

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

**Strukturelle cerebrale Auffälligkeiten bei der
ADHS des Erwachsenenalters.
Eine voxel-basierte Morphometrie-Studie.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2008

von Johannes Ahrendts
geboren in Münster

Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hubert Erich Blum
1. Gutachter:	Prof. Dr. Ludger Tebartz van Elst
2. Gutachterin:	Prof. Dr. Almut Zeeck
Jahr der Promotion:	2011

INHALT

1	EINLEITUNG	1
1.1	ADHS im Erwachsenenalter	1
1.1.1	Terminologie	1
1.1.2	Epidemiologie und Verlauf	1
1.1.3	Klinik	2
1.1.4	Komorbidität und Komplikationen	3
1.1.5	Diagnose	4
1.1.5.1	Kriterien	4
1.1.5.2	Instrumente	5
1.1.6	Differentialdiagnosen	6
1.1.7	Ätiologie	7
1.1.7.1	Genetik	7
1.1.7.2	Umweltfaktoren	8
1.1.8	Neuropsychologie	9
1.1.8.1	Exekutivfunktionen	9
1.1.8.2	Alternative Erklärungsmodelle	10
1.1.9	Neurobiologische Voruntersuchungen	11
1.2	Neuroanatomie der visuellen Aufmerksamkeit	12
1.2.1	Das Aufmerksamkeitsnetzwerk	12
1.2.2	Posteriorer Parietallappen	13
1.2.3	Visueller Kortex	14
1.3	Neuroanatomie des visuellen Arbeitsgedächtnisses	15
1.4	Quantitative Bildgebung	16
1.5	Fragestellung und Hypothesen	17
2	PATIENTEN UND METHODEN	19
2.1	Patienten und Kontrollen	19
2.1.1	Patienten	19
2.1.2	Kontrollen	20
2.1.3	Messinstrumente	20
2.1.3.1	Beck-Depressionsinventar	20
2.1.3.2	Wender Utah Rating Scale	21
2.1.3.3	ADHS-Checkliste	21

2.2	Bildgebung	22
2.2.1	Datenakquisition	22
2.2.2	Datenvorverarbeitung mit voxel-basierter Morphometrie	23
2.2.2.1	Überblick	23
2.2.2.2	Durchführung	24
2.3	Statistische Auswertung	30
2.3.1	Demographische und psychometrische Variablen	30
2.3.2	Volumina	30
3	ERGEBNISSE	32
3.1	Demographische und psychometrische Variablen	32
3.2	Voxel-basierte Morphometrie	32
4	DISKUSSION	37
4.1	Methoden	37
4.1.1	Patienten und Kontrollen	37
4.1.2	Bildgebung	38
4.2	Befunde	40
4.2.1	Visueller Kortex	40
4.2.1.1	Einordnung des Befunds	40
4.2.1.2	Visuelle Aufmerksamkeit	46
4.2.1.3	Visuelles Arbeitsgedächtnis	47
4.2.1.4	Visuelle Verarbeitung	48
4.2.2	Posteriorer Parietallappen	49
4.2.3	Fronto-striatales Schleifensystem	50
4.3	Schlussfolgerung	52
5	ABKÜRZUNGEN	53
6	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	55
7	LITERATUR	56
8	ZUSAMMENFASSUNG	66
9	LEBENS LAUF	67
10	DANKSAGUNG	69

1 EINLEITUNG

1.1 ADHS im Erwachsenenalter

1.1.1 Terminologie

Die erstmals 1902 beschriebene (Still, 1902) Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist durch Symptome wie Unaufmerksamkeit, Impulsivität, emotionale Instabilität und Hyperaktivität charakterisiert (Wender, 1995). Die ADHS ist die häufigste psychische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters und persistiert bei einer Vielzahl von Patienten bis in das Erwachsenenalter. Es handelt sich um eine klinisch heterogene Störung, die mit einer hohen psychiatrischen Komorbidität und einem deutlich geringeren psychosozialen Funktionsniveau einhergeht. Die wahrscheinlich multifaktorielle Ätiologie und heterogene Neuropsych- und -biologie der ADHS ist noch nicht eindeutig verstanden (Spencer *et al.*, 2007).

1.1.2 Epidemiologie und Verlauf

Die Prävalenz der ADHS im Kindes- und Jugendalter liegt weltweit einheitlich bei etwa 3 - 9 % (Faraone *et al.*, 2003). Bis Mitte der 1980er Jahre nahm man an, dass die ADHS während der Adoleszenz vollständig remittiert. Seitdem konnten mehrere von einander unabhängige longitudinale Untersuchungen ein Persistieren in etwa 30 - 60 % der Fälle bis in das frühe und mittlere Erwachsenenalter nachweisen (Wilens *et al.*, 2004): Bei ca. 10 % der Patienten bleibt das Vollbild der Erkrankung bestehen, hingegen kommt es bei etwa 35 % zu einer Teilremission mit einer die Lebensgestaltung allerdings weiterhin relevant einschränkenden Symptomatik (Ebert und Hesslinger, 2004). Die sich daraus ergebende Prävalenz im Erwachsenenalter von ca. 4 % deckt sich mit den Ergebnissen verschiedener Querschnittsstudien (Biederman *et al.*, 2000). Aus Einzelfallschilderungen ist zudem bekannt, dass die Erkrankung auch in der Altersgruppe der 50 - 60jährigen besteht und mit relevanten Funktionsstörungen einhergeht. Die ADHS ist mit männlichem Geschlecht und niedrigem sozioökonomischen Status assoziiert. Prädiktoren für ein Fortdauern der Störung bis ins Erwachsenenalter sind eine positive Familienanamnese, psychiatrische Komorbiditäten und der Grad der resultierenden psychosozialen Funktionsstörungen (Biederman, 2005).

Die Häufigkeit der ADHS unterscheidet sich je nach Studie und Land zum Teil signifikant. Allerdings ist eindeutig belegt, dass die Unterschiede in der Prävalenz im Wesentlichen auf der Methodik der Diagnosestellung zurückzuführen sind und nicht etwa auf kulturellen

Phänomenen beruhen (Biederman und Faraone, 2005): Zum einen differieren die beiden am häufigsten verwendeten Diagnosesysteme, die amerikanische DSM-IV und die rigidere internationale ICD-10-Klassifikation, in ihren Forderungen an eine Diagnose (siehe Kapitel 1.1.5.1). Werden einheitlich nur die DSM-IV-Kriterien angewendet, ergibt sich eine weltweit ähnliche Prävalenz (Doyle, 2004). Zum anderen können die verwendeten Diagnoseinstrumente (klinisches Interview bzw. standardisierte Symptomskalen) zu unterschiedlichen Ergebnissen beