

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Subkortikale Strukturveränderungen bei Erwachsenen mit persistierendem ADHS seit  
der Kindheit im Vergleich zu Erwachsenen in Remission und gesunden  
Vergleichsprobanden ohne ADHS in der Kindheit**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Mariam Zentis

2017



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Subkortikale Strukturveränderungen bei Erwachsenen mit persistierendem ADHS seit  
der Kindheit im Vergleich zu Erwachsenen in Remission und gesunden  
Vergleichsprobanden ohne ADHS in der Kindheit**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Mariam Zentis

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Frodl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Bogdahn

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2017

<b>1) Einleitung</b> .....	<b>4</b>
1.1) Definition und Prävalenz von ADHS .....	4
1.2) Komorbidität bei Erwachsenen und Schwierigkeiten im sozialen Kontext.....	4
1.3) Diagnostik.....	5
1.4) ADHS im Erwachsenenalter.....	7
1.5) Die Behandlung von ADHS .....	8
1.6.) Ätiologie .....	11
1.7) Strukturelle Bildgebung.....	20
<b>2) Fragestellung</b> .....	<b>22</b>
<b>3)Methodik</b> .....	<b>24</b>
3.1) Probanden/ Patienten.....	24
3.2) Untersuchungsinstrumente .....	25
3.3) MRT- Daten Erfassung.....	29
3.4) Imagebearbeitung mit dem Programm FSL .....	30
3.5) Statistische Auswertung.....	34
3.6) ADHD- ENGIMA .....	36
<b>4) Ergebnisteil</b> .....	<b>36</b>
4.1) Demographische Daten.....	36
4.2) Das Allgemeine lineare Modell .....	41
4.3) Korrelationen .....	47
<b>5) Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>56</b>
5.1) Demographische und klinische Daten.....	56
5.2) Subkortikale Strukturen .....	59
5.3) Korrelationen .....	64
<b>6) Limitation der Studie</b> .....	<b>66</b>
<b>7) Zusammenfassung</b> .....	<b>68</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>70</b>

## 1) Einleitung

### 1.1) Definition und Prävalenz von ADHS

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) handelt es sich um eine multifaktorielle psychische Erkrankung, welche sich meist vor dem zwölften Lebensjahr manifestiert (American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Aufl. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013), jedoch bis ins Erwachsenenalter persistieren kann (bis zu 65 %) (Wankerl et al. 2014a). Die Krankheit ist charakterisiert durch Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und Impulsivität (Curatolo et al. 2010). Mit einer Prävalenz von 2-6 % der Schulkinder, ist es eine der meist diagnostizierten Krankheiten des Kindesalters (Schlack et al. 2007). In der Kindheit sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen (9:1) (Fayyad et al. 2007).

### 1.2) Komorbidität bei Erwachsenen und Schwierigkeiten im sozialen Kontext

Das Auftreten komorbider Störungen stellt bei der ADHS- Störung des Erwachsenenalters keine Ausnahme dar. Als häufig auftretende Störungen sind zu nennen: Störungen des Sozialverhaltens, affektive Störungen, Angststörungen sowie Lern- oder Kommunikationsstörungen (Hoyer et al. 2011). Einen großen Stellenwert als Begleiterkrankung einer ADHS- Symptomatik nimmt die depressive Störung ein. Bis zu 60 % der ADHS- Patienten leiden auch an einer depressiven Störung (Moss et al. 2007). Das Risiko aufgrund von negativen Lebensereignissen (Scheidung, Arbeitsplatzverlust) in eine depressive Episode zu geraten ist zweifach erhöht (Paslakis et al. 2013). Ebenso gibt es einen Zusammenhang zwischen einer ADHS- Symptomatik und Suchtverhalten. So weisen z.B. je nach Studie 17 – 45 % der ADHS- Patienten auch einen Alkoholmissbrauch bzw. eine Alkoholsucht auf und 5 – 30 % einen Substanzmittelmissbrauch (Wilens 2006). Die hohen Schwankungen der Prozentzahlen in den verschiedenen Studien beruhen wahrscheinlich auf der Auswahl

der Probanden. So spielt es beispielsweise eine Rolle, ob der Patient ausschließlich an ADHS erkrankt ist oder noch andere psychiatrische Krankheiten aufweist. Bei einer Komorbidität ist das Risiko eines Substanzmissbrauchs/Abhängigkeit oder Alkoholabhängigkeit größer. Außerdem scheint die Behandlung eine Rolle zu spielen. ADHS- Patienten, die behandelt werden, haben ein geringeres Risiko zusätzlich Substanzmittel- oder Alkoholabhängig zu werden. Auch das soziale Umfeld scheint eine Rolle zu spielen (Wilens 2004). Angststörung als Begleiterkrankung scheint es bei ca. 23 % der ADHS Patienten zu geben (Piñeiro-Dieguez et al. 2014), wobei die Zahlen zur Angststörung noch nicht genau geklärt sind und stark variieren. Weiterhin spielen Schlafprobleme bei der ADHS- Symptomatik eine große Rolle (Moss et al. 2007). Bis zu 70 % der ADHS- Patienten leiden unter Schlafproblemen (Surman, Craig B H et al. 2009). Sie beklagen sich hauptsächlich über Einschlaf- und Durchschlafprobleme, sowie eine erhöhte Tagesmüdigkeit. Ein Grund dafür könnte eine veränderte Schlafphysiologie sein. Ebenso weisen einige Studien auf ein erhöhtes Auftreten des Restless-Legs-Syndroms bei ADHS Patienten hin (Moss et al. 2007). Außerdem scheinen ADHS Patienten vermehrt und verfrüht negativ mit der Justiz in Kontakt zu treten. Eine Studie zeigt, dass viele männliche Gefangene unter der ADHS- Symptomatik leiden und diese deutlich jünger straffällig geworden sind als Gesunde. In dieser Studie zeigten 35% der männlichen Gefangenen ADHS Symptome (Moore et al. 2013). Diese Tatsache ist einerseits auf die hohe Komorbidität mit Suchterkrankungen zurückzuführen, weist aber auch auf Schwierigkeiten im sozialen Leben hin. Auf die Problematik im sozialen Leben weist ebenfalls hin, dass ADHS Patienten vermehrt unverheiratet sind, weniger Freizeitaktivitäten betreiben und sich oft einsamer fühlen als gesunde Menschen (Michielsen et al. 2013). ADHS Patienten zeigen Schwierigkeiten in ihrem Beruf und ihrer sozialen Funktion. Ihre mentale und emotionale Gesundheit ist, verglichen mit Gesunden, schlechter. Studien zeigen auch ein erhöhtes Selbstmordrisiko bei ADHS Patienten, welches im Zusammenhang mit der hohen Komorbidität anderer psychischer Erkrankungen stehen kann (Westmoreland et al. 2010).

### **1.3) Diagnostik**

Um eine ADHS- Diagnose stellen zu können, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- die Symptome müssen mindestens über einen Zeitraum von sechs Monaten vorhanden sein
- die Symptome dürfen nicht mit dem entsprechenden Entwicklungsstand vereinbar sein und sollten in unangemessenem Maß auftreten
- eine Symptomatik muss laut DSM IV vor dem siebten Lebensjahr auftreten (laut DSM V vor dem 13. Lebensjahr) und zur Beeinträchtigung in zwei oder mehreren Lebensbereichen führen
- es müssen Hinweise vorhanden sein, dass eine Beeinträchtigung in sozialen und schulischen Bereichen besteht
- andere psychische Störungen, geistige Behinderungen und psychosoziale Probleme müssen ausgeschlossen sein (Hoyer et al. 2011).

Zwischen den beiden Diagnoseklassifikationen ICD- 10 und DSM- V bestehen hinsichtlich der Subtypen Unterschiede. Der ICD- 10 unterteilt in eine einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F.90.0), welche die Symptome Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität enthält, und der hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (F.90.1), bei welcher die oben genannten Symptome plus die Störung des Sozialverhaltens auftreten müssen. Die Diagnosen nach DSM- V enthalten die Symptome Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivität/ Impulsivität. Die Unterteilung in Subtypen richtet sich danach, welches Symptom überwiegt. Bei dem vorwiegend unaufmerksamen Typ überwiegt die Aufmerksamkeitsstörung während bei dem vorwiegend hyperaktiven Typ die Hyperaktivität/Impulsivität überwiegt. Beim Mischtyp sind beide Symptome gleichermaßen vorhanden (Hoyer et al. 2011).

Als Leitlinien für die Diagnosestellung bei Erwachsenen scheint folgendes Vorgehen sinnvoll zu sein (Ebert et al. 2003): Die Führung eines strukturierten Interviews ist unumgänglich. Es sollte eine vollständige psychiatrische Untersuchung erfolgen, in dem auch das Auftreten von möglichen anderen seelischen Krankheiten abgeklärt wird. Die Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten, wie Substanzmissbrauch, Persönlichkeitsstörungen, affektive Störungen, Depressionen, Ticstörungen und

Schlafstörungen sollten erfasst werden. Außerdem sollte das Interview ADHS-spezifische Inhalte, wie die körperliche und intellektuelle Entwicklungsanamnese oder das Auftreten ähnlicher Symptome bei Familienangehörigen, abdecken. Weiterhin sollte eine organische Ursache als Grund für die Symptomatik ausgeschlossen werden. Organische Ursachen könnten internistische oder neurologische Krankheiten, wie u.a. Schilddrüsenerkrankungen, Anfallsleiden, Schlafkrankheiten, Schädelhirntrauma sein. Außerdem muss ausgeschlossen werden, dass die Symptome aus Nebenwirkungen von Medikamenten resultieren. Deshalb ist eine gesamte körperliche Untersuchung für eine Diagnosestellung unumgänglich. Weiterhin sollte immer auch eine Fremdanamnese erfolgen. Familie, Partner oder eventuell auch frühere Lehrer oder Zeugnisse können wichtige Hinweise geben. Ebenfalls kann es sinnvoll sein standardisierte Untersuchungsinstrumente zu verwenden. Beispielsweise zur Beurteilung der Symptomatik in der Kindheit die Wender- Utha- Rating Skala (Ward et al. 1993a) oder die Conners- Skala für die aktuelle Beurteilung der Symptomatik (C. Keith Conners, PhD und Drew Erhardt, PhD and Elizabeth Sparrow, PhD). (Beide Untersuchungsinstrumente werden im Methodik Teil genauer dargestellt) (Ebert et al. 2003).

#### **1.4) ADHS im Erwachsenenalter**

Die ADHS- Störung tritt nicht nur im Kindesalter auf, sondern gewinnt auch immer mehr Bedeutung im Erwachsenenalter. Oft persistiert die ADHS Erkrankung der Kindheit bis ins Erwachsenenalter (Fayyad et al. 2007; Wankerl et al. 2014a). Lange Zeit beschränkte sich der Begriff der ADHS auf das Kinder- und Jugendalter. Seit 1998 wird ADHS aber auch für das Erwachsenenalter beschrieben (Krause et al. 1998) . Die Prävalenz dieser Störung im Erwachsenenalter liegt bei ca. 2,5 % (Simon et al. 2009) bis 4,4 % (Kessler et al. 2006). Im Gegensatz zu den typischen Symptomen der ADHS- Störung in der Kindheit (Beispielsweise: Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit) werden die Symptome des Erwachsenenalters geprägt durch Vergesslichkeit,

risikoreiches Verhalten, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, reduzierte Ausdauer, angespannte Nervosität, Stimmungsschwankungen, fehlerhaftes Arbeiten und ein geringes Selbstbewusstsein (Lauth G., Raven H. 2009). Ebenfalls ist zu betrachten, dass Erwachsene mit einer ADHS- Symptomatik im Vergleich zu Gesunden einen niedrigeren sozialen Status, weniger Vokabular und häufiger eine Lese- und Rechenschwäche haben (Biederman et al. 1993). Auch im Erwachsenenalter ist ADHS oftmals mit anderen Krankheiten assoziiert. Häufig vorhandene Komorbiditäten sind Asthma, Angststörungen, Depressionen, bipolare Störungen, gestörtes Sozialverhalten und Alkohol oder Drogenmissbrauch (Secnik et al. 2005). Aufgrund dieser hohen Anzahl an Komorbiditäten wird die Diagnose eines erwachsenen ADHS- Syndroms erschwert. Wichtig ist die Kindheitsanamnese, da für die Diagnose eines adulten ADHS- Syndroms, schon während der Kindheit Symptome aufgetreten sein müssen (Krause J. 2009). Während in der Kindheit Jungen deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen (9:1) ist das Verhältnis im Erwachsenenalter nur noch 2:1 (Fayyad et al. 2007). Dieser Wandel ist darauf zurückzuführen, dass bei Mädchen die Hyperaktivität in der Kindheit nicht so ausgeprägt auftritt, sondern sie eher dem unaufmerksamen Subtyp entsprechen. Deshalb fällt bei Mädchen eine ADHS- Symptomatik eventuell erst auf, wenn sie mit Anforderungen wie dem Beruf oder eigenem Studium nicht zurechtkommen (Lauth G., Raven H. 2009).

### **1.5) Die Behandlung von ADHS**

Die Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit- Syndroms beinhaltet meist nicht nur eine Komponente sondern sollte multimodal erfolgen. Sie sollte aus einer Verhaltenstherapie des Kindes unter Einbezug der Eltern, Pharmakotherapie und/oder einer spezifischen Beratung bestehen (Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie et al 2007). Eine Therapie bei ADHS- Patienten wird in jedem Fall empfohlen, da eine frühe Behandlung meist mit weniger Problemen im Erwachsenenalter verbunden ist. Außerdem zeigt sich während einer Therapie auch eine Verbesserung der Beziehung zu Eltern und Lehrern (Sharma und Couture 2014).

Eine pharmakologische Therapie ist notwendig, wenn die soziale Integration gefährdet, die schulische Versetzung nicht mehr möglich ist oder die geistige und körperliche Entwicklung des Kindes nicht erfolgen kann (Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie et al 2007).

#### 1.5.1). Pharmakologische Therapie

Als neurobiochemische Ursachen wird eine Dysregulation verschiedener Neurotransmittersysteme angenommen. Als pharmakologische Behandlungsoption stehen Stimulanzien zur Verfügung. Während die deutschen Richtlinien ausschließlich Methylphenidatpräparate zulassen, stehen in den USA auch Amphetaminpräparate zur Verfügung (D. Brummer et al. 2010). Methylphenidatpräparate verhindern die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt und erhöhen so ihre Konzentration. Somit wird das Signal am Rezeptor erhöht (Pelz et al. 2008) Nicht nur bei Kindern sondern auch bei Erwachsenen scheint Methylphenidat das Mittel der ersten Wahl zu sein. Zwar ist ein heilender Effekt auch bei Erwachsenen nachzuweisen, jedoch scheinen Kinder deutlich besser auf Methylphenidat anzusprechen (Koesters et al. 2009). Heutzutage stehen auch sogenannte Retardpräparate (Beispiele: u.a. Ritalin, Concerta, Equasim redtard) zur Verfügung. Vorteile dieser Retardpräparate sind, dass sie verschiedene Halbwertszeiten besitzen und den Wirkstoff gleichmäßiger freisetzen, so dass oft die einmalige Einnahme (statt mehrmals täglich) ausreicht und somit die Compliance wesentlich verbessert wird (D. Brummer et al. 2010).

Außer den oben genannten Stimulanzien steht noch ein weiteres Medikament zur Verfügung, der Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Atomoxetin. Dieser hemmt selektiv den präsynaptischen Noradrenalintransporter (Sevecke et al. 2006). Das Medikament scheint insgesamt gut vertragen zu werden und zeigt wenige Nebenwirkungen. Es reduziert die impulsiven Symptome und motorische Unruhe der ADHS- Patienten und steigert ihre Aufmerksamkeit. Außerdem scheint seine Wirkung relativ gleich über den Tag verteilt zu sein. Besondere Vorteile scheint das Präparat in

Assoziation mit Tics und Angststörungen zu haben oder wenn die Gefahr eines Substanzmissbrauchs besteht (Sevecke et al. 2006) (Pelz et al. 2008) (Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie et al 2007).

Ebenso stellen die Amphetamine eine Therapiemöglichkeit dar, falls die Wirksamkeit von Methylphenidat und Atomoxetin nicht gegeben ist. D,L -Amphetamin besteht aus den Stereoisomeren Dextra- und Levo-Amphetamin, wobei Dextra- Amphetamin eine vierfach höhere zentralnervöse Wirkung zeigt. Ihre Wirksamkeit zeichnet sich hauptsächlich durch die Ausschüttung von Noradrenalin und Dopamin aus (Verhältnis 3,5:1). Das Präparat hat eine Halbwertszeit von fünf bis acht Stunden. Da jedoch oftmals Mengen im Grammbereich eingenommen werden müssten, die einem Missbrauch gleich kämen, sowie der hohen euphorisierenden Wirkung, gilt Amphetamin als Reservepräparat (Jacob et al. 2008).

#### 1.5.2) Psychotherapie

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die kognitive Verhaltenstherapie. Sie besteht aus dem Selbstinstruktionstraining und dem Selbstmanagementtraining (Hoyer et al. 2011). Bei ersterem lernt das Kind selbstständig und strukturiert Probleme zu lösen. Beim Selbstmanagementtraining steht die Selbstbeobachtung im Vordergrund. Das Kind soll lernen in bestimmten Situationen angemessen zu handeln (Hoyer et al. 2011). Bei erwachsenen Patienten werden ähnliche verhaltenstherapeutische Ansätze benutzt. Da die Symptomatik jedoch meist schon längere Zeit besteht, sind die Verhaltensstrukturen fest in den Handlungsablauf verankert und es scheint schwierig eine Veränderung zu erreichen. Spezielle Gruppentherapien wurden für Erwachsene mit einer ADHS- Symptomatik konzipiert (Edel und Vollmoeller 2006a) . Ebenfalls ist bei erwachsenen ADHS Patienten oft auch ein vermindertes Selbstwertgefühl assoziiert, welches in einer fundierten tiefenpsychologischen Therapie aufgearbeitet werden kann (Edel und Vollmoeller 2006b) . Ebenfalls wird diskutiert, ob eine familienorientierte Behandlung einen Vorteil in der Linderung der Symptomatik bringt. Dieser Ansatz hat das Ziel, die oft sehr angespannte Eltern-Kind Beziehung zu

verbessern, die Probleme im häuslichen Umfeld zu bewältigen und Konflikte zu lösen. Wobei die gegenseitigen Bedürfnisse und das gegenseitige Respektieren und Verstehen im Vordergrund steht (Döpfner et al. 2013)

### 1.5.3) Alternativen

In den letzten Jahren wurde dem Neurofeedbackverfahren immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt (Rothenberger 2009) (Wankerl et al. 2014b). Ziel dieser Therapie ist es, dass bestimmte hirnelektrische Muster verändert werden. Durch operante Verstärkungen soll der Patient die gelernte Regulationskompetenz in den eigenen Alltag integrieren (Wankerl et al. 2014b). Neurofeedback scheint sich als gute Alternative bzw. zusätzliche Therapie in der Behandlung von ADHS zu etablieren (Gevensleben et al. 2010). Außerdem werden verschiedene Diäten und Nahrungsergänzungsmittel diskutiert. Sie konnten sich aber als alternative Behandlung nicht durchsetzen. Für einige Subgruppen wurden aber Vorteile gefunden (Galanter 2013).

## 1.6.) Ätiologie

### 1.6.1) Die Umwelt als Risikofaktor für ADHS

Faktoren während der Schwangerschaft, bei der Geburt und nach der Schwangerschaft scheinen eine große Rolle bei der Entstehung von ADHS zu spielen. Besonders das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Risiko an ADHS zu erkranken assoziiert. Man nimmt an, dass die nikotineren Rezeptoren eine Dopaminaktivität vortäuschen. Eine Störung des dopaminergen Systems wird mit dem Entstehen von ADHS in Zusammenhang gebracht (Milberger et al. 1996), wobei die Dosis- Wirkungsbeziehung mit der Schwere der ADHS-Symptomatik korreliert (Kotimaa et al. 2003). Ein niedriges Geburtsgewicht,

Geburtskomplikationen und eine Frühgeburt stehen ebenfalls mit der ADHS-Symptomatik im Zusammenhang (Curatolo et al. 2010). Als postnatale Faktoren werden Mangelernährung, ein Fehlen von essentiellen Fettsäuren (Omega drei und Omega sechs), sowie Eisen-, Zink- und Magnesiummangel diskutiert (Raz und Gabis 2009). Außerdem wird der psychosozialen Umwelt eine große Bedeutung zugeschrieben. So scheinen ein niedriges Bildungsniveau, Armut, familiäre Gewalt und ein instabiles Elternhaus das Risiko an ADHS zu erkranken zu erhöhen (Thapar et al. 2012).

#### 1.6.2) Genetische Faktoren für ADHS

Es gibt viele Studien, die einen erblichen Zusammenhang mit der Entstehung der ADHS- Erkrankung zeigen. Es scheint eine familiäre Häufung der Erkrankung aufzutreten. So ist das Risiko an ADHS zu erkranken bei einem erstgradigen Verwandten eines juvenilen ADHS Patient nach einer Übersichtsarbeit um das zwei- bis zu achtfache erhöht (Faraone et al. 2005). Um eine bessere Differenzierung zwischen genetischen und Umweltfaktoren in Hinblick auf die Ätiologie von ADHS zu schaffen, sind Zwillingsstudien und Adoptionsstudien nötig (Wankerl et al. 2014a). Auf der Basis von Zwillingsstudien ergibt sich eine Erblichkeitseinschätzung von 60-80 Prozent (Friedel et al. 2007). Bei 55 Prozent litt auch mindestens ein Elternteil eines betroffenen Kindes an ADHS. Man geht davon aus, dass mehrere Gene die Entstehung von ADHS begünstigen. Der Schweregrad der ADHS Erkrankung hängt vermutlich damit zusammen, wie viele Gene, in welcher Kombination und in Verbindung mit welchen Umweltfaktoren auftreten (Friedel et al. 2007). Die molekulargenetische Untersuchung wird mit einem sogenannten Genomscan vorgenommen. Man nimmt an, dass die ähnlichen Phänotypen zweier Geschwister durch gleiche Genvariationen bedingt werden. Man sucht nun bei möglichst vielen betroffenen Geschwistern und Zwillingen nach Regionen die häufiger übereinstimmen, als aufgrund von zufälliger Vererbung anzunehmen ist (Wankerl et al. 2014b)( Friedel et al. 2007). Es ergaben sich aufgrund einer Metaanalyse auf den neun

Chromosomenabschnitten (sogenannten bins) 5.3,6.3,6.4,7.3,8.1,9.4,15.1,16.3,17.1 ein auffälliges Kopplungsmuster (Zhou et al. 2008). Eine andere Metaanalyse ergab für folgende Chromosomenabschnitte Auffälligkeiten 5p13, 11q22- 11q25 und 17p11 (Coghill und Banaschewski 2009a, 2009b). Diese heterogenen Ergebnisse der Studien zeigen, dass die Ursache und Entstehung von ADHS noch nicht ausreichend erforscht ist. Da bei einem Genomscan nur Genloci erfasst werden, welche einen wesentlichen Einfluss auf die Erkrankung haben, zeigen die Ergebnisse, dass scheinbar keine Suszeptibilitätsgene mit großer Effektstärke eine Rolle spielen und dass mehrere verschiedene Gene beteiligt sind (Coghill und Banaschewski 2009a). Ein anderer möglicher Ansatz wäre die Untersuchung verschiedener genetischer Marker bzw. der Vergleich deren Häufigkeit bei gesunden und erkrankten Menschen. Welche Gene genauer untersucht werden, wird dabei hypothesenbezogen entschieden (Wankerl et al. 2014b). Dabei wurden besonders die Gene beachtet, welche für die Regulierung der Transmitter Dopamin, Serotonin und Noradrenalin verantwortlich sind (Curatolo et al. 2010). Aufgrund von Metaanalysen scheinen besonders Gene eine Rolle zu spielen, die den Dopamin D4 Rezeptor (DRD4), den Dopamin D5 Rezeptor (DRD5), den Norephrin Rezeptor (SLCA2), den Serotonin Rezeptor (HTR1B), die Dopaminbetahydroxylase (DBH) und das Synaptisch-assoziierte Protein 25 kodieren. Außerdem scheint das Dopamin- Transporter Gen Bedeutung zu haben (Faraone et al. 2005)

### 1.6.3) Anatomie und biochemische Faktoren

Biochemische Faktoren bei der Entstehung von ADHS scheinen eine Störung im Bereich der Amine Noradrenalin und Dopamin zu sein (Faraone und Biederman 1998). Noradrenalin wird im Locus Coeruleus und im lateralen Tegmentum produziert und

befindet sich hauptsächlich in den primären visuellen, auditiven, somatosensorischen und motorischen Regionen. Wichtig ist, dass durch Noradrenalin eine Beziehung zwischen Locus Coeruleus und präfrontalem Kortex besteht. Dopamin wird im Tegmentum und der Substantia Nigra produziert. Wichtige Projektionsbahnen von Dopamin ziehen vom ventralen Tegmentum zu dem Anteil des Striatums, welches mit dem limbischen System verknüpft ist (mesokortikolimbische System) und von der Substantia Nigra zum Striatum (mesostriales System) (Edel und Vollmoeller 2006a). Dopamin befindet sich im präfrontalen Kortex sowie in den Bahnen zum Temporal- und Parietallappen. Dem mesostrialen System werden wichtige Funktionen im Zusammenhang mit der Aufmerksamkeit zugeschrieben, während das mesokortikolimbische für die Motorik, Handlungsstrategien und Neugier verantwortlich ist (Edel und Vollmoeller 2005). Das Aufmerksamkeitssystem besteht aus zwei Teilen: dem vorderen, bestehend aus cingulärem und präfrontalem Kortex, und dem hinteren System zusammengesetzt aus Parietallappen, Colliculi superiores und Pulvinar. Der vordere Anteil bestimmt das Arbeitsgedächtnis, die nicht fokussierte Aufmerksamkeit, den Reizhemmungsmechanismus und die exekutiven Funktionen. Der hintere Teil ist für die Erkennung von neuen Stimuli verantwortlich. Die Steuerung dieser Funktionen übernehmen hauptsächlich der Thalamus und das Striatum (Edel und Vollmoeller 2005). Ein Dopamin Mangel hat nun zur Folge, dass einerseits die Bereitschaft auf eine Belohnung zu warten sinkt, sodass die Bedürfnisse unmittelbar befriedigt werden müssen, andererseits werden die exekutiven Funktionen gestört, wie z.B. Handlungspläne zu entwerfen und durchzuführen (Lauth G., Raven H. 2009).

