

Risikofaktoren und frühe Vorläufersymptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Sabina Millenet¹, Sarah Hohmann¹, Luise Poustka¹, Franz Petermann²
und Tobias Banaschewski¹

¹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim/Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

²Zentrum für Klinische Psychologie und Rehabilitation der Universität Bremen

Zusammenfassung. Einer ADHS liegen in der Regel multiple miteinander interagierende Faktoren zugrunde. Zu den Risikofaktoren zählen neben genetischen Faktoren auch verschiedene Umwelteinflüsse wie sozioökonomische Risiken oder mütterlicher Substanzkonsum. Diese Umwelteinflüsse können jedoch teilweise auch Ausdruck einer entsprechenden genetischen Prädisposition der Eltern für eine ADHS darstellen, sodass eine klare Trennung zwischen genetischen und umweltbedingten Einflüssen auf die Entstehung der ADHS nur begrenzt möglich und sinnvoll ist. Da der Störung ein komplexes Zusammenspiel multipler voneinander unabhängiger Risikofaktoren zugrunde liegt, wird ADHS inzwischen eher im Sinne einer Dimension denn im Sinne einer Kategorie verstanden. Im Rahmen dieser Arbeit soll ein Überblick über die neuesten Erkenntnisse bezüglich Risikofaktoren und Vorläufersymptomen von ADHS gegeben werden. Schlüsselwörter: ADHS, Risikofaktoren, Regulationsstörungen, Temperament

Risk factors and early precursor symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder

Abstract. Multiple interacting factors contribute to the pathogenesis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Risk factors of ADHD comprise genetic as well as environmental factors such as socioeconomic status or maternal substance abuse. However, as some environmental factors could result from a parental genetic disposition for ADHD, a clear distinction between the impact of genetic and environmental factors is only possible to a limited extent and not necessarily reasonable. Because of the complex interplay of multiple independent risk factors, a dimensional view of ADHD begins to prevail in contrast to treating ADHD as a categorical entity. This review provides an overview of current knowledge of risk factors and early precursor symptoms of ADHD.

Key words: ADHD, risk factors, precursor symptoms, temperament, regulatory disorder

Genetische Risikofaktoren

ADHS tritt familiär gehäuft auf. Für Verwandte ersten Grades eines Betroffenen besteht gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein doppelt bis achtfach erhöhtes Erkrankungsrisiko (Faraone et al., 2005; Mick & Faraone, 2008). Geschwister oder Eltern erkrankter Kinder sind in 10–35 % der Fälle ebenfalls betroffen (Biederman et al., 1992; Faraone et al., 1995). Leidet ein Elternteil unter ADHS, liegt das Risiko für die Kinder bei 40 bis 60 % (Biederman et al., 1995; Kessler et al., 2006).

Adoptionsstudien zeigen eine deutlich höhere Konkordanz der Ausprägung von ADHS bei getrennt lebenden biologischen Geschwistern im Vergleich zu Adoptivgeschwistern (Cantwell, 1975; Morrison & Stewart,

1973; Sprich, Biedermann, Crawford et al., 2000). Dies spricht dafür, dass die beschriebene familiäre Häufung von ADHS auch durch genetische Faktoren erklärbar ist und nicht primär auf Erziehungsfaktoren zurückgeführt werden kann. Eine Metaanalyse von insgesamt 20 Zwillingsstudien von Faraone und Kollegen (2005) fand eine durchschnittliche Heritabilität von 0,76 (d.h. 76 % der phänotypischen Varianz können durch genetische Faktoren erklärt werden). Eine weitere Metaanalyse konnte ähnliche Heritabilitätsraten auch auf dimensionaler Symptomebene für die ADHS-Kernsymptome Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit belegen (Nikolas & Burt, 2010). Da Schätzungen der Erblichkeit auch die durch Gen-Umwelt-Interaktionen bedingten Effekte beinhalten (Banaschewski, Becker, Scherag et al., 2010), bedeutet eine hohe Erblichkeit nicht notwendigerweise, dass Umwelteinflüsse irrelevant sind. Umwelteinflüsse sind über komplexe Gen-Umwelt-Interaktionen an der Pathophysiologie der ADHS beteiligt.

Die beiden erstgenannten Autorinnen haben in gleichem Ausmaß zu dieser Publikation beigetragen.

