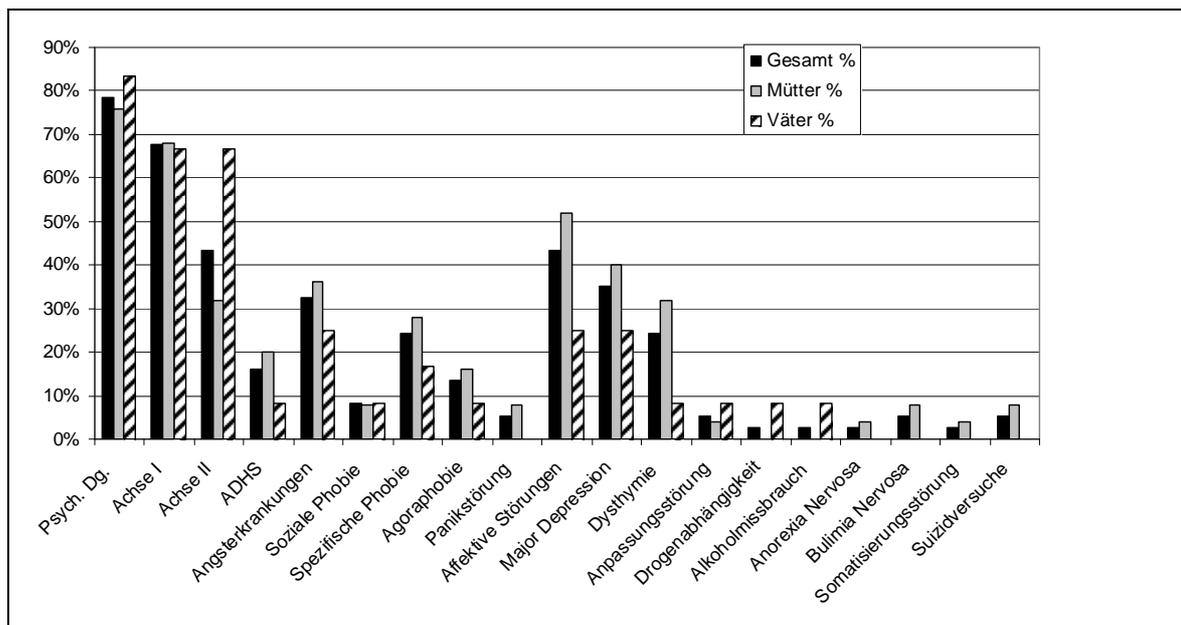
17 von 25 Müttern und acht von zwölf Vätern, also insgesamt 25 Elternteile zeigten Achse I-Störungen. Bei Müttern (68%) und Vätern (66,7%) fand sich eine ungefähr gleich hohe Erkrankungsrate an Achse I-Störungen.

Detaillierte Analysen zeigten, dass von den 25 Elternteilen mit Achse I-Störungen 16 an einer depressiven Störung erkrankt waren. Dies schloss 13 Elternteile mit einer Major Depression und neun Elternteile mit einer Dysthymie ein, wobei bei sechs Elternteilen sowohl eine Major Depression als auch eine Dysthymie im Sinne einer „Double Depression“ vorlag. Lediglich bei acht der 25 betroffenen Elternteile lag die Erstmanifestation der depressiven Störung nach der Geburt der Kinder, weitere acht Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt der Kinder bereits an Depressionen erkrankt, so dass in diesen Fällen die ADHS-Erkrankung des Index-Kindes nicht als Ursache oder Auslöser für die depressive Erkrankung der Eltern anzusehen ist.

Die zweithäufigsten Achse I-Erkrankungen waren Angststörungen. Bei neun von 25 Müttern (36%) und drei von zwölf Vätern (25%), also insgesamt zwölf von 37 Elternteilen (32,4%) lagen eine oder mehrere Angststörungen vor, wobei am häufigsten eine spezifische Phobie bei neun Elternteilen (24,3%) auftrat, gefolgt von einer Agoraphobie bei fünf Elternteilen (13,5%), eine soziale Phobie bei drei Elternteilen (8,1%) und eine Panikstörung bei zwei Elternteilen (5,4%). ADHS

wurde insgesamt bei sechs Elternteilen (16,2%), fünf Müttern (20%) und einem Vater (8,3%), diagnostiziert. (Abbildung 2)

Abbildung 2: Prävalenzen psychiatrischer Erkrankungen* bei 37 Müttern (N=25) und Vätern (N=12) von Kindern mit ADHS



Psych. Dg. = psychiatrische Diagnosen insgesamt (Achse I- und Achse II-Störungen), weitere Erläuterungen im Text

Es ist anzumerken, dass bei keinem der Elternteile die Diagnosen einer Manie, Hypomanie, Bipolare Störungen I und II, einer generalisierte Angststörung, Zwangsstörungen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit oder eine posttraumatische Belastungsstörung vorlagen.

IV.2.2 Achse II-Störungen

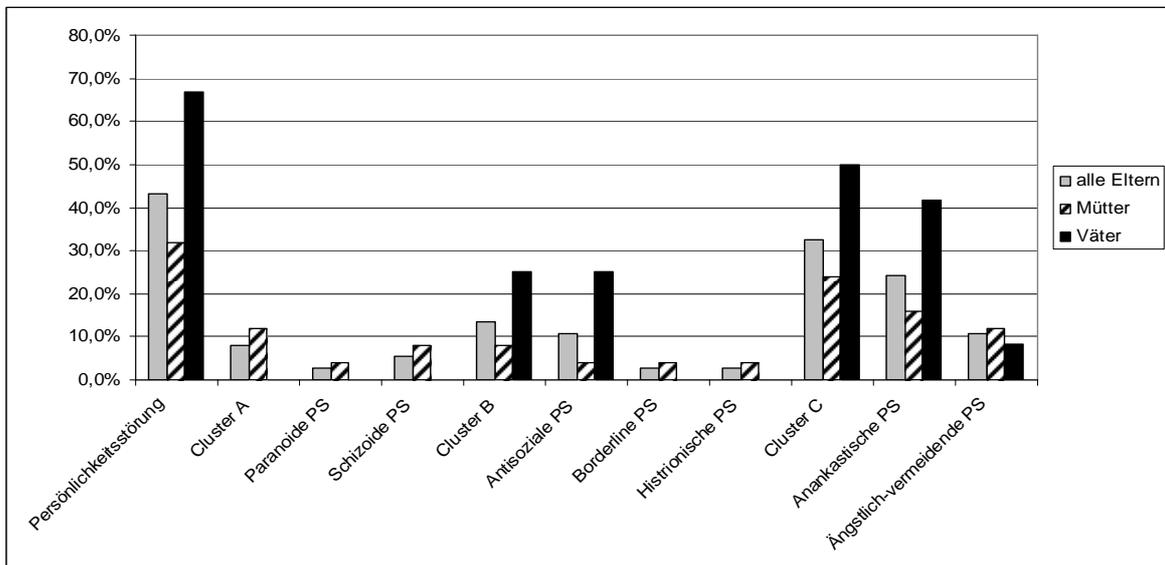
Bei acht von 25 Müttern und acht von zwölf Vätern wurde eine Persönlichkeitsstörung diagnostiziert. Mit 66,7% zeigten die Väter eine signifikant höhere Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen (PS) als die Mütter ($\chi^2_{(1)} = 3,97$, $p < 0,05$).

Eine Komorbidität von Achse I- und Achse II-Störungen lag bei sechs von 25 Müttern (24%) und bei sechs der zwölf Vätern (50%), also bei insgesamt zwölf Elternteilen vor.

Die genauere Analyse der Achse II-Störungen ergab, dass die häufigsten Achse II-Störungen Cluster C Persönlichkeitsstörungen (dependente PS, zwanghafte PS; negativistische PS, depressive PS) waren, gefolgt von Cluster B Persönlichkeitsstörungen (histrionische PS, narzistische PS, Borderline PS und antisoziale PS). Die Prävalenz der Persönlichkeitsstörungen des Clusters C gliederte sich in sieben von 25 Müttern (28%) und sechs von zwölf Vätern (50%) auf, die der Cluster B Persönlichkeitsstörungen in zwei von 25 Müttern (8,0%) und drei von zwölf Vätern (25%). Die häufigste PS war die zwanghafte (auch anankastische PS), die bei vier von 25 Müttern (16%) und fünf von zwölf Vätern (41,7%) diagnostiziert wurde. Eine antisoziale Persönlichkeitsstörung wurde bei einer Mutter (4%) und drei Vätern (25%) beobachtet.

Schizotype, narzistische und dependente Persönlichkeitsstörungen wurden nicht diagnostiziert (Abbildung 3).