#### 1.6.4) Neuropsychologische Faktoren

Barkley hat für die Entstehung von ADHS ein Inhibitionsmodell beschrieben. Er geht davon aus, dass ADHS eine unzureichende Verhaltenshemmung bewirkt. Diese zeigt sich in Störungen der exekutiven Funktionen, wie verbales und nonverbales Arbeitsgedächtnis, Selbstregulation von Affekt, Motivation und Aufmerksamkeit,

Verinnerlichung von Sprache, sowie planerisches und problemlösendes Denken. Folge dessen ist wiederum die Auffälligkeit des sichtbaren Verhaltens (Beispiel Hyperaktivität), da die Motorik nicht richtig kontrolliert wird (Barkley 1997) (Barkley 2010) (Hoyer et al. 2011). Ebenfalls wird diskutiert, ob die gestörte Verhaltenshemmung (nur) auf ein Motivationsdefizit zurückzuführen ist (Hampel et al. 2004). Aufgrund des impulsiven, unaufmerksamen Verhaltens des Kindes, entspricht es nur selten den Ansprüchen seiner Mitmenschen und eine Belohnung bleibt somit oft aus, es überwiegen Bestrafungen. Allmählich werden die Bereiche, die mit Misserfolg verbunden sind vermieden und die eigenen Bedürfnisse und Wünsche werden in den Vordergrund gestellt. Darauf folgt oft Kontrollverlust, vermindertes Selbstwertgefühl und soziale Isolierung (Lauth G., Raven H. 2009).

#### 1.6.5) Bildgebung

Anhand verschiedener bildgebender Verfahren wird versucht das ADHS- Symptom genauer zu untersuchen. Zu den bildgebenden Verfahren gehören das MRT, das MRS, das fMRT, das SPECT, DTI und das PET. Neurophysiologische Messungen werden vorgenommen mit dem quantitativen EEG und der transkraniellen Magnetstimulation. Diese Verfahren sind noch zu unspezifisch um sie zur Diagnostik zu verwenden. Sie werden momentan nur zu Forschungszwecken genutzt (Edel und Vollmoeller 2005).

Bei ADHS Patienten wurden reduzierte Volumen betreffend den präfrontalen Kortex, den Basalganglien, dem dorsalen lateralen anterioren cingulären Kortex, dem Corpus Callosum, dem Kleinhirn und dem Gesamthirnvolumen gefunden (Curatolo et al. 2010). Diese Befunde passen zu der These, dass das frontostriale Netzwerk eine Rolle in der Pathophysiologie der ADHS- Symptomatik spielt. In Studien, die sich mit der Entwicklung der Hirnrinde bei Kindern mit ADHS beschäftigten, zeigte sich eine deutliche Wachstumsverzögerung. Am deutlichsten stellte sich diese in der präfrontalen Region dar. Diese Region beinhaltet wichtige Funktionen, wie die Kontrolle von kognitiven Prozessen, Aufmerksamkeit und Handlungsplanung (Shaw et al. 2007). Ebenfalls wurden reduzierte Volumen der weißen Substanz beschrieben

(Castellanos et al. 2002). Außerdem wurde in einer Untersuchung zwar ein vermindertes Volumen im frontalen, sowie vorderen temporalen Rindenbereich gefunden, jedoch ein vergrößertes Volumen der grauen Substanz im Bereich des hinteren Temporal- und des unteren Parietallappen (Sowell et al. 2003). Frodl und Skokauskas (Frodl und Skokauskas 2012) führten eine Metaanalyse von MRT voxel-basierter Morphometrie (VBM) und manuell durchgeführten Studien durch wobei sie zwischen erwachsenen ADHS Patienten und Kindern mit ADHS- Symptomatik unterschieden. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine signifikante Differenz zwischen ADHS-Patienten und gesunden Kontrollpatienten im rechten Globus Pallidum und rechten Putamen besteht. Erwachsene ADHS Patienten zeigten eine Abnahme von grauer Substanz im anterioren cingulären Cortex (ACC), während Kinder eine verminderte graue Substanz im rechten Globus Pallidum und rechten Putamen aufwiesen. Wenn man in der Meta-Regressions Analyse der Kinder den Faktor Behandlung mit einbezog, zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen Behandlung und dem Volumen der linken Amygdala. Daher vermutet man, dass die Behandlung von Kindern mit ADHS mit geringeren Veränderungen der subkortikalen Strukturen im Bereich der Amygdala einhergeht. Außerdem wies eine Metaanalyse von manuell durchgeführten Studien signifikant kleinere linke und rechte Volumen des Nucleus Caudatus bei ADHS Patienten im Vergleich zu Gesunden nach. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern mit ADHS- Symptomatik. Bei der motorischen Testung von Jugendlichen wurde mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT) eine erniedrigte Aktivität im rechtsseitigen präfrontalen Kortex, sowie im linken Nucleus Caudatus gefunden. In diese Studie wurden sieben männliche Patienten zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen, welche die DSM IV Kriterien erfüllten. Das experimentelle Design bestand aus zwei Hauptbedingungen: Aktivität und Kontrolle. In der Kontrolltestung erschien ein Flugzeug auf einem Bildschirm, wenige Zeit später folgte ein schwarzes Bild. In 50 Prozent der Fälle, folgte dem Flugzeug ein Zeppelin. Die Probanden hatten die Aufgabe, immer wenn das Flugzeug auf dem Bildschirm erschien einen Knopf zu drücken, unabhängig davon ob es von einem Zeppelin gefolgt wurde oder nicht. Die Aktivitätstestung verlief identisch, außer dass in 50 % der Fälle kein Zeppelin sondern eine Bombe auf dem Bildschirm

erschien. Nun bestand die Aufgabe darin, nur den Knopf zu drücken, wenn das Flugzeug alleine auf dem Bildschirm erschien. Ein anderer Test bestand darin, einen Knopf immer dann zu drücken, wenn ein visueller Stimulus auf einem Computerbildschirm erschien. Es ergaben sich oben genannte Ergebnisse (Rubia et al. 1999).

Eine weitere Studie, welche sich ebenfalls mit der Bildgebung bei ADHS Patienten befasst, wurde von Konrad et al (Konrad et al. 2012) durchgeführt. Es handelt sich um eine DTI (Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie) Studie. Diese untersuchte 37 erwachsene ADHS Patienten (21 Männer, 16 Frauen, Alter zwischen 18 und 49 Jahren) und 34 Gesunde (16 Männer und 18 Frauen, Alter zwischen 19 und 53 Jahren). Es wurden nur ADHS Patienten mit dem kombinierten Typ einbezogen. Zur Diagnosestellung wurde ein detailliertes strukturelles Interview und die deutsche Version des Wender Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Rating Scale (Rösler et al. 2008) benutzt. Um Komorbidität ausschließen zu können, wurde das strukturelle Interview für DSM-IV SCID I und SCID II (First MB SR, Williams JB 1997), die Yale-Brown- Compulsive Scale (Y-BOCS) (Goodman et al. 1989), das Beck Depression Inventory (Beck und Steer 1987) und das Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI) (Beidel et al. 1989) verwendet. Außerdem beantworteten alle Teilnehmer den Fragebogen The Wender Utah Rating Scale (Ward et al. 1993a). Die aktuelle Symptomatik wurde anhand des Brown Attention- Deficit Disorder Scale for Adults (Brown 1996) getestet. Die Intelligenz wurde anhand des Leistungsprüfsystem (LPS) (Horn 1983) quantifiziert. Die MRT- Bilder wurden auf einem 1.5 Tesla System aufgenommen. Mit einer selbst entwickelten Software wurde der Diffusions Tensor errechnet (Basser et al. 1994). Berechnet wurde vor allem der mittlere Diffusionskoeffizient (MD) und die fraktionelle Anisotropie (FA). FA steht in der Forschung oft als Indikator für die Integrität von Nervenfasern. Alterungsprozesse oder psychiatrische und neurologische Krankheiten gehen häufig mit erniedrigten FA- Werten und erhöhten MD- Werten einher. Beide Werte wurden für alle Teilnehmer (Patienten und Kontrollen) mit der Software ImageJ version 139 a (Wayne Rasband, National, Institutes of Health, USA) gemessen, wobei die „regions of interest“ auf folgenden Strukturen der weißen Substanz, die mit Aufmerksamkeitsprozessen in

Verbindung gebracht werden, platziert wurden: Faszikulus longitudinales superior, Faszikulus longitudinales inferior, Faszikulus frontooccipitale inferior, Genu und Splenium des Corpus Callosum, das vordere und hintere Bündel des Gyrus Cinguli. Die höchsten FA Werte und niedrigsten MD Werte wurden im Splenium des Corpus Callosum gefunden. Bei den ADHS Patienten wurden in allen Strukturen reduzierte FA Werte gefunden außer im Corpus Callosum sowie im linken hinteren Bündel des Gyrus Cinguli. Signifikant reduzierte FA Werte zeigten sich für ADHS Patienten im linken Faszikulus longitudinale inferior. Bei den ADHS Patienten wurden signifikant erhöhte MD Werte im linken Faszikulus fronto-occipitale inferior gefunden.

Die PET (Positronen- Emissions- Tomographie) Bildgebung gehört zu den nuklearmedizinischen Verfahren. Es werden minimale Mengen eines Tracers in den Körper eingeschleust um Stoffwechselprozesse sichtbar zu machen. Durch das PET kann ein Aktivitätsmuster in sagittaler, transversaler und koronarer Schichtebene rekonstruiert werden. Diese nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik kann mit der hohen Ortsauflösung von Computertomographien verbunden werden und ermöglicht somit die genaue Lokalisation eines krankhaften Prozesses (Kuhn et al. 2006). Mittels PET untersuchten del Campo et al. 16 männliche ADHS Patienten und 16 gesunde Probanden. Beide Gruppen wurden für Alter, Geschlecht und IQ gematcht. Die Studienteilnehmer nahmen an einer randomisierten, doppelblinden Studie teil, bestehend aus zwei F-fallypride PETscans (Abstand zwischen ihnen zwei Wochen) und einem MRT Scan. In jeder PET-Sitzung bekamen die Probanden entweder eine Kapsel mit 0.5mg/kg Methylphenidat oder ein Placebo 75 Minuten vor der F-fallypride Injektion. Während beider PET-Sitzungen führten die Teilnehmer die „Rapid Visual Information Processing“ (RVP) Aufgabe durch. RVP misst die fortwährende Aufmerksamkeit über eine zeitliche Periode. Die RVP-Aufgabe wurde in einer Scanpause, 2,5 Stunden nach der Kapseleinnahme übereinstimmend mit der höchsten Wirkungseffektivität von Methylphenidat durchgeführt. Die MRT- Bilder wurden mit einem Siemens Trio 3 T System (Siemens medical Systems) aufgenommen. Für die Auswertung wurden „Regions of Interest“ definiert: ventrales Striatum, prae- kommissurales dorsales Putamen, post-kommissuraler Caudatus, prae-kommissuraler dorsaler Caudatus und das post-kommissurale Putamen. Das regionale

BP (Binding potential) wurde abgeschätzt durch einen Vergleich zwischen einem vereinfachten Referenz-Gewebs-Modell (Gunn et al. 1997) und der „Region of Interest“ Zeit- Aktivitätskurve. Als Resultate ergaben sich eine reduzierte graue Substanz bei den ADHS- Patienten in folgenden Regionen: im linken präfrontalen Kortex, beidseitig im Putamen, der Amygdala, im Hippocampus, Gyrus fusiformis, der Insel und im Kleinhirn. In der PET Untersuchung ergaben sich bei Teilnehmern mit einer geringen Aufmerksamkeit eine geringere Aktivität des D2/D3 Rezeptors im linken Nucleus Caudatus im Gegensatz zu Teilnehmern mit einer hohen Aufmerksamkeit. Dieses Ergebnis ergab sich sowohl in der Gruppe der ADHS- Patienten als auch bei den gesunden Kontrollen. So dass möglicherweise eine Schädigung des linken Nucleus Caudatus zu Unaufmerksamkeit führt. Nach der Einnahme von Methylphenidat zeigte sich bei den Teilnehmern mit einer geringen Aufmerksamkeit eine Normalisierung der Dopaminrezeptorenaktivität im linken Nucleus Caudatus außerdem zeigte sich gesteigerte Dopaminlevel in allen nigro-striatalen Bereichen. So scheint Methylphenidat die anhaltende Aufmerksamkeit auf Baseline-abhängige Weise, unabhängig von der Diagnose, zu verbessern.

McCarthy (McCarthy et al. 2014) erstellte eine Metaanalyse von funktionellen MRT-Studien im Zusammenhang mit ADHS. Es wurden Studien aus verschiedenen Datenbanken (z.B. Pubmed, Science direct) ausgewählt, welche fMRT Analysen durchführten, Vergleiche zwischen Hirnaktivitäten von ADHS Patienten und gesunden Kontrollen anstellten und „whole brain corrections“ anwendeten. Es wurde herausgefunden, dass Defizite in der frontalen Region konsistente Muster für ADHS suggerieren. Außerdem wird beschrieben, dass erwachsene ADHS- Patienten weniger Aktivität im linken, medialen frontalen Gyrus zeigen, als jüngere ADHS-Patienten. Strukturelle Veränderungen im rechten medialen frontalen Kortex und dem rechten Nucleus Caudatus scheinen im Zusammenhang mit dem IQ zu stehen. Es wurde beschrieben, dass große Differenzen zwischen dem IQ von ADHS Patienten und gesunden Kontrollen gehäuft in Studien auftauchen, welche ADHS Patienten mit dem kombinierten Typ untersuchten. Folglich scheint der IQ ein wesentlicher Einflussfaktor zu sein. Ein weiteres Ergebnis stellt dar, dass ADHS- Patienten, welche wenig

Therapie erfahren haben, weniger Aktivität im linken, medialen frontalen Gyrus aufzeigen, im Gegensatz zu gut therapierten ADHS Patienten.

## **1.7) Strukturelle Bildgebung**

Es gibt verschiedene Möglichkeiten MRT- Datensätze auszuwerten. Beispielsweise gibt es die manuelle Markierung der Hirnstrukturen. Bei diesem Verfahren werden die Hirnstrukturen durch den Untersucher markiert und danach werden die Volumen der markierten Regionen ermittelt. Außerdem gibt es automatische und semiautomatische Verfahren zur Segmentierung von Hirnstrukturen. Die automatische Segmentierung basiert auf der automatischen Erkennung von Strukturen aufgrund des individuellen Bilddatenmaterials. Bei dem semiautomatischen Verfahren gibt es die Möglichkeit zusätzlich zu den automatisch festgelegten Markierungen noch weitere Regionen zu bestimmen (Hartmann et al.). Eine weitere Methode zur Auswertung von subkortikalen Strukturen stellt die voxelbasierte Morphometrie dar. Sie beruht auf einer Anpassung der MRT- Datensätze an ein Referenzgehirn und einem danach folgenden statistischen Vergleich der Information, die für die einzelnen Voxel in dem Anpassungsvorgang ermittelt wurde. (Bitter et al. 2011)

Im Folgenden werden Studien vorgestellt, die sich ebenfalls mit der strukturellen Bildgebung bei ADHS- Patienten befasst haben (siehe Tabelle 1). Das Alter der Probanden in den Studien lag zwischen acht und 59 Jahren. Während Makris et al. (Makris et al. 2013) sich nur auf erwachsene ADHS Patienten bezog, schlossen die anderen auch Kinder mit in ihre Studien ein. Außerdem bezogen sich alle Studien ausschließlich auf ADHS Patienten, außer der Studien von Saute et al. (Saute et al. 2014), welche zwischen Epilepsie Patienten ohne und mit ADHS und gesunden Kontrollen unterschied. Fast alle Studien bezogen sich in ihrer Diagnostik auf die DSM-IV Kriterien und benutzten verschiedene Fragebögen wie beispielsweise den Conners-Rating Scale (C. Keith Conners, PhD und Drew Erhardt, PhD and Elizabeth Sparrow, PhD), den Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (Wechsler 1999), Kiddie Schedule for Affective and Schizophrenia and Lifetime Version (K-SADS-PL) (Kaufman

et al. 1997) und den WRAT III Reading and Arithmetic scaled score (Wilkinson 1993). Alle Studien befassten sich mit T1 gewichteten Aufnahmesequenzen, welche mit verschiedenen MRT – Scannern aufgenommen wurden. Es wurde ein geringeres totales zerebrales Gesamtvolumen (Qiu et al. 2009), eine geringere graue Substanz in verschiedenen Regionen (Batty et al. 2010) (Stevens und Haney-Caron 2012) ein vermindertes Volumina im Cerebellum (Makris et al. 2013), kleinere Basalganglien (Putamen Globus Pallidum) (Qiu et al. 2009) und verminderte Inselvolumina (Lopez-Larson et al. 2012) festgestellt. Bei den Volumina des Nucleus Caudatus gab es unterschiedliche Ergebnisse. Während Saute et al. (Saute et al. 2014) und Markis (Makris et al. 2013) reduzierte Volumina feststellten, beschreibt Stevens et al. (Stevens und Haney-Caron 2012) vergrößerte Volumina im rechten Nucleus Caudatus.

Tabelle 1: Zusammenfassung von Studien, die sich ebenfalls mit struktureller Bildgebung bei ADHS-Patienten befasst haben.

Studie	(Batty et al)	(Qiu et al. 2009)	(Saute et al. 2014)	(Stevens und Haney-Caron 2012)	Markis et al. 2013)	(Lopez-Larson et al. 2012)
Teilnehmer	N=25(24m/1f) Altersmittel: 12,46 Jahre	N=47 ( 27 m/ 20w) Altersmittel : 10,4 Jahre	N= 18 ( ebenfalls Epilepsie) Alter: 8-18 Jahre	N= 24 12- 18 Jahre	N=24 18-59 Jahre	N=19 10-18 Jahre

Kontroll- len	N=24(24m/1f) Altersmittel : 12,82 Jahre	N=66 (35 m/ 61 w) Altersmittel : 10,5 Jahre	Gesunde: N=46 8- 18 Jahre Nur Epilepsie: N=36		N=24 18-59 Jahre	N= 25 10-18 Jahre
Metho- den (tech- nisch)	T1 weighted brain image, Philips Achieva, 1.5 T MRI Scanner, MNI classfier(Coco co et al. 2003),FSL software, Freesurfer, SPSS v. 16	T1 weighted images, 1.5 Philips Gyrosan NT System, Medical Images Processing and Visuation (MIPA), Large Deformation Diffeomorphic Metric Surface Mapping (LDDMM Surface), Freesurfer	T 1 weighted Images,1,5T Signa MRI Scanner, Freesurfer	T1 weighted Image, Siemens 3T Allegra magnetic resonanz imaging, Dartel Tool Box in SPM 8, SPSS version 17	T1 und T2 weighted Images, Siemens 1.5 Tesla scanner, FSL,	T1 weighted Image,3 T Siemens Trio Scanner, Freesurfer,SPSS version 19,
Resultat e	ADHS: -geringere Graue Substanz in allen vier Lappen (Temporal, Parietal, Frontal, Okkzipital), - dünnere Rinde in der pars orpercularis (Gyrus frontalis inferior)	ADHS: -reduziertes Total cerebral Volume, - kleinere Basalganglien: Putamen, Globus Pallidum, rechter Caudatus	ADHS+ Epilepsie: -reduziertes Kortextvol. - reduzierte subkortikale Strukturen: rechter Caudatus*#, linker Caudatus*Hirns tamm*, Linker Thalamus*, rechter Hippocampus#	ADHS: -reduzierte graue Substanz im linken prefrontalen Gyrus cinguli -vergrößerte Volumina im rechten Caudatus und linken prefrontalen Kortex	ADHS: -reduzierte Volumen im anterioren cingulären Cortex, Nucleus Caudatus, Cerebellum -erhöhte Volumen im dorsolateralen präfrontalen Kortex, lateralem parietemora- len Kortex	ADHS: -reduzierte rechte und linke anteriore Inselvolumen

\*Verglichen mit gesunden Kontrollen, # verglichen mit Epilepsie Patienten ohne ADHS

## 2) Fragestellung

In einem ersten Teil der Studie wurden MRT- Bilder der Probanden erhoben. Mit den Programmen FSL, First und FSLstats wurden die MRT- Bilder bearbeitet, sodass untersucht wurde, ob es Unterschiede zwischen den subkortikalen Volumina der gesunden Probanden und den Patienten mit ADHS gibt. Anschließend wurde die Gruppe der ADHS- Patient noch einmal in remittierte und persistierende ADHS- Patienten geteilt, um zu untersuchen, ob es hier Unterschiede der Volumina der

subkortikalen Strukturen gibt. Zuletzt berechneten wir mit dem Programm SPSS, ob es Korrelationen zwischen klinischen Parametern und subkortikalen Strukturen gibt. Die klinischen Parameter wurden im Vorfeld erhoben.

Erwachsene ADHS- Patienten zeigen Auffälligkeiten in den Volumina von Hirnstrukturen wie den Basalganglienregionen, anteriorem Gyrus cinguli, dem präfrontalen Kortex, dem Corpus Callosum, dem Kleinhirn und dem Gesamthirnvolumen. Allerdings ist die Studienlage bisher inkonsistent. Die bisher durchgeführten Studien zeigen auch Schwächen darin, dass die Diagnose zumeist erst retrospektiv im Erwachsenenalter gestellt wurde, wobei es dann schwierig ist die Kindheitsentwicklung rückwirkend richtig einzuschätzen. Außerdem wurden bisher noch keine Studien durchgeführt, die Patienten untersuchte, die zwar im Kindesalter ADHS hatten und sich gebessert haben, so dass sie im Erwachsenenalter als remittiert gelten.

1. Aufgrund dessen ist es unser Ziel erneut zu untersuchen, ob es subkortikale Voluminaänderungen zwischen den Gruppen der in der Kindheit mit ADHS diagnostizierten Patienten und den gesunden Kontrollpatienten gibt.
2. Ein weiteres Ziel der Arbeit ist es zu untersuchen, ob sich auch die Volumina der remittierten- früheren ADHS Patienten von den persistierenden ADHS Patienten unterscheiden. Dies könnte für die Diagnostik und Therapie von ADHS Patienten eine zentrale Rolle spielen.
3. Unter der Annahme eines linearen Ansatzes wird untersucht, ob Hirnvolumina signifikante Assoziationen zu den klinischen Parametern zeigen.

Zur Untersuchung, ob es Korrelationen zwischen den sozialen Umständen, der demographischen Variablen, der Therapie und der ADHS- Symptomatik gibt wurden die folgenden Daten erhoben: familiäre Umstände, Medikamentengeschichte, demographische Variablen, Alkoholkonsum, Stressfaktoren, Bildung, kriminelle Vorgeschichte und Gefängniserfahrungen.

### 3) Methodik

#### **3.1) Probanden/ Patienten**

Die zu bearbeiteten MRT-Datensätze wurden von Prof. Frodl und Kollegen in Dublin am Trinity College für eine Studie erhoben, die nach Review vom Health Research Board (HRB) Ireland gefördert wurde.

Bei den Probanden handelte es sich um Erwachsene, die in der Kindheit die Diagnose ADHS erhalten hatten und gesunde Studienteilnehmer. Die ADHS-Patienten waren schon einmal Teilnehmer in früheren Studien, die die Genetik bei Kindern mit ADHS zum Thema hatten. Bei ihnen wurde die Diagnose ADHS schon während der Kindheit, also vor Vollendung des 17. Lebensjahrs gestellt und eine umfangreiche klinische und neuropsychologische Untersuchung durchgeführt. Im Mittel lag das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung bei 8.9 Jahren. Damals wurden in eine Familien-Genetikstudie 118 Kinder mit ADHS- Symptomatik und in die sogenannte Image-Studie 133 Kinder und Erwachsene mit ADHS eingeschlossen. Die gesunden Probanden wurden so ausgewählt, dass sie in den Kategorien Geschlecht, Alter und IQ zu den Personen mit ADHS gematcht waren. Die Personen mit ADHS in der Kindheit wurden angeschrieben und um ihre erneute Studienteilnahme gebeten. Insgesamt befanden sich 251 Personen in der Datenbasis, davon 196 über 18 Jahre. Davon konnten 43 Patienten für die jetzige Untersuchung wieder gewonnen werden.

Als Aufwandsentschädigung wurden den Personen die Fahrtkosten erstattet. Ferner erhielten sie 25 Euro für die Teilnahme an der Studie, die sie während des Untersuchungstags für ein Mittagessen usw. ausgeben konnten.

### **3.2) Untersuchungsinstrumente**

In diesem Kapitel folgt eine Übersicht über die in unserer Studie verwendeten Untersuchungsinstrumente.

Die schulischen und beruflichen Leistungen wurden nach der Hollingshead Socio-economic Scale<sup>1</sup> bewertet. Der IQ wurde gemessen unter Benutzung des Wechsler

---

<sup>1</sup>Hollingshead AB. *Four factor index of social status*: Yale Univ., Department of Sociology; 1975.

Adult Intelligence Scale Fourth Edition (WAIS- IV) (Wechsler 1999), unter Beurteilung des verbalen Verständnisses, des logischen Denkens und des aktiven Gedächtnisses. Folgende Kriterien der ADHS- Patienten führten zum Ausschluss der Studienteilnahme: vorherige Kopfverletzungen mit Bewusstseinsverlust, weitere psychische oder neurologische Erkrankungen, Einnahme von Kortisol, aktuelle Abhängigkeit oder Einnahme von Alkohol und anderer Substanzmittelmissbrauch.