An der Ätiologie genetisch komplexer Störungsbilder wie ADHS sind vermutlich in erster Linie multiple, weit verbreitete Genvarianten mit durchschnittlich jeweils eher geringer Effektstärke beteiligt. Assoziationsstudien untersuchen, ob spezifische Allele eines Kandidatengens (d.h. Genvarianten) bei denen einzelne Nukleotide ausgetauscht sind (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) oder die sich durch eine variable Anzahl von sich wiederholenden Basensequenzen unterscheiden (variable number of tandem repeats; VNTRs), überzufällig häufig mit ADHS gemeinsam auftreten. Metaanalysen fanden robuste Assoziationen zwischen ADHS und einem Polymorphismus im Exon III des Dopamin D4-Rezeptors (DRD4) (Li, Sham, Owen et al., 2006; Smith, 2010) sowie einem VNTR-Polymorphismus in der nicht translatierten 3'Region des Dopamintransporter (DAT1)-Gens (Gizer, Ficks & Waldman, 2009). Möglicherweise erhöht die Variante des DAT1 das Risiko für ADHS jedoch nur in Kombination mit weiteren funktionalen Polymorphismen oder Umweltrisiken, wie z.B. dem mütterlichen Nikotin- oder Alkoholabusus während der Schwangerschaft oder schwierigen psychosozialen Bedingungen (Laucht et al., 2007; Neuman et al., 2007). Auch eine VNTR-Variante im 5'Bereich des Dopaminrezeptor D5-Gens (Gizer, Ficks & Waldman, 2009; Li, Sham, Owen et al., 2006) sowie Polymorphismen in der Promotorregion des Serotonintransporters (5HTTLPR; Faraone et al., 2005), im Exon I des Serotonin-1 B Rezeptor-Gens (HTR1B; Gizer, Ficks & Waldman, 2009) bzw. in SNAP-25-Gen, das an der Ausschüttung von Neurotransmittern, axonalem Längenwachstum und der Ausbildung neuronaler Plastizität beteiligt ist (Faraone et al., 2005), wurden metaanalytisch bestätigt. Jedes einzelne dieser identifizierten Risikoallele scheint jedoch nur in geringem Maße zu einer Erhöhung des Gesamtrisikos beizutragen.

Neuere Studien, die das gesamte Genom auf Assoziationsbefunde prüfen (Genomweite Assoziationsstudien oder GWAs), konnten bislang noch keine Genvarianten identifizieren, die bei genomweiter statistischer Prüfung signifikant assoziiert sind (Neale et al., 2010). Um trotzdem mögliche pathophysiologischer Mechanismen zu identifizieren, wurden von der Gruppe um Poelmans (2011) die 85 Kandidatengene, welche in den bisherigen GWAs am stärksten mit ADHS assoziiert waren (Selektionskriterium $p < 5 \times 10^{-8}$), bioinformatischen Pfadanalysen unterzogen. Die Autoren konnten zeigen, dass 44 dieser Kandidatengene Proteine kodieren, die an Ausbildung und Wachstum von Neuriten beteiligt sind. Einige dieser Gene können in ihrer Aktivität durch Methylphenidat moduliert werden.

Neben den häufigen Varianten sind vermutlich auch seltene Genvarianten, wie z.B. sogenannte Copy-Number-Variations (CNVs) ätiologisch bedeutsam. Erste Studien fanden zwar keine generelle Häufung von CNVs bei ADHS (Lesch et al., 2011), allerdings gehäuft besonders seltene und große CNVs vor allem in chromosomalen

Regionen, in denen Kandidatengene für Autismus und Schizophrenie identifiziert werden konnten (Stergiakouli et al., 2012; Williams et al., 2012; Williams et al., 2010). Insgesamt stützen diese Befunde die Hypothese, dass die ADHS Ausdruck einer neuronalen Entwicklungsstörung ist.

Umweltrisiken

Verschiedene prä- und postnatale Faktoren sind mit ADHS assoziiert, was allerdings nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang impliziert (Lahey, D'Onofrio & Waldman, 2009; Thapar & Rutter, 2009).

Mehrere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des mütterlichen Nikotinkonsums während der Schwangerschaft und dem Risiko einer ADHS des Kindes. Neuere Studien legen allerdings nahe, dass dieser Zusammenhang vermutlich über die mütterliche genetische Disposition und nicht über den direkten toxischen Effekt des Nikotins zu erklären sein könnte (Rice et al., 2009; Thapar et al., 2009). Auch mütterlicher Alkoholabusus während der Schwangerschaft wird, möglicherweise in Wechselwirkung mit dem DAT1 Polymorphismus als Risikofaktor, diskutiert (Brookes et al., 2006).

Auch Umwelttoxine könnten eine Rolle spielen. So wurde z.B. bei Kindern eine Korrelation zwischen einer höheren Ausscheidungsrate von Metaboliten organischer Phosphate im Urin (DAP) und ADHS hergestellt (Bouchard, Bellinger, Wright et al., 2010; Marks et al., 2010). Auch zwischen einer pränatalen Exposition mit polychlorierten Biphenylen (PCB) oder dem Bleigehalt des kindlichen Blutes und Symptomen einer ADHS konnte ein Zusammenhang gezeigt werden (Nigg, Nikolas, Knottnerus et al., 2010; Sagiv et al., 2010). Insgesamt kann die Exposition mit Toxinen jedoch nur wenig Varianz der ADHS erklären. Auch die mögliche Bedeutung von Nahrungsfaktoren, wie z.B. künstlichen Farbstoffen oder Konservierungsstoffen, wird diskutiert (Nigg, Lewis, Edinger et al., 2012). Die Hypothese, Phosphate könnten zur Entwicklung einer ADHS entscheidend beitragen, konnte im Rahmen von mehreren Untersuchungen dagegen nicht bestätigt werden (Marcus, 2000; Steinhausen, 1990).

ADHS tritt gehäuft in Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status auf (Döpfner, Breuer, Wille et al., 2008; Scahill et al., 1999), und findet sich gehäuft bei getrennten oder psychisch kranken Eltern (Biederman, Faraone & Monuteaux, 2002; Scahill et al., 1999). Oft sind bei den betroffenen Familien negative Eltern-Kind-Interaktionen zu beobachten. So äußern sich Mütter von Kindern mit ADHS diesen gegenüber häufig in negativer Weise und verhalten sich weniger responsiv (DuPaul, McGoey, Eckert et al., 2001; Johnston, 1996; Keown & Woodward, 2002). Längsschnittstudien zeigen, dass

überwiegend negative Eltern-Kind-Interaktionen im Vorschulalter mit der späteren Stabilität von ADHS korrelieren (Campbell, 2002).

Umwelteinflüsse und genetische Risikofaktoren wirken nicht nur isoliert, sondern zeigen, wie bereits mehrfach erwähnt, komplexe Interaktionen. Die genetische Disposition kann sich nicht nur direkt auf ein Individuum auswirken, sondern auch indirekt das Risiko für eine Exposition gegenüber Umwelteinflüssen erhöhen (z. B. negative Familieninteraktion, mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft). Allerdings können sich Umwelteinflüsse im Sinne einer epigenetischen Regulation auch auf die Transkription bestimmter Gene und somit die Expression bestimmter Genprodukte auswirken (Schmidt, Petermann & Schipper, 2012). So beeinflussen genetische Faktoren die individuelle Sensibilität gegenüber Umweltfaktoren (Nigg, Nikolas & Burt, 2010). Säuglinge mit einem erhöhten Risiko für ADHS erfahren beispielsweise einerseits im Vergleich zu gesunden Kontrollen von ihren Müttern weniger häufig angemessene Responsivität (Landau, Amiel-Laviad, Berger et al., 2009). Bakermans-Kranenburg und Kollegen (2006) konnten in diesem Zusammenhang zudem zeigen, dass sich eine hohe mütterliche Sensibilität gegenüber 10 Monate alten Kindern eher protektiv in Bezug auf die Entwicklung externalisierenden Verhaltens im Alter von 39 Monaten auswirkt, sofern die Kinder Träger der 7-r Variante des DRD4 Gens sind. Ebenso fanden Sheese und Kollegen (2007), dass die Qualität des elterlichen Erziehungsstils sich nur bei 7-r Allelträgern ausgleichend auf erhöhtes kindliches Neuerverhalten im Sinne einer Temperamenteigenschaft auswirkt. Diese Befunde weisen auf eine durch die DRD4 Variante bedingte erhöhte Sensibilität für frühe Umwelteinflüsse hin.

Pathophysiologische Korrelate

Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS bestehen verschiedene hirnstrukturelle und hirnfunktionelle Besonderheiten (Castellanos et al., 2002; Garvey et al., 2005; Sowell et al., 2003). Jedoch muss die große Heterogenität und die mangelnde Spezifität der Befunde berücksichtigt werden. Übereinstimmend erhoben mehrere Studien ein vermindertes globales Gehirnvolumen bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern (Castellanos et al., 1996). Batty und Kollegen (2010) berichten, dass die Unterschiede des Gesamthirnvolumens zwischen Patienten und gesunden Kontrollen ausschließlich durch Veränderungen der grauen, nicht aber der weißen Substanz, bedingt sind. Daneben werden auch stärker ausgeprägte Volumenminderungen spezifischer Gehirnregionen gefunden, nämlich verschiedener präfrontaler Areale, des Nucleus caudatus sowie des Kleinhirns (Seidman, Valera & Makris, 2005; Valera, Faraone, Murray et al., 2007). Diese morphologischen Besonder-

heiten treten bereits in der frühen Kindheit auf, persistieren (mit Ausnahme der Minderung des Volumens des Nucleus caudatus) bis in das Erwachsenenalter und sind nicht Folge einer medikamentösen Behandlung mit Stimulanzien (Castellanos et al., 2002). Der Schweregrad der Symptomatik ist mit der Reduktion der Dicke der grauen Substanz in frontalen und parietalen Hirnregionen assoziiert (Shaw et al., 2006).

Mit Hilfe funktioneller Bildgebungsstudien konnten bei Patienten mit ADHS veränderte Aktivierungsmuster im anterioren Cingulum, im präfrontalen Kortex und assoziierten parietalen, striatalen und cerebellären Strukturen beobachtet werden, wobei sich frontale Hirnregionen konsistent hypoaktiv zeigten (Bush, Valera & Seidman, 2005; Dickstein, Bannon, Castellanos et al., 2006). Dagegen zeigen Patienten mit ADHS häufig eine Hyperaktivierung in Regionen, welche mit visueller, räumlicher und motorischer Verarbeitung assoziiert sind, die abweichende Verarbeitungsmechanismen indizieren.

Im Spontan- oder Ruhe-EEG zeigen Kinder mit ADHS konsistent ein Muster mit erhöhter langsamer und reduzierter schneller Aktivität (Barry, Clarke & Johnstone, 2003). Im Rahmen von Studien, welche sich auf ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) beziehen, konnten Unterschiede in allen Phasen der Informationsverarbeitung, von der frühen Aufmerksamkeitsorientierung über Inhibitionsprozesse, Handlungskontrolle und Prozesse der Fehlerverarbeitung nachgewiesen werden (Banaschewski & Brandeis, 2007). Die fronto-subkortikalen Regelkreise, die an der Steuerung von Motorik, Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen beteiligt sind, werden vor allem über katecholaminerge Transmittersysteme (Dopamin, Noradrenalin und Serotonin) reguliert. Die Hypothese der Beteiligung katecholaminerger Neurotransmittersysteme stützt sich neben den genetischen Befunden auch auf Studien an Tiermodellen (Sagvolden, Johansen, Aase et al., 2005) und die Wirksamkeit der Psychostimulanzien bei Patienten mit ADHS (Arnsten, 2006).

Neuropsychologische Untersuchungen deuten auf eine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen bei Patienten mit ADHS hin (Sergeant, Geurts & Oosterlaan, 2002). Die robusteste Assoziation besteht hierbei zwischen ADHS und einer Beeinträchtigung der motorischen Inhibitionskontrolle (Willcutt, Doyle, Nigg et al., 2005). Jedoch liegen die Effektstärken bezüglich exekutiver Funktionen im mittleren Bereich (0,4–0,7), was nahelegt, dass es hier deutliche Überlappungen zwischen Patienten mit ADHS und der gesunden Kontrollgruppe gibt. Nicht bei allen ADHS Patienten bestehen Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen. Zudem könnten den Beeinträchtigungen auch fundamentale Dysfunktionen zugrunde liegen. So konnten neurophysiologische Studien zeigen, dass nicht-exekutive Funktionen, wie z. B. frühe und automatisierte Phasen der Informationsverarbeitung bei Pa-

tienten mit ADHS gestört sind (Banaschewski et al., 2005). Außerdem sind veränderte motivationale Prozesse sowie Lernmechanismen bei ADHS ätiologisch bedeutsam (Sagvolden, Johansen, Aase et al., 2005; Sonuga-Barke, 2005). Wartesituationen sind für Kinder mit ADHS aversiv und sie neigen eher dazu, den Aufschub einer Belohnung zu verkürzen, als den Gewinn zu maximieren. Die Bedeutung der Beteiligung beeinträchtigter Lernmechanismen wird durch Tiermodell-Studien unterstrichen, die zeigen dass die ADHS mit einem geringer ausgeprägten retrograden Verstärkerwirksamkeit (einem stärkeren Abfall der Wirksamkeit über die Zeit) einhergeht (Sagvolden et al., 2005).

Temperamentsmerkmale als frühe Vorläufersymptome

Temperamentsmerkmale sind wichtige Prädiktoren im Hinblick auf die Entwicklung späterer Psychopathologie. Einerseits stellen sie früh identifizierbare Manifestationen genetischer Substrate dar (Smoller & Tsuang, 1998), andererseits werden sie als Vorläufersymptome angesehen, die das Risiko für die Entwicklung einer psychischen Störung erhöhen (Hirshfeld-Becker et al., 2002; Nigg, Goldsmith & Sachek, 2004; Sonuga-Barke, Auerbach, Campbell et al., 2005). Spezifische Temperamentsstile repräsentieren zugrundeliegende biologische Prädispositionen oder können als Mediatoren mit bestehenden Dispositionen interagieren (West, Schenkel & Pavuluri, 2008).

Kinder mit ADHS zeigen häufig eine extreme Reaktivität, sowohl im Sinne einer Hypo- als auch einer Hyperreaktivität (Auerbach, Berger, Atzaba-Poria et al., 2008). Bereits bei Säuglingen zeigt sich, dass Kinder mit einem erhöhten Risiko für ADHS höhere Werte in der neonatalen Aktivität aufweisen als Säuglinge ohne ein solches Risiko (Auerbach, Atzaba-Poria, Berger et al., 2004; Auerbach et al., 2005). Prospektiv konnte zudem nachgewiesen werden, dass negative Emotionalität bzw. emotionale Labilität mit Aufmerksamkeitsproblemen und Hyperaktivität in der Kindheit in bedeutsamem Zusammenhang stehen (Petermann & Kullik, 2011; Sobanski et al., 2010; Wolke, Rizzo & Woods, 2002). Ab einem Alter von ca. vier Jahren stellt das Ausmaß an Hyperaktivität einen signifikanten Indikator für den frühen Beginn der ADHS dar (s.a. Gawrilow, Petermann & Schuchardt, 2013).

Frühe Vorläufersymptome einer ADHS wirken jedoch nicht isoliert. So tritt Hyperaktivität häufig in Zusammenhang mit oppositionellen Problemen auf (DuPaul, McGoey, Eckert et al., 2001). Das Ausmaß an Hyperaktivität und komorbiden Anpassungsproblemen scheint in Kombination ein bedeutsamer Indikator für das Auftreten einer ADHS zu sein (Sonuga-Barke et al., 2005).

Zudem haben Kinder mit ADHS deutliche Schwierigkeiten hinsichtlich ihrer Selbstregulation, insbesondere bei der willentlichen Kontrolle („Effortful Control“) und verhaltensbezogener Hemmung, auch wenn einige Befunde zeigen, dass diese Probleme nicht spezifisch für ADHS sind (Barkley, 1997; Koglin & Petermann, 2004; Nigg, 2001; Nigg, Goldsmith & Sachek, 2004; Van der Meere, 2002). Das Ausmaß an willentlicher Kontrolle steht dabei in negativem Zusammenhang mit externalisierenden Problemen (Eisenberg et al., 2009). Sonuga-Barke und Kollegen (2002) zeigten, dass frühe Defizite der inhibitorischen Kontrolle mit ADHS-Symptomen bei Kindern im Alter zwischen drei und fünf Jahren assoziiert waren. Martel und Mitarbeiter (2009) fanden, dass reaktive Kontrolle als Merkmal des Temperaments (gemessen im Alter von drei Jahren) Symptome von ADHS bei Kindern längsschnittlich vorhersagt. Ebenso erhob Hirshfeld-Becker (2002) bei Kindern im Vorschulalter mit nachweislich hohen Werten der verhaltensbezogenen Enthemmung deutlich höhere Werte einer ADHS-Symptomatik. Diese Ergebnisse decken sich mit weiteren Studien (Dougherty et al., 2011).