Abbildung 3: Relative Häufigkeiten von Persönlichkeitsstörungen* bei 37 Müttern (N=25) und Vätern (N=12) von Kindern mit ADHS



IV.3 Vergleich der Prävalenzen psychiatrischer Erkrankungen bei Eltern mit und ohne RLS

Beim Vergleich der elf Elternteile mit RLS und der 26 Elternteile ohne RLS zeigte sich, dass die Prävalenz sowohl für Achse I- als auch Achse II-Störungen bei den Elternteilen mit RLS deutlich höher war. So wurden bei allen Elternteilen mit RLS Achse I-Störungen (100%) und bei fünf von elf Elternteilen (45,5%) Achse II-Störungen gefunden. Demgegenüber stand, dass bei Eltern ohne RLS bei 14 von 26 (53,8%) eine Achse I- und bei zehn von 26 (38,5%) eine Achse II-Störung (s. Tabellen 2 und 3) diagnostiziert wurde.

Tabelle 2: Vergleich der Prävalenzraten von Achse I-Störungen bei Eltern mit und ohne RLS

	Eltern mit RLS N=11, [N (%)]	Eltern ohne RLS N=26, [N (%)]	Vergleich von Eltern mit und ohne RLS [p]	χ^2 (df=1)	Odds Ratio**	Konfidenzintervall**
Psychiatrische Diagnose	11 (100)	18 (69,2)	0,038	4,32		
Achse I	11 (100)	14 (53,8)	0,006	7,51		
Achse II	5 (45,5)	10 (38,5)	NS	0,16	1,6	0,4-6,9
ADHS	5 (45,5)	1 (3,8)	0,002	9,85	21,9	1,99-241,4
Angst-erkrankungen*	7 (63,6)	5 (19,2)	0,008	6,96	8,5	1,6-45,5
Soziale Phobie	2 (18,2)	1(3,8)	NS	2,13	6,7	0,4-103,5
Spezifische Phobie	5 (45,5)	4 (15,4)	NS	3,79	4,8	0,9-25,2
Agoraphobie	4 (36,4)	1(3,8)	0,008	6,99	20,4	1,3-324,2
Panikstörung	2 (18,2)	0	0,025	5,00		
Affektive Störungen*	6 (54,5)	10 (38,5)	NS	0,82	1,9	0,4-8,6
Major Depression	5 (45,5)	8 (30,8)	NS	0,73	1,9	0,4-8,6
Dysthymie	4 (36,4)	5 (19,2)	NS	1,23	2,5	0,5-12,7
Anpassungsstörung	1 (9,1)	1 (3,8)	NS	0,42	0,4	0,0-7,9
Alkoholmissbrauch	1 (9,1)	0	NS	2,43		
Drogenabhängigkeit	1 (9,1)	0	NS	2,43		
Anorexia Nervosa	0	1 (3,8)	NS	0,44		
Bulimia Nervosa	2 (18,2)	0	0,025	5,00		
Somatisierungsstörung	0	1 (3,8)	NS	0,44		
Suizidversuche	1 (9,1)	1 (3,8)	NS	0,42	0,4	0,0-7,9

df Freiheitsgrad; NS nicht signifikant; *einige Eltern haben mehr als eine Angst- bzw. Affektive Störung

**keine Berechnung der Odds Ratio und des Konfidenzintervalls möglich, wenn die Prävalenzen 0% oder 100% betragen..

Signifikante Unterschiede zwischen den Elternguppen mit und ohne RLS gab es hinsichtlich von Achse I-Störungen ($\chi^2_{(1)}= 7,51$; $p=0,006$) vor allem für Angststörungen ($\chi^2_{(1)}= 6,96$; $p=0,008$), hier insbesondere für die Agoraphobie ($\chi^2_{(1)}= 6,99$; $p=0,008$) und die Panikstörung ($\chi^2_{(1)}= 5,00$; $p=0,025$) sowie beim ADHS ($\chi^2_{(1)}= 9,85$; $p=0,002$). Auch Bulimia Nervosa kam signifikant häufiger ($\chi^2_{(1)}= 5,00$, $p=0,025$) bei den Elternteilen mit RLS vor. Da insgesamt jedoch nur zwei der

Eltern von Essstörungen betroffen waren, wird im Weiteren hierauf nicht gesondert eingegangen.

Tabelle 3: Vergleich der Prävalenzraten von Achse II-Störungen bei Eltern mit und ohne RLS

Persönlichkeitsstörung (PS)	Eltern mit RLS N=11, [N (%)]	Eltern ohne RLS N=26, [N (%)]	Vergleich von Eltern mit und ohne RLS [p]	χ^2 (df=1)	Odds Ratio**	Konfidenzintervall**
Gesamt	5 (45,5)	10 (38,5)	NS	0,16	1,6	0,4-6,9
Cluster A	1 (9,1)	2 (7,7)	NS	0,20	0,9	0,1-12,7
Paranoide PS	0,0	1 (3,8)	NS	0,44		
Schizoide PS	1 (9,1)	1 (3,8)	NS	0,42	3	0,1-80,7
Cluster B	4 (36,4)	1 (3,8)	0,008	6,99	59,3	1,2-2719,4
Antisoziale PS	3 (27,3)	0,0	0,005	7,72		
Borderline PS	1 (9,1)	0,0	NS	2,43		
Histrionische PS	0,0	1 (3,8)	NS	0,44		
Cluster C	4 (36,4)	9 (34,6)	NS	0,01	1,3	0,3-6,1
Zwanghafte PS	3 (27,3)	6 (23,1)	NS	0,07	1,5	0,3-8,20,3
Ängstlich-vermeidende PS	1 (9,1)	3 (11,5)	NS	0,05	0,9	0,1-11,4

df: Freiheitsgrad; NS: nicht signifikant

**keine Berechnung der Odds Ratio und des Konfidenzintervalls möglich, wenn die Prävalenzen 0% oder 100% betragen.

IV.4 Vorhersage psychiatrischer Erkrankungen durch RLS

Die Diagnose eines RLS erhöhte signifikant die Odds Ratio für die Gesamtzahl aller Angststörungen (soziale Phobien, spezifische Phobien, Agoraphobien und Panikstörungen) auf 8,5. Das bedeutet, dass Eltern mit RLS eine 8,5 erhöhte Chance gegenüber Eltern ohne RLS hatten, an einer Angststörung zu erkranken.

Hervorzuheben ist dabei die Odds Ratio für Agoraphobie von 20,4, wobei das Konfidenzintervall bei der kleinen Stichprobe mit 1,3-324,2 recht groß ist. Darüber hinaus erhöhte das Auftreten von RLS die Odds Ratio für ADHS auf 21,9.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Diagnose RLS ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von ADHS ($\text{Wald}_{(1)} = 6,56$; $p < 0,05$) einer Agoraphobie ($\text{Wald}_{(1)} = 4,94$; $p < 0,05$) und einer Angststörung ($\text{Wald}_{(1)} = 6,21$; $p < 0,05$) bei Eltern von Kindern mit ADHS ist. Interessanterweise bestand bei allen Müttern mit ADHS eine Komorbidität mit RLS, während bei dem einzigen Vater, bei dem ein ADHS diagnostiziert wurde, kein RLS vorlag (s. Tabelle 2).

In Bezug auf Persönlichkeitsstörungen erhöhte das Vorliegen von RLS die Chance einer Cluster B Persönlichkeitsstörung auf 59,3. Somit kann die Diagnose RLS als signifikanter Prädiktor für Cluster B Persönlichkeitsstörungen ($\text{Wald}_{(1)} = 4,94$; $p < 0,05$) angesehen werden.

Im Gegensatz dazu hatten die Variablen „Alter“ und „Geschlecht“ keinen statistisch signifikanten Vorhersagewert für das Vorkommen von Achse I- oder Achse II-Störungen.