Alle Studienteilnehmer, sowohl die ADHS Patienten als auch die gesunden Probanden wurde noch einmal diagnostisch nach den Kriterien des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders.“ (DSM IV, SCID I) (First MB SR, Williams JB 1997) nachuntersucht.

Andere Bewertungsinstrumente, die ebenfalls benutzt wurden, waren: der SCID II Persönlichkeitsfragebogen, die Wender Utah Rating Scale (WURS) (Ward et al. 1993b), die Conners Adult ADHD observer- and self- reporting scales (CAARS- S:L und CAARS-O:L) (C. Keith Conners, PhD und Drew Erhardt, PhD and Elizabeth Sparrow, PhD); die Hamilton Rating Scale for Depression (HAMILTON 1960) und der Beck Depression Inventory (Beck und Steer 1987). Außerdem wurden von den Teilnehmern Angaben zur familiären Situation, Medikamenteneinnahme, demographischen Variablen, Gewicht, Körperlänge, Alkoholkonsum, Stressfaktoren, Schulabschlüssen, Strafdelikten und Gefängnisstrafen aufgenommen.

### 2.2.1) CAARS-SL

Der „Connors` Adult rating Scales (CAARS)“ ist ein Instrument, mit dessen Hilfe, die Präsenz und der Schweregrad von ADHS eingeschätzt werden kann. CAARS bietet viele Bewertungsmöglichkeiten typischer Symptome und Verhaltensweisen, die mit ADHS im Erwachsenenalter assoziiert sind. Es ist ein Set von Instrumenten, bestehend aus dem Selbstbericht (self report) und dem Untersucherfragebogen (Observer ratings). CAARS verwendet das MHS QickScore Format zur Auswertung. Bei MHS Qicksore handelt es sich um eine Internetseite, welche das Durchführen und

Auswerten der Tests erleichtern soll. Hat man sich bei der MHS QuickScore Internetseite angemeldet erhält man eine Identifikationsnummer, sowie ein Passwort. Außerdem erhält man Zugang zu den erforderlichen Fragebogen. Die Identifikationsnummer und das Passwort gibt man an den Probanden weiter, der den Fragebogen bearbeiten soll. Sobald dieser von dem Probanden vollständig bearbeitet wurde, erhält man eine E-Mail und kann sofort die Auswertung starten und gegebenenfalls die Durchführung weiterer Tests veranlassen. Die normativen Daten für den Self-report, welche als Vergleichsbasis dienen, bestehen aus Aussagen von 1026 nicht- klinischen Erwachsenen (Alter zwischen 18 und 80 Jahren). Die CAARS SL ist die lange Version des Self-reports und enthält 66 Items und 9 Subscales. Es gibt vier Faktoren-abhängige Skalen, welche einen Querschnitt von ADHS- bezogenen Symptomen und Verhaltensweisen beurteilen: drei DSM IV Symptom- Maße (Aufmerksamkeitsdefizitsymptome, Hyperaktivitätssymptome und die Gesamtsumme der ADHS Symptome) und ein 12 Items ADHS Index, welcher die Antworten identifiziert, die einen Nutzen von einer detaillierteren klinischen Beurteilung hätten. Die Dauer für das Ausfüllen dieses Fragebogens beträgt circa 15 Minuten (C. Keith Conners, PhD und Drew Erhardt, PhD and Elizabeth Sparrow, PhD)<sup>2</sup>

### 3.2.2) CAARS-OL

Bei CAARS handelt es sich um ein Bewertungsschema für ADHS Patienten (siehe oben). CAARS-OL stellt die lange Observer Form dar. Die Observer Form veranlasst einen Beobachter valide Aussagen über einen Klienten zu liefern. Diese Form ist nützlich, wenn man beispielsweise eine Diagnose von ADHS in Erwägung zieht. Die normativen Daten der Observer Form, welche als Vergleich dienen, bestehen aus Ehepartnern, Familienmitgliedern und Freunden von 943 nicht-klinischen Erwachsenen (Alter 18 bis 80 Jahre). CAARS- OL besteht ebenfalls aus 66 Items und 9 Subskalen. Ebenfalls hängen die Skalen von diesen vier Faktoren ab: drei DSM IV

---

<sup>2</sup> <http://catalogue.jvrpsychometrics.co.za/wp-content/uploads/2010/09/Conners%E2%80%99-Adult-ADHD-Rating-Scales-CAARS%E2%84%A2.pdf>

Symptom-Maße (Aufmerksamkeitsdefizitsymptome, Hyperaktivitätssymptome und die Gesamtsumme der ADHS Symptome) und ein 12 Items Index.

### 3.2.3) WURS

Der „Wender Utha rating scale“ ist ein Fragebogen, welcher retrospektiv Symptome von Erwachsenen erfasst, die schon in der Kindheit auftraten. Er wird bei der Diagnostik von ADHS bei Erwachsenen benutzt. Der Fragebogen wurde entwickelt, indem 81 Patienten mit ADHS, 100 gesunde Probanden und 75 Patienten mit unipolaren Depressionen, 61 Items bearbeiteten, die das Verhalten der Erwachsenen als Kinder beschrieben. Es zeigten sich bei 25 Fragen signifikante Abweichungen zwischen den ADHS Patienten und den Kontrollgruppen. Diese Fragen wurden in den Fragebogen aufgenommen (Ward et al. 1993b).

### 3.2.4) HDRS

Der „Hamilton rating scale for Depression“ (HRSD) wurde 1960 von Max Hamilton entwickelt. Es handelt sich um einen Fragebogen, der sowohl die Diagnosestellung Depression unterstützt und zugleich hilft den Schweregrad zu bestimmen. Dabei werden die Fragen nicht von dem Betroffenen selber sondern von einem Beobachter beantwortet. Die Bewertungsskala enthält 17 Variablen (Beispiele sind: deprimierte Stimmung, Schuldbewusstsein, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken). Jedes Item kann entweder von 0-3 Punkte oder 0-5 Punkten bewertet werden. Eine Punktzahl von 0- 7 gilt als normal, ab 10 Punkten spricht man von einer leichten, bei 20 von einer mittelschweren und ab 30 von einer schweren Depression (HAMILTON 1960).

### 2.2.5) SCID II

Der SCID II Fragebogen ist ein strukturiertes Interviewverfahren zur Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen nach DSM IV. Der Test behandelt die zehn offiziell geführten

Persönlichkeitsstörungen von DSM IV sowie zwei weitere im Anhang erscheinende Persönlichkeitsstörungen. Bei diesem Interview handelt es sich um ein zweistufiges Verfahren. Zunächst wird ein Fragebogen, bestehend aus 117 Items, welche die Diagnosekriterien nach DSM IV repräsentieren, ausgefüllt. Die Fragen sind mit den Antworten Ja oder Nein zu beantworten. In einem darauf folgenden Interview wird noch einmal genau geprüft, ob die Antworten mit einer Persönlichkeitsstörung übereinstimmen (H.-U. Wittchen, M. Zaudig, T. Fydrich 1997).

### 3.2.6) BDI

Der Beck Depression Inventory ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Vorhandenseins und der Stärke von Depressionen. Er ist für das Alter von 18 bis 80 Jahren validiert. Der Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen, die typische Merkmale depressiver Stimmung enthalten. Jede dieser 21 Aussagen enthält vier Antwortmöglichkeiten, die in aufsteigender Schwere von 0= nicht vorhanden, 1= leichte Ausprägung, 2=mäßige Ausprägung und 3= schwere Ausprägung gestaffelt sind. Der Patient soll nach seiner aktuellen Lage (die Stimmung der letzten Woche miteinbezogen), die passende Antwort angeben. Die Aussagen enthalten Symptombereiche wie: Dysphorie, Pessimismus, Versagen, Selbstmordimpulse, Unzufriedenheit und Libido Verlust. In der Auswertung werden die zutreffenden Aussagen addiert. Ein Wert von über 18 Punkten gilt als signifikant. Punktezahlen von 11-17 weisen schon auf eine milde bis mäßige Ausprägung einer Depression hin. Die Bearbeitungszeit dieses Fragebogens beträgt ca. fünf bis zehn Minuten (Beck und Steer 1987).

### 3.3) MRT- Daten Erfassung

Die Magnetresonanzbilder wurden mit einem Philips Achieva MRT- Scanner (Philips Medical System, Netherland B.V., Veenphuis 4-6, 5684 PC Best, The Netherlands) gewonnen, welcher mit drei Tesla arbeitete. Es wurde eine T1 drei dimensional Turbo field echo für die Untersuchung des Studienteilnehmers benutzt. (TR definiert auf 8.5 msec; TE definiert auf 3.9 msec); die totale Aquisitionszeit war 7 Minuten, field of view vom Fuß zum Kopf:256 mm, AP (anterior zu posterior): 256 mm, RL (rechts zu links): 160 mm; und eine Matrix von 256 x 256.)

### **3.4) Imagebearbeitung mit dem Programm FSL**

Um die MRT- Images weiterzubearbeiten, wurde das Programm Functional Software Libary (FSL) benutzt.

Bei der FSL handelt es sich um eine umfassende Sammlung von Software- Tools und Bildbearbeitungsprogrammen, mit denen FMRI, MRI, DTI Daten analysiert werden können. FSL wurde von FMRIB (Oxford, UK) entwickelt (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>).

Damit die Datensätze die richtige Orientierung für die Segmentierung hatten, wurde das Tool FSLswapdim eingesetzt. Dabei handelt es sich um ein erweitertes Tool des Programmes FSL, welches die Umorientierung der sagittalen, koronaren und axialen Achsen erlaubt. Dabei bleiben die anatomischen Strukturen, trotz Änderung der Achsen, am selben Platz des Bildes lokalisiert, da sie nicht an die Voxelkoordinaten fixiert sind. Der benutzte Befehl lautete: „fslswapdim .nii.gz file-x -y newfile name.nii.gz“<sup>3</sup>

Um zu kontrollieren, ob die Schnitte nach Anwendung von FSLswapdim zur automatischen Weiterverarbeitung mit FSL richtig orientiert waren, wurde FSLview eingesetzt. FSLview ermöglicht Bilddateien hochzuladen und darzustellen.

---

<sup>3</sup> <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>

In den folgenden Unterkapiteln beschreibe ich die einzelnen Schritte der Bildbearbeitung.

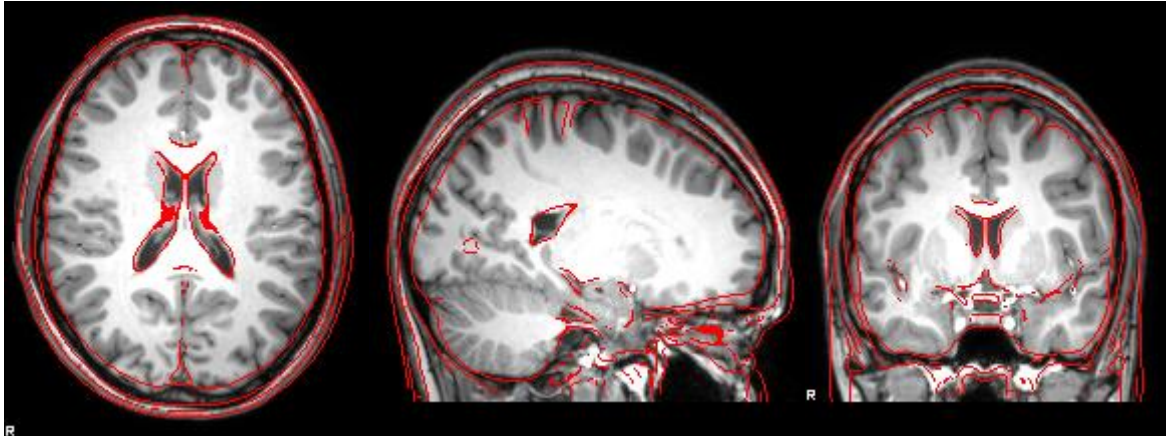
### 3.4.1) Segmentierung

Um die einzelnen Gehirnstrukturen zu segmentieren, wurde das Programm FIRST [Patenaude, B., Smith, S.M, Kennedy, D. and Jenkinson M] bzw. dessen Unterprogramm „run-first-all“ eingesetzt. Der Befehl lautete: „run\_first\_all -i t1\_image -o output\_name“.<sup>4</sup> Dieses Skript segmentiert alle subkortikalen Strukturen, in dem es „Mesh“ (vtk) und „Volumetric Outputs“ (nifti) erstellt. Es beinhaltet Standardeinstellungen, die für jede Struktur empirisch optimiert wurden. In diesem Programm sind aufeinander folgende Utilities beinhaltet: Das First\_Flirt- und Run-first- Skript. Diese Skripte werden aufeinanderfolgend auf alle subkortikalen Strukturen angewendet. Das First\_Flirt Skript ist für die Registrierung zuständig. Dieser Schritt ist vor der eigentlichen Segmentierung notwendig um eine affine Transformation zur Standardfläche zu finden. First\_Flirt besteht aus zwei Stufen. Der erste Schritt ist die Festlegung der 12 Standard Freiheitsgrade auf ein Template. Darauf folgt der zweite Schritt, bei dem 12 Freiheitsgrade unter Benutzung einer MNI152 subkortikaler Maske registriert werden. Dabei werden die Voxel außerhalb der subkortikalen Regionen ausgeschlossen. Die neuen Modelle, die in „:{FSLDIR}/data/first/models\_336\_bin/“ lokalisiert sind, benutzen nun alle diese Templates zur Normalisierung.

Um zu verifizieren, dass die Registration erfolgreich abgelaufen war, wurde der Befehl: „slicesdir -p /usr/share/fsl/data/standard/MNI152\_T1\_1mm.nii.gz \*\_to\_std\_sub.nii.gz“ eingesetzt. Es wurden Bilder kreiert, die Markierungen enthielten, welche das Gehirn als Struktur erkannten und abgrenzten. Anhand dieser Bilder konnte beurteilt werden, ob das Skript die Struktur des Gehirns und die Ventrikelräume richtig erkannt, abgrenzt und markiert hatte. Erst nach dieser Kontrolle konnte der nächste Schritt der Segmentierung folgen.

---

<sup>4</sup> [http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST/UserGuide#run\\_first\\_all](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST/UserGuide#run_first_all)



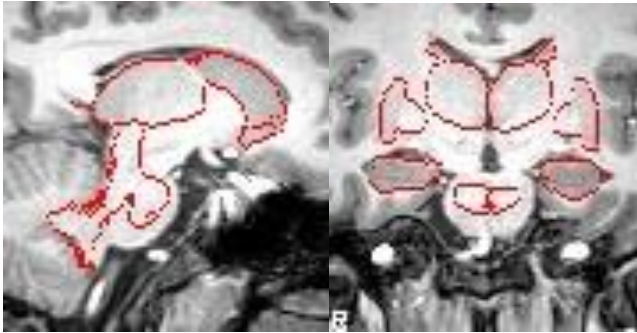
(Beispiel Bilder)

Die Segmentierung der einzelnen subkortikalen Strukturen wurde nun mit dem `run_first` Skript vorgenommen. Die Hauptparameter, die in dem Befehl angegeben werden mussten waren: (i-) `theinputimage`, welches das zu segmentierende T1-weighted Image war, (o-) `theoutputimage` und (-t) die Matrix, die die Transformation des T1-weighted Image in die Standardfläche beschreibt, wobei die subkortikalen Strukturen im Vordergrund stehen. The `numberofmodesofvariation` (n-) mussten nicht mehr eingegeben werden, da die empfohlenen Angaben schon in den Standardeinstellungen des `run_first_all` Skriptes beinhaltet sind.

Nach dem nun die zu bearbeitenden Dateien mit dem `run_first` Skript bearbeitet worden waren, wurde der Befehl: `„first_roi_slicesdir *_t1.nii.gz *_all_fast_firstseg.nii.gz“`<sup>5</sup> eingesetzt. Als T1-Image wurde das mit `FSLswapdim` bearbeitete Bild eingesetzt. `First_roi_slicesdir` kreierte nun ein Bild auf einer Webseite, welches alle Segmentierungen des `run_first` Skript enthielt. Anhand dieser Übersicht war es nun möglich die Segmentierungen grafisch abzubilden und zu beurteilen.

---

<sup>5</sup> [http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST/UserGuide#first\\_roi\\_slicesdir](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST/UserGuide#first_roi_slicesdir)



(Beispiel Bilder)

### 3.4.2) Voluminaberechnung der subkortikalen Strukturen

Da für meine Arbeit nun auch die Volumina der einzelnen Segmente von Bedeutung waren, wurde das Programm Fslstats eingesetzt. Fslstats wird für die Messung der Volumina eingesetzt. Der Befehl lautete: „fslstats output\_name\_all\_fast\_firstseg -l x – V“<sup>6</sup>. Für x wurde das Label der Hirnstruktur eingesetzt, welches ausgemessen werden sollte. Die einzelnen Label sind in dem run\_first\_all Skript jeweils einer Hirnstruktur zugeordnet. Wobei bei der Zahl des Labels jeweils +/- 0,5 eingegeben werden musste. Für den linken Hippocampus wählte man beispielsweise den Befehl: „fslstats output\_name\_all\_fast\_firstseg -l 16.5 -u 17.5 –V.“ Als Ergebnis errechnete das Programm das Volumen in mm hoch drei. Falls größere Abweichungen zwischen den einzelnen subkortikalen Strukturen der verschiedenen Bilder bemerkt wurden, wurden sie erneut mit dem run\_first Skript bearbeitet.

### 3.4.3) Voluminaberechnung des Gesamthirns

Um eine mögliche Beziehung zwischen den Segmentierungen der subkortikalen Region und dem Gesamthirn herstellen zu können, wurde das Programm Sienax [Smith 2004] benutzt. Der Befehl lautete: sienax T1\_image.nii -o output\_Image\_sienax -B "-f 0.3 -R"<sup>7</sup>. Sienax kalkuliert das „Brain tissuevolume“ eines Einzelimages normalisiert auf ein Standardgehirn. Als erster Schritt wird mit BET das

---

<sup>6</sup> [http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST/UserGuide#Volumetric\\_Analysis](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST/UserGuide#Volumetric_Analysis)

<sup>7</sup> [http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/SIENA/UserGuide#SIENAX\\_-\\_Single-Time-Point\\_Estimation](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/SIENA/UserGuide#SIENAX_-_Single-Time-Point_Estimation)

Gehirn und der Schädel des Inputs- Bildes extrahiert. Dieses Bild wird dann mit einem Standard MNI152 Template verglichen, um eine volumetrische Skalierung zu erhalten, welche zur Normalisierung der Kopfgröße dient. Außerdem wird mit diesem Vorgang überprüft, ob man sich noch in dem extrahierten Image befindet. Im nächsten Schritt wird die Segmentierung der Gewebetypen vollzogen und das Volumen des Gesamthirns errechnet. Um die einzelnen Volumina der Gewebetypen und des Gesamthirns zu normalisieren, wird das Ergebnis mit dem scalingfactor multipliziert. Als der Vorgang mit Sienax abgeschlossen war, wurden folgende Files vom Programm gespeichert. Einmal den „Report.Sienax.“ welcher sowohl die normalisierten als auch die unnormalisierten Volumina der grauen und weißen Substanz sowie des Gesamthirns enthielt. Außerdem kreierte Sienax den File:Report.html. Dieser war ein „webpagereport“, welcher die Bilder zu den analysierenden Strukturen enthielt, sowie die normalisierten und nicht normalisierten Volumina und eine Beschreibung des Sienax- Skriptes.

### **3.5) Statistische Auswertung**

Alle Daten, die subkortikalen Strukturen (jeweils beidseitig: Thalamus, Nucleus Caudatus, Putamen, Pallidum, Hippocampus, Amygdala, Accumbens sowie den vierten Ventrikel) und die normalisierten bzw. nicht normalisierten Volumina der grauen und weißen Substanz und des Gesamthirns wurden in eine Exceltabelle eingetragen. Hier wurde auch die Beurteilung der Bildqualität erfasst. Mit den Zahlen 0 = keine Auffälligkeit, 1= geringe Auffälligkeit und 2= große Auffälligkeit wurde der Zustand der Bilder geratet. Außerdem konnten einige subkortikale Strukturen nicht bearbeitet werden, sodass diese nicht verwendet werden konnten. Der Nucleus Caudatus konnte bei drei Probanden nicht bearbeitet werden, der Hippocampus und die Accumbens konnte jeweils bei zwei Probanden nicht berechnet werden. Außerdem konnte die Amygdala bei einem Probanden nicht verwendet werden. Beim Thalamus,

Putamen und Pallidum wurden keine Schwierigkeiten bei der Bearbeitung festgestellt. Daraus ergaben sich für die jeweilige Gehirnstruktur verschiedene Fallzahlen (N).

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (Version 21) verwendet. Im ersten Schritt wurde für jede subkortikale Hirnstruktur ein Boxplot erstellt. Extremwerte und Ausreißer wurden erneut manuell überprüft und bei fehlerhafter Segmentierung von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, um eine mögliche Verfälschung der Analyse zu vermeiden. Darauf folgte anhand der deskriptiven Statistik der Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen. Als erstes wurden die ADHS Patienten mit den gesunden Kontrollen im allgemeinen linearen Modell verglichen, wobei die jeweilige subkortikale Struktur die abhängige Variable darstellte und das Gesamthirn, das Alter, das Geschlecht und die Erziehung als Kofaktoren miteinbezogen wurden.

Ebenso wurde eine demographische Gegenüberstellung zwischen ADHS Patienten und gesunden Kontrollen angefertigt. Die demographischen Daten bestehen aus Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildung, sozioökonomischer Status, Status selbst, der Connors Adult Rating Scales (Observer und self- rating Form), Hamilton Rating scale for Depression, Wender Utha Rating Scale und dem Beck Depression Inventar (siehe Tabelle 2).

Zusätzlich wurde die demographische Datenerhebung auch noch einmal mit den drei Gruppen, gesunde Kontrollen, remittierte ADHS- Patienten und persistierende ADHS- Patienten durchgeführt, wobei die demographischen Daten dieselben blieben ( Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildung, Status der Eltern, Status selbst, der Connors Adult Rating Scales (Observer und selfrating Form), Hamilton Rating scale for Depression, Wender Utha Rating Scale und dem Beck Depression Inventar) (siehe Tabelle 3).

Außerdem wurden mit dem Programm SPSS (Version 21) Korrelationen berechnet. Bei den Korrelationen ging es um den Zusammenhang zwischen den subkortikalen Strukturen und den Connors Adult Rating Scales (Observer und Self Rating Form) und dem Wender Utah Rating Scale (siehe Tabellen 6-8 und 13-14).

Weiterhin wurde anhand des allgemeinen linearen Modells getestet, ob es signifikante Volumina Unterschiede der subkortikalen Strukturen zwischen ADHS Patienten und

gesunden Kontrollen gibt. Als abhängige Variable setzten wir die jeweilige subkortikale Struktur ein, wobei zwischen rechts und links unterschieden wurde. Außerdem unterschieden wir mit Case= 0 (gesunde Kontrollen) oder mit Case = 1 (ADHS Patienten) zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollen. Als Kovariablen wurden hierbei das Alter, das Geschlecht, die Bildung, sowie das Gesamthirn beachtet. (siehe Tabelle 4) Mit der ANCOVA wurden diese Signifikanzen auch für remittierte ADHS Patienten, persistierende ADHS Patienten und gesunde Kontrollen durchgeführt (siehe Tabelle 5).

### **3.6) ADHD- ENGIMA**

Die verwendeten Methoden beruhen auf demselben Verfahren, welches auch von der ENIGMA (Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis) – ADHS-Gruppe verwendet wird. Somit können die Ergebnisse der von uns verarbeiteten Daten auch dort verwendet werden und stellen einen Teil einer weltweiten Studie dar. Die Enigma ADHS- Gruppe ist eine gemeinschaftliches Netzwerk, dass die Daten von 70 Institutionen, verteilt auf der ganzen Welt, zusammenfügt und analysiert. In verschiedenen Arbeitsgruppen werden Bereiche wie Genetik, Neurowissenschaften und Medizin erforscht. Es wurden schon 12826 Probanden, anhand von bildgebenden Verfahren analysiert. Im Fokus der Arbeitsgruppen stehen psychische Erkrankungen wie: Schizophrenie, bipolare Störungen, Depressionen und der Aufmerksamkeits-Defizit- Hyperaktiven Störung (Thompson et al. 2014).

## **4) Ergebnisteil**

### **4.1) Demographische Daten**

Anhand des T- Tests bzw. Chi-Quadrat Tests wurde auf signifikante Mittelwertunterschiede der demographischen und klinischen Daten getestet. Es ergaben sich wie erwartet Signifikanzen mit höheren Werten bei den Patienten mit ADHS im Vergleich zu den gesunden Kontrollen beim BDI (Beck Depression Inventar) (  $P < 0,001$ ), beim HDRS (Hamilton Rating scale for Depression) ( $p < 0,001$ ) und in verschiedenen Bereichen des CAARS- OR (Connors Adult Rating Scale, Observer

Form), wie Unaufmerksamkeit ( $p < 0,001$ ), Hyperaktivität ( $p < 0,001$ ), Impulsivität ( $p < 0,001$ ), Nachlässigkeit ( $p < 0,001$ ), DSMV- hyperaktive Impulse ( $p < 0,001$ ), die totalen ADHS- Symptome ( $p < 0,001$ ) und der ADHS- Index ( $p < 0,001$ ). Ebenfalls auffällig sind die CAARS- self- ratingsselfratings, wie Unaufmerksamkeit/ Gedächtnisprobleme (CSTA) ( $p < 0,001$ ), Impulsivität/ Emotionale Labilität (CSTC) ( $p < 0,001$ ), Probleme mit dem Selbstkonzept (CSTD) ( $p < 0,001$ ), DSM IV Unaufmerksamkeitsymptome (CSTE) ( $p < 0,001$ ), DSM IV Hyperaktive impulsive Asymptome (CSTF) ( $p < 0,001$ ), DSM IV ADHS Symptome gesamt (CSTG) ( $p < 0,001$ ), ADHS- Index (CSTH) ( $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Demographische und Klinische Daten der Patienten mit ADHS und der gesunden Probanden.

	Kontrollen MW+/- SD	ADHS MW +/- SD	F/ Chi	P
Alter	22,37+/- 5,673	22,33+/- 4,852	0,029	0,977
Geschlecht	31 männlich/7 weiblich	30 männlich/6 weiblich	0,039 <sup>1</sup>	0,843
Händigkeit	33Rechtshänder/ 5 Linkshänder	31 Rechtshänder/ 5 Linkshänder	0,008 <sup>81</sup>	0,927

<sup>1</sup> Unterschiede wurden nach Chi Square Test berechnet

Bildung	5,0789+/-091183	4,7222+/-0,74108	1,841	0,207
Sozioökonomischer Status	50,61+/-10,528	42,64+/-12,593	2,958	0,453
Status selbst	20,11+/-11,227	50,61+/-10,528	0,680	0,804
WURS	22,7027+/-15,60425	60,17114+/-17,48358	-9,605	0,439
BDI	3,97+/-4,173	9,77+/-8,872	-3,580	<0,001*
HDRS	0,70+/-1,222	3,14+/-3,126	-4,407	<0,001*
CAARS-OR				
Unaufmerksamkeit	46,91893+/-59,6765	59,6765+/-12,77479	-5,232	0,001*
Hyperaktivität	44,0541+/-7,48683	58,2647+/-12,27787	-5,942	0,001*
Impulsivität/emotionale Labilität	42,9189+/-6,07992	53,3824+/-11,94689	-4,707	<0,001*
Selbstkonzept	45,5946+/-7,01371	52,8824+/-11,02549	-3,351	0,073
Nachlässigkeit	46,3514+/-6,41706	59,9706+/-11,98859	-6,035	<0,001*
DSM- hyperaktive Impulse	44,7568+/-7,11963	59,0882+/-12,83312	-5,881	0,001*
ADHD_gesamt	45,1622+/-6,82118	61,1765+/-13,10903	-6,533	<0,001*
ADHD_Index	44,2703+/-6,92679	57,0000+/-12,09808	-5,497	0,001*
CAARS- SR				
Unaufmerksamkeit	46,63+/-7,038	59,86+/-12,375	-5,691	<0,001*
	Kontrollen MW+/- SD	ADHS MW +/- SD	F/CHI	P
Hyperaktivität	42,68+/-7,543	58,00+/-9,577	-7,668	<0,75
Impulsivität	41,92+/-7,506	58,42+/-12,869	-6,779	0,001*
Selbstkonzept	44,68+/-8,370	53,53+/-10,917	-3,923	0,006*
DSM IV Unaufmerksamkeits - symptome	49,76+/-10,726	68,47+/-15,561	-6,049	0,001*
DSMIV Hyperaktivitäts Symptome	45,21+/-7,305	64,33+/-13,815	-7,499	<0,001*
ADHS Symptome	48,37+/-8,651	69,69+/-15,651	-7,305	<0,001*

ADHD Index	42,39+/-7,035	58,94+/-11,349	-7,125	0,002*
------------	---------------	----------------	--------	--------

Tabelle 2 \*P> 0,05, WURS= Wender Utah Rating Scale, BDI= Beck Depression Inventar, HDRS= Hamilton Rating Scale, CAARS OR= Connors Adult Rating Scale Observer Form, CAARS SR= Connors Adult Rating Scale Self rating Form

Die demographischen Daten wurden auch im Vergleich mit drei Gruppen, remittierte ADHS Patienten, persistierende ADHS Patienten und gesunde Kontrollen, in einer nichtparametrischen Analyse berechnet. Auch hier ergaben sich wie erwartet Signifikanzen, beim Hamilton Rating Scale (HDRS)  $p < 0,001$ , im Wender Utah Rating Scale (WURS)  $p < 0,001$ , in den Connors' Adult Rating Scales sowohl in der Observer Form (CAARS- OR als auch in der Self- Report Form (CAARS- SR) (siehe Tabelle 3). In der Post-hoc Analyse mittels des Mann- Whitney- U Tests gab es Unterschiede zwischen persistierenden ADHS Patienten und gesunden Kontrollen (siehe #,  $p = 0,005$ ), sowie zwischen den remittierten ADHS- Patienten und gesunden Kontrollen (siehe +,  $p = 0,005$ ).

Tabelle 3: Demographische und Klinische Daten der remittierten ADHS-Patienten, persistierenden ADHS-Patienten und der gesunden Probanden.

	Kontrollen MW+/- SD	ADHD pers. +/- SD	ADHD rem.+/- SD	F	P
Alter	22,50+/- 5,799	21,78+/- 3,335	21,13+/- 2,630	0,505	0,606
Geschlecht	31 männlich/7 weiblich	17 männlich/2 weiblich	13 männlich/4 weiblich	0,544	0,583

Händigkeit	33 Rechtshänder/ 5 Linkshänder	16 Rechtshänder/ 3 Linkshänder	15 Rechtshänder/ 2 Linkshänder	0,062	0,940
Bildung	5,0833+/- 0,90633	4,7222+/- 0,752	4,8750+/- 0,62	1,261	0,290
Status der Eltern	50,61+/- 10,528	42,64+/- 12,593	42,35+/- 13,219	2,958	0,453
Status selbst	20,11+/- 11,227	22,21+/- 9,687	21,14+/- 11,101	0,680	0,804
WURS	22,9167+/- 15,77045	64,7778+/- 19,0465	56,3750+/- 14,4263	47,89 2	<0,001* # +
BDI	4,03+/-4,219	11,56+/- 10,529	8,13+/- 6,622	7,527	0,02*
HDRS	0,70+/-1,222	4,50+/- 3,348	1,71+/- 2,144	19,03 8	<0,001* #
CAARS-OR					
Unaufmerksamkeit	46,9189+/- 7,23	67,6111+/- 7,60912	50,750+/- 11,52678	37,00 6	<0,001* #
Hyperaktivität	44,0541+/- 7,48683	66,500+/- 8,4662	49,00,76+/- 8,80152	47,71 2	<0,001* #+
Impulsivität/emotionale Labilität	42,9189+/- 6,07992	58,667+/- 11,86195	47,4375+/- 9,12848	20,56 6	<0,001* #+
Selbstkonzept	45,5946+/- 7,0137	57,2778+/- 12,18874	52,35+/- 9,886	11,32 6	0,003*
Nachlässigkeit	46,3514+/- 6,41706	67,8889+/- 7,39546	51,0625+/- 9,71232	50,50 2	<0,001* #+
DSM- hyperaktive Impulse	44,7568+/- 7,11963	67,8889+/- 7,39546	51,0625+/- 9,71232	51,49 4	<0,001* #
ADHD_total	45,1622+/- 6,82118	70,00+/- 5,50935	51,2500+/- 12,04713	58,55 0	<0,001* #+
	Kontrollen MW+/- SD	ADHD pers. +/- SD	ADHD rem.+/- SD	F	P
ADHD_index	44,2703+/- 6,92679	65,8889+/- 8,33059	47,00+/- 6,47045	56,68 2	<0,001* #+
CAARS- SR					
Unaufmerksamkeit	46,86+/-6,985	63,67+/- 10,437	55,31+/- 13,879	18,45 1	<0,001* #
Hyperaktivität	42,92+/-7,496	61,72+/- 6,605	54,38+/- 11,419	33,34 9	<0,001* #+
Impulsivität	42,22+/-7,383	62,28+/- 11,213	53,69+/- 14,032	24,93 0	<0,001* #+
Selbstkonzept	44,92+/-8,358	54,39+/- 12,248	52,88+/- 9,996	7,149	0,004*

DSM- Unaufmerksamkeits Symptome	49,86+/- 10,826	74,456+/- 13,329	61,56+/- 16,166	- 6,049	0,001*#
DSM- Hyperaktivitäts Symptome	45,38+/-7,331	77,33+/- 12,783	57,00+/- 11,804	- 7,499	<0,001* #+
DSM ADHS- Impulse	48,57+/-8,681	76,94+/- 13,072	61,56+/- 15,500	58,55 0	<0,001* #+
ADHS- Index	43,70+/-6,867	62,06+/- 8,3228	55,19+/- 13,944	56,68 2	0,002*# +

Tabelle 3 \*  $p < 0,005$ ; # = Unterschiede zwischen persistierenden ADHS- Patienten und gesunden Kontrollen;  $p = 0,005$ , += Unterschiede zwischen remittierten ADHS- Patienten und gesunden Kontrollen,  $p = 0,005$

## 4.2) Das Allgemeine lineare Modell

### 4.2.1) Zwei Gruppen

Mit dem Statistikprogramm SPSS wurden in der ANCOVA unter Beachtung des Geschlechts, des Alters und des Gesamthirn als Kovariaten die Mittelwertunterschiede zwischen den zwei Gruppen, ADHS Patienten und gesunde Kontrollen, berechnet. Es zeigten sich signifikant kleinere Volumina im linken Caudatus ( $p = 0,033$ ) (siehe Grafik 1), im linken Pallidum ( $p = 0,029$ ) (siehe Grafik 2) und im rechten Pallidum ( $p = 0,032$ ) bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (siehe Abbildung 3). In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie F und P Werte der Volumina der subkortikalen Gehirnstrukturen in Bezug auf die Gruppen der ADHS- Patienten und gesunden Kontrollen. Die Anzahl der Teilnehmer (N) unterscheidet sich hier zwischen den subkortikalen Strukturen, da einige Probanden ausgeschlossen werden mussten, weil die automatische Erfassung der Strukturen nicht optimal funktioniert hat.

Region	df	N	ADHS MW+/- SD	Kontrolle MW+/- SD	F	P
Linker Caudatus	1	71	3720,79 ±347,46	3906,39 ±416,51	4,72	0,033*

Rechter Caudatus	1	71	3872,55±481,41	39996,29±436,69	2,53	0,117
Linker Thalamus	1	74	8356,08±612,00	8588,61±826,96	2,89	0,093
Rechter Thalamus	1	74	8191,22±669,96	8328,61±844,11	0,81	0,373
Linkes Putamen	1	74	5222,08±589,54	5325,87±539,19	1,91	0,171
Rechtes Putamen	1	74	5300,14±627,10	5428,55±551,62	1,57	0,214
Linkes Pallidum	1	74	1773,72±194,66	1837,79±180,20	5,00	0,029*
Rechtes Pallidum	1	74	1848,22±214,76	1918,82±196,71	4,80	0,032*
Linker Hippocampus	1	72	3954,20±409,68	3973,73±450,44	0,27	0,603
Rechter Hippocampus	1	72	4101,64±406,31	4096,11±446,69	0,31	0,860
Linke Amygdala	1	73	1118,03±202,94	1183,24±238,36	1,52	0,223
Rechte Amygdala	1	73	1098,60±232,51	1144,26±257,42	0,32	0,573
Linker Accumbens	1	72	534,94±105,03	575,39±104,36	3,03	0,086
Rechter Accumbens	1	72	448,33±100,03	484,56±101,40	3,02	0,087

Tabelle 4 \* p<0,05

Die Säulendiagramme (Abbildungen 1-3) stellen die signifikanten Volumina Unterschiede zwischen den Gruppen der ADHS Patienten und den gesunden Kontrollen dar.

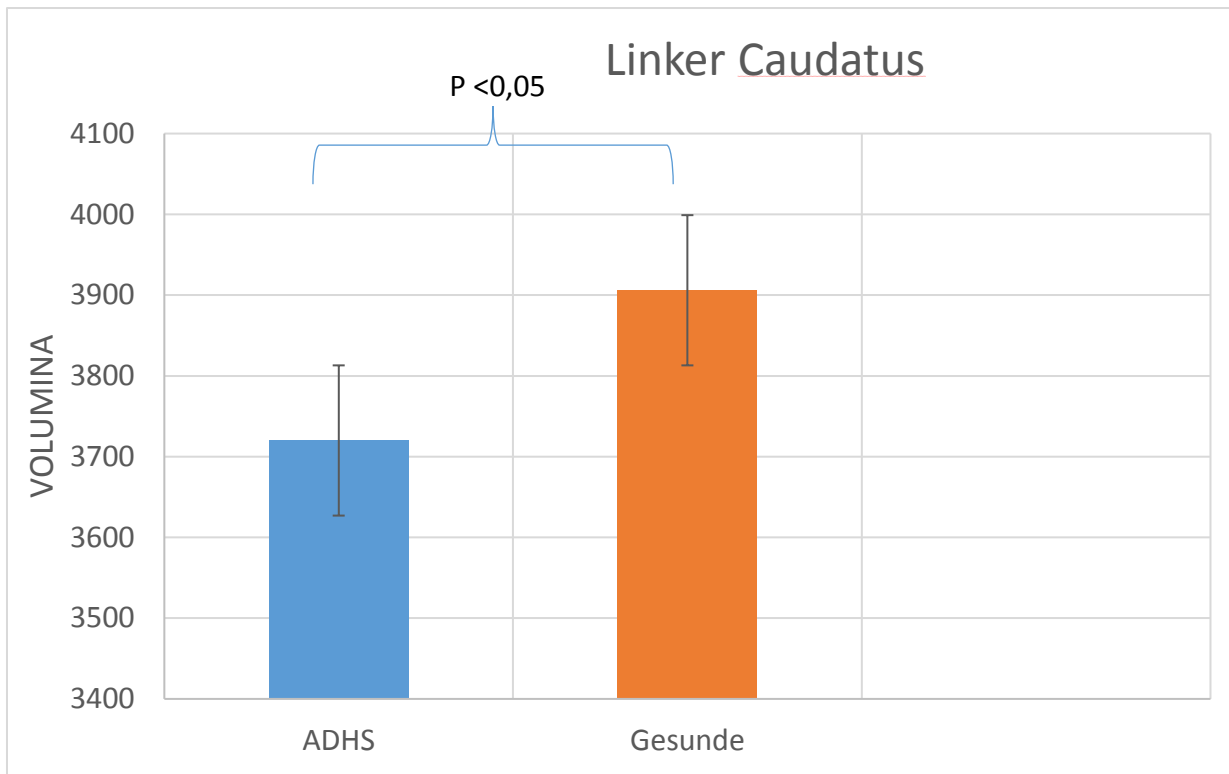


Abbildung 1: Dargestellt sind die Mittelwerte der Volumina der ADHS-Patienten (blau) und die Volumina der gesunden Kontrollen (orange) des linken Nucleus Caudatus. Die Standardabweichungen sind anhand des schwarzen Balkens dargestellt. Die blaue Klammer signalisiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit  $p < 0,05$ .

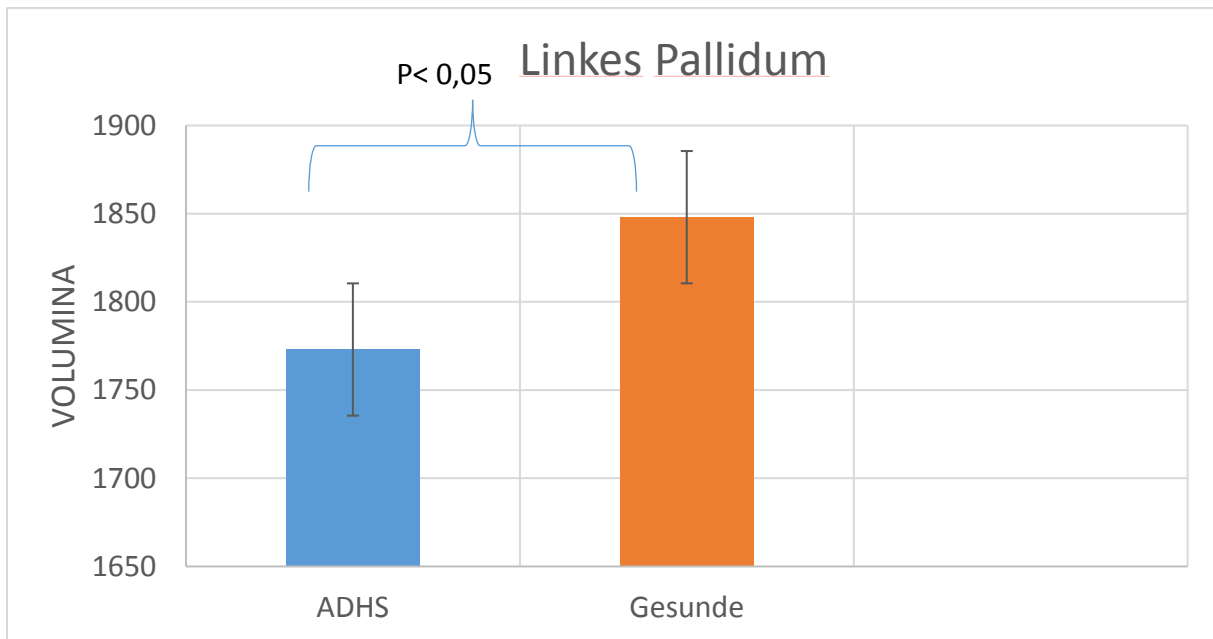


Abbildung 2: Dargestellt sind die Mittelwerte der Volumina der ADHS Patienten (blau) und die Volumina der gesunden Kontrollen (orange) des linken Pallidums. Die Standardabweichungen sind anhand des schwarzen Balkens dargestellt. Die blaue Klammer signalisiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit  $p < 0,05$ .

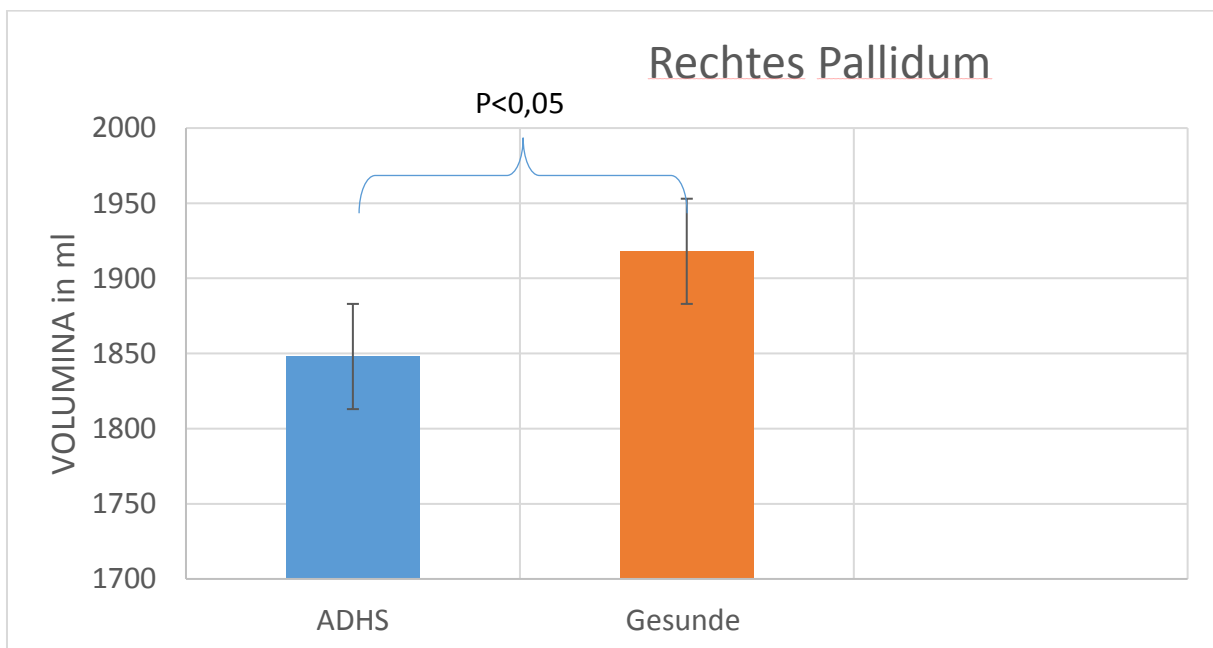


Abbildung 3: Dargestellt sind die Mittelwerte der Volumina der ADHS Patienten (blau) und die Volumina der Gesunden Kontrollen (orange) des rechten Pallidums. Die Standardabweichungen sind anhand des schwarzen Balkens dargestellt. Die blaue Klammer signalisiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit  $p < 0,05$ .

#### 4.2.2) Drei Gruppen

Zur Untersuchung der Frage, ob Patienten mit persistierendem ADHS unterschiedlich sind zu Probanden, die sich jetzt im Erwachsenenalter im Remission befinden wurden drei Gruppen verglichen: die persistierenden ADHS-Patienten, die remittierten ADHS-Patienten und die gesunden Kontrollen. In der ANOVA zeigten die Volumina der subkortikalen Strukturen keine signifikanten Größenunterschiede zwischen den remittierten ADHS Patienten, den persistierenden ADHS Patienten und den gesunden Kontrollen. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse mit Mittelwerten und Standardabweichungen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie F und P Werte der Volumina der subkortikalen Gehirnstrukturen in Bezug auf die Gruppen der remittierten ADHS Patienten, persistierenden ADHS Patienten und gesunden Kontrollen.

Region	df	N	ADHS pers. MW+/- SD	ADHS remit. MW+/-SD	Kontrollen MW+/- SD	F	P
Linker Caudatus	2	71	3799,44±287,52	3626,40±397,58	3906,39±416,51	2,71	0,074
Rechter Caudatus	2	71	3868,45±522,19	3877,47±445,618	3996,29±436,69	1,32	0,273
Linker Thalamus	2	74	8430,79±621,77	8272,59±608,574	8588,61±826,96	1,43	0,247
Rechter Thalamus	2	74	8284,63±718,353	8086,82±615,926	8328,61±844,11	0,42	0,658
Linkes Putamen	2	74	5305,37±588,50	5129,00±594,31	5325,87±562,78	1	0,372
Rechtes Putamen	2	74	5410,00±648,67	5177,35±597,11	5428,55±551,64	1,09	0,343
Linkes Pallidum	2	74	1786,37±191,69	1759,59±202,86	1837,79±180,20	2,49	0,091
Rechtes Pallidum	2	74	1869,42±230,83	1824,53±199,53	1918,82±196,71	2,39	0,100
Linker Hippocampus	2	72	4105,90±386,78	3793,59±380,02	3973,73±450,44	1,95	0,150
Rechter Hippocampus	2	72	4144,44±352,38	4068,35±385,24	4096,11±446,69	0,1	0,902
Linke Amygdala	2	73	1123,95±182,78	1111,00±230,57	1183,24±238,36	0,75	0,475
Rechte Amygdala	2	73	1106,16±240,16	1089,62±230,58	1144,26±257,42	0,16	0,853
Linker Accumbens	2	72	522,95±109,232	548,35±101,72	575,39±104,36	2,15	0,124
Rechter Accumbens	2	72	445,68±99,342	451,29±103,765	484,54±101,404	1,69	0,193

### **4.3) Korrelationen**

Ebenfalls wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Korrelationen berechnet. Bestimmt wurden die Korrelationen zwischen den subkortikalen Strukturen und dem CAARS (Connors Adult Rating Scale, sowohl die Self-rating als auch die Observer Form) sowie dem WURS (Wender Utha Rating Scale). In einem ersten Schritt wurden dabei die Assoziationen zwischen dem Gesamtwert der ADHS Symptomatik (ADHS Index) und den subkortikalen Volumina bestimmt. In den folgenden Tabellen werden die Korrelationen zwischen dem ADHS- Index des CAARS- OR (Connors` Adult Rating Scale, Observer Form) und den subkortikalen Strukturen dargestellt (siehe Tabellen 6 und 7). Zwischen Hippocampus und ADHS- Index der remittierten Patienten konnte eine signifikante positive Korrelation ermittelt werden(Tabelle 6). Die Korrektur der p-Werte erfolgte nach Bonferroni.