Die Arbeitsgruppe um Auerbach (2008) konnte in einer umfassenden Studie verdeutlichen, dass Jungen mit erhöhtem Risiko für ADHS mit 7, 12 und 24 Monaten ein höheres Aktivitätslevel vorwiesen als eine Kontrollgruppe. Mit sieben Monaten zeigte die ADHS-Risikogruppe weniger intentionalen Aufmerksamkeitswechsel als Gleichaltrige ohne ADHS-Risiko. Zudem konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe bedeutsam geringere Werte bei der willentlichen Kontrolle in der ADHS-Risikogruppe beobachtet werden. Zusammenfassend unterstützen diese Ergebnisse eine Beziehung zwischen den Temperamentsbereichen der Reaktivität und Selbstregulation und einem Risiko für ADHS im frühen Kindesalter.

Miller und Kollegen (2013) betonen, dass Emotionsregulation einen wichtigen Aspekt der Selbstregulation darstellt. So konnte mehrfach belegt werden, dass der Umgang von Kindern mit Emotionen einen entscheidenden Faktor von kompetenter sozialer Funktionalität darstellt (Hubbard & Coie, 1994). Es wird eine grundlegende Aufgabe zukünftiger Forschung sein, Emotionsdysregulation als Vorläufer einer ADHS-Symptomatik im Vorschulalter, möglicherweise im Kontext der Entstehung aggressiven Verhaltens (Withöft, Koglin & Petermann, 2010), genauer zu spezifizieren.

Das erhöhte Ausmaß an problematischer Emotionsregulation bei Kindern mit ADHS erhöht wiederum seinerseits das Risiko für funktionelle Beeinträchtigungen und komorbide Merkmale (Martel et al., 2009). Ob diese Defizite der Emotionsregulation spezifisch für ADHS sind, ist bisher nicht geklärt. Da ADHS häufig zusammen mit einer großen Bandbreite an Problemen auftritt (Willcutt et al., 2012), könnten diese Defizite der Emotionsregulation auch Erklärung der häufigen Komorbidität sein

(Martel, 2009). Der Aspekt der emotionalen Labilität könnte einen entscheidenden Unterschied zwischen einer beeinträchtigten psychischen Entwicklung und der normalen Entwicklung darstellen (Banaschewski et al., 2012). Spezifisch für ADHS scheinen in diesem Zusammenhang Probleme im Bereich der Handlungskontrolle zu sein, wohingegen die negative Emotionalität eher einen unspezifischen Risikofaktor für Störungen des Sozialverhaltens bzw. externalisierende Störungen darstellt (Martel et al., 2009).

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass Kinder mit ADHS als Säuglinge mehr Regulationsstörungen wie exzessives Weinen, Schlaf- oder Fütterstörungen aufwiesen als gesunde Gleichaltrige (Becker et al., 2010). So fanden Wolke und Mitarbeiter (2002) für eine Stichprobe von 64 acht- bis zehnjährigen Kindern, die als Säuglinge unter exzessivem Weinen litten, eine höhere Prävalenz von übergreifenden Hyperaktivitätsproblemen (18.9 % versus 1.6 % in Kontrollgruppe). Rao und Kollegen (2004) berichten in ihrer prospektiven Studie ebenfalls mehr Hyperaktivität und Disziplinprobleme bei Fünfjährigen, die in ihrer Vergangenheit von exzessivem Weinen betroffen waren.

Auch für chronische Schlafprobleme lassen sich vergleichbare Befundmuster finden. Prospektive Längsschnittstudien ergaben, dass bei etwa 25 % der Kinder mit schweren Schlafproblemen im Säuglingsalter später eine ADHS-Diagnose gestellt wird (Thunström, 2002).

Schlussfolgerungen für die klinische Praxis

Zusammenfassend zeigt sich, dass frühe ADHS-Symptome mit interagierenden genetischen Faktoren und Umweltrisiken assoziiert sind, die mit Temperamentsdimensionen wie extremer Reaktivität, geringer Selbstregulation und neurobiologischen Auffälligkeiten in Beziehung stehen. Temperamentsmerkmale stellen zwar frühe Indikatoren bzw. Prädiktoren für die Entwicklung einer ADHS und dar, sind aber nicht diagnostisch spezifisch. Aufgrund der durch die heterogene Ätiologie verursachten uneinheitlichen klinischen Symptomatik der ADHS hat sich eine dimensionale Betrachtungsweise als sinnvoll erwiesen.

Eine grundlegende Aufgabe zukünftiger Forschungsbemühungen besteht darin, die Wechselbeziehungen zwischen einzelnen Risikofaktoren der ADHS im frühen Kindesalter genauer aufzuschlüsseln, um die Entwicklung wirksamer früher Interventions- und Präventionsstrategien zu ermöglichen.

Literatur

- Arnsten, A. F. (2006). Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: Circuits and pathways. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(Suppl. 8), 7–12.
- Auerbach, J. G., Atzaba-Poria, N., Berger, A. & Landau, R. (2004). Emerging developmental pathways to ADHD: Possible path markers in early infancy. *Neural Plast*, 11(1–2), 29–43.
- Auerbach, J. G., Berger, A., Atzaba-Poria, N., Arbelle, S., Cypin, N., Friedman A. & Landau, R. (2008). Temperament at 7, 12 and 25 months in children at familial risk for ADHD. *Infant and Child Development*, 17, 321–338.
- Auerbach, J. G., Landau, R., Berger, A., Arbelle, S., Faroy, M. & Karplus, M. (2005). Neonatal behavior of infants at familial risk for ADHD. *Infant Behavior and Development*, 28, 220–224.
- Bakermans-Kranenburg, M. J. & Ijzendoorn, M.H. van (2006). Gene-environment interaction of the dopamine D4 receptor (DRD4) and observed maternal insensitivity predicting externalizing behavior in preschoolers. *Developmental Psychobiology*, 48, 406–409.
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B. & Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19, 237–257.
- Banaschewski, T. & Brandeis, D. (2007). Annotation: What electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – a child psychiatric perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 48, 415–435.
- Banaschewski, T., Hollis, C., Oosterlaan, J., Roeyers, H., Rubia, K., Willcutt, E. & Taylor, E. (2005). Towards an understanding of unique and shared pathways in the psychopathophysiology of ADHD. *Developmental Science*, 8, 132–140.
- Banaschewski, T., Jennen-Steinmetz, C., Brandeis, D., Buitelaar, J. K., Kuntsi, J., Poustka, L., Sergeant, J. A. & Sonuga-Barke, E. J. et al. (2012). Neuropsychological correlates of emotional lability in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 1139–1148.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65–94.
- Barry, R. J., Clarke, A. R. & Johnstone, S.J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 114, 171–183.
- Batty, M. J., Liddle, E. B., Pitiot, A., Toro, R., Groom, M. J., Scerif, G., Liotti, M. & Liddle, P. F. et al. (2010). Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: A structural magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 229–238.
- Becker, K., Blomeyer, D., El-Faddagh, M., Esser, G., Schmidt, M. H. & Banaschewski, T. et al. (2010). From regulatory problems in infancy to attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: A moderating role for the dopamine D4 receptor gene? *Journal of Pediatrics*, 156, 798–803.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., Sprich-Buckminster, S. & Uagaglia, K. et al. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comor-

- bidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Archives of General Psychiatry*, 49, 728–738.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T., Kiely, K., Guite, J. & Ablon, J. S. et al. (1995). High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: A pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 152, 431–435.
- Biederman, J., Faraone, S. V. & Monuteaux, M. C. (2002). Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1556–1562.
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O. & Weisskopf, M. G. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, 125, e1270–1277.
- Brookes, K. J., Mill, J., Guindalini, C., Curran, S., Xu, X. & Knight, J. et al. (2006). A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry*, 63, 74–81.
- Bush, G., Valera, E. M. & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biological Psychiatry*, 57, 1273–1284.
- Campbell, C. L. (2002). *Behavior problems in preschool children: Clinical and developmental issues*. New York: Guilford Press.
- Cantwell, D. P. (1975). Genetics of hyperactivity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 16, 261–264.
- Castellanos, F. X., Fine, E. J., Kaysen, D., Marsh, W. L., Rapoport, J. L. & Hallett, M. (1996). Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: Preliminary results. *Biological Psychiatry*, 39, 33–41.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D. & James, R. S. et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288, 1740–1748.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, F. X. & Milham M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47, 1051–1062.
- Döpfner, M., Breuer, D., Wille, N., Erhart, M. & Ravens-Sieberer, U. (2008). How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample – Results of the BELLA study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 17(Suppl 1), 59–70.
- Dougherty, L. R., Bufferd, S. J., Carlson, G. A., Dyson, M., Olino, T. M., Durbin, C. E. & Klein, D. N. (2011). Preschoolers' observed temperament and psychiatric disorders assessed with a parent diagnostic interview. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 40, 295–306.
- DuPaul, G. J., McGoey, K. E., Eckert, T. L. & VanBrakle, J. (2001). Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 508–515.
- Eisenberg, N., Valiente, C., Spinrad, T. L., Liew, J., Zhou, Q., Losoya, S. H., Reiser, M. & Cumberland, A. (2009). Longitudinal relations of children's effortful control, impulsivity, and negative emotionality to their externalizing, internalizing, and co-occurring behavior problems. *Developmental Psychology*, 45, 988–1008.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Chen, W. J., Milberger, S., Warburton, R. & Tsuang, M. T. (1995). Genetic heterogeneity in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): Gender, psychiatric comorbidity, and maternal ADHD. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 334–345.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A. & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313–1323.
- Garvey, M. A., Barker, C. A., Bartko, J. J., Denckla, M. B., Wassermann, E. M., Castellanos, F. X., Dell, M. L. & Ziemann, U. (2005). The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 116, 1889–1896.
- Gawrilow, C., Petermann, F. & Schuchardt, K. (2013). ADHS im Vorschulalter. *Kindheit und Entwicklung*, 22, 189–192.
- Gizer, I. R., Ficks, C. & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*, 126, 51–90.
- Hirshfeld-Becker, D. R., Biederman, J., Faraone, S. V., Violette, H., Wrightsman, J. & Rosenbaum, J. F. (2002). Temperamental correlates of disruptive behavior disorders in young children: Preliminary findings. *Biological Psychiatry*, 51, 563–574.
- Hubbard, J. A. & Coie, J. D. (1994). Emotional correlates of social competence in children's peer relationships. *Merrill-Palmer Quarterly*, 40, 1–20.
- Johnston, C. (1996). Parent characteristics and parent-child interactions in families of nonproblem children and ADHD children with higher and lower levels of oppositional-defiant behavior. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 24, 85–104.
- Keown, L. J. & Woodward, L. J. (2002). Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 30, 541–553.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V. & Greenhill, L. L. et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163, 716–723.
- Koglin, U. & Petermann, F. (2004). Das Konzept der Inhibition in der Psychopathologie. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*, 52, 91–117.
- Lahey, B. B., D'Onofrio, B. M. & Waldman, I. D. (2009). Using epidemiologic methods to test hypotheses regarding causal influences on child and adolescent mental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 50, 53–62.
- Landau, R., Amiel-Laviad, R., Berger, A., Atzaba-Poria, N. & Auerbach, J. G. (2009). Parenting of 7-month-old infants at familial risk for ADHD during infant's free play, with restrictions on interaction. *Infant Behaviour and Development*, 32, 173–182.
- Laucht, M., Skowronek, M. H., Becker, K., Schmidt, M. H., Esser, G., Schulze, T. G. & Rietschel, M. (2007). Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder sym-

- ptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Archives of General Psychiatry*, 64, 585–590.
- Lesch, K. P., Selch, S., Renner, T. J., Jacob, C., Nguyen, T. T., Hahn, T., Romanos, M. & Walitza, S. et al. (2011). Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: Association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Molecular Psychiatry*, 16, 491–503.
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J. & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, 15, 2276–2284.
- Marcus, A. (2000). Wirksamkeit und Durchführbarkeit von Diäten zur Beeinflussung expansiven Verhaltens im Kindesalter. In H. C. Steinhausen (Hrsg.), *Hyperkinetische Störungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Marks, A. R., Harley, K., Bradman, A., Kogut, K., Barr, D. B., Johnson, C., Calderon, N. & Eskenazi, B. (2010). Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: The CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1768–1774.
- Martel, M. M., Pierce, L., Nigg, J. T., Jester, J. M., Adams, K., Puttler, L. I., Buu, A. & Fitzgerald, H. et al. (2009). Temperament pathways to childhood disruptive behavior and adolescent substance abuse: Testing a cascade model. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37, 363–373.
- Mick, E. & Faraone, S. V. (2008). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17, 261–284.
- Miller, C. J., Miller, S. R., Healey, D. M., Marshall, K. & Halperin, J. M. (2013). Are cognitive control and stimulus-driven processes differentially linked to inattention and hyperactivity in preschoolers? *Journal of Clinical Child and Adolescence Psychology*, 42, 187–196.
- Morrison, J. R. & Stewart, M. A. (1973). The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Archives of General Psychiatry*, 28, 888–891.
- Neale, B. M., Medland, S. E., Ripke, S., Asherson, P., Franke, B., Lesch, K. P., Faraone, S. V. & Nguyen, T. T. et al. (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescence Psychiatry*, 49, 884–897.
- Neuman, R. J., Lobos, E., Reich, W., Henderson, C. A., Sun, L. W. & Todd, R. D. (2007). Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biological Psychiatry*, 61, 1320–1328.
- Nigg, J., Nikolas, M. & Burt, S. A. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescence Psychiatry*, 49, 863–873.
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, 127, 571–598.
- Nigg, J. T., Goldsmith, H. H. & Sachek, J. (2004). Temperament and attention deficit hyperactivity disorder: The development of a multiple pathway model. *Journal of Clinical Child and Adolescence Psychology*, 33, 42–53.
- Nigg, J. T., Lewis, K., Edinger, T. & Falk, M. (2012). Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *Journal of the American Academy of Child and Adolescence Psychiatry*, 51, 86–97 e88.
- Nigg, J. T., Nikolas, M., Kottner, G. M., Cavanagh, K. & Friderici, K. (2010). Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 58–65.
- Nikolas, M. A. & Burt, S. A. (2010). Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 119, 1–17.
- Petermann, F. & Kullik, A. (2011). Frühe Emotionsdysregulation: Ein Indikator für psychische Störungen im Kindesalter? *Kindheit und Entwicklung*, 20, 186–196.
- Poelmans, G., Pauls, D. L., Buitelaar, J. K. & Franke, B. (2011). Integrated genome-wide association study findings: Identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168, 365–377.
- Rao, M. R., Brenner, R. A., Schistermann, E. F., Vik, T. & Mills, J. L. (2004). Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Archives of Disease in Childhood*, 89, 989–992.
- Rice, F., Harold, G. T., Boivin, J., Hay, D. F., Bree, M. van den & Thapar, A. (2009). Disentangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 2464–2467.
- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Tolbert, P. E., Altshul, L. M. & Korrick, S. A. (2010). Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *American Journal of Epidemiology*, 171, 593–601.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H. & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences*, 28, 397–419; discussion 419–368.
- Scahill, L., Schwab-Stone, M., Merikangas, K. R., Leckman, J. F., Zhang, H. & Kasl, S. (1999). Psychosocial and clinical correlates of ADHD in a community sample of school-age children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescence Psychiatry*, 38, 976–984.
- Schmidt, M. H., Petermann, F. & Schipper, M. (2012). Epigenetik – Revolution der Entwicklungspsychopathologie. *Kindheit und Entwicklung*, 21, 245–253.
- Seidman, L. J., Valera, E. M. & Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1263–1272.
- Sergeant, J. A., Geurts, H. & Oosterlaan, J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behavioural Brain Research*, 130, 3–28.
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Castellanos, F. X. et al. (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 540–549.
- Sheese, B. E., Voelker, P. M., Rothbart, M. K. & Posner, M. I. (2007). Parenting quality interacts with genetic variation in dopamine receptor D4 to influence temperament in early childhood. *Development and Psychopathology*, 19, 1039–1046.
- Smith, T. F. (2010). Meta-analysis of the heterogeneity in association of DRD4 7-repeat allele and AD/HD: Stronger as-

- sociation with AD/HD combined type. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153B, 1189–1199.
- Smoller, J. W. & Tsuang, M. T. (1998). Panic and phobic anxiety: Defining phenotypes for genetic studies. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1152–1162.
- Sobanski, E., Banaschewski, T., Asherson, P., Buitelaar, J., Chen, W., Franke, B., Holtmann, M. & Krumm, B. et al. (2010). Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Clinical correlates and familial prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 51, 915–923.
- Sonuga-Barke, E. J. (2005). Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: From common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biological Psychiatry*, 57, 1231–1238.
- Sonuga-Barke, E. J., Auerbach, J., Campbell, S. B., Daley, D. & Thompson, M. (2005). Varieties of preschool hyperactivity: multiple pathways from risk to disorder. *Developmental Science*, 8, 141–150.
- Sonuga-Barke, E. J., Daley, D. & Thompson, M. (2002). Does maternal ADHD reduce the effectiveness of parent training for preschool children's ADHD? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 696–702.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., Toga, A. W. & Peterson, B. S. (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 362, 1699–1707.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E. & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1432–1437.
- Steinhausen, H. C. (1990). Das Hyperkinetische Syndrom (HKS): Ein allergisches Syndrom? In G. Nissen (Hrsg.), *Somatogene Psychosyndrome und ihre Therapie im Kindes- und Jugendalter*. Bern: Huber.
- Stergiakouli, E., Hamshere, M., Holmans, P., Langley, K., Zaharieva, I., Hawi, Z., Kent, L. & Gill, M. et al. (2012). Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 169, 186–194.
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O. & Langley, K. (2013). What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 3–16.
- Thapar, A., Rice, F., Hay, D., Boivin, J., Langley, K., Bree, M. van den, Rutter, M. & Harold, G. (2009). Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a novel design. *Biological Psychiatry*, 66, 722–727.
- Thapar, A. & Rutter, M. (2009). Do prenatal risk factors cause psychiatric disorder? Be wary of causal claims. *British Journal of Psychiatry*, 195, 100–101.
- Thunström, M. (2002). Severe sleep problems in infancy associated with subsequent development of attention-deficit/hyperactivity disorder at 5.5 years of age. *Acta Paediatrica*, 91, 584–592.
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E. & Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 1361–1369.
- Van der Meere, J. J. (2002). The role of attention. In S. Sandberg (Ed.), *Hyperactivity and attention disorders in childhood* (pp. 162–213). New York: Cambridge University Press.
- West, A. E., Schenkel, L. S. & Pavuluri, M. N. (2008). Early childhood temperament in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 64, 402–421.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V. & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57, 1336–1346.
- Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tannock, R. et al. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of Abnormal Psychology*, 121, 991–1010.
- Williams, N. M., Franke, B., Mick, E., Anney, R. J., Freitag, C. M., Gill, M., Thapar, A., O'Donovan, M. C. et al. (2012). Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: The role of rare variants and duplications at 15q13.3. *American Journal of Psychiatry*, 169, 195–204.
- Williams, N. M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R., Stefansson, H. & Stefansson, K. et al. (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: A genome-wide analysis. *Lancet*, 376, 1401–1408.
- Witthöft, J., Koglin, U. & Petermann, F. (2010). Zur Komorbidität von aggressivem Verhalten und ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 19, 219–227.
- Wolke, D., Rizzo, P. & Woods, S. (2002). Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics*, 109, 1054–1060.

Dipl.-Psych. Sabina Millenet
Dr. Sarah Hohmann
PD Dr. Luise Poustka
Prof. Dr. Dr. Tobias Banaschewski

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Medizinische Fakultät Mannheim
J 5
68159 Mannheim
E-Mail: sabina.millenet@zi-mannheim.de
E-Mail: sarah.hohmann@zi-mannheim.de

Prof. Dr. Franz Petermann

Zentrum für Klinische Psychologie und Rehabilitation
der Universität Bremen
Grazer Straße 6
28359 Bremen