IV.5 Familiäre Häufung

Im Rahmen dieser Studie konnte eine psychiatrische Fremdanamnese zu insgesamt 487 Verwandten der 37 Elternteile erhoben werden, wobei hier auch die Informationen zu den 26 Index-Kinder mit ADHS einfließen. In der Gruppe der Verwandten 1. Grades wurden bei Eltern und Geschwistern der ADHS-Eltern (also den Großeltern, Tanten und Onkeln der Index-Kinder) am häufigsten Depressionen und Alkoholerkrankungen genannt. Bemerkenswert ist auch die hohe Rate an vollendeten Suiziden (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Häufigkeit psychiatrischer Störungen in Familien von Eltern von Kindern mit ADHS

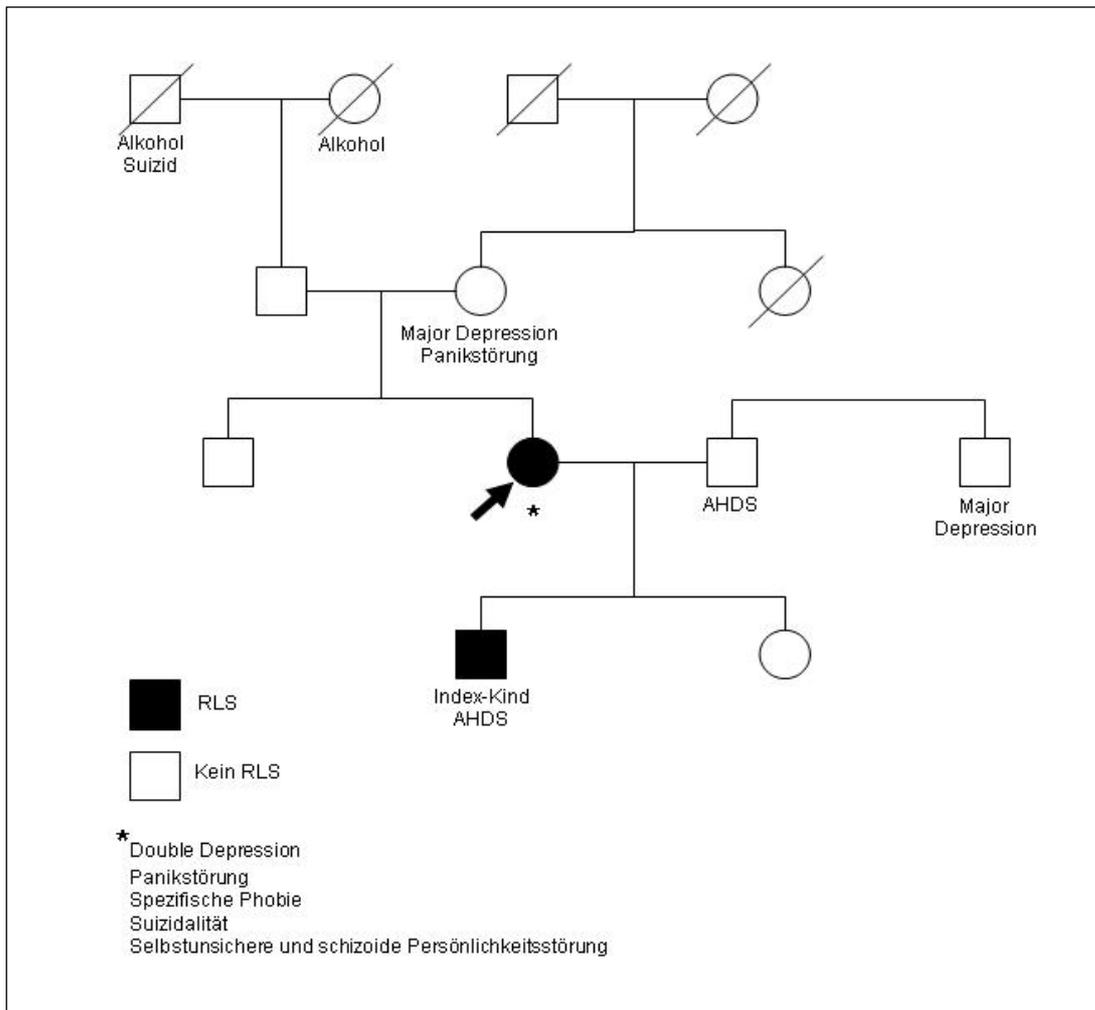
	Eltern von ADHS-Eltern N=74, [N (%)]	Geschwister von ADHS-Eltern N=58, [N (%)]	Alle Kinder von ADHS-Eltern N=61, [N (%)]	Kinder ohne Index-Kinder N=35, [N (%)]	Weitere Verwandte N=294, [N (%)]
Depressionen	10 (13,5)	5 (8,6)	0	0	9 (3,1)
Vollendeter Suizid	1 (1,35)	2 (3,4)	0	0	4 (1,4)
Suizidalität	1 (1,35)	0	0	0	0
Bipolare Störungen	1 (1,35)	0	0	0	0
Schizophrenien	2 (2,7)	0	0	0	0
Alkoholismus	8 (10,8)	2 (3,4)	0	0	13 (4,4)
ADHS	0	1 (1,7)	36 (59,0)	10 (28,6)	3 (1,0)
Gesamt	23 (31,1)	10 (17,2)	36 (59,0)	10 (28,6)	29 (9,7)

Die Gruppe der Kinder der untersuchten Eltern unter Ausschluss der Index-Kinder umfasste 35 Geschwister der Index-Kinder. In dieser Gruppe war ADHS die einzige beobachtete psychiatrische Diagnose, die eine hohe Prävalenz von 28,6% hatte.

Bei zwei Elternteilen mit und drei Elternteilen ohne RLS gab es Hinweise auf eine positive Familienanamnese für RLS.

In einigen Familien gab es zudem Hinweise auf ein gemeinsames Vorkommen von ADHS, psychiatrischen Erkrankungen und RLS, wofür beispielhaft der Stammbaum einer der betroffenen Familien abgebildet ist. (Abbildung 4)

Abbildung 4: Beispiel des Stammbaumes einer Mutter (mit Pfeil markiert) aus der vorliegenden Studienstichprobe



Bei neun der elf Elternteile mit RLS wurde auch beim Index-Kind die Diagnose RLS gestellt. Außerdem waren bei den Elternteilen mit RLS Familienangehörige – die Index-Kinder außer Acht lassend – signifikant häufiger von einer psychiatrischen Erkrankung betroffen als bei den Elternteilen ohne RLS. (Eltern mit RLS 11/11 (100%) vs. Eltern ohne RLS 18/26 (69,2%); $\chi^2_{(1)} = 4,32$; $p < 0,05$). Auch der Anteil von Verwandten mit Alkoholerkrankungen war größer in Familien mit RLS im Vergleich zu Familien ohne RLS ($t_{(35)} = 2,49$; $p < 0,05$).

V. Diskussion

In dieser Studie wurden die Häufigkeiten von RLS und psychiatrischen Erkrankungen bei Eltern von Kindern, die an ADHS leiden, untersucht. ADHS ist mit 5% eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Döpfner et al., 2008) und hat mit 3.4% eine hohe Persistenz in das Erwachsenenalter (Fayyad et al., 2007). Bei den Erkrankungen RLS und ADHS gibt es eine gewisse Symptomüberlappung wie beispielsweise Schlafstörungen, Unaufmerksamkeit, Konzentrationsstörungen und Bewegungsdrang. Bei beiden Erkrankungen besteht darüber hinaus eine genetische Komponente und beide Erkrankungen gehen mit einer erhöhten Komorbidität psychiatrischer Erkrankungen einher.

Daher ist es von wissenschaftlichem Interesse zu untersuchen, ob die Diagnosestellung eines RLS in Familien mit bekanntem ADHS eine erhöhte Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen vorhersagen kann. Die Ergebnisse dieser Studie könnten Grundlage für eine frühzeitige gezielte Untersuchung der Eltern von Kindern mit ADHS auf psychiatrische Erkrankungen sein. Somit bestünde die Möglichkeit, eine entsprechende psychoedukative, verhaltenstherapeutische und gegebenenfalls auch medikamentöse Therapie einzuleiten, welche den gegenseitigen Umgang von Eltern und Kindern mit ADHS erheblich erleichtern und so auf beiden Seiten zur Verbesserung des Familienlebens führen könnte. Dies gilt auch für die frühzeitige Erkennung eines ADHS bei Erwachsenen: Mit der neuen Zulassungserweiterung von methylphenidathaltigen Medikamenten für Erwachsene mit ADHS kann nun auch den Eltern eines mit ADHS diagnostizierten Kindes medikamentös gut geholfen werden. Es besteht die Hoffnung, dass es weniger Schwierigkeiten in der Erziehung und Umgang mit den eigenen Kindern mit ADHS gibt. Zum Beispiel ist davon auszugehen, dass es einem Erziehungsberechtigten mit ADHS schwer fällt, dem ebenso an ADHS erkrankten Kind klare Grenzen zu setzen, Regeln einzuhalten oder einen klar strukturierten Tagesablauf zu bieten, was für ADHS-Kinder besonders wichtig ist. Eine frühzeitige Diagnose von ADHS bei den Eltern mag daher besonders wichtig sein.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich erstmals mit der Frage, ob RLS für das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen in Familien mit ADHS einen Vorhersagewert hat. Damit stellen die Ergebnisse dieser Studie wichtige, neue Einsichten in die komplexen Wechselbeziehungen zwischen ADHS, psychiatrischen Störungen und RLS dar.

Die Ergebnisse unterstützen unsere erste Hypothese, dass die Prävalenz von RLS bei Verwandten 1. Grades von ADHS-Kindern (Eltern) höher als in der Allgemeinbevölkerung ist. RLS wurde bei einem Drittel (30%) der untersuchten Eltern diagnostiziert, wohingegen die Häufigkeit von RLS in der Allgemeinbevölkerung nur bei 2-15% liegt (Bjorvatn et al., 2005; Allen et al., 2010). Dieser Befund unterstützt die Annahme, dass ADHS und RLS miteinander in Beziehung stehen (Cortese et al., 2005; Konofal et al., 2007).

Die Ergebnisse unterstützen auch die zweite Hypothese, dass bei Eltern von Kindern mit ADHS eine erhöhte Prävalenz an psychiatrischen Erkrankungen besteht. Hohe Prävalenzen psychiatrischer Erkrankungen einschließlich ADHS, Depressionen und Angststörungen wurden bereits zuvor bei Eltern und in Familien von ADHS-Kindern beschrieben (Morrison und Stewart, 1971; Comings, 1994; Thapar et al., 1999; Faraone et al., 2005; Ghanizadeh et al., 2008).

Diese Studien konnten zeigen, dass die Familie und die familiäre Umgebung ein wichtiger Aspekt in der Ausprägung, der Komorbidität, schulischen Leistungsfähigkeit und sozialen Schwierigkeiten bei Kindern mit ADHS spielt (Johnston und Mash, 2001). Ein höherer Schweregrad und erhöhte Komorbidität zeigte sich insbesondere, wenn in der Familie vermehrt Konflikte bestanden, der familiäre Zusammenhalt niedrig war, die Familie einen niedrigen sozioökonomischen Status hatte, die Kernfamilie nicht intakt war, die Eltern autoritär-bestrafend waren oder bei den Eltern psychiatrische Erkrankungen bestanden (Byrne et al., 1998; Biederman et al., 1995, 2002; Burt et al., 2001, 2003; DuPaul et al., 2001; Scahill et al., 1999).

Daher liegt es nahe, die gefundenen Zusammenhänge nicht nur genetischen Ursachen zuzuschreiben, sondern auch anzunehmen, dass sich kindliches ADHS

und elterliche psychiatrische Erkrankungen gegenseitig beeinflussen. Leidet die Mutter beispielsweise an einer depressiven Störung, mag ein Kind mit „Hilfe“ des ADHS um die Aufmerksamkeit der Mutter werben. Umgekehrt ist ebenfalls denkbar, dass Eltern mit einer depressiven Symptomatik auf die ADHS-Erkrankung ihres Kindes reagieren. Ebenso mag es sich mit elterlichen Persönlichkeitsstörungen, insbesondere der antisozialen Persönlichkeitsstörung verhalten. Des Weiteren bleibt anzumerken, dass Familien, in denen schwere psychiatrische Erkrankungen vorkommen, diese negative sozioökonomische Folgen haben, was ebenfalls mit einem erhöhten Schweregrad des kindlichen ADHS einhergehen kann.

Auch die dritte Hypothese, dass bei Eltern von Kindern mit ADHS, die an RLS leiden, eine höhere Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen beobachtet wurde als bei Eltern, die kein RLS haben, wird durch die Ergebnisse unterstützt. So konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass signifikant häufiger Angststörungen, insbesondere die Agoraphobie und die Panikstörung, sowie ein ADHS bei den Eltern mit RLS auftraten

Darüber hinaus unterstützen die Ergebnisse der Regressionsanalyse die vierte Hypothese, wonach ein RLS die Vulnerabilität für bestimmte psychiatrische Erkrankungen bei den Eltern vorhersagen kann. Dazu gehören ADHS, Angststörungen – und hier besonders die Agoraphobie – und Cluster B-Persönlichkeitsstörungen (antisoziale, histrionische und Borderline-Persönlichkeitsstörungen).

V.1 Vorhersage von psychiatrischen Erkrankungen durch RLS

Eltern mit RLS haben eine 22 Mal erhöhte Chance auch an ADHS zu leiden und eine acht Mal höhere Chance für Angststörungen als Eltern ohne RLS. Hierbei zeigte diese Studie, dass die Quote für eine Agoraphobie 20-fach erhöht ist gegenüber Eltern ohne RLS. Auch wenn die Stichprobe dieser Studie sehr klein ist und die absolute Anzahl von Persönlichkeitsstörungen bei Eltern mit RLS mit einer

Zahl von fünf gering ist, erhöht die Diagnose eines RLS das Vorkommen einer Cluster B Persönlichkeitsstörung deutlich (59-fach). Auch diese Ergebnisse scheinen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen ADHS, Angststörungen und Cluster B Persönlichkeitsstörungen auf der einen Seite und RLS auf der anderen Seite zu geben.

Walters und Kollegen (2008) haben in einer Übersichtsarbeit den möglichen Zusammenhang von ADHS und RLS beschrieben. Beispielsweise wurde argumentiert, dass Schlafstörungen bei RLS zu einer verstärkten Unaufmerksamkeit am Tage führen und damit eine sekundäre Aufmerksamkeitsstörung induzieren können, es sich also um ein sekundäres ADHS handeln könnte (Wagner et al., 2004; Walters et al., 2008). Andersherum könnten vermehrte Beinbewegungen, die durch ein primäres ADHS hervorgerufene Hyperaktivität und Impulsivität verdecken (Cortese et al., 2005; Walters et al., 2008). Nichtsdestotrotz steht der Beweis eines Zusammenhangs zwischen den beiden Erkrankungen noch aus, so dass auch das schlichte gemeinsame Auftreten der beiden einzelnen Erkrankungen möglich erscheint. Auch für affektive- und Angststörungen wird beschrieben, dass diese aus der unzureichenden Anpassung an RLS-Symptome resultieren könnten (Winkelmann et al., 2005), sowie es bei Patienten mit anderen Schlafstörungen beschrieben ist (Mosko et al., 1989), da die Symptome eines RLS den psychiatrischen Symptomen vorangingen.

Diese Argumente scheinen für die in der vorliegenden Studie beobachtete Häufung von RLS und psychiatrische Erkrankungen nicht zuzutreffen. Die meisten der von uns untersuchten Eltern waren sich ihrer psychiatrischen Symptomatik bewusst, einige erhielten auch eine entsprechende Behandlung. Die RLS Symptome waren von den betreffenden Eltern jedoch bisher subjektiv nicht wahrgenommen worden, so dass das RLS erst im Rahmen dieser Studie diagnostiziert wurde, d.h. es ist davon auszugehen, dass die Manifestation des RLS nach der Erstmanifestation der psychiatrischen Symptome erfolgte. Kein Elternteil erhielt Medikamente, z.B. Dopaminantagonisten, die ein sekundäres RLS hätten provozieren können. Wir gehen daher bei den von uns untersuchten

Eltern nicht davon aus, dass das RLS als Ursache der psychiatrischen Erkrankung anzusehen ist.

V.2 Gemeinsame Erkrankungsmechanismen von ADHS, RLS und psychiatrischen Erkrankungen

Bildgebende Studien legen nahe, dass neben Störungen mehrerer Neurotransmittersysteme (Renner et al., 2008) auch Dysbalancen der dopaminergen Transmission einen möglichen gemeinsamen Faktor der Pathogenese von sowohl RLS wie auch ADHS darstellen könnten (Maheswaran und Kushida, 2006). Unterstützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, dass beide Erkrankungen gut auf dopaminerge Substanzen ansprechen. Dopamin-Präkursoren wie Levodopa und Dopamin-Rezeptor-Agonisten reduzieren RLS-Symptome (Earley, 2003), während retardiertes Methylphenidat als ein wichtiges Medikament in der Behandlung von ADHS (Rösler et al., 2009) ein indirekter präsynaptischer Dopamintransport-Inhibitor ist (Engert und Pruessner, 2008). Darüber hinaus unterstützen einige Fallstudien die Annahme, dass Levodopa und Selegilin zur Behandlung ADHS-Symptomen bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt werden können, auch wenn bei den Betroffenen keine RLS-Symptome bestehen (Wood et al., 1982; Ernst et al., 1997). Walters und Kollegen berichten von sieben Kindern mit ADHS und RLS bzw. PLMS (*periodic limb movements in sleep*), bei denen es zu einer deutlichen Besserung von RLS/PLMS, Schlaf und ADHS kam, nachdem sie mit dopaminergen Substanzen behandelt worden waren (Walters et al., 2000). Allerdings ließ die Wirkung von Levodopa bereits nach einer Woche nach und es kam zu starken Nebenwirkungen wie Übelkeit und Müdigkeit. Bislang existieren keine randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien, die eine signifikante Reduktion der ADHS-Symptome durch Selegilin zeigen (Mohammadi et al., 2004). Walters und Kollegen gehen dennoch davon aus, dass die Verbesserung der ADHS-Symptomatik durch dopaminerge Substanzen entweder das Resultat der Besserung des RLS/PLMS oder aber die Folge des Ausgleichs des zugrundeliegenden dopaminergen Defizits ist, das als

Ursache für das gemeinsame Auftreten von ADHS und RLS angenommen wird. Bemerkenswerterweise konnten die Autoren in ihrer Studie auch eine Verbesserung von oppositionellem, aufsässigem Verhalten beobachten. Kinder mit oppositionell-aufsässigem Verhalten haben ein erhöhtes Risiko, eine Störung des Sozialverhaltens oder gar eine antisoziale Persönlichkeitsstörung im Erwachsenenalter zu entwickeln (Hamilton und Armando, 2008). Berücksichtigt man, dass aggressives Verhalten möglicherweise mit einem erhöhten dopaminergen Umsatz assoziiert ist (Soderstrom et al., 2003), dann könnte diese Beobachtung auch eine neurobiologische Erklärung für den Zusammenhang zwischen ADHS und RLS einerseits und antisozialem Verhalten andererseits, wie er in dieser Studie beobachtet wurde, bieten.