Tabelle 6: Persistierende ADHS Patienten und Remittierte ADHS Patienten: dargestellt sind die Spearman r und p-Werte zu der Korrelation zwischen ADHD-Index (CAARS-OR) und den acht Strukturen (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

	ADHD- INDEX ( CAARS-OR) Persistierende ADHS-Patienten		ADHD-INDEX ( CAARS-OR) Remittierte ADHS- Patienten	
	r	P	R	p
Thalamus	-0,193	0,428	-0,154	0,555
Caudatus	-0,186	0,460	0,157	0,576
Putamen	-0,222	0,360	0,050	0,848
Pallidum	-0,128	0,603	0,110	0,675
Hippocampus	-0,177	0,482	0,681**	0,003**P Bonferroni= 0,021**
Amygdala	-0,371	0,118	-0,232	0,386
Accumbens	0,116	0,637	-0,041	0,875

Tabelle 7: ADHS Patienten gesamt und gesunde Kontrollen: dargestellt sind die Spearman r und p-Werte zu der Korrelation zwischen ADHD-Index (CAARS-OR) und den acht Strukturen (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

	ADHD- Index (CAARS- OR) ADHS- Patienten (gesamt)		ADHD-Index (CAARS- OR) Gesunde Kontrollen	
	r	P	R	p
Thalamus	-0,046	0,779	0,076	0,648
Caudatus	-0,052	0,762	0,104	0,527
Putamen	-0,001	0,994	-0,328*	0,041* P Bonferroni= 0,287
Pallidum	0,093	0,572	0,286	0,077
Hippocampus	0,263	0,110	0,032	0,848
Amygdala	-0,227	0,171	0,179	0,274
Accumbens	0,003	0,984	0,010	0,954

Auch für den ADHS- Index des CAARS- SR (Connors´Adult Rating Scale) und den subkortikalen Hirnstrukturen wurden Korrelation berechnet (siehe Tabelle 8). Auch hier kann bei den remittierten Patienten signifikante Korrelationen in Bezug auf den Hippocampus ermittelt werden. Jedoch nur bei den unkorrigierten Werten ( Siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Persistierende ADHS Patienten: dargestellt sind die Spearman r und p-Werte zu der Korrelation zwischen ADHD-Index (CAARS-SR) und den acht Strukturen (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

	ADHS- Index ( CAARS-SR) persistierende ADHS- Patienten		ADHS- Index (CAARS- SR) remittierte ADHS- Patienten	
	R	p	R	p
Thalamus	-0,256	0,290	0,130	0,645
Caudatus	-0,156	0,538	0,021	0,937
Putamen	-0,261	0,281	0,101	0,701
Pallidum	-0,146	0,544	-0,094	0,703
Hippocampus	-0,299	0,360	0,660**	0,04** P Bonferroni= 0,28
Amygdala	-0,300	0,212	-0,208	0,439
Accumbens	-0,76	0,758	-0,047	0,857

Die ADHS Patienten gesamt und gesunde Kontrollen zeigten keine Signifikanzen bei den Spearman r und p-Werten zu der Korrelation zwischen ADHD-Index (CAARS-SR) und den acht Strukturen (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

Des Weiteren wurde getestet, welche der ADHS Subskalen für die Korrelation zwischen Hippocampus und ADHS- Symptomatik verantwortlich sind. Dazu wurden Korrelationen zwischen dem Hippocampus und drei Subskalen (Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität) des CAARS- OR (siehe Tabelle 9-10) und des CAARS SR (siehe Tabelle 11-12) berechnet. Eine Signifikanz zeigte sich bei den remittierten ADHS- Patienten besonders bei der Impulsivität des CAARS- OR ( $p=0,003$  und  $p$  korrigiert=  $0,009$ ) (siehe Tabelle 9). Bei den CAARS-SR zeigte sich die deutlichste

Signifikanz ebenfalls bei den remittierten ADHS Patienten in Korrelation mit der Unaufmerksamkeit ( $p=0,002$  und  $p$  korrigiert= $0,006$ ) (siehe Tabelle 11)

Tabelle 9: Remittierte ADHS Patienten: dargestellt sind die Spearman  $r$  und  $p$ -Werte zu der Korrelation zwischen drei Subskalen des CAARS-OR und dem Hippocampus (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

	CAARS- OR		
	Unaufmerksamkeit	Hyperaktivität	Impulsivität/ emot. Labilität
Hippocampus	$r = 0,663^{**}$ $p = 0,04^{**}$ $P$ Bonferroni = $0,12$	$r = 0,144$ $p = 0,582$	$r = 0,668^{**}$ $p = 0,003^{**}$ $p$ Bonferroni= $0,009$

Tabelle 10: ADHS- Patienten gesamt: dargestellt sind die Spearman  $r$  und  $p$ -Werte zu der Korrelation zwischen drei Subskalen des CAARS-OR und dem Hippocampus (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

	CAARS- OR		
	Unaufmerksamkeit	Hyperaktivität	Impulsivität/ emot. Labilität
Hippocampus	$r = 0,457^{**}$ $p = 0,04^{**}$ $p$ Bonferroni: $0,28$	$r = 0,315$ $p = 0,054$	$r = 0,115$ $p = 0,353$

Die Gesunden Kontrollen und die persistierenden ADHS Patienten ergaben keine Signifikanzen bei den Spearman  $r$  und  $p$ -Werte zu der Korrelation zwischen drei Subskalen des CAARS-OR und dem Hippocampus (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

Tabelle 11: Remittierte ADHS- Patienten: dargestellt sind die Spearman r und p-Werte zu der Korrelation zwischen drei Subskalen des CAARS-SR und dem Hippocampus (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

	CAARS- SR		
	Unaufmerksamkeit	Hyperaktivität	Impulsivität/ emot. Labilität
Hippocampus	r = 0,687** p = 0,002** p Bonferroni =0,006**	r = -0,194 p = 0,456	r = 0,665** p = 0,04** p Bonferroni =0,12

Tabelle 12: ADHS- Patienten gesamt: dargestellt sind die Spearman r und p-Werte zu der Korrelation zwischen drei Subskalen des CAARS-SR und dem Hippocampus (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

	CAARS- SR		
	Unaufmerksamkeit	Hyperaktivität	Impulsivität/ emot. Labilität
Hippocampus	r = 0,404* p = 0,012 p Bonferroni= 0,036	r = 0,314 p = 0,055	r = 0,117 p = 0,483

Bei den gesunden Kontrollen und den persistierenden ADHS- Patienten ergaben sich keine Signifikanzen bei den Korrelationen zwischen drei Subskalen des CAARS-SR und dem Hippocampus (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

Die Werte der Hippocampusvolumina und der Subskalen der Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität der remittierten ADHS- Patienten sind in den folgenden Scatterplots dargestellt. (Abbildungen 4-6)

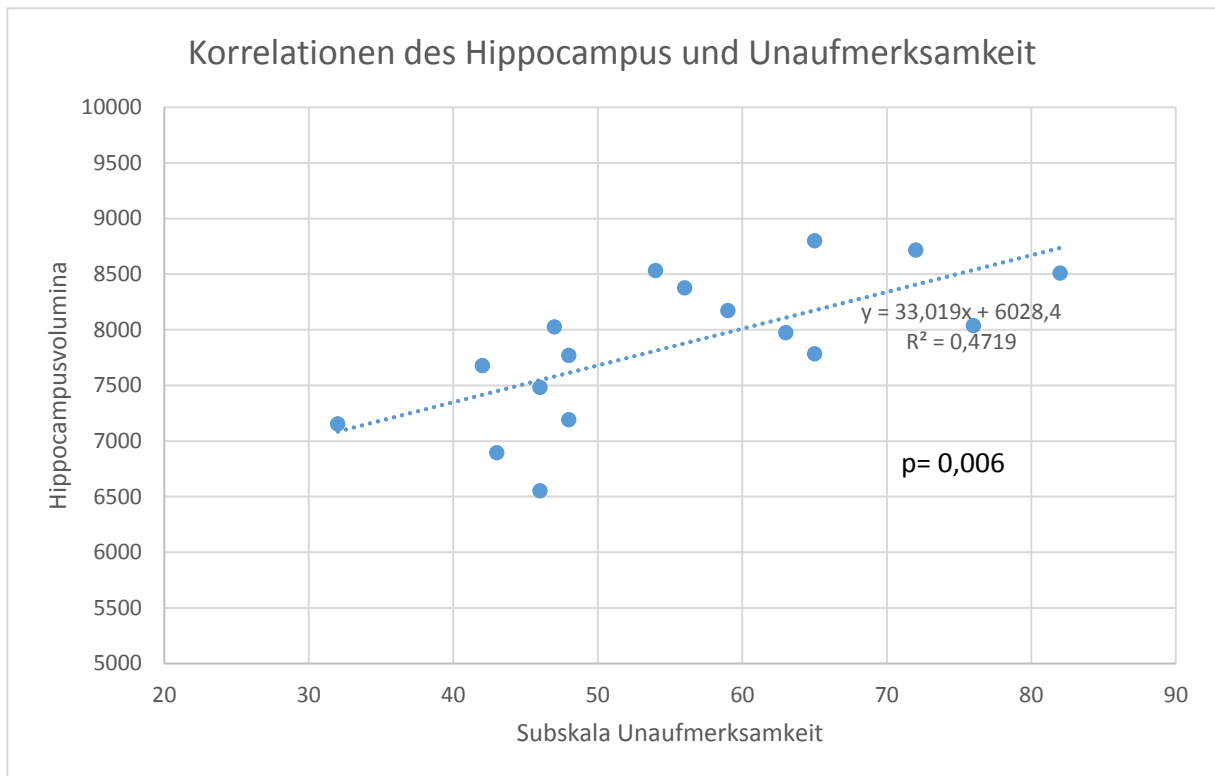


Abbildung 4: dargestellt sind die Hippocampusvolumina und die dazugehörigen Werte der Subskala Unaufmerksamkeit des CAARS Self Rating Scale der remittierten ADHS- Patienten ( $r: 0,687$ ,  $p: 0,002$ ,  $p$  Bonferroni:  $0,006$ ).

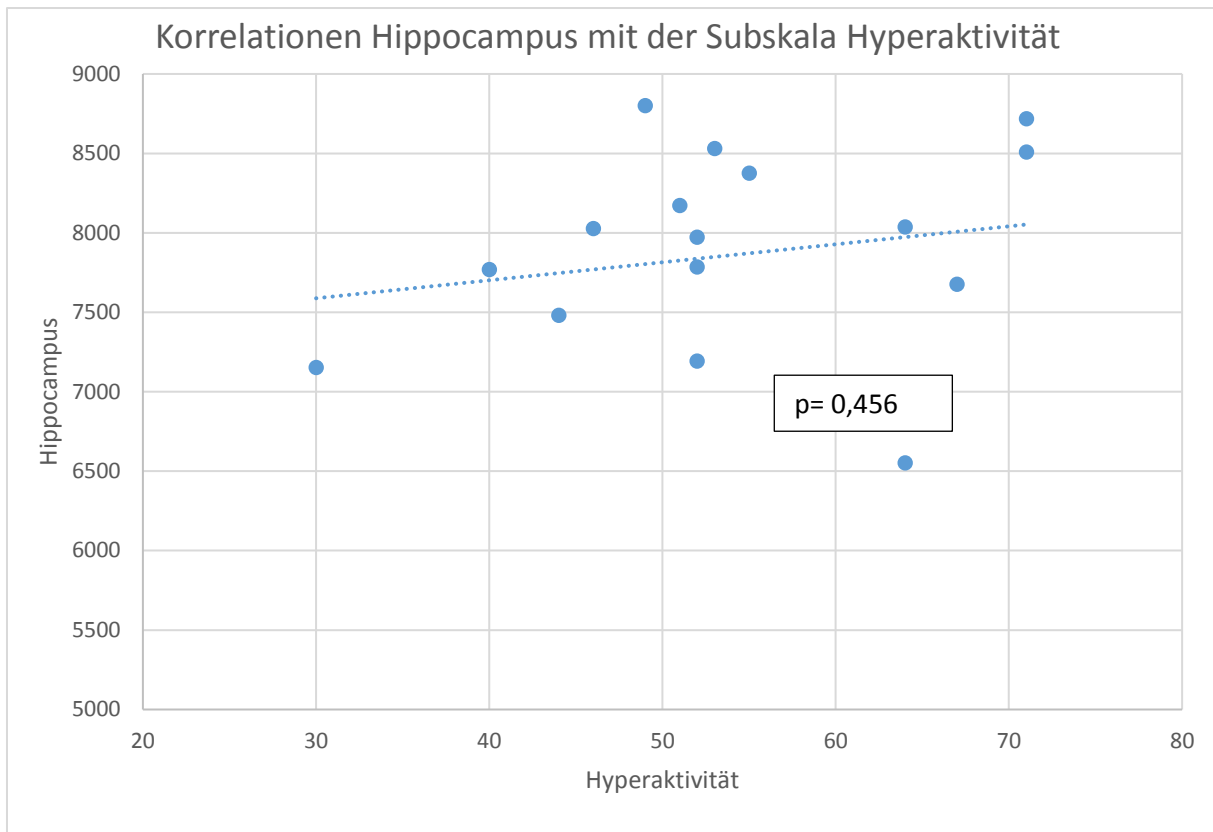


Abbildung 5: dargestellt sind die Hippocampusvolumina und die dazugehörigen Werte der Subskala der Hyperaktivität des CAARS Self Rating Scale der remittierten ADHS- Patienten. ( $r=-0,194$ ,  $p=0,456$ ).

Die Korrelation der Hippocampusvolumina und der Subskala der Hyperaktivität des CAARS-SR bei remittierten ADHS- Patienten zeigte keine Signifikanzen.

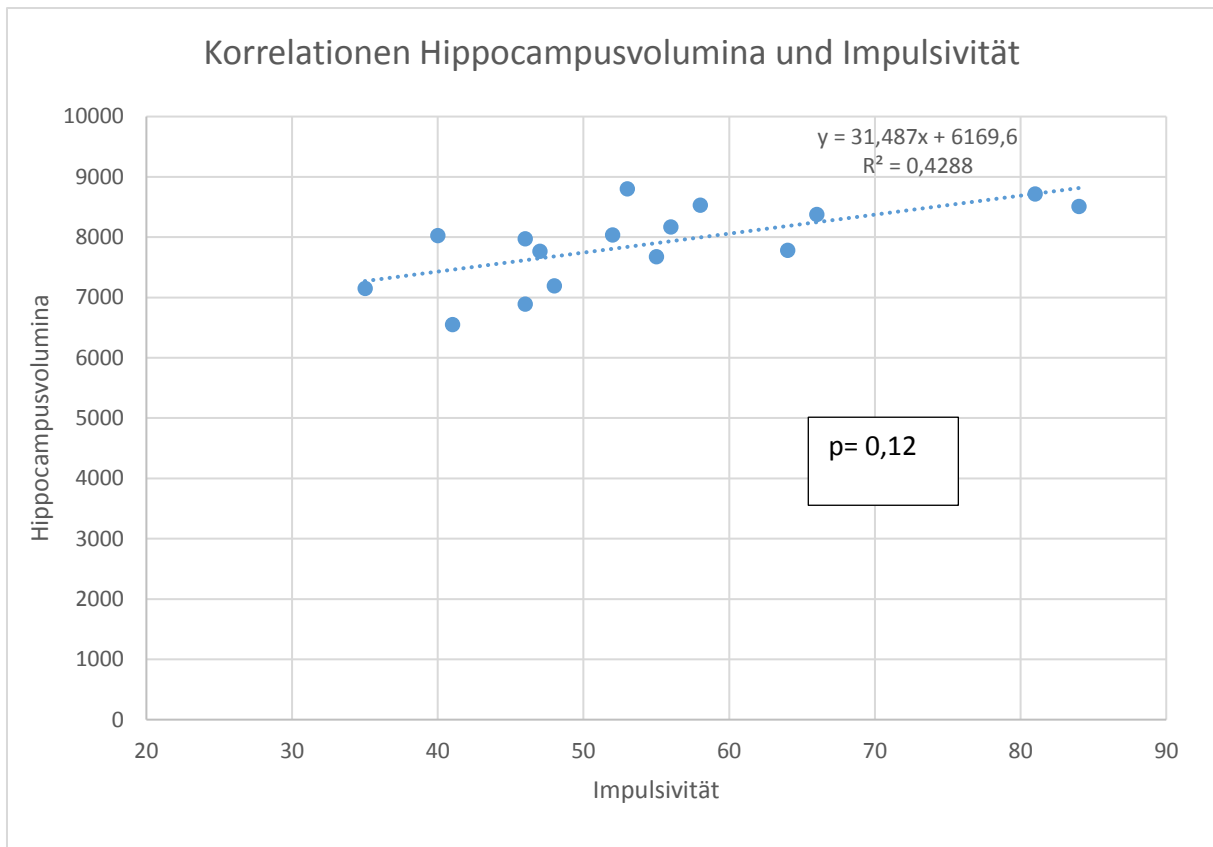


Abbildung 6: dargestellt sind die Hippocampusvolumina und die dazugehörigen Werte der Subskala der Impulsivität des CAARS Self Rating Scale der remittierten ADHS- Patienten ( $r = 0,665$ ,  $p = 0,04$ ,  $p$  Bonferroni:  $0,12$ ).

Bei den Korrelationen zwischen den subkortikalen Strukturen und dem WURS (Wender- Utah- Rating Scale) zeigten sich keine signifikanten Korrelationen (Siehe Tabellen 13-14). Lediglich der Thalamus zeigte bei den remittierten ADHS- Patienten mit  $p = 0,009$  eine Signifikanz, welche nach Korrektur nur noch einen Trend von  $p=0,063$  zeigte (siehe Tabelle 13)

Tabelle 13: Remittierte ADHS- Patienten und persistierende ADHS- Patienten: Dargestellt sind die Spearman r und p-Werte zu der Korrelation zwischen dem WURS und den 8 Hirnstrukturen (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet)

	WURS (persistierende ADHS-Patienten)		WURS (remittierte ADHS-Patienten)	
	r	p	R	p
Thalamus	0,085	0,729	-0,633**	0,009**p Bonferroni= 0,063
Caudatus	-0,468	0,050	-0,339	0,236
Putamen	-0,017	0,945	-0,419	0,107
Pallidum	0,005	0,985	-0,535*	0,033
Hippocampus	0,499*	0,035* P Bonferroni=0,245	0,041	0,880
Amygdala	0,182	0,455	-0,457	0,075
Accumbens	-0,084	0,732	-0,320	0,228

Tabelle 14: ADHS- Patienten und gesunde Kontrollen: dargestellt sind die Spearman r und p-Werte zu der Korrelation zwischen dem WURS und den 8 Hirnstrukturen (linke und rechte Hemisphäre jeweils als Summe berechnet).

	WURS ( ADHS- Patienten gesamt)		WURS (Gesunde Kontrollen)	
	r	P	r	p
Thalamus	-0,078	0,640	-0,134	0,424
Caudatus	-0,407*	0,015* P Bonferroni =0,105	-0,124	0,458
Putamen	-0,126	0,450	0,0033	0,844
Pallidum	-0,052	0,758	-0,164	0,325
Hippocampus	-0,198	0,240	-0,174	0,304
Amygdala	-0,282	0,086	-0,064	0,702
Accumbens	-0,130	0,435	-0,128	0,456

Außerdem zeigten sich in den Korrelationen bei den remittierten ADHS- Patienten eine Signifikanz zwischen den DSM-IV ADHS-Symptomen total und dem Hippocampus im CAARS- OR ( $r = 0,633$ ,  $p = 0,006$  und  $p$  korrigiert =  $0,042$ ) und im CAARS- SR ( $r = 0,643$ ,  $p = 0,005$  und  $p$  korrigiert =  $0,035$ ). Ebenfalls ergab sich bei den Korrelationen des CAARS- SR eine Signifikanz bei den DSM IV Unaufmerksamkeitssymptomen im Zusammenhang mit dem Hippocampus mit  $r = 0,647$ ,  $p = 0,005$  und  $p$  korrigiert =  $0,035$ . Bei den ADHS- Patienten insgesamt zeigte sich im CAARS-SR ebenfalls eine Signifikanz zwischen Hippocampus und den DSM IV ADHS- Symptomen total mit  $r = 0,441$   $p = 0,006$  und  $p$  korrigiert =  $0,042$ . Bei den gesunden Kontrollen zeigte das Pallidum im CAARS- SR eine Signifikanz in den DSM IV ADHS- Symptomen Total eine Signifikanz mit  $r = 0,416$ ,  $p = 0,008$  und  $p$  korrigiert =  $0,024$ .

Es ergaben sich keine Korrelationen zwischen den subkortikalen Strukturen und dem HRDS. Die Korrelation zwischen den subkortikalen Strukturen und dem BDI I-II ergaben Signifikanzen beim rechten Nucleus Caudatus ( $p = 0,037$ ,  $r = 0,364$ ,  $p$  korrigiert nach Bonferroni:  $0,257$ ) und dem linken Accumbens ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,428$ ,  $p$  korrigiert =  $0,07$ ), welche nach einer Korrektur mit Bonferroni nur noch einen Trend ergaben.

## 5) Diskussion der Ergebnisse

### 5.1) Demographische und klinische Daten

Bei der Analyse der demographischen Daten mit zwei Gruppen, ergab sich wie erwartet ein signifikanter Unterschied zwischen den ADHS-Patienten und gesunden

Probanden beim BDI (Becks Depression Inventory) und dem HRSD (Hamilton Rating scale für depression), die beide Maße für die Schwere von Depressionssymptomen darstellen, wobei die ADHS-Patienten höhere Werte aufwiesen. Hier muss allerdings erwähnt werden, dass bei einem Mittelwert von drei immer noch von einem gesunden Status ausgegangen wird. Als normal wird der HRSD bis zu einem Wert von sieben angesehen. Die ADHS- Patienten zeigten im Gegensatz zu den gesunden Probanden erhöhte Werte beim BDI I-II und dem HRSD, diese lagen jedoch nicht im pathologischen Bereich. Bei den Korrelationen ergaben sich zwischen dem HRSD und den subkortikalen Strukturen keine Signifikanzen. Beim BDI zeigten sich in zwei Subskalen Signifikanzen, diese nach einer Korrektur mit Bonferroni aber lediglich einen Trend darstellten. Beim rechten Nucleus Caudatus ( $p = 0,037$ ,  $r = 0,364$ ,  $p$  korrigiert:  $0,257$ ) und dem linken Accumbens ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,428$ ,  $p$  korrigiert =  $0,07$ ). Deshalb ist ein Zusammenhang zwischen den subkortikalen Strukturen und Depression in unseren Daten nicht nachweisbar, was aber auch nicht verwunderlich ist, da die Depressionswerte nicht pathologisch waren. Um den Zusammenhang zwischen subkortikalen Strukturen und der Diagnose einer Depression genauer nachgehen zu können, müsste man eine Gruppe von ADHS- Patienten mit Depression mit einer Gruppe von ADHS- Patienten ohne Depressionen vergleichen. Diesen Vergleich hat Frodl et al. in seiner Studie durchgeführt. (Frodl et al. 2010). Der Zusammenhang zwischen ADHS und Depressionen wird auch in anderen Studien beschrieben (Chao et al. 2008)(Duran et al. 2014). Aufgrund der hohen Komorbidität von ADHS und Depressionen könnte auch eine gesteigerte Suizidgefährdung von ADHS-Patienten erklärbar sein (Furczyk und Thome 2014).

Die signifikant höheren Werte der ADHS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden im WURS (Wender Utah rating scale), der die zurückliegende ADHS-Symptomatik in der Kindheit analysiert und im CAARS (Conners Adult Rating Scale), der die gegenwärtige ADHS-Symptomatik misst, stimmen mit der Diagnose ADHS bei Erwachsenen überein. In unserer Studie wurden keine Bildungsunterschiede zwischen ADHS-Patienten und gesunden Probanden gefunden. Ebenfalls belegen auch andere Studien, dass es keinen Zusammenhang zwischen Bildungsgrad und ADHS gibt (Caci et al. 2014). Dass es außerhalb der Klinik anders auszusehen scheint, kann daran

liegen, dass die Diagnose der ADHS-Symptomatik in der Kindheit das Lernen erschwert. Es zeigte sich, dass es für einen ADHS- Patienten schwieriger ist gute (schulische) Leistungen zu erbringen, als für ein Kind ohne ADHS-Symptomatik (Caci et al. 2014). Ebenso leiden auch Erwachsene mit ADHS-Symptomatik unter Konzentrationsstörungen und kognitiven Einschränkungen, was ebenso zu einem früheren Ende des Bildungsweges führen kann (Seidman et al. 1998). Also impliziert ein niedriges Bildungsniveau kein erhöhtes Risiko eine ADHS-Symptomatik zu entwickeln, aber mit einer ADHS- Symptomatik scheint es schwieriger zu sein eine gute Bildung (Bsp. Schulabschluss) zu erlangen. In anderen Studien zeigte sich auch ein Zusammenhang mit dem Geschlecht (Keshavarzi et al. 2014). Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf einen Unterschied der Bildung zwischen den Geschlechtern hin, jedoch können keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Personen gemessen werden. Dieses Ergebnis kann auf die Stichprobe zurückgeführt werden (30 männliche / sechs weibliche Probanden).

Die Ergebnisse im Vergleich von drei Gruppen (persistierende ADHS-Patienten, remittierte ADHS-Patienten, gesunde Kontrollen) mit den gleichen Variablen (BDI, HDRS, WURS, Geschlecht, Bildung, CAARS- Fragebögen) stimmten mit den Ergebnissen des Vergleiches von zwei Gruppen (ADHS- Patienten, gesunde Kontrollen) überein (s.o.). Im post-hoc Bonferroni Test ergaben sich bei den signifikanten Variablen (BDI, WURS und CAARS- Fragebögen) für die gesunden Kontrollen jeweils niedrigere Werte sowohl für persistierende als auch remittierte ADHS-Patienten. Dies verdeutlicht, dass auch Patienten mit zurückgehender Symptomatik erschwerte Bedingungen haben ihren Alltag zu bewältigen und dass ADHS mit anderen psychischen Erkrankungen im Zusammenhang steht (Tamam et al. 2008). Außerdem ist zu erkennen, dass bei remittierten ADHS-Patienten in den meisten Fällen größere Standardabweichungen errechnet wurden. Diese Tatsache weist darauf hin, dass es bei den remittierten ADHS-Patienten eine größere Streuung innerhalb der Gruppe hinsichtlich der depressiven und ADHS Symptomatik gibt.

## 5.2) Subkortikale Strukturen

### 5.2.1) Ergebnisse der Strukturvolumina anhand von zwei Gruppen

Außerdem versuchten wir die Frage zu klären, ob es Unterschiede bei den subkortikalen Hirnvolumina zwischen der Gruppe der ADHS-Patienten und den gesunden Kontrollen gibt. Bei der Testung der subkortikalen Strukturen anhand zweier Gruppen (ADHS-Patienten und gesunde Kontrollen) ergaben sich signifikant kleinere subkortikale Strukturen bei den ADHS-Patienten im linken Nucleus Caudatus sowie im rechten und linken Globus Pallidum im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Außerdem zeigten sich Tendenzen zur Signifikanz im linken Thalamus und linken und rechten Accumbens. Diese Ergebnisse bestätigen unsere Hypothese, dass es Unterschiede in den Volumina der subkortikalen Strukturen der Patienten, bei denen ADHS schon in der Kindheit diagnostiziert worden ist, und den gesunden Kontrollen gibt. Onnink et al. fanden geringere Volumina im rechten Nucleus Caudatus bei männlichen ADHS-Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen. Sie schlossen in ihre Studie 119 erwachsene ADHS-Patienten und 107 gesunde Probanden ein. In dieser MRT-Studie wurden die graue und weiße Substanz und die Volumina des Nucleus Accumbens, des Nucleus Caudatus, des Globus Pallidum, des Putamen, des Thalamus, der Amygdala und des Hippocampus untersucht. Sie segmentierten die subkortikalen Strukturen ebenfalls mit dem FSL Unterprogramm FIRST. Die Volumina der grauen und weißen Substanz wurden dabei mit einer VBM- Toolbox bestimmt. Unter den ADHS-Patienten war ein Teil medikamentös behandelt worden. Ebenfalls wurde in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen ADHS und dem Volumen des Nucleus Caudatus gefunden. Die anderen subkortikalen Strukturen waren nicht signifikant verändert. Nur der Hippocampus zeigte signifikant kleinere Volumina bei medikamentös behandelten Patienten im Gegensatz zu unbehandelten Studienteilnehmern oder Kontrollen. Besonders die Symptome Hyperaktivität und Impulsivität wurden im Zusammenhang mit dem geringeren Volumen des rechten Nucleus Caudatus bei männlichen Patienten betrachtet. (Onnink, A Marten H et al. 2014). Obwohl in unserer Studie im linken Nucleus Caudatus geringere Volumina identifiziert wurden und Onnik et al. diese für den rechten Caudatus nachweist, zeigen

beide Studien einen Zusammenhang des Nucleus Caudatus mit der Symptomatik von ADHS. Übereinstimmend scheint der Nucleus Caudatus im Allgemeinen als Teil der extrapyramidalen motorischen Struktur für die Lokomotorik von Bedeutung zu sein (Rebec 2006). Benke et al. beschreiben in ihrer Analyse, dass der linke Nucleus Caudatus für die Funktion der exekutiven Kontrolle, der Aufmerksamkeit und dem Erinnerungsvermögen mitverantwortlich ist (Benke et al. 2003). So könnten geringere Volumina des linken Nucleus Caudatus, wie wir sie gefunden haben, darauf hinweisen, dass diese Funktionen gestört sind. Dies stimmt mit dem klinischen Erscheinungsbild vieler ADHS-Patienten überein. Auch Campo et al. fanden einen Zusammenhang zwischen Veränderungen im Nucleus Caudatus und Symptomen der Hyperaktivität (del Campo et al. 2013). Campo et al. schlossen in ihre Studie 16 erwachsene ADHS-Patienten und 16 gesunde Kontrollen ein. In dieser Studie erfolgte die Untersuchung mittels Positron Emissions Tomografen (PET) und MRT. Für die PET-Scans wurde eine F-Fallypride Injektion intravenös injiziert. Bei unaufmerksamen Probanden wurde eine erhöhte Aktivität der Dopamin Rezeptoren im Nucleus Caudatus gemessen. Dies zeigte sich sowohl bei ADHS Patienten als auch bei gesunden Kontrollen. Ebenfalls mit dieser These übereinstimmend wird in der Literatur beschrieben, dass geringere Volumen des Nucleus Caudatus mit einem Defizit der Antwortinhibition (unerwünschte Reaktionen zu unterdrücken) bei Kindern mit ADHS assoziiert sind (Casey et al. 1997). Strukturelle Veränderungen des Nucleus Caudatus, des linken Globus Pallidums und des rechten und linken Putamens bei Jungen mit ADHS-Symptomatik fand ebenfalls Qui et al. (Qiu et al. 2009). An der MRT-Studie von Qiu et al. nahmen 66 gesund entwickelte Kinder teil (davon 35 Jungen) und 47 Kinder mit ADHS (davon 27 Jungen). Jungen mit ADHS zeigten in dieser Untersuchung signifikant kleinere Basalganglienvolumina als Jungen ohne ADHS. Qui et al. fanden im Gegensatz zu uns auch strukturelle Veränderungen im Putamen. Das könnte verschiedene Gründe haben. Einerseits sind die Fallzahlen bei Qui et al etwas größer, was dazu führt, dass schon kleinere Effekte signifikant sind. Andererseits könnte dies auch an der anderen Untersuchungsmethodik liegen. Die Basalganglien der MRT-Bilder wurden anhand des Programmes MIPAV (Medical Image processing and Visualization) manuell vermessen. Dafür wurden 35 normal entwickelte Kinder ausgesucht und die LDDMM-

(large deformation diffeomorphic metric mappings) Technik benutzt. Diese berechnet aus jeder separat markierten Struktur die Mittelwerte der Population. So konnten abweichende anatomisch markierte Grenzen von der repräsentativen Schablone aufgedeckt werden und die verschiedenen Gruppen verglichen werden. Durch die reduzierten Volumina in diesen Strukturen wurde ein Zusammenhang zu verschiedenen motorischen Störungen gesehen, im prämotorischen Kortex, okulomotorischen Kortex und der kognitiven Kontrolle. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es nicht nur Störungen in einer kortikalen Schleife gibt, sondern dass mehrere Komponenten deformiert sind (Qiu et al. 2009). In der Metaanalyse von Frodl und Skokauskas (Frodl und Skokauskas 2012) wurde bei der Untersuchung von Kindern mit ADHS-Symptomatik ebenfalls reduzierte Volumina im rechten Globus Pallidum, im Putamen und im Nucleus Caudatus gefunden. Die Metaanalyse von Frodl et al. beinhaltet elf Studien mit 320 ADHS- Patienten (davon 145 Erwachsene und 175 Kinder) und 288 gesunde Probanden (davon 115 Erwachsene und 173 Kinder). Das Ziel war es anhand von Studien Unterschiede zwischen den Hirnvolumina von Erwachsenen mit ADHS und Kindern mit ADHS zu differenzieren. Dafür wurden Studien gewählt, die die voxelbasierte Morphometrie benutzten oder manuell Hirnstrukturen markierten. So bestätigt auch diese Studie die These, dass diese Hirnstrukturen mit der ADHS-Symptomatik im Kindesalter assoziiert sind. Bei erwachsenen ADHS-Patienten beschreibt diese Studie eine Veränderung im Volumen des anterioren cingulären Kortex. Auch bei unbehandelten Kindern treten zusätzlich zu den vorher genannten Strukturen Veränderungen in anderen Strukturen des limbischen Systems wie dem anterioren cingulären Kortex und der Amygdala auf (Frodl und Skokauskas 2012). Dem Globus Pallidum wird eine Bedeutung in der unterbewussten, unwillkürlichen Bewegung zugeordnet (Bugaysen et al. 2010). So scheint eine Verbindung zwischen Globus Pallidum und ADHS naheliegend. Dem Thalamus scheint eine Rolle für kognitive, emotionale und Prozesse der Aufmerksamkeit zugeordnet zu werden (Mega und Cummings 1994). So findet man in der Literatur Veränderungen der Struktur des Thalamus in Verbindung mit ADHS (Xia et al. 2012). Xia et al. schlossen in ihre Studie 19 Kinder mit ADHS-Symptomatik und 19 gesunde Kinder als Kontrollen ein. Die Analyse wurde anhand von MRT-Bildern

und Diffusions-Tensor Bildgebung vorgenommen. Die MRT-Bilder wurden erst mit dem Brain extraction tool (BET) bearbeitet. Das Thalamusvolumen wurde dann mit dem Programm FSL FIRST bestimmt. Es folgte eine Normalisierung der Daten in Bezug auf das Gesamthirn mit dem Programm FSL SIENA. Die Diffusions-Tensor Bildgebung wurde mit dem Programm FMRIB Diffusions Toolbox vorgenommen. Es zeigten sich kleinere Volumina des Thalamus in beiden Hemisphären, wobei der rechte Thalamus ein signifikanteres Ergebnis zeigte. Mit der Diffusions-Tensor Bildgebung fanden sich signifikant kleinere FA Werte, was ein Maß für Diffusivität darstellt, und kleinere Volumina im weißen Fasertrakt zwischen Thalamus und Striatum in beiden Hemisphären und zwischen Thalamus und Motorkortex in der linken Hemisphäre. Zwar zeigt der Thalamus bei uns nur eine Tendenz zur Signifikanz, aber auch dem Thalamus kann eine Bedeutung in der ADHS-Symptomatik zugeordnet werden. Außerdem ergab eine Studie der ENIGMA-Group, dass Kinder noch kleine subkortikale Strukturen besitzen. ENIGMA hat länderübergreifend Daten aus Studien mit ADHS-Patienten gesammelt und analysiert. Insgesamt wurden Daten von 1587 ADHS-Patienten und 1496 Kontrollen berücksichtigt. Bei Kindern mit ADHS-Symptomatik wurde in Studien der ENIGMA-Group gezeigt, dass die subkortikalen Volumina kleiner sind als bei gesunden Kontrollen. Beim Nucleus Caudatus und Accumbens scheinen die Volumina mit dem Alter weiter abzunehmen, sodass diese Hirnstrukturen bei unbehandelten ADHS-Patienten kleiner bleiben als bei Personen ohne ADHS-Symptomatik. Diese Ergebnisse stimmen auch mit unserer Studie überein. Auch wir fanden im Nucleus Caudatus kleinere Hirnstrukturen und im Nucleus Accumbens eine Tendenz zu signifikant kleineren Volumina. Die Amygdala wächst zwar mit zunehmendem Alter, aber die ADHS-Patienten erreichen erst mit >50 Jahren eine annähernd gleiche Größe wie die gesunden Probanden. Ähnlich verhält es sich mit dem Hippocampus, auch dieser erreicht mit zunehmendem Alter größere Volumina. Er erreicht jedoch eine Angleichung an die gesunden Probanden erst mit einem Alter von fast vierzig Jahren (ENIGMA-Group). Obwohl unsere Probanden im Mittel erst 22 Jahre alt sind, haben wir weder bei der Amygdala noch beim Hippocampus signifikante Volumina errechnet. Dies könnte daran liegen, dass die ENIGMA- Group eine deutlich höhere Fallzahl hat als wir. Dies bedeutet, dass wenn

unsere Ergebnisse allgemeine Gültigkeit hätten und damit die Unterschiede zwischen ADHS- Patienten und Gesunden sehr klein wären, erst eine Signifikanz mit einer deutlich höheren Fallzahl für diese beiden Strukturen erzielt worden wäre.

#### 5.2.2) Ergebnisse der subkortikalen Strukturen anhand drei Gruppen

Uns interessierte nicht nur der Vergleich zwischen den zwei Gruppen, der ADHS-Patienten und den gesunden Kontrollen, sondern auch, ob sich Unterschiede zwischen drei Gruppen (Gesunde Kontrollen, remittierte ADHS-Patienten, persistierende ADHS-Patienten) ergeben würden. In der ANCOVA von diesen drei Gruppen ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Hirnvolumina. Es ist jedoch zu erkennen, dass die persistierenden und remittierten ADHS-Patienten in den meisten Fällen kleinere Volumina aufweisen als die gesunden Kontrollen. Auch dies spricht für die Ergebnisse, die die ENIGMA- Gruppe erarbeitet hat (Siehe Kapitel 5.2.1). Außerdem könnte dies darauf hinweisen, dass strukturelle Veränderungen bestehen bleiben, auch wenn die ADHS-Symptomatik nachlässt. Ebenso verhält es sich mit inhibitorischen Defiziten, die bei Kindern mit ADHS-Symptomatik diagnostiziert worden sind. Diese scheinen im Erwachsenenalter bestehen zu bleiben, unabhängig von dem Ausmaß der akuten Symptomatik (Crosbie und Schachar 2001). Auch kognitive Defizite im Zusammenhang mit ADHS scheinen bis ins Erwachsenenalter anzuhalten, unabhängig vom Verlauf der ADHS-Symptomatik (Biederman et al. 2009). Auch Proal et al. fanden bei ADHS-Patienten reduzierte Volumina im rechten Thalamus und rechten Nucleus Caudatus. Signifikante Größenunterschiede zwischen den Gruppen der remittierten und persistierenden ADHS-Patienten wurden nicht aufgezeigt (Proal et al. 2011). Diese Arbeitsgruppe rekrutierte in ihrer Studie 59 Probanden, bei denen als Kinder ADHS diagnostiziert wurde und 80 gesunde Kontrollen. Es handelte sich um eine MRT-Studie, die auf der Voxel basierten Morphometrie beruhte. Subkortikale Dysfunktionen scheinen sich schon früh zu bilden und bleiben unabhängig von der Remission der Symptomatik bestehen (Halperin und Schulz 2006). Der linke Nucleus Caudatus ( $p=0,074$ ) und das linke Globus Pallidum

( $p=0,091$ ) zeigen in unserer Studie eine Tendenz zur Signifikanz. Dies könnte ein Hinweis auf die Bedeutung dieser Strukturen im Zusammenhang mit der ADHS-Symptomatik sein, wie bereits unter Punkt 5.2.1 besprochen.

### **5.3) Korrelationen**

Mit Hilfe von Korrelationsanalysen wurde untersucht, ob es signifikante Assoziationen zwischen den Hirnvolumina und den klinischen Parametern gibt. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zeigen insbesondere für die remittierten Patienten signifikante Zusammenhänge zwischen dem Hippocampus und dem ADHS-Index (siehe Tabelle 5 und 9). Interessanterweise hatten gerade die ADHS-Patienten mit kleineren Hippocampusvolumina eine bessere Remission erzielt, also weniger ADHS-Symptomatik im Erwachsenenalter aufgewiesen. Da der Hippocampus oft bei psychiatrischen Erkrankungen verkleinert ist, z.B. bei Depressionen, Schizophrenie und Traumafolgestörungen war dieses Ergebnis unerwartet. Es bleibt im weiteren Verlauf zu überprüfen, ob die Patienten, die von der ADHS-Symptomatik remittiert sind im weiteren Lebensverlauf einen Symptomwandel hin zu einer dieser Störungen erleiden. Dies konnte jedoch in unserer Patientenstichprobe nicht gefunden werden, da wir keine Patienten mit Depressionen eingeschlossen hatten. Auch andere Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen der ADHS-Symptomatik und Veränderungen in hippocampalen Strukturen bei Kindern (Posner et al. 2014) und Erwachsenen (Geurts et al. 2013). Posner et al. schlossen in ihre MRT-Studie 32 Kinder mit ADHS-Symptomatik und 32 gesunde Kontrollen ein. Bei den ADHS-Patienten wurden kleinere Hippocampusvolumina gefunden. Geurts et al. testeten 85 erwachsene Probanden in Bezug auf ADHS- Symptomatik, Autismus sowie Veränderungen der Hirnstruktur mittels struktureller MRT. Sie fanden heraus, dass ADHS-Symptome mit dem linken Hippocampus Amygdala/Komplex positiv korrelierten. Die Richtung der Korrelation stimmt damit mit unserem Ergebnis überein.

Man kann vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen der Größe der Volumina des Hippocampus und der Symptomatik bei den remittierten ADHS-Patienten besteht.

In unserer Studie wurde kein Zusammenhang zwischen der Schwere der ADHS-Symptomatik und der Volumina der Basalganglien gefunden. So könnten die Volumina der Basalganglien nicht einen momentanen psychopathologischen Befund beschreiben sondern ein Trait-Merkmal für die Veranlagung von ADHS sein. D.h. diese subkortikalen Veränderungen sind sowohl im remittierten Stadium als auch im akuten Stadium vorhanden. (Kelava et al.)

Die Korrelationen zwischen dem Hippocampus und der ADHS-Symptomatik wurde weiter untersucht, indem die Zusammenhänge zu den drei Subskalen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität des CAARS-OR und des CAARS-SR getestet wurden. Auch hier ergaben sich bei den remittierten Patienten signifikante Ergebnisse bei den Subskalen Unaufmerksamkeit und Impulsivität (siehe Tabelle 9 und 11. Dies könnte zeigen, wenn vermehrte ADHS-Symptome mit größeren Hippocampivolumina assoziiert sind, dass der Hippocampus eine Rolle bei den Symptomen der Unaufmerksamkeit und Impulsivität spielt. Außerdem scheint dieses Ergebnis dafür zu sprechen, dass die Hyperaktivität als Leitsymptom von der ADHS-Symptomatik in der Kindheit, bei der erwachsenen ADHS-Symptomatik weniger ausgeprägt ist. Diese Vermutung deckt sich mit der klinischen Beobachtung, in der die Hyperaktivität bei erwachsenen ADHS-Patienten meist nicht prominent ist, während die Unaufmerksamkeit weiter bedeutend erscheint.

Die Korrelationen des WURS (Wender Utah Rating Scale) und den subkortikalen Strukturen zeigten eine Tendenz zur Signifikanz in Bezug auf den Thalamus mit  $p=0.063$  (siehe Tabelle 13). Wie im Kapitel 5.2.1 schon erwähnt, scheint der Thalamus eine Rolle bei emotionalen und kognitiven Prozessen zu spielen. Aufgrund dessen scheint es naheliegend zu sein, eine Verbindung zwischen einer strukturellen Veränderung des Thalamus und ADHS zu sehen. Auch in anderen Studien wurden Zusammenhänge zwischen ADHS und dem Thalamus beschrieben (Xia et al. 2012).

## 6) Limitation der Studie

Die Probandenanzahl unserer Studie ergab letztendlich 40 gesunde Teilnehmer und 40 Patienten mit ADHS-Diagnose in der Kindheit. Als Vergleich von zwei Gruppen (ADHS- Patienten vs. gesunde Probanden) war die Anzahl ausreichend. Bei der Analyse der Unterschiede zwischen den drei Gruppen (remittierte ADHS-Patienten vs. persistierende ADHS-Patienten vs. gesunde Probanden), ergaben sich unter anderem bedingt durch die kleineren Fallzahlen pro Gruppe weniger Unterschiede. Dies hatte zur Folge, dass mögliche Effekte aufgrund der kleinen Fallzahl unentdeckt blieben. Sieben der Patienten, die ein persistierendes ADHS hatten, nahmen auch in

letzter Zeit noch Stimulanzen ein. Um sicherzustellen, dass keine akuten Effekte der Stimulanzen auf die psychologische Testung oder die MRT- Untersuchung zu sehen waren, hatten die Patienten die Stimulanzen 48 Stunden vor Untersuchung pausiert. Allerdings können Langzeiteffekte durch die Einnahme gerade auf die Hirnstruktur in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden. Auch hatten fast alle Patienten im Laufe ihres Lebens zu irgendeinem Zeitpunkt, meist in der Kindheit, Stimulanzen erhalten und diese dann wieder abgesetzt. Auch hier ist es uns nicht möglich Rückschlüsse zu ziehen, ob eine mehr oder weniger lange Einnahme zu strukturellen Veränderungen führt. Dazu gibt es jedoch einige Verlaufsuntersuchungen, die MRT-Studien vor und nach Einnahme von Stimulanzen durchgeführt haben. Onnink et al. fanden bei Erwachsenen mit ADHS, welche eine Therapie mit Stimulanzen erhalten hatten, kleinere rechte Hippocampusvolumina im Vergleich zu nicht-behandelten ADHS-Patienten oder gesunden Kontrollen (Onnink, A Marten H et al. 2014). Eine andere Metaanalyse von Studien, welche die Voxel basierte Morphometrie benutzten und 378 ADHS-Patienten und 344 gesunde Kontrollen beinhaltete, zeigte bei ADHS-Patienten ebenfalls kleinere Volumina in der grauen Substanz und im Nucleus Caudatus. Mit Stimulantien behandelte Patienten zeigten aber wieder annähernd normale Volumina (Nakao et al. 2011). Hart et al. erzielten im Rahmen ihrer Metastudie ähnliche Ergebnisse. Patienten, die über einen längeren Zeitraum (sechs Monate bis drei Jahre) medikamentös behandelt wurden, zeigten einen normalisierten rechten Nucleus Caudatus (Hart et al. 2013). Auch die Hirnfunktion wird durch die Gabe von Stimulanzen beeinflusst. Rubia et al. führten eine Studie mit 13 Kindern mit ADHS-Symptomatik und 13 gesunden Kontrollen durch. Die Kinder mit ADHS-Symptomatik waren alle nicht medikamentös behandelt worden. Die Kinder wurden nun zweimal gescannt. Einmal bekamen sie eine klinische Dosis Methylphenidat und das andere Mal ein Placebo. Unter der Einnahme von Methylphenidat zeigten sich Normalisierungen in der parieto-temporalen Aktivität sowie fronto-striatal und fronto-cerebellär (Rubia et al. 2009). Folglich könnte die medikamentöse Behandlung unserer Patienten zu strukturellen Veränderungen und damit auch zu Verzerrungen in den Ergebnissen geführt haben.

## 7) Zusammenfassung

Bei ADHS handelt es sich um eine besondere Erkrankung, die nicht nur im Kindesalter eine große Rolle spielt. Wenn die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter persistiert, kann dies der Grund für Probleme im sozialen Leben sein. Somit ist das Erkennen und Behandeln dieser Erkrankung von großer Bedeutung.

Für die vorliegende Studie konnten 40 Patienten mit ADHS und 40 gesunde Probanden gewonnen werden. Die Teilnehmer mit ADHS nahmen schon als Kinder einmal an einer Studie teil, welche die Genetik bei Kindern mit ADHS untersuchte und waren bereits in der Kindheit sorgfältig untersucht und diagnostiziert worden. Beide

Gruppen wurden in den Kategorien Alter, Geschlecht und IQ gematcht und ebenfalls mit folgenden Bewertungsinstrumenten untersucht: der SCID I und II Persönlichkeitsfragebogen, der Wender Utah Rating Scale (WURS) (Ward et al. 1993), die Conners Adult ADHD observer and self-reporting scales (CAARS- S:L und CAARS-O:L; C. Keith Conners, PhD und Drew Erhardt, PhD and Elizabeth Sparrow, PhD); der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMILTON 1960) und der Beck Depression Inventory (Beck und Steer 1987). Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit einer Kopfverletzung und Bewusstseinsverlust, Kortisol-Einnahme, weiteren psychischen Erkrankungen, aktueller Abhängigkeit oder Alkoholkonsum. Von allen Studienteilnehmern wurden MRT-Bilder (T1- Wichtung) angefertigt, welche dann mit dem Computerprogramm FSL weiterbearbeitet wurden. Die Segmentierung der einzelnen Gehirnstrukturen wurde mit dem FSL-Unterprogramm FIRST vorgenommen. Die Volumina- Berechnung der einzelnen subkortikalen Strukturen wurde mit dem FSL Unterprogramm FSLstats und die Volumina- Berechnung des Gesamthirns mit dem FSL Unterprogramm Sienax vorgenommen. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS (Version 21) durchgeführt. Die verwendeten Methoden beruhen auf dem gleichen Verfahren, welches die ENIGMA-Gruppe benutzte. So wurden unsere Daten auch dort verwendet und stellen einen Teil einer weltweiten Studie dar. Zwar gibt es schon einige Studien, die das Thema ADHS im erwachsenen Alter behandeln, doch häufig handelt es sich um retrospektive Studien, die eine richtige Einschätzung der Kindheitsentwicklung erschweren. Außerdem beachteten wir in unserer Studie auch die Patienten, bei denen im Kindesalter ADHS diagnostiziert wurde, in der Folge Verbesserungen aufwiesen und als Erwachsene als remittiert gelten. So stellten wir uns einerseits die Frage, ob es subkortikale Volumina Unterschiede zwischen den ADHS-Patienten und den gesunden Kontrollen im Allgemeinen gibt. Andererseits untersuchten wir, ob es Unterschiede zwischen den remittierten ADHS-Patienten und den gesunden Kontrollen gibt. Außerdem überprüften wir, ob die Hirnvolumina signifikante Assoziationen zu klinischen Parametern zeigen. Ebenfalls gingen wir der Frage nach, ob es Korrelationen zwischen den demographischen Variablen, sozialen Umständen der Therapie und der ADHS-Symptomatik gibt. Wie erwartet, ergaben sich bei den

ADHS-Patienten in diesen Fragebögen auffällige Werte, sowohl bei der Testung von zwei Gruppen (ADHS-Patienten vs. gesunde Probanden) als auch bei drei Gruppen (remittierte ADHS-Patienten, persistierende ADHS-Patienten und gesunde Probanden). Des Weiteren ergaben sich kleinere Volumina bei den ADHS-Patienten im linken Nucleus Caudatus und in beiden Hemisphären des Globus Pallidus im Vergleich zu den gesunden Probanden. Das zeigt, dass bestimmte Gehirnstrukturen bei erwachsenen ADHS-Patienten verändert sind. Der Nucleus Caudatus scheint eine Rolle in der exekutiven Lokomotorik und Aufmerksamkeit zu spielen, was mit unseren Ergebnissen zusammen passt. Außerdem wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Korrelationen zwischen den subkortikalen Hirnstrukturen und den Bewertungsfragebögen berechnet. Signifikanzen ergaben sich beim ADHD- INDEX des CAARS-OR zwischen dem Hippocampus und den remittierten ADHS-Patienten. Ebenso zeigten sich Signifikanzen in der Korrelation bei den remittierten ADHS-Patienten zwischen der Subskala der CAARS-OR Impulsivität und dem Hippocampus. So kann auch dem Hippocampus möglicherweise eine zentrale Rolle in der Diagnostik der ADHS-Symptomatik zugeschrieben werden.

## Literaturverzeichnis

American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Aufl. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Barkley, R. A. (1997): Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. In: *J Dev Behav Pediatr* 18 (4), S. 271–279.

Barkley, Russell A. (2010): Differential diagnosis of adults with ADHD: the role of executive function and self-regulation. In: *J Clin Psychiatry* 71 (7), S. e17. DOI: 10.4088/JCP.9066tx1c.

Batty, Martin J.; Liddle, Elizabeth B.; Pitiot, Alain; Toro, Roberto; Groom, Madeleine J.; Scerif, Gaia et al. (2010): Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49 (3), S. 229–238.

Beck, Aaron T.; Steer, Robert A. (1987): BDI, Beck depression inventory. Manual. San Antonio, Tex, New York: Psychological Corp.; Harcourt Brace Jovanovich.

Benke, Thomas; Delazer, Margarete; Bartha, Lisa; Auer, Alexandra (2003): Basal ganglia lesions and the theory of fronto-subcortical loops: neuropsychological findings in two patients with left caudate lesions. In: *Neurocase* 9 (1), S. 70–85. DOI: 10.1076/neur.9.1.70.14374.

Bitter, T.; Gudziol, H.; Burmeister, H. P.; Mentzel, H-J; Gaser, C.; Guntinas-Lichius, O. (2011): Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz bei Anosmikern. Erkenntnisse durch voxelbasierte Morphometrie. In: *HNO* 59 (3), S. 248–254. DOI: 10.1007/s00106-011-2267-2.

C. Keith Conners, PhD; Drew Erhardt, PhD and Elizabeth Sparrow, PhD: Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS™). Online verfügbar unter <http://catalogue.jvrpsychometrics.co.za/wp-content/uploads/2010/09/Conners%E2%80%99-Adult-ADHD-Rating-Scales-CAARS%E2%84%A2.pdf>.

Caci, Hervé M.; Morin, Alexandre J S; Tran, Antoine (2014): Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder in adults from a French community sample. In: *J. Nerv. Ment. Dis.* 202 (4), S. 324–332. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000126.

Castellanos, F. Xavier; Lee, Patti P.; Sharp, Wendy; Jeffries, Neal O.; Greenstein, Deanna K.; Clasen, Liv S. et al. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *JAMA* 288 (14), S. 1740–1748.

Chao, Che-Yi; Gau, Susan S F; Mao, Wei-Chung; Shyu, Jia-Fwu; Chen, Yi-Chyan; Yeh, Chin-Bin (2008): Relationship of attention-deficit-hyperactivity disorder symptoms, depressive/anxiety symptoms, and life quality in young men. In: *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62 (4), S. 421–426. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2008.01830.x.

Cocosco, Chris A.; Zijdenbos, Alex P.; Evans, Alan C. (2003): A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method. In: *Med Image Anal* 7 (4), S. 513–527.

Coghill, David; Banaschewski, Tobias (2009a): The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Expert Rev Neurother* 9 (10), S. 1547–1565. DOI: 10.1586/ern.09.78.

Coghill, David; Banaschewski, Tobias (2009b): The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Expert review of neurotherapeutics* 9 (10), S. 1547–1565. DOI: 10.1586/ern.09.78.

Curatolo, Paolo; D'Agati, Elisa; Moavero, Romina (2010): The neurobiological basis of ADHD. In: *Ital J Pediatr* 36 (1), S. 79.

Döpfner, Manfred; Frölich, Jan; Lehmkuhl, Gerd (2013): Aufmerksamkeitsdefizit-, Hyperaktivitätsstörung (ADHS). 2., überarb. Aufl. Göttingen [u.a.]: Hogrefe (Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, 1).

Duran, Şahut; Fıstıkçı, Nurhan; Keyvan, Ali; Bilici, Mustafa; Çalışkan, Mecit (2014): [ADHD in adult psychiatric outpatients: prevalence and comorbidity]. In: *Türk Psikiyatri Derg* 25 (2), S. 84–93.

Ebert, D.; Krause, J.; Roth-Sackenheim, C. (2003): ADHS im Erwachsenenalter--Leitlinien auf der Basis eines Expertkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. In: *Nervenarzt* 74 (10), S. 939–946.

Edel, Marc-Andreas; Vollmoeller, Wolfgang (2005): Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. Heidelberg: Springer.

Edel, Marc-Andreas; Vollmoeller, Wolfgang (2006a): Aufmerksamkeitsdefizit-,Hyperaktivitätsstörungen bei Erwachsenen. Heidelberg: Springer.

Edel, Marc-Andreas; Vollmoeller, Wolfgang (2006b): Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-29993-9>.

Faraone, S. V.; Biederman, J. (1998): Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Biol. Psychiatry* 44 (10), S. 951–958.

Faraone, Stephen V.; Perlis, Roy H.; Doyle, Alysa E.; Smoller, Jordan W.; Goralnick, Jennifer J.; Holmgren, Meredith A.; Sklar, Pamela (2005): Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Biol. Psychiatry* 57 (11), S. 1313–1323. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024.

Fayyad, J.; Graaf, R. de; Kessler, R.; Alonso, J.; Angermeyer, M.; Demyttenaere, K. et al. (2007): Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Br J Psychiatry* 190, S. 402–409. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.034389.

First MB SR, Williams JB (1997): Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version, administration booklet: American Psychiatric Pub.

Friedel, Susann; Schimmelmann, Benno G.; Hinney, Anke; Hebebrand, Johannes (2007): Die genetischen Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). In: *Biol. Unserer Zeit* 37 (4), S. 224–225. DOI: 10.1002/biuz.200790061.

Frodl, T.; Skokauskas, N. (2012): Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. In: *Acta Psychiatr Scand* 125 (2), S. 114–126. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x.

Frodl, T.; Stauber, J.; Schaaff, N.; Koutsouleris, N.; Scheuerecker, J.; Ewers, M. et al. (2010): Amygdala reduction in patients with ADHD compared with major depression and healthy volunteers. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 121 (2), S. 111–118. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.01489.x.

Furczyk, Karolina; Thome, Johannes (2014): Adult ADHD and suicide. In: *Atten Defic Hyperact Disord* 6 (3), S. 153–158. DOI: 10.1007/s12402-014-0150-1.

Geurts, Hilde M.; Ridderinkhof, K. Richard; Scholte, H. Steven (2013): The relationship between grey-matter and ASD and ADHD traits in typical adults. In: *Journal of autism and developmental disorders* 43 (7), S. 1630–1641. DOI: 10.1007/s10803-012-1708-4.

H.-U. Wittchen, M. Zaudig, T. Fydrich (1997): SKID-I und SKID-II Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen / Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Göttingen: Hogrefe-Verlag.

HAMILTON, M. (1960): A rating scale for depression. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 23, S. 56–62.

Hampel, Petra; Petermann, Franz; Mohr, Beate; Bonkowski, Matthias; Mönter, Christiane (2004): Wirken sich unterschiedliche Verstärkerbedingungen bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen auf psychophysiologische Kennwerte aus? In: *Kindheit und Entwicklung* 13 (3), S. 148–157. DOI: 10.1026/0942-5403.13.3.148.

Hart, Heledd; Radua, Joaquim; Nakao, Tomohiro; Mataix-Cols, David; Rubia, Katya (2013): Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. In: *JAMA psychiatry* 70 (2), S. 185–198. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.277.

- Hoyer et al. (Hg.) (2011): *Klinische Psychologie und Psychotherapie. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*. Berlin Heidelberg: Springer. Online verfügbar unter [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-13018-2\\_32](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-13018-2_32).
- Jacob, C. P.; Philipsen, A.; Ebert, D.; Deckert, J. (2008): Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. In: *Nervenarzt* 79 (7), S. 801–808. DOI: 10.1007/s00115-008-2510-6.
- Kaufman, J.; Birmaher, B.; Brent, D.; Rao, U.; Flynn, C.; Moreci, P. et al. (1997): Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36 (7), S. 980–988. DOI: 10.1097/00004583-199707000-00021.
- Kelava (Hg.): *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion. Latent-State-Trait- Theorie*. Unter Mitarbeit von Schermelleh-Engel: Springer.
- Keshavarzi, Zahra; Bajoghli, Hafez; Mohamadi, Mohammad Reza; Holsboer-Trachsler, Edith; Brand, Serge (2014): Compared to healthy controls, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children is related to the occurrence of ADHD in siblings and male gender, but not to birth order. In: *Int J Psychiatry Clin Pract*, S. 1–25. DOI: 10.3109/13651501.2014.957704.
- Kotimaa, Arto J.; Moilanen, Irma; Taanila, Anja; Ebeling, Hanna; Smalley, Susan L.; McGough, James J. et al. (2003): Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42 (7), S. 826–833. DOI: 10.1097/01.CHI.0000046866.56865.A2.
- Krause, K.-H.; Krause, J.; Trott, G.-E. (1998): Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) des Erwachsenenalters. In: *Der Nervenarzt* 69 (7), S. 543–556. DOI: 10.1007/s001150050311.
- Kuhn, Fritz-Peter; Debus, Jürgen; Born, Christine (2006): *Radiologie. 104 Tabellen. 2., korr. Aufl. Hg. v. Maximilian Reiser*. Stuttgart: Thieme (Thieme Electronic Book Library).
- Lauth G., Raven H. (2009): Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) im Erwachsenenalter. Ein Review. In: *Psychotherapeutenjournal*, S. 17–30.
- Lopez-Larson, Melissa Patricia; King, Jace Bradford; Terry, Janine; McGlade, Erin Catherine; Yurgelun-Todd, Deborah (2012): Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder. In: *Psychiatry Res* 204 (1), S. 32–39. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.09.009.
- Makris, Nikos; Liang, Lichen; Biederman, Joseph; Valera, Eve M.; Brown, Ariel B.; Petty, Carter et al. (2013): Toward Defining the Neural Substrates of ADHD: A Controlled Structural MRI Study in Medication-Naive Adults. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713506041.
- McCarthy, H.; Skokauskas, N.; Frodl, T. (2014): Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. In: *Psychol Med* 44 (4), S. 869–880. DOI: 10.1017/S0033291713001037.
- Michielsen, Marieke; Comijs, Hanne C.; Aartsen, Marja J.; Semeijn, Evert J.; Beekman, Aartjan T F; Deeg, Dorly J H; Kooij, J J Sandra (2013): The Relationships Between ADHD and Social Functioning and Participation in Older Adults in a Population-Based Study. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713515748.

- Milberger, S.; Biederman, J.; Faraone, S. V.; Chen, L.; Jones, J. (1996): Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? In: *Am J Psychiatry* 153 (9), S. 1138–1142.
- Moore, Elizabeth; Sunjic, Sandra; Kaye, Sharlene; Archer, Vicki; Indig, Devon (2013): Adult ADHD Among NSW Prisoners: Prevalence and Psychiatric Comorbidity. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713506263.
- Moss, Shannon B.; Nair, Rajasree; Vallarino, Anthony; Wang, Scott (2007): Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. In: *Prim. Care* 34 (3), S. 445-73, v. DOI: 10.1016/j.pop.2007.05.005.
- Nakao, Tomohiro; Radua, Joaquim; Rubia, Katya; Mataix-Cols, David (2011): Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. In: *The American journal of psychiatry* 168 (11), S. 1154–1163. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11020281.
- Onnink, A Marten H; Zwiers, Marcel P.; Hoogman, Martine; Mostert, Jeanette C.; Kan, Cornelis C.; Buitelaar, Jan; Franke, Barbara (2014): Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression. In: *Eur Neuropsychopharmacol* 24 (3), S. 397–409. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.11.011.
- Paslakis, G.; Schredl, M.; Alm, B.; Sobanski, E. (2013): Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen mit assoziierter Symptomatik und komorbiden psychiatrischen Erkrankungen: Diagnostik und medikamentöse Behandlung. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 81 (8), S. 444–451. DOI: 10.1055/s-0033-1335657.
- Pelz, R.; Banaschewski, T.; Becker, K. (2008): Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 156 (8), S. 768–775. DOI: 10.1007/s00112-008-1729-4.
- Piñeiro-Diequez, Benjamin; Balanzá-Martínez, Vicent; García-García, Pilar; Soler-López, Begoña (2014): Psychiatric Comorbidity at the Time of Diagnosis in Adults With ADHD: The CAT Study. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713518240.
- Posner, Jonathan; Siciliano, Francesco; Wang, Zhishun; Liu, Jun; Sonuga-Barke, Edmund; Greenhill, Laurence (2014): A multimodal MRI study of the hippocampus in medication-naïve children with ADHD: What connects ADHD and depression? In: *Psychiatry research* 224 (2), S. 112–118. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.08.006.
- Qiu, Anqi; Crocetti, Deana; Adler, Marcy; Mahone, E. Mark; Denckla, Martha B.; Miller, Michael I.; Mostofsky, Stewart H. (2009): Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am J Psychiatry* 166 (1), S. 74–82. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08030426.
- Raz, Raanan; Gabis, Lidia (2009): Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. In: *Dev Med Child Neurol* 51 (8), S. 580–592. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03351.x.
- Rubia, K.; Overmeyer, S.; Taylor, E.; Brammer, M.; Williams, S. C.; Simmons, A.; Bullmore, E. T. (1999): Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. In: *Am J Psychiatry* 156 (6), S. 891–896.

Saute, Ricardo; Dabbs, Kevin; Jones, Jana E.; Jackson, Daren C.; Seidenberg, Michael; Hermann, Bruce P. (2014): Brain morphology in children with epilepsy and ADHD. In: *PLoS ONE* 9 (4), S. e95269. DOI: 10.1371/journal.pone.0095269.

Schlack, R.; Hölling, H.; Kurth, B-M; Huss, M. (2007): Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50 (5-6), S. 827–835. DOI: 10.1007/s00103-007-0246-2.

Seidman, L. J.; Biederman, J.; Weber, W.; Hatch, M.; Faraone, S. V. (1998): Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Biol. Psychiatry* 44 (4), S. 260–268.

Sevecke, K.; Dittmann, R. W.; Lehmkuhl, G.; Döpfner, M. (2006): Atomoxetinbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 154 (9), S. 894–902. DOI: 10.1007/s00112-005-1153-y.

Shaw, P.; Eckstrand, K.; Sharp, W.; Blumenthal, J.; Lerch, J. P.; Greenstein, D. et al. (2007): Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104 (49), S. 19649–19654. DOI: 10.1073/pnas.0707741104.

Stevens, Michael C.; Haney-Caron, Emily (2012): Comparison of brain volume abnormalities between ADHD and conduct disorder in adolescence. In: *J Psychiatry Neurosci* 37 (6), S. 389–398. DOI: 10.1503/jpn.110148.

Surman, Craig B H; Adamson, Joel J.; Petty, Carter; Biederman, Joseph; Kenealy, Deborah C.; Levine, Madeleine et al. (2009): Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep impairment in adulthood: evidence from a large controlled study. In: *J Clin Psychiatry* 70 (11), S. 1523–1529. DOI: 10.4088/JCP.08m04514.

Susann Friedel, Benno G. Schimmelmann (2007): Die genetischen Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). In: *Biologie in unserer Zeit*.

Tamam, Lut; Karakus, Gonca; Ozpoyraz, Nurgul (2008): Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 (7), S. 385–393. DOI: 10.1007/s00406-008-0807-x.

Thapar, Anita; Cooper, Miriam; Jefferies, Rachel; Stergiakouli, Evangelia (2012): What causes attention deficit hyperactivity disorder? In: *Arch. Dis. Child.* 97 (3), S. 260–265. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300482.

Thompson, Paul M.; Stein, Jason L.; Medland, Sarah E.; Hibar, Derrek P.; Vasquez, Alejandro Arias; Renteria, Miguel E. et al. (2014): The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. In: *Brain Imaging Behav* 8 (2), S. 153–182. DOI: 10.1007/s11682-013-9269-5.

Wankerl, B.; Hauser, J.; Makulska-Gertruda, E.; Reißmann, A.; Sontag, T. A.; Tucha, O.; Lange, K. W. (2014a): Neurobiologische Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 82 (1), S. 9–29. DOI: 10.1055/s-0033-1355710.

Wankerl, B.; Hauser, J.; Makulska-Gertruda, E.; Reißmann, A.; Sontag, T. A.; Tucha, O.; Lange, K. W. (2014b): Neurobiologische Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 82 (1), S. 9–29. DOI: 10.1055/s-0033-1355710.

Ward, M. F.; Wender, P. H.; Reimherr, F. W. (1993a): The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am J Psychiatry* 150 (6), S. 885–890.

Ward, M. F.; Wender, P. H.; Reimherr, F. W. (1993b): The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am J Psychiatry* 150 (6), S. 885–890.

Wechsler, David (1999): Wechsler abbreviated scale of intelligence. San Antonio, CA: Psychological Corp.

Westmoreland, Patricia; Gunter, Tracy; Loveless, Peggy; Allen, Jeff; Sieleni, Bruce; Black, Donald W. (2010): Attention deficit hyperactivity disorder in men and women newly committed to prison: clinical characteristics, psychiatric comorbidity, and quality of life. In: *Int J Offender Ther Comp Criminol* 54 (3), S. 361–377. DOI: 10.1177/0306624X09332313.

Wilens, Timothy E. (2004): Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. In: *Psychiatr. Clin. North Am.* 27 (2), S. 283–301. DOI: 10.1016/S0193-953X(03)00113-8.

Wilens, Timothy E. (2006): Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. In: *Am J Psychiatry* 163 (12), S. 2059–2063. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.12.2059.

Wilkinson, Gary S. (1993): Wide range achievement test. WRAT-3 : administration manual. 2. rist. 1994. Wilmington, DE: Jastak Associates.

Xia, Shugao; Li, Xiaobo; Kimball, Ariane E.; Kelly, Mary S.; Lesser, Iris; Branch, Craig (2012): Thalamic shape and connectivity abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Psychiatry Res* 204 (2-3), S. 161–167. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2012.04.011.

Zhou, Kaixin; Dempfle, Astrid; Arcos-Burgos, Mauricio; Bakker, Steven C.; Banaschewski, Tobias; Biederman, Joseph et al. (2008): Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B (8), S. 1392–1398. DOI: 10.1002/ajmg.b.30878.

American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Aufl. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Barkley, R. A. (1997): Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. In: *J Dev Behav Pediatr* 18 (4), S. 271–279.

Barkley, Russell A. (2010): Differential diagnosis of adults with ADHD: the role of executive function and self-regulation. In: *J Clin Psychiatry* 71 (7), S. e17. DOI: 10.4088/JCP.9066tx1c.

Batty, Martin J.; Liddle, Elizabeth B.; Pitiot, Alain; Toro, Roberto; Groom, Madeleine J.; Scerif, Gaia et al. (2010): Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49 (3), S. 229–238.

- Beck, Aaron T.; Steer, Robert A. (1987): BDI, Beck depression inventory. Manual. San Antonio, Tex, New York: Psychological Corp.; Harcourt Brace Jovanovich.
- Benke, Thomas; Delazer, Margarete; Bartha, Lisa; Auer, Alexandra (2003): Basal ganglia lesions and the theory of fronto-subcortical loops: neuropsychological findings in two patients with left caudate lesions. In: *Neurocase* 9 (1), S. 70–85. DOI: 10.1076/neur.9.1.70.14374.
- C. Keith Conners, PhD; Drew Erhardt, PhD and Elizabeth Sparrow, PhD: Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS™). Online verfügbar unter <http://catalogue.jvrpsychometrics.co.za/wp-content/uploads/2010/09/Conners%E2%80%99-Adult-ADHD-Rating-Scales-CAARS%E2%84%A2.pdf>.
- Caci, Hervé M.; Morin, Alexandre J S; Tran, Antoine (2014): Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder in adults from a French community sample. In: *J. Nerv. Ment. Dis.* 202 (4), S. 324–332. DOI: 10.1097/NMD.000000000000126.
- Castellanos, F. Xavier; Lee, Patti P.; Sharp, Wendy; Jeffries, Neal O.; Greenstein, Deanna K.; Clasen, Liv S. et al. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *JAMA* 288 (14), S. 1740–1748.
- Chao, Che-Yi; Gau, Susan S F; Mao, Wei-Chung; Shyu, Jia-Fwu; Chen, Yi-Chyan; Yeh, Chin-Bin (2008): Relationship of attention-deficit-hyperactivity disorder symptoms, depressive/anxiety symptoms, and life quality in young men. In: *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62 (4), S. 421–426. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2008.01830.x.
- Cocosco, Chris A.; Zijdenbos, Alex P.; Evans, Alan C. (2003): A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method. In: *Med Image Anal* 7 (4), S. 513–527.
- Coghill, David; Banaschewski, Tobias (2009): The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Expert Rev Neurother* 9 (10), S. 1547–1565. DOI: 10.1586/ern.09.78.
- Curatolo, Paolo; D'Agati, Elisa; Moavero, Romina (2010): The neurobiological basis of ADHD. In: *Ital J Pediatr* 36 (1), S. 79.
- Duran, Şahut; Fıstıkçı, Nurhan; Keyvan, Ali; Bilici, Mustafa; Çalışkan, Mecit (2014): [ADHD in adult psychiatric outpatients: prevalence and comorbidity]. In: *Türk Psikiyatri Derg* 25 (2), S. 84–93.
- Ebert, D.; Krause, J.; Roth-Sackenheim, C. (2003): ADHS im Erwachsenenalter--Leitlinien auf der Basis eines Expertkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. In: *Nervenarzt* 74 (10), S. 939–946.
- Edel, Marc-Andreas; Vollmoeller, Wolfgang (2006): Aufmerksamkeitsdefizit-,Hyperaktivitätsstörungen bei Erwachsenen. Heidelberg: Springer.
- Faraone, S. V.; Biederman, J. (1998): Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Biol. Psychiatry* 44 (10), S. 951–958.
- Faraone, Stephen V.; Perlis, Roy H.; Doyle, Alysa E.; Smoller, Jordan W.; Goralnick, Jennifer J.; Holmgren, Meredith A.; Sklar, Pamela (2005): Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Biol. Psychiatry* 57 (11), S. 1313–1323. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024.
- Fayyad, J.; Graaf, R. de; Kessler, R.; Alonso, J.; Angermeyer, M.; Demyttenaere, K. et al. (2007): Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Br J Psychiatry* 190, S. 402–409. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.034389.

- First MB SR, Williams JB (1997): Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version, administration booklet: American Psychiatric Pub.
- Frodl, T.; Skokauskas, N. (2012): Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. In: *Acta Psychiatr Scand* 125 (2), S. 114–126. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x.
- Furczyk, Karolina; Thome, Johannes (2014): Adult ADHD and suicide. In: *Atten Defic Hyperact Disord* 6 (3), S. 153–158. DOI: 10.1007/s12402-014-0150-1.
- Geurts, Hilde M.; Ridderinkhof, K. Richard; Scholte, H. Steven (2013): The relationship between grey-matter and ASD and ADHD traits in typical adults. In: *Journal of autism and developmental disorders* 43 (7), S. 1630–1641. DOI: 10.1007/s10803-012-1708-4.
- H.-U. Wittchen, M. Zaudig, T. Fydrich (1997): SKID-I und SKID-II Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen / Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- HAMILTON, M. (1960): A rating scale for depression. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 23, S. 56–62.
- Hart, Heledd; Radua, Joaquim; Nakao, Tomohiro; Mataix-Cols, David; Rubia, Katya (2013): Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. In: *JAMA psychiatry* 70 (2), S. 185–198. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.277.
- Hartmann, Kohl- Bareis, Hering, Lonsdale, Bongartz, Buzug (Hg.): Aktuelle Methoden der Laser und Medizinphysik.
- Hoyer et al. (Hg.) (2011): Klinische Psychologie und Psychotherapie. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Berlin Heidelberg: Springer. Online verfügbar unter [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-13018-2\\_32](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-13018-2_32).
- Jacob, C. P.; Philipsen, A.; Ebert, D.; Deckert, J. (2008): Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. In: *Nervenarzt* 79 (7), S. 801–808. DOI: 10.1007/s00115-008-2510-6.
- Kaufman, J.; Birmaher, B.; Brent, D.; Rao, U.; Flynn, C.; Moreci, P. et al. (1997): Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36 (7), S. 980–988. DOI: 10.1097/00004583-199707000-00021.
- Keshavarzi, Zahra; Bajoghli, Hafez; Mohamadi, Mohammad Reza; Holsboer-Trachsler, Edith; Brand, Serge (2014): Compared to healthy controls, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children is related to the occurrence of ADHD in siblings and male gender, but not to birth order. In: *Int J Psychiatry Clin Pract*, S. 1–25. DOI: 10.3109/13651501.2014.957704.
- Kotimaa, Arto J.; Moilanen, Irma; Taanila, Anja; Ebeling, Hanna; Smalley, Susan L.; McGough, James J. et al. (2003): Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42 (7), S. 826–833. DOI: 10.1097/01.CHI.0000046866.56865.A2.
- Lauth G., Raven H. (2009): Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) im Erwachsenenalter. Ein Review. In: *Psychotherapeutenjournal*.

- Lopez-Larson, Melissa Patricia; King, Jace Bradford; Terry, Janine; McGlade, Erin Catherine; Yurgelun-Todd, Deborah (2012): Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder. In: *Psychiatry Res* 204 (1), S. 32–39. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.09.009.
- M.-A. Edel, W. Vollmoeller (2006): *Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen*. Heidelberg: Springer.
- Makris, Nikos; Liang, Lichen; Biederman, Joseph; Valera, Eve M.; Brown, Ariel B.; Petty, Carter et al. (2013): Toward Defining the Neural Substrates of ADHD: A Controlled Structural MRI Study in Medication-Naive Adults. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713506041.
- McCarthy, H.; Skokauskas, N.; Frodl, T. (2014): Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. In: *Psychol Med* 44 (4), S. 869–880. DOI: 10.1017/S0033291713001037.
- Michielsen, Marieke; Comijs, Hannie C.; Aartsen, Marja J.; Semeijn, Evert J.; Beekman, Aartjan T F; Deeg, Dorly J H; Kooij, J J Sandra (2013): The Relationships Between ADHD and Social Functioning and Participation in Older Adults in a Population-Based Study. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713515748.
- Milberger, S.; Biederman, J.; Faraone, S. V.; Chen, L.; Jones, J. (1996): Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? In: *Am J Psychiatry* 153 (9), S. 1138–1142.
- Moore, Elizabeth; Sunjic, Sandra; Kaye, Sharlene; Archer, Vicki; Indig, Devon (2013): Adult ADHD Among NSW Prisoners: Prevalence and Psychiatric Comorbidity. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713506263.
- Moss, Shannon B.; Nair, Rajasree; Vallarino, Anthony; Wang, Scott (2007): Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. In: *Prim. Care* 34 (3), S. 445-73, v. DOI: 10.1016/j.pop.2007.05.005.
- Nakao, Tomohiro; Radua, Joaquim; Rubia, Katya; Mataix-Cols, David (2011): Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. In: *The American journal of psychiatry* 168 (11), S. 1154–1163. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11020281.
- Onnink, A Marten H; Zwiers, Marcel P.; Hoogman, Martine; Mostert, Jeanette C.; Kan, Cornelis C.; Buitelaar, Jan; Franke, Barbara (2014): Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression. In: *Eur Neuropsychopharmacol* 24 (3), S. 397–409. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.11.011.
- Paslakis, G.; Schredl, M.; Alm, B.; Sobanski, E. (2013): Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen mit assoziierter Symptomatik und komorbiden psychiatrischen Erkrankungen: Diagnostik und medikamentöse Behandlung. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 81 (8), S. 444–451. DOI: 10.1055/s-0033-1335657.
- Petra Hampel, Franz Petermann, Beate Mohr, Matthias Bonkowski, Christiane Mönter (2004): Wirken sich unterschiedliche Verstärkerbedingungen bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen auf psychophysiologische Kennwerte aus? In: *Kindheit und Entwicklung*

(Volume 13, Number 4), S. 148–157. Online verfügbar unter <http://www.psycontent.com/content/11n0g0778xl8r76h/>.

Piñeiro-Diequez, Benjamin; Balanzá-Martínez, Vicent; García-García, Pilar; Soler-López, Begoña (2014): Psychiatric Comorbidity at the Time of Diagnosis in Adults With ADHD: The CAT Study. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713518240.

Posner, Jonathan; Siciliano, Francesco; Wang, Zhishun; Liu, Jun; Sonuga-Barke, Edmund; Greenhill, Laurence (2014): A multimodal MRI study of the hippocampus in medication-naïve children with ADHD: What connects ADHD and depression? In: *Psychiatry research* 224 (2), S. 112–118. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.08.006.

Qiu, Anqi; Crocetti, Deana; Adler, Marcy; Mahone, E. Mark; Denckla, Martha B.; Miller, Michael I.; Mostofsky, Stewart H. (2009): Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am J Psychiatry* 166 (1), S. 74–82. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08030426.

Raz, Raanan; Gabis, Lidia (2009): Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. In: *Dev Med Child Neurol* 51 (8), S. 580–592. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03351.x.

Rubia, K.; Overmeyer, S.; Taylor, E.; Brammer, M.; Williams, S. C.; Simmons, A.; Bullmore, E. T. (1999): Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. In: *Am J Psychiatry* 156 (6), S. 891–896.

Rubia, Katya; Halari, Rozmin; Cubillo, Ana; Mohammad, Abdul-Majeed; Brammer, Mick; Taylor, Eric (2009): Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. In: *Neuropharmacology* 57 (7-8), S. 640–652. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.013.

Saute, Ricardo; Dabbs, Kevin; Jones, Jana E.; Jackson, Daren C.; Seidenberg, Michael; Hermann, Bruce P. (2014): Brain morphology in children with epilepsy and ADHD. In: *PLoS ONE* 9 (4), S. e95269. DOI: 10.1371/journal.pone.0095269.

Schlack, R.; Hölling, H.; Kurth, B-M; Huss, M. (2007): Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50 (5-6), S. 827–835. DOI: 10.1007/s00103-007-0246-2.

Seidman, L. J.; Biederman, J.; Weber, W.; Hatch, M.; Faraone, S. V. (1998): Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Biol. Psychiatry* 44 (4), S. 260–268.

Shaw, P.; Eckstrand, K.; Sharp, W.; Blumenthal, J.; Lerch, J. P.; Greenstein, D. et al. (2007): Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104 (49), S. 19649–19654. DOI: 10.1073/pnas.0707741104.

Silva, Desiree; Colvin, Lyn; Hagemann, Erika; Bower, Carol (2014): Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Pediatrics* 133 (1), S. e14–22. DOI: 10.1542/peds.2013-1434.

Stevens, Michael C.; Haney-Caron, Emily (2012): Comparison of brain volume abnormalities between ADHD and conduct disorder in adolescence. In: *J Psychiatry Neurosci* 37 (6), S. 389–398. DOI: 10.1503/jpn.110148.

Surman, Craig B H; Adamson, Joel J.; Petty, Carter; Biederman, Joseph; Kenealy, Deborah C.; Levine, Madeleine et al. (2009): Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep impairment in adulthood: evidence from a large controlled study. In: *J Clin Psychiatry* 70 (11), S. 1523–1529. DOI: 10.4088/JCP.08m04514.

Susann Friedel, Benno G. Schimmelmann (2007): Die genetischen Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). In: *Biologie in unserer Zeit*.

Tamam, Lut; Karakus, Gonca; Ozpoyraz, Nurgul (2008): Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 (7), S. 385–393. DOI: 10.1007/s00406-008-0807-x.

Thapar, Anita; Cooper, Miriam; Jefferies, Rachel; Stergiakouli, Evangelia (2012): What causes attention deficit hyperactivity disorder? In: *Arch. Dis. Child.* 97 (3), S. 260–265. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300482.

Thompson, Paul M.; Stein, Jason L.; Medland, Sarah E.; Hibar, Derrek P.; Vasquez, Alejandro Arias; Renteria, Miguel E. et al. (2014): The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. In: *Brain Imaging Behav* 8 (2), S. 153–182. DOI: 10.1007/s11682-013-9269-5.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. soc. Frank Schneider, Univ.-Prof. Dr. med. Gereon R. Fink (Hg.) (2007): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Grundlagen der Morphometrie und Integration anatomischer und funktioneller Bilddaten. Unter Mitarbeit von Dipl.-Phys. P. Pieperhoff, H. Mohlberg, Frau Prof. Dr. K. Amunts. Heidelberg: Springer.

Wankerl, B.; Hauser, J.; Makulska-Gertruda, E.; Reißmann, A.; Sontag, T. A.; Tucha, O.; Lange, K. W. (2014a): Neurobiologische Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 82 (1), S. 9–29. DOI: 10.1055/s-0033-1355710.

Wankerl, B.; Hauser, J.; Makulska-Gertruda, E.; Reißmann, A.; Sontag, T. A.; Tucha, O.; Lange, K. W. (2014b): Neurobiologische Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 82 (1), S. 9–29. DOI: 10.1055/s-0033-1355710.

Ward, M. F.; Wender, P. H.; Reimherr, F. W. (1993a): The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am J Psychiatry* 150 (6), S. 885–890.

Ward, M. F.; Wender, P. H.; Reimherr, F. W. (1993b): The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am J Psychiatry* 150 (6), S. 885–890.

Wechsler, David (1999): Wechsler abbreviated scale of intelligence. San Antonio, CA: Psychological Corp.

Westmoreland, Patricia; Gunter, Tracy; Loveless, Peggy; Allen, Jeff; Sieleni, Bruce; Black, Donald W. (2010): Attention deficit hyperactivity disorder in men and women newly committed to prison:

clinical characteristics, psychiatric comorbidity, and quality of life. In: *Int J Offender Ther Comp Criminol* 54 (3), S. 361–377. DOI: 10.1177/0306624X09332313.

Wilens, Timothy E. (2006): Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. In: *Am J Psychiatry* 163 (12), S. 2059–2063. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.12.2059.

Wilkinson, Gary S. (1993): Wide range achievement test. WRAT-3 : administration manual. 2. rist. 1994. Wilmington, DE: Jastak Associates.

Xia, Shugao; Li, Xiaobo; Kimball, Ariane E.; Kelly, Mary S.; Lesser, Iris; Branch, Craig (2012): Thalamic shape and connectivity abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Psychiatry Res* 204 (2-3), S. 161–167. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.04.011.

y C. Keith Conners, Ph.D., Drew Erhardt, Ph.D., and Elizabeth Sparrow, Ph.D: Conners' Adult ADHD Rating Scales–Observer Report: Long Version (CAARS–O:L). Online verfügbar unter [http://www.acer.edu.au/documents/caars-obs-l-int\\_1.pdf](http://www.acer.edu.au/documents/caars-obs-l-int_1.pdf).

Zhou, Kaixin; Dempfle, Astrid; Arcos-Burgos, Mauricio; Bakker, Steven C.; Banaschewski, Tobias; Biederman, Joseph et al. (2008): Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B (8), S. 1392–1398. DOI: 10.1002/ajmg.b.30878.

American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Aufl. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Barkley, R. A. (1997): Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. In: *J Dev Behav Pediatr* 18 (4), S. 271–279.

Barkley, Russell A. (2010): Differential diagnosis of adults with ADHD: the role of executive function and self-regulation. In: *J Clin Psychiatry* 71 (7), S. e17. DOI: 10.4088/JCP.9066tx1c.

Batty, Martin J.; Liddle, Elizabeth B.; Pitiot, Alain; Toro, Roberto; Groom, Madeleine J.; Scerif, Gaia et al. (2010): Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49 (3), S. 229–238.

Beck, Aaron T.; Steer, Robert A. (1987): BDI, Beck depression inventory. Manual. San Antonio, Tex, New York: Psychological Corp.; Harcourt Brace Jovanovich.

Benke, Thomas; Delazer, Margarete; Bartha, Lisa; Auer, Alexandra (2003): Basal ganglia lesions and the theory of fronto-subcortical loops: neuropsychological findings in two patients with left caudate lesions. In: *Neurocase* 9 (1), S. 70–85. DOI: 10.1076/neur.9.1.70.14374.

C. Keith Conners, PhD; Drew Erhardt, PhD and Elizabeth Sparrow, PhD: Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS™). Online verfügbar unter <http://catalogue.jvrpsychometrics.co.za/wp-content/uploads/2010/09/Conners%E2%80%99-Adult-ADHD-Rating-Scales-CAARS%E2%84%A2.pdf>.

Caci, Hervé M.; Morin, Alexandre J S; Tran, Antoine (2014): Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder in adults from a French community sample. In: *J. Nerv. Ment. Dis.* 202 (4), S. 324–332. DOI: 10.1097/NMD.000000000000126.

- Castellanos, F. Xavier; Lee, Patti P.; Sharp, Wendy; Jeffries, Neal O.; Greenstein, Deanna K.; Clasen, Liv S. et al. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *JAMA* 288 (14), S. 1740–1748.
- Chao, Che-Yi; Gau, Susan S F; Mao, Wei-Chung; Shyu, Jia-Fwu; Chen, Yi-Chyan; Yeh, Chin-Bin (2008): Relationship of attention-deficit-hyperactivity disorder symptoms, depressive/anxiety symptoms, and life quality in young men. In: *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62 (4), S. 421–426. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2008.01830.x.
- Cocosco, Chris A.; Zijdenbos, Alex P.; Evans, Alan C. (2003): A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method. In: *Med Image Anal* 7 (4), S. 513–527.
- Coghill, David; Banaschewski, Tobias (2009): The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Expert Rev Neurother* 9 (10), S. 1547–1565. DOI: 10.1586/ern.09.78.
- Curatolo, Paolo; D'Agati, Elisa; Moavero, Romina (2010): The neurobiological basis of ADHD. In: *Ital J Pediatr* 36 (1), S. 79.
- Duran, Şahut; Fıstıkçı, Nurhan; Keyvan, Ali; Bilici, Mustafa; Çalışkan, Mecit (2014): [ADHD in adult psychiatric outpatients: prevalence and comorbidity]. In: *Türk Psikiyatri Derg* 25 (2), S. 84–93.
- Ebert, D.; Krause, J.; Roth-Sackenheim, C. (2003): ADHS im Erwachsenenalter--Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. In: *Nervenarzt* 74 (10), S. 939–946.
- Edel, Marc-Andreas; Vollmoeller, Wolfgang (2006): Aufmerksamkeitsdefizit-, Hyperaktivitätsstörungen bei Erwachsenen. Heidelberg: Springer.
- Faraone, S. V.; Biederman, J. (1998): Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Biol. Psychiatry* 44 (10), S. 951–958.
- Faraone, Stephen V.; Perlis, Roy H.; Doyle, Alysa E.; Smoller, Jordan W.; Goralnick, Jennifer J.; Holmgren, Meredith A.; Sklar, Pamela (2005): Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Biol. Psychiatry* 57 (11), S. 1313–1323. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024.
- Fayyad, J.; Graaf, R. de; Kessler, R.; Alonso, J.; Angermeyer, M.; Demyttenaere, K. et al. (2007): Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Br J Psychiatry* 190, S. 402–409. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.034389.
- First MB SR, Williams JB (1997): Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version, administration booklet: American Psychiatric Pub.
- Frodl, T.; Skokauskas, N. (2012): Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. In: *Acta Psychiatr Scand* 125 (2), S. 114–126. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x.
- Furczyk, Karolina; Thome, Johannes (2014): Adult ADHD and suicide. In: *Atten Defic Hyperact Disord* 6 (3), S. 153–158. DOI: 10.1007/s12402-014-0150-1.
- Geurts, Hilde M.; Ridderinkhof, K. Richard; Scholte, H. Steven (2013): The relationship between grey-matter and ASD and ADHD traits in typical adults. In: *Journal of autism and developmental disorders* 43 (7), S. 1630–1641. DOI: 10.1007/s10803-012-1708-4.

H.-U. Wittchen, M. Zaudig, T. Fydrich (1997): SKID-I und SKID-II Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen / Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Göttingen: Hogrefe-Verlag.

HAMILTON, M. (1960): A rating scale for depression. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 23, S. 56–62.

Hart, Heledd; Radua, Joaquim; Nakao, Tomohiro; Mataix-Cols, David; Rubia, Katya (2013): Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. In: *JAMA psychiatry* 70 (2), S. 185–198. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.277.

Hartmann, Kohl- Bareis, Hering, Lonsdale, Bongartz, Buzug (Hg.): Aktuelle Methoden der Laser und Medizinphysik.

Hoyer et al. (Hg.) (2011): Klinische Psychologie und Psychotherapie. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Berlin Heidelberg: Springer. Online verfügbar unter [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-13018-2\\_32](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-13018-2_32).

Jacob, C. P.; Philipsen, A.; Ebert, D.; Deckert, J. (2008): Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. In: *Nervenarzt* 79 (7), S. 801–808. DOI: 10.1007/s00115-008-2510-6.

Kaufman, J.; Birmaher, B.; Brent, D.; Rao, U.; Flynn, C.; Moreci, P. et al. (1997): Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36 (7), S. 980–988. DOI: 10.1097/00004583-199707000-00021.

Keshavarzi, Zahra; Bajoghli, Hafez; Mohamadi, Mohammad Reza; Holsboer-Trachsler, Edith; Brand, Serge (2014): Compared to healthy controls, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children is related to the occurrence of ADHD in siblings and male gender, but not to birth order. In: *Int J Psychiatry Clin Pract*, S. 1–25. DOI: 10.3109/13651501.2014.957704.

Kotimaa, Arto J.; Moilanen, Irma; Taanila, Anja; Ebeling, Hanna; Smalley, Susan L.; McGough, James J. et al. (2003): Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42 (7), S. 826–833. DOI: 10.1097/01.CHI.0000046866.56865.A2.

Lauth G., Raven H. (2009): Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) im Erwachsenenalter. Ein Review. In: *Psychotherapeutenjournal*.

Lopez-Larson, Melissa Patricia; King, Jace Bradford; Terry, Janine; McGlade, Erin Catherine; Yurgelun-Todd, Deborah (2012): Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder. In: *Psychiatry Res* 204 (1), S. 32–39. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.09.009.

M.-A. Edel, W. Vollmoeller (2006): Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. Heidelberg: Springer.

Makris, Nikos; Liang, Lichen; Biederman, Joseph; Valera, Eve M.; Brown, Ariel B.; Petty, Carter et al. (2013): Toward Defining the Neural Substrates of ADHD: A Controlled Structural MRI Study in Medication-Naive Adults. In: *J Atten Disord.* DOI: 10.1177/1087054713506041.

- McCarthy, H.; Skokauskas, N.; Frodl, T. (2014): Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. In: *Psychol Med* 44 (4), S. 869–880. DOI: 10.1017/S0033291713001037.
- Michielsen, Marieke; Comijs, Hanne C.; Aartsen, Marja J.; Semeijn, Evert J.; Beekman, Aartjan T F; Deeg, Dorly J H; Kooij, J J Sandra (2013): The Relationships Between ADHD and Social Functioning and Participation in Older Adults in a Population-Based Study. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713515748.
- Milberger, S.; Biederman, J.; Faraone, S. V.; Chen, L.; Jones, J. (1996): Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? In: *Am J Psychiatry* 153 (9), S. 1138–1142.
- Moore, Elizabeth; Sunjic, Sandra; Kaye, Sharlene; Archer, Vicki; Indig, Devon (2013): Adult ADHD Among NSW Prisoners: Prevalence and Psychiatric Comorbidity. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713506263.
- Moss, Shannon B.; Nair, Rajasree; Vallarino, Anthony; Wang, Scott (2007): Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. In: *Prim. Care* 34 (3), S. 445-73, v. DOI: 10.1016/j.pop.2007.05.005.
- Nakao, Tomohiro; Radua, Joaquim; Rubia, Katya; Mataix-Cols, David (2011): Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. In: *The American journal of psychiatry* 168 (11), S. 1154–1163. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11020281.
- Onnink, A Marten H; Zwiers, Marcel P.; Hoogman, Martine; Mostert, Jeanette C.; Kan, Cornelis C.; Buitelaar, Jan; Franke, Barbara (2014): Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression. In: *Eur Neuropsychopharmacol* 24 (3), S. 397–409. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.11.011.
- Paslakis, G.; Schredl, M.; Alm, B.; Sobanski, E. (2013): Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen mit assoziierter Symptomatik und komorbiden psychiatrischen Erkrankungen: Diagnostik und medikamentöse Behandlung. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 81 (8), S. 444–451. DOI: 10.1055/s-0033-1335657.
- Petra Hampel, Franz Petermann, Beate Mohr, Matthias Bonkowski, Christiane Mönter (2004): Wirken sich unterschiedliche Verstärkerbedingungen bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen auf psychophysiologische Kennwerte aus? In: *Kindheit und Entwicklung* (Volume 13, Number 4), S. 148–157. Online verfügbar unter <http://www.psycontent.com/content/l1n0g0778xl8r76h/>.
- Piñeiro-Dieguez, Benjamin; Balanzá-Martínez, Vicent; García-García, Pilar; Soler-López, Begoña (2014): Psychiatric Comorbidity at the Time of Diagnosis in Adults With ADHD: The CAT Study. In: *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054713518240.
- Posner, Jonathan; Siciliano, Francesco; Wang, Zhishun; Liu, Jun; Sonuga-Barke, Edmund; Greenhill, Laurence (2014): A multimodal MRI study of the hippocampus in medication-naive children with ADHD: What connects ADHD and depression? In: *Psychiatry research* 224 (2), S. 112–118. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.08.006.

- Qiu, Anqi; Crocetti, Deana; Adler, Marcy; Mahone, E. Mark; Denckla, Martha B.; Miller, Michael I.; Mostofsky, Stewart H. (2009): Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am J Psychiatry* 166 (1), S. 74–82. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08030426.
- Raz, Raanan; Gabis, Lidia (2009): Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. In: *Dev Med Child Neurol* 51 (8), S. 580–592. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03351.x.
- Rubia, K.; Overmeyer, S.; Taylor, E.; Brammer, M.; Williams, S. C.; Simmons, A.; Bullmore, E. T. (1999): Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. In: *Am J Psychiatry* 156 (6), S. 891–896.
- Rubia, Katya; Halari, Rozmin; Cubillo, Ana; Mohammad, Abdul-Majeed; Brammer, Mick; Taylor, Eric (2009): Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. In: *Neuropharmacology* 57 (7-8), S. 640–652. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.013.
- Saute, Ricardo; Dabbs, Kevin; Jones, Jana E.; Jackson, Daren C.; Seidenberg, Michael; Hermann, Bruce P. (2014): Brain morphology in children with epilepsy and ADHD. In: *PLoS ONE* 9 (4), S. e95269. DOI: 10.1371/journal.pone.0095269.
- Schlack, R.; Hölling, H.; Kurth, B-M; Huss, M. (2007): Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50 (5-6), S. 827–835. DOI: 10.1007/s00103-007-0246-2.
- Seidman, L. J.; Biederman, J.; Weber, W.; Hatch, M.; Faraone, S. V. (1998): Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Biol. Psychiatry* 44 (4), S. 260–268.
- Shaw, P.; Eckstrand, K.; Sharp, W.; Blumenthal, J.; Lerch, J. P.; Greenstein, D. et al. (2007): Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104 (49), S. 19649–19654. DOI: 10.1073/pnas.0707741104.
- Silva, Desiree; Colvin, Lyn; Hagemann, Erika; Bower, Carol (2014): Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Pediatrics* 133 (1), S. e14-22. DOI: 10.1542/peds.2013-1434.
- Stevens, Michael C.; Haney-Caron, Emily (2012): Comparison of brain volume abnormalities between ADHD and conduct disorder in adolescence. In: *J Psychiatry Neurosci* 37 (6), S. 389–398. DOI: 10.1503/jpn.110148.
- Surman, Craig B H; Adamson, Joel J.; Petty, Carter; Biederman, Joseph; Kenealy, Deborah C.; Levine, Madeleine et al. (2009): Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep impairment in adulthood: evidence from a large controlled study. In: *J Clin Psychiatry* 70 (11), S. 1523–1529. DOI: 10.4088/JCP.08m04514.
- Susann Friedel, Benno G. Schimmelmann (2007): Die genetischen Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). In: *Biologie in unserer Zeit*.

Tamam, Lut; Karakus, Gonca; Ozpoyraz, Nurgul (2008): Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 (7), S. 385–393. DOI: 10.1007/s00406-008-0807-x.

Thapar, Anita; Cooper, Miriam; Jefferies, Rachel; Stergiakouli, Evangelia (2012): What causes attention deficit hyperactivity disorder? In: *Arch. Dis. Child.* 97 (3), S. 260–265. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300482.

Thompson, Paul M.; Stein, Jason L.; Medland, Sarah E.; Hibar, Derrek P.; Vasquez, Alejandro Arias; Renteria, Miguel E. et al. (2014): The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. In: *Brain Imaging Behav* 8 (2), S. 153–182. DOI: 10.1007/s11682-013-9269-5.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. soc. Frank Schneider, Univ.-Prof. Dr. med. Gereon R. Fink (Hg.) (2007): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Grundlagen der Morphometrie und Integration anatomischer und funktioneller Bilddaten. Unter Mitarbeit von Dipl.-Phys. P. Pieperhoff, H. Mohlberg, Frau Prof. Dr. K. Amunts. Heidelberg: Springer.

Wankerl, B.; Hauser, J.; Makulska-Gertruda, E.; Reißmann, A.; Sontag, T. A.; Tucha, O.; Lange, K. W. (2014a): Neurobiologische Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 82 (1), S. 9–29. DOI: 10.1055/s-0033-1355710.

Wankerl, B.; Hauser, J.; Makulska-Gertruda, E.; Reißmann, A.; Sontag, T. A.; Tucha, O.; Lange, K. W. (2014b): Neurobiologische Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 82 (1), S. 9–29. DOI: 10.1055/s-0033-1355710.

Ward, M. F.; Wender, P. H.; Reimherr, F. W. (1993a): The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am J Psychiatry* 150 (6), S. 885–890.

Ward, M. F.; Wender, P. H.; Reimherr, F. W. (1993b): The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am J Psychiatry* 150 (6), S. 885–890.

Wechsler, David (1999): Wechsler abbreviated scale of intelligence. San Antonio, CA: Psychological Corp.

Westmoreland, Patricia; Gunter, Tracy; Loveless, Peggy; Allen, Jeff; Sieleni, Bruce; Black, Donald W. (2010): Attention deficit hyperactivity disorder in men and women newly committed to prison: clinical characteristics, psychiatric comorbidity, and quality of life. In: *Int J Offender Ther Comp Criminol* 54 (3), S. 361–377. DOI: 10.1177/0306624X09332313.

Wilens, Timothy E. (2006): Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. In: *Am J Psychiatry* 163 (12), S. 2059–2063. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.12.2059.

Wilkinson, Gary S. (1993): Wide range achievement test. WRAT-3 : administration manual. 2. rist. 1994. Wilmington, DE: Jastak Associates.

Xia, Shugao; Li, Xiaobo; Kimball, Ariane E.; Kelly, Mary S.; Lesser, Iris; Branch, Craig (2012): Thalamic shape and connectivity abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Psychiatry Res* 204 (2-3), S. 161–167. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.04.011.

y C. Keith Conners, Ph.D., Drew Erhardt, Ph.D., and Elizabeth Sparrow, Ph.D: Conners' Adult ADHD Rating Scales–Observer Report: Long Version (CAARS–O:L). Online verfügbar unter [http://www.acer.edu.au/documents/caars-obs-l-int\\_1.pdf](http://www.acer.edu.au/documents/caars-obs-l-int_1.pdf).

Zhou, Kaixin; Dempfle, Astrid; Arcos-Burgos, Mauricio; Bakker, Steven C.; Banaschewski, Tobias; Biederman, Joseph et al. (2008): Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. In: *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B (8), S. 1392–1398. DOI: 10.1002/ajmg.b.30878.



## Danksagung

Zu allererst bedanke ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Professor Dr. Thomas Frodl für das freundliche Überlassen des interessanten Themas, für sein entgegengebrachtes Vertrauen, für seine konstruktive Kritik und für seine gute Erreichbarkeit. Ich danke ihm für seine hervorragende Betreuung und seine außerordentliche Hilfsbereitschaft.

Jana Kessels und Sarah Eichler möchte ich ganz herzlich für ihre Geduld bei der Korrekturlese und hilfreichen Ratschlägen danken.

Ein besonderer Dank gilt Lukas Stail, der mich immer liebevoll unterstützt und motiviert hat meine Dissertation zu beenden.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, Elfi Zentis und Georg Zentis, weil sie nie an mir gezweifelt haben. Ohne ihre uneingeschränkte Unterstützung wäre es mir unmöglich gewesen diesen Lebensweg einzuschlagen.

# ERKLÄRUNG ZUM PROMOTIONSVERFAHREN

nach § 3 Abs. 3 und 4 der Promotionsordnung  
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Name: Zentis \_\_\_\_\_  
Vorname: Mariam \_\_\_\_\_  
geb. am: 17.12.1988 \_\_\_\_\_  
in: Aachen \_\_\_\_\_

Ich erkläre,

- dass ich den **Doktorgrad der Medizin** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland erworben habe
- dass ich nicht an anderer Stelle zu einem Promotionsverfahren zum Erwerb des **medizinischen** zugelassen bin
- dass ich die **medizinische** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland endgültig nicht bestanden habe

Außerdem erkläre ich,

- dass mir keine Tatsachen bekannt sind, die mich zur Führung eines akademischen Grades im Sinne des Gesetzes über die Führung akademischer Grade unwürdig erscheinen lassen
- dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

( Ort, Datum )

---

( Unterschrift )

Die einmalige Rücknahme des Promotionsgesuches ist bis zur Bestellung der Gutachter zulässig.