Übereinstimmend mit anderen Studien erbringen die in dieser Studie erhobenen Familiendaten einen weiteren Hinweis auf eine möglicherweise genetisch vermittelte Prädisposition von psychiatrischen Erkrankungen und RLS in Familien von Kindern mit ADHS. Hohe Prävalenzen für ADHS bei den Geschwistern der Indexkinder und der Eltern wurden bereits beschrieben (Morrison und Stewart, 1971; Thapar et al., 1999; Faraone et al., 2005). Unsere Beobachtungen aus den Familienanamnesen erweitern dieses Phänotyp-Spektrum durch die hohe Anzahl an depressiven Erkrankungen, Suizidversuchen oder vollendeten Suiziden und Alkoholerkrankungen bei den Eltern, Geschwistern der Eltern (also den Tanten und Onkeln der Index-Kinder) und weiter entfernten Verwandten. In diesem Zusammenhang sind Befunde von Interesse, die einen Zusammenhang eines Polymorphismen des Dopaminrezeptor-Gens mit Alkoholerkrankungen (Finckh et al., 1997; Kraschewski et al., 2009) und Suizidversuchen (Johann et al., 2005; Suda et al., 2009) zeigen konnten, d.h. Veränderungen innerhalb des Dopaminstoffwechsels. Der Dopamin-D2-Rezeptor (DRD2) spielt beispielsweise eine wichtige Rolle bei der Wirkverstärkung von Alkohol, so z.B. dass eine erniedrigte Dichte die getrunkene Alkoholmenge bei Abhängigen erhöht (Thanos et al., 2001; Volkow et al., 2002). Die Dichte von DRD2 im Nucleus Accumbens sowie in der Amygdala war bei Alkoholabhängigen niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen (Repo et al., 1999; Tupala et al., 2001, Heinz et al., 2004).

Für Suizidalität konnte gezeigt werden, dass ein bestimmter Polymorphismus des DRD2-Gens mit Suizidversuchen assoziiert ist. Außerdem konnten bei Patienten mit Suizidversuchen erniedrigte Liquorspiegel von Homovanillinmandelsäure, einem Dopaminmetaboliten, nachgewiesen werden (Currier und Mann, 2008). Andere Studien konnten diesen Zusammenhang nicht belegen, so dass argumentiert wurde, dass auch andere Transmittersysteme involviert sein müssen. Dennoch unterstützen unsere Ergebnisse die Theorie einer zugrundeliegenden gemeinsamen Veränderung der dopaminergen Übertragung nicht nur bei ADHS, RLS und antisozialer Persönlichkeitsstörung, sondern möglicherweise auch bei Alkoholkrankungen und Suizidalität. Interessanterweise fanden wir keine Hinweise auf eine familiäre Häufung anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen wie das Parkinsonsyndrom oder psychotische Störungen, für die ebenfalls Dysfunktionen innerhalb dopaminergener Regelkreise angenommen wird, so dass nicht von einer generellen dopaminergen Dysfunktion als Ursache der beobachteten Störungen auszugehen ist.

Wenn über die Bedeutung einer gemeinsamen Störung neuronaler Transmittersysteme bei der Pathogenese von ADHS und RLS diskutiert wird, darf nicht übersehen werden, dass noch weitere wirksame Therapieregime mit z. B. Bupropion, Clonidin, Guanfazin und Theophyllin existieren. Diese wirken über noradrenerge und serotonerge Transmittersysteme, so dass auch eine breiter gefasste synaptische Dysfunktion den Symptomen von ADHS und RLS zugrunde liegen könnte.

V.3 Methodendiskussion

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie sollte einschränkend beachtet werden, dass die Daten dieser Studie an nur einem kleinen Studienkollektiv gewonnen wurden, so dass die Untersuchung weit davon entfernt ist, den Kriterien einer epidemiologischen Studie zu entsprechen. Zudem ist zu beachten, dass es möglicherweise nicht gelungen ist, Eltern für die Teilnahme zu rekrutieren, deren

Kinder an einer schweren ADHS-Symptomatik leiden, oder die selbst an einer schweren psychiatrischen Erkrankung leiden. Diese waren möglicherweise nicht dazu in der Lage, die unterschiedlichen Termine dieser Studie wahrzunehmen.

Auch bei den Ergebnissen der Erhebung der Familienanamnese ist trotz des Abfragens von diagnostischen Kriterien von einer höheren Anzahl an psychiatrischen Erkrankungen bei Verwandten 1. Grades auszugehen, da wir nur von den 37 Elternteilen, d.h. 1-2 Familienangehörige pro Familie, Information über die Familienanamnese gewonnen haben. Wünschenswert wäre es gewesen, mehr Familienangehörige pro Familie möglichst direkt befragen und untersuchen zu können, um mehr und genauere Informationen zu gewinnen und Informationslücken wegen z.B. fehlender Kontakte zu anderen Familienangehörigen aufzufüllen. Dieses hätte eine sehr hohe Compliance der zu untersuchenden Familien vorausgesetzt. Die wahrzunehmenden Termine bedeuteten für die Familien, die teilweise mehrere Stunden Fahrtzeit hatten und zudem auch Geschwisterkinder versorgen mussten, bereits einen hohen organisatorischen Aufwand. So konnten von den 26 Index-Kindern nur bei 11 Kindern beide Elternteile befragt werden, bei 15 Kindern nur ein Elternteil.

V.4 Schlussfolgerungen

Trotz der Einschränkungen durch das Studiendesign geben die Ergebnisse der vorliegenden Studie Hinweise darauf, dass das RLS als ein Indikator für eine Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen bei einer Untergruppe von Eltern von ADHS-Kindern angenommen werden kann. RLS mag daher als ein Teil des phänotypischen Spektrums von ADHS aufgefasst werden, das gemeinsame ätiopathologische Mechanismen aufweist.

Für den Kliniker bedeuten die Ergebnisse dieser Untersuchung, dass Patienten mit ADHS und ihre Angehörigen von einer Evaluation und Untersuchung bzgl. RLS profitieren können. Dies mag zu einer Optimierung der pharmakologischen wie psychotherapeutischen Therapie führen, so dass eine Verbesserung nicht nur

der körperlichen und psychischen Beschwerden erwartet werden kann, sondern auch eventuelle familiäre Interaktionen positiv beeinflusst werden.

Weiterhin mag das gemeinsame Auftreten von RLS und ADHS in dieser Studie auch Hinweis darauf sein, dass beide Erkrankungen einem komplexeren Pathomechanismus unterliegen, von der neben der dopaminergen Transmission auch andere Transmittersysteme betroffen sind.

V.5 Ausblick

Zukünftige Forschungsvorhaben sollten mit Hilfe von genetischen und bildgebenden Verfahren die komplexen metabolischen Mechanismen beider Erkrankungen untersuchen. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sowohl von ADHS wie auch von RLS sollten weiter erforscht werden, um das gemeinsame Auftreten beider Erkrankungen noch besser verstehen zu können. Die Dysfunktion der betroffenen Transmittersysteme sollte weiterhin genauer erforscht werden, um den Zusammenhang beider Erkrankungen besser darlegen zu können, oder gegebenenfalls den in dieser Studie gefundenen Zusammenhang doch widerlegen zu können. Dies könnte dann auch einer weiteren Differenzierung zum Beispiel medikamentöser Behandlungsstrategien dienen.

VI. Zusammenfassung

Das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und das Restless-Legs-Syndrom (RLS) stellen häufige psychiatrische bzw. neurologische Krankheitsbilder dar. Beide Krankheitsbilder weisen ähnliche Symptome wie z.B. Schlafstörungen, motorische Unruhe und Konzentrationsstörungen, aber auch eine hohe Komorbidität an psychiatrischen Erkrankungen. Außerdem zeigen beide eine hohe genetische Komponente und es wird ätiologisch ein Mangel an Dopamin und Eisen diskutiert. Mit der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, den Zusammenhang zwischen ADHS und RLS weiter zu klären. Hierbei sollte insbesondere auf das Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen eingegangen werden.

Es wurden 37 Elternteile von 26 Kindern mit einem gesicherten ADHS auf RLS-Symptome und psychiatrische Erkrankungen einschließlich Persönlichkeitsstörungen untersucht.

Bei 11 Elternteilen (30%) und bei 9 Kindern (35%) wurde ein RLS diagnostiziert. Gleichzeitig beobachteten wir bei fast 80% der Eltern eine oder mehrere psychiatrische Erkrankungen, darunter depressive Störungen, Angststörungen und ADHS. Außerdem bestanden bei 43% der Eltern Persönlichkeitsstörungen. Insgesamt zeigte sich, dass Eltern mit RLS eine höhere Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere Angststörungen, Agoraphobie, Panikstörung, ADHS und antisoziale Persönlichkeitsstörung haben als Eltern ohne RLS. Eine erweiterte Familienanamnese, die Informationen zu 487 Angehörigen einschloss, unterstützt diese Ergebnisse. Das Vorliegen von RLS erhöht die Chance für Angststörungen, Agoraphobie, ADHS sowie Cluster B Persönlichkeitsstörungen signifikant.

Die Ergebnisse legen nahe, dass RLS als Prädiktor für psychiatrische Erkrankungen bei Eltern von Kindern mit ADHS verstanden werden kann. Künftige Arbeiten sollten sich verstärkt möglichen gemeinsamen Pathomechanismen, der dopaminergen Transmission, aber auch anderer Transmittersysteme widmen, die für die Entstehung von ADHS, RLS und insbesondere Angststörungen prädisponieren.

VII. Literaturverzeichnis

Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ: Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med* 3, S3-S7 (2002)

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group: Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institute of Health. *Sleep Med* 4,101-119 (2003)

Allen RP, Stillman P, Myers AJ: Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: Prevalence and characteristics *Sleep Med* 11, 31-37 (2010)

Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G: The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 34,1229-1235 (1977)

Andrews GD, Lavin A: Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology*, 31, 594-601 (2006)

APA: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV. American Psychiatric Association, Washington DC (2000)

Asherson P, IMAGE-Consortium: Attention- deficit hyperactivity disorder in the postgenomic era. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13, 150-170 (2004)

Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D: Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 98,1089-1095 (1996)

Beck AT, Steer RA, Brown GK: Beck Depression Inventory, 2nd edn. Manual. The Psychological Corporation, San Antonio (1996)

Benthien A: Restless Legs Syndrom (RLS) bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – Komorbidität oder Symptom-überlappung?, Med. Diss. Lübeck (2010)

Bhatia MS, Nigam VR, Bohra N, Malik SC: Attention deficit disorder with hyperactivity among paediatric outpatients. *J Child Psychol Psychiatry* 32, 297-306 (1991)

Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, Sprich-Buckminster S, Ugaglia K, Jellinek MS, Steingard R, Spencer T, Norman D, Kolodny R, Kraus I, Perrin J, Keller MB, Tsuang MT: Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 49, 728-738 (1992)

Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT: Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29, 526-533 (1990)

Biederman J, Faraone S, Monuteaux M: Impact of exposure to parental attention-deficit hyperactivity disorder on clinical features and dysfunction in the offspring. *Psychological Medicine* 32, 817-827 (2002)

Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, Mick E, Lehman BK, Doyle A: Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150, 1792-1798 (1993)

Biederman J, Milberger S, Faraone S, Kiely K, Guite J, Mich E, Ablon S, Wraburton R, Reed E: Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 52, 464-470 (1995)

Biederman J, Munir K, Knee D, Habelow W, Armentano M, Autor S, Hoge SK, Wateraux C: A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *J Psychiatr Res* 20, 263-274 (1986)

Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Nordhus IH, Pallesen S: Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 6, 307-312 (2005)

Buitelaar J, Medori R: Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19, 325-340 (2010)

Burt S, Krueger R, McGue M, Iacono W: Sources of covariation among attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder and conduct disorder: The importance of shared environment. *Journal of Abnormal Psychology* 110, 516-525 (2001)

Burt S, Krueger R, McGue M, Iacono W: Parent-child conflict and the comorbidity among childhood externalizing disorders. *Archives of General Psychiatry* 60, 505-513 (2003)

Byrne JM, De Wolfe ND, Bawden HN: Assessment of attention-deficit hyperactivity disorder in preschoolers. *Child Neuropsychology* 4, 49-66 (1998)

Cantwell DP: Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 27, 414-417 (1972)

Cervenka S, Pálhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselényi Z, Matthews JC, Lai RY, Halldin C, Farde L: Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 129, 2017-2028 (2006)

Clardy SL, Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR: Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome. *J Lab Clin med* 147, 67-73 (2006)

Clardy SL, Wang X, Boyer PJ, Earley CJ, Allen RP, Connor JR: Is ferroportin-hepcidin signalling altered in restless legs syndrome? *J Neurol Sci* 247, 173-179 (2006)

Cohrs S, Rodenbeck A, Hornyak M, Kunz D: Restless-legs-Syndrom, periodische Gliedmaßenbewegungen im Schlaf und Psychopharmakologie. *Nervenarzt* 79, 1266-1272 (2008)

Colten HR, Altevogt BM: Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. 151-154, The National Academies Press, Washington DC (2006)

Comings DE: Genetic factors in substance abuse based on studies of Tourette Syndrome and ADHD probands and relatives. I. Drug abuse. *Drug Alcohol Depend* 35,1-16 (1994)

Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ: Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 61,304-309 (2003)

Connor JR, Wang XS, Patton SM, Menzies SL, Troncoso JC, Earley CJ, Allen RP: Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 62, 1563-1567 (2004)

Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC, Darra F, Dalla Bernardina B : Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep* 28,1007-1013 (2005)

Curatolo P, D'Agati E, Moavero R: The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr* 36, 79 (2010)

Currier D, Mann JJ: Stress, genes and the biology of suicidal behaviour. *Psychiatr Clin North Am* 31,247-269 (2008)

Döpfner M: Hyperkinetische Störungen. In: Petermann F (Hrsg.): *Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie*. 4. Aufl., 153-189, Hogrefe, Göttingen (2000)

Döpfner M, Breuer D, Wille N, Erhart M, Ravens-Sieberer U; BELLA study group: How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample-results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17, Suppl 1, 59-70 (2008)

DuPaul GJ, McGoey K, Eckert T, VanBrakle J: Preschool children with attention deficit hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40, 508-515 (2001)

Earley CJ. Clinical practise. Restless Legs Syndrome. *N Engl J Med* 348, 2103-2109 (2003)

Earley DJ, Connor JR, Beard JL, Malechi EA, Epstein DK, Allen RP: Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 54, 1698-1700 (2000)

Ekblom K, Ulfberg J: Restless legs syndrome. *J Intern Med* 266, 419-431 (2009)

Endicott J, Andreasen N, Spitzer RL: Family History Research Diagnostic Criteria. Biometrics Research. 3rd ed., Psychiatric Institute, New York (1978)

Engert V, Pruessner JC: Dopaminergic and Noradrenergic Contributions to Functionality in ADHD: The Role of Methylphenidate. *Curr Neuropharmacol* 6, 322-328 (2008)

Ernst M, Liebenauer LL, Tebeka D, Jons PH, Eisenhofer G, Murphy DL, Zametkin AJ: Selegiline in ADHD adults: Plasma monoamines and monoamine metabolites. *Neuropsychopharmacol* 16, 276-284 (1997)

Faraone SV, Antshel KM: Diagnosing and treating attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *World Psychiatry* 7, 131-136 (2008)

Faraone SV, Biederman J, Keenan K, Tsuang MT: A family-genetic study of girls with DSM-III attention deficit disorder. *Am J Psychiatry* 148, 112-117 (1991)

Faraone SV, Biederman J, Lehman BK, Keenan K, Norman D, Seidman LJ, Kolodny R, Kraus I, Perrin J, Chen WJ: Evidence for the independent familial transmission of attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: results from a family genetic study. *Am J Psychiatry* 150, 891-895 (1993)

Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Russell R, Tsuang MT: Familial subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: a 4-year follow-up study of children from antisocial-ADHD families. *J Child Psychol Psychiatry* 39, 1045-1053 (1998)

Faraone SV, Biederman J, Mick E, Doyle AE, Wilens T, Spencer T, Frazier E, Mullen K: A family study of psychiatric comorbidity in girls and boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 15, 586-592 (2001)

Faraone SV, Doyle AE: The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 10, 299-316 (2001)

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P: Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57, 1313-1323 (2005)

Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lépine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R: Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 190, 402-409 (2007)

Finckh U, Rommelspacher H, Kuhn S, Dufeu P, Otto G, Heinz A, Dettling M, Giraldo-Velasquez M, Pelz J, Gräf KJ, Harms H, Sander T, Schmidt LG, Rolfs A: Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. *Pharmacogenetics* 7, 271-281 (1997)

Frauenknecht S, Lieb K: Persönlichkeitsstörungen und Verhaltensstörungen. In: Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K: *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 5.Auflage, 295, Urban und Fischer, München, (2004)

Fydrich T, Renneberg B, Schmitz B, Wittchen HU: SKID-II, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Hogrefe, Göttingen (1997)

Ghanizadeh A, Mohammadi MR, Moini R: Comorbidity of psychiatric disorders and parental psychiatric disorder in a sample of Iranian children with ADHD. *J Atten Disord* 12, 149-155 (2008)

Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G: Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep* 27, 261-266 (2004)

Hamilton SS, Armando J: Oppositional defiant disorder. *Am Fam Physician* 78, 861-866 (2008)

Han DD, Gu HH: Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacol* 6, 6 (2006)

Hautzinger M: Das Beck-Depressioninventar (BDI) in der Klinik. *Nervenarzt* 62:689-696 (1991)

Hechtmann L: Long-term outcome in attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin North Am* 1.553-565 (1992)

Hechtmann L, Weiss G: Controlled prospective fifteen year follow-up of hyperactives as adults: non –medical drug and alcohol use and anti-social behaviour. *Can J Psychiatry* 31, 557-567 (1986)

Hornyak M, Happe S, Trenkwalder C, Scholle S, Schlüter B, Kinkelbur J: Restless legs syndrome in childhood: a consensus proposal for diagnostic criteria. *Somnologie* 6, 133-137 (2002)

Hornyak M, Schlüter B, Scholle S, Happe S, Trenkwalder C, Kinkelbur J: Das Restless-legs-Syndrom im Kindesalter. *Nervenarzt* 75, 742-748 (2004)

<http://www.bfarm.de/DE/BfArm/Presse/mitteil2011/pm02-2011.html> (Tag des Zugriffs: 05.07.2011)

<http://www.testzentrale.de/programm/strukturiertes-klinisches-interview-fur-dsm-iv.html#details> (Tag des Zugriffs: 11.06.2011)

Huber G: Psychiatrie, Kapitel 8: Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), S. 588 , 7.Aufl., Schattauer, Stuttgart (2006)

Johann M, Putzhammer A, Eichhammer P, Wodarz N: Association of the -141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 5, 46-49 (2005)

Johnston C, Mash EJ: Families of children with attention-deficit/Hyperactivity disorder: Review and recommendations for future research. *Clinical Child and Family Psychology Review* 4, 183-207 (2001)

Konofal E, Cortese S: Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Neurol* 58, 341-342 (2005)

Konofal E, Cortese S, Marchand M, Mouren MC, Arnulf I, Lecendreux M: Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med* 8, 711-5 (2007)

Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC: Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158, 1113-1115 (2004)

Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC: Ropinirole in a child with attention-deficit hyperactivity disorder and restless legs syndrome. *Pediatr Neurol* 32, 350-351 (2005)

Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M, Mouren MC, Arnulf I : Effects of Iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol* 38, 20-26 (2008)

Kraschewski A, Reese J, Anghelescu I, Winterer G, Schmidt LG, Gallinat J, Finckh U, Rommelspacher H, Wernicke C: Association of the dopamine D2 receptor gene with alcohol dependence: haplotypes and subgroups of alcoholics as key factors for understanding receptor function. *Pharmacogenet Genomics* 19,513-27 (2009)

Laucht M, Schmidt MH: Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft: Risikofaktor für eine ADHS des Kindes? Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 32, 177-185 (2004)

Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Siméoni MC: Sleep and alertness in children with ADHD. J Child Psychol Psychiatry 41, 803-812 (2000)

Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z: Multiple marker analysis at the promoter region of the DRD4 gene and ADHD: evidence of linkage and association with the SNP -616. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 15, 33-37 (2004)

Maheswaran M, Kushida CA.: Restless legs syndrome in children. MedGenMed 8, 79 (2006)

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M: Adult outcome of hyperactive boys: educational achievement, occupational rank and psychiatric status. Arch Gen Psychiatry 50, 565-576 (1993)

Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA: Hyperactive boys almost grown up. V: Replication of psychiatric status. Arch Gen Psychiatry 48, 77-83 (1991)

Mannuzza S, Rachel G, Klein RG, Bessler A, Malloy P, La Padula M: Adult Psychiatric Status of Hyperactive Boys grown up. Am J Psychiatry 155, 493-498 (1998)

Manshadi M, Lippmann S, O'Daniel RG, Blackman A: Alcohol abuse and attention deficit disorder. J Clin Psychiatry 44, 379-380 (1983)

Mendlewicz J, Fleiss JL, Cataldo M, Rainer JD; Accuracy of the family history method in affective illness. Comparison with direct interviews in family studies. *Arch Gen Psychiatry* 32, 309-314 (1975)

Miano S, Donfrancesco R, Bruni O, Ferri R, Galiffa S, Pagani J, Montemitro E, Kheirandish L, Gozal D, Pia Villa M: NREM sleep instability is reduced in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep* 29, 797-803 (2006)

Millberger S, Biedermann J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT: Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of geneenvironment interaction. *Biol Psychiatry* 41, 65-75 (1997)

Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagahi T, Horiguchi J: CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 14, 43-47 (2005)

Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Alagband-Rad J, Tehranidoost M, Mesgarpour B, Soori H: Selegiline in comparison with methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder children and adolescents in a double-blind, randomized clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14, 418-425 (2004)

Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P: Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 12, 61-65 (1997)

Morrison JR, Stewart MA: A family study of the hyperactive child syndrome. *Biol Psychiatry* 3, 189-195 (1971)

Mosko S, Zetin M, Glen S, Garber D, DeAntonio M, Sassin J, McAnich J, Warren S: Self-reported depressive symptomatology, mood ratings, and treatment outcome in sleep disorders patients. *J Clin Psychol* 45, 51-60 (1989)

O'Keeffe St, Gavin K, Lavan JN: Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 23, 200-203 (1994)

Ondo W, Jancovic J: Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 47, 1435-1441 (1996)

Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D: Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest* 129, 76-80 (2006)

Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C: Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 24, 2137-2141 (2000)

Picchiatti DL: Is iron deficiency an underlying cause of pediatric restless legs syndrome and of attention-deficit/hyperactivity disorder? *Sleep Med* 8, 693-694 (2007)

Picchiatti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T: Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 13, 588-594 (1998)

Renner TJ, Gerlach M, Romanos M, Herrmann M, Reif A, Fallgatter AJ, Lesch KP. Neurobiologie des Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätssyndroms. *Nervenarzt* 79, 771-781 (2008)

Repo E, Kuikka JT, Bergström KA, Karhu J, Hiltunen J, Tiihonen J: Dopamine transporter and D2-receptor density in late-onset alcoholism. *Psychopharmacology (Berl)* 147, 314–318 (1999)

Retz W, Retz-Junginger P, Schneider M, Scherk H, Hengesch G, Rösler M: Suchtmittelgebrauch bei jungen erwachsenen Straftätern mit und ohne Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Fortschr Neurol Psychiatr. 75, 285-292 (2007)

Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Weijers HG, Trott GE, Wender PH, Rösler M: Wender Utah Rating Scale (WURS-k). Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. Nervenarzt 73, 830-838 (2002)

Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W: A randomised placebo-controlled 24 week study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. EUR Arch Psychiatry Clin Neuroscience 259, 120-9 (2009)

Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Thome J, Supprian T, Nissen T, Stieglitz RD, Blocher D, Hengesch G, Trott GE: Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. Nervenarzt 75, 888-895 (2004)

Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K: Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology 14, 1064-1068 (2000)

Saletu M, Anderer P, Saletu B, Lindeck-Pozza L, Hauer C, Saletu-Zyhlarz G: EEG mapping in patients with restless legs syndrome as compared with normal controls. Psychiatry Res 20, 49-61 (2002)

Scahill L, Schwab-Stone M, Merikangas KR, Leckman JF, Ahang H, Kasl S: Psychosocial and clinical correlates of ADHD in community sample of school-age children. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 38, 976-984 (1999)

Schachar R, Wachsmuth R: Hyperactivity and parental psychopathology J Child Psychol Psychiatry 31, 381-392 (1990)

Schmid G, Behn B, Brüggemann N, Benthien A, Bittermann W: Symptome des Restless Legs Syndroms (RLS) bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS): Komorbidität oder Symptomüberlappung? Werner-Otto-Institut, 12.Forschungstag in der Sozialpädiatrie, Hamburg (2008)

Schneider F (Hrsg.) Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Springer Medizin Verlag Heidelberg (2008)

Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P, Ripke S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Högl B, Frauscher B, Gschliesser V, Poewe W, Peglau I, Vodicka P, Vávrová J, Sonka K, Nevsimalova S, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T, Winkelmann J. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. Nat Genet 40, 946-948 (2008)

Sevim S, Dogu O, Kaleagasi H, Aral M, Metin O, Camdeviren H: Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75, 226-230 (2004)

Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, Zaucha K, Wheeler N: A Clinical and Demographic Profile of a Sample of Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Residual State. Compr Psychiat 31, 416-425 (1990)

Soderstrom H, Blennow K, Sjodin AK, Forsman A: New evidence for an association between the CSF HVA:5-HIAA ratio and psychopathic traits. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74, 918-921 (2003)

Solanto MV: Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 94,127-152 (1998)

Solanto MV: Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 130, 65-71 (2002)

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S: Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35, 409-432 (1996)

Sprich S, Biedermann J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV: Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39, 1432-1437 (2000)

Stahl SM: Mechanism of action of stimulants in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 71, 12-13 (2010)

Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, Palsson S, Sigmundsson T, Sigurdsson AP, Eiriksdottir I, Soebech E, Bliwise D, Beck JM, Rosen A, Waddy S, Trotti LM, Iranzo A, Thambisetty M, Hardarson GA, Kristjansson K, Gudmundsson LJ, Thorsteinsdottir U, Kong A, Gulcher JR, Gudbjartsson D, Stefansson K. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 357, 639-647 (2007)

Stewart MA, Morrison JR: Affective disorder among the relatives of hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 14, 209-212 (1973)

Stores G: Clinical diagnosis and misdiagnosis of sleep disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78,1293-1297 (2007)

Suda A, Kawanishi C, Kishida I, Sato R, Yamada T, Nakagawa M, Hasegawa H, Kato D, Furuno T, Hirayasu Y: Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population. *Neuropsychobiology* 59, 130-134 (2009)

Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP: Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology* 50, 755-760 (2006)

Thanos PK, Volkow ND, Freimuth P, Umegaki H, Ikari H, Ingram DK, Hitzemann R: Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem* 78:1094–1103 (2001)

Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, Harold G, Hay D: Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 160, 1985-1989 (2003)

Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R: Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *BR J Psychiatry* 174, 105-111 (1999)

Thapar A, van den Bree M, Fowler T, Langley K, Whittinger N: Predictors of antisocial behaviour in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15, 118-125 (2006)

Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 4, 465-475 (2005)

Trenkwalder C, Stiasy K, Oertel WH: Therapy of idiopathic and uremic restless legs syndrome. *Nervenarzt* 67, 265-276 (1996)

Tupala E, Hall H, Bergström K, Särkioja T, Räsänen P, Mantere T, Callaway J, Hiltunen J, Tiihonen J: Dopamine D(2)/D(3)-receptor and transporter densities in nucleus accumbens and amygdala of type 1 and 2 alcoholics. *Mol Psychiatry* 6, 261–267 (2001)

Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Fowler JS, Jayne B, Telang F, Logan J, Ding YS, Gatley SJ, Hitzemann R, Wong C, Pappas N: Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 116, 163-72 (2002)

Wagner ML, Walters AS, Fisher BC: Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome. *Sleep* 27, 1499-1504 (2004)

Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S: A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the “Night-Walkers” survey. *Neurology* 46, 92-95 (1996)

Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M: Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol* 22, 182-186 (2000)

Walters A, 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* 4, 591-600 (2008)

Weinberg WA, Harper CR: Vigilance and its disorders. *Neurol Clin* 11, 59-78 (1993)

Welner Z, Welner A, Stewart M, Palkes H, Wish E: A controlled study of siblings of hyperactive children. *J Nerv Ment Dis* 165, 110-117 (1977)

Winkelmann J, Polo O, Provini F, Nevsimalova S, Kemlink D, Sonka K, Högl B, Poewe W, Stiasny-Kolster K, Oertel W, de Weerd A, Strambi LF, Zucconi M, Pramstaller PP, Arnulf I, Trenkwalder C, Klein C, Hadjigeorgiou GM, Happe S, Rye D, Montagna P. Genetics of restless legs syndrome (RLS): state-of-the-art and future directions. *Mov Disord* 22, S449-458 (2007a)

Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen HU, Holsboer F, Trenkwalder C, Ströhle A: „Anxietas tibiaram“. Depression and anxiety disorder in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 252, 67-71 (2005)

Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, Fulda S, Pütz B, Eckstein G, Hauk S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T: Genome-wide study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 39, 1000-1006 (2007b)

Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, Trenkwalder C: Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 23, 597-602 (2000)

Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M: SKID-I, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Hogrefe, Göttingen (1997)

Wood D, Reimherr F, Wender PH. Effects of levodopa on attention deficit disorder, residual type. *Psychiatry Res* 6, 13-20 (1982)

VIII. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht breite Unterstützung und Hilfe gehabt hätte.

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. R. Lencer für die Einbindung in dieses wissenschaftliche Projekt und die Überlassung des interessanten Themas danken, sowie für ihre Anregungen und Ratschläge.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. F. Hohagen als Direktor der Psychiatrischen Klinik für den zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz und für das Überlassen des benutzten Materials.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. S. Steinlechner für die vorbildliche Unterstützung und Betreuung meiner Dissertation, ihrem eingebrachten medizinischen und computertechnischen Fachwissen, ihrer unermüdlichen Motivationsarbeit und Geduld, sowie ihrem Verständnis für meine familiäre Situation.

Ebenfalls möchte ich mich für die angenehme und reibungslose Zusammenarbeit während der Phase der Patientenuntersuchungen bei Herrn Dr. med. N. Brüggemann aus der Klinik für Neurologie, sowie Frau Dipl. Psych. G. Schmid und Frau Dr. med. B. Behn aus der Hochschulambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie bedanken. Dieser Dank gilt auch für die erhebliche Arbeit der Rekrutierung der Patienten und ihrer Familien.

Außerdem möchte ich mich herzlichst bei meinen Kollegen aus Haus 7 der Psychiatrie, insbesondere Frau A. Przywara und der Station 7 für die aufmunternden Worte und vor allem für die prompte Hilfe bei der Lösung kleinerer und größerer Computerprobleme danken.

Nicht vergessen möchte ich, einen Dank an die Studienteilnehmer und ihre Familien auszusprechen, die einen erheblichen Aufwand in Kauf genommen haben, um an dieser Studie teilzunehmen und ohne die die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich denen ein Dankeschön aussprechen, die nicht namentlich Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

IX. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Vera Marita Sobottka
Wohnort: Geninerstr.19
23560 Lübeck
Geburtsdatum: 20.05.1966
Geburtsort: Gehrden / Niedersachsen
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: langjährige Lebensgemeinschaft mit 2
gemeinsamen Söhnen
(*21.12.1998,*6.11.2002)
Vater: Wolfgang Sobottka, gest.1975
Mutter: Elisabeth Sobottka, geb. Mathe, gest. 2011

Schulischer Werdegang:

Grundschule: Bad Salzedt furth: 1972-1976
Gymnasium: Goethegymnasium Hildesheim: 1976-1985
FSJ: Freiwilliges Soziales Jahr im Altenpflegeheim
in Hannover: 1986-1987
Au Pair: 4 Monate Au Pair in Ussel/Frankreich: 1987
Medizinstudium:
Freiburg: Beginn des Studiums der Humanmedizin an
der Albert-Ludwig Universität Freiburg: WS
1987

Lübeck:	Fortsetzung des Studiums an der Medizinischen Universität zu Lübeck: 1991
3.Staatsexamen und Teilapprobation als Ärztin:	12/1996
AIP:	AIP in der Curschmannklinik / Timmendorfer Strand (Kardiologie, Rehabilitation, Anschluß- heilbehandlung), 1/1997-6/1998
Vollapprobation als Ärztin:	6/1998
Weiterbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin:	1998 – 2005
Fachärztin:	8/2005 Fachärztin für Allgemeinmedizin
weitere Ausbildung:	
Krankenhausmanagement:	1-jährige Ausbildung im Bereich Krankenhausmanagement in Lübeck bei Dräger (2001-2002)
Psychiatrie:	seit 5/2008 Assistenzärztin in der Psychiatrie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck in Teilzeit, z. Zt. in der Psy- chiatrischen Institutsambulanz
andere ärztl. Tätigkeit:	seit 1996 regelmäßige Betreuung von 2 Herz- sportgruppen beim TSV in Schlutup
Dissertation:	August 2006 - 2011

X. Publikationsverzeichnis

Steinlechner S, Brüggemann N, **Sobottka V**, Benthien A, Behn B, Klein C, Schmid G, Lencer R: Restless Legs-Syndrom zur Vorhersage psychiatrischer Erkrankungen bei Eltern von Kindern mit ADHS. Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Abstract-CD erstellt im Auftrag der Veranstalter von Globit GmbH Darmstadt, P-041-0 (2010)

Steinlechner S, Brüggemann N, **Sobottka V**, Benthien A, Behn B, Klein C, Schmid G, Lencer R: Restless legs syndrome as a possible predictor for psychiatric disorders in parents of children with ADHD. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 261:285-91. Sep 4 (2011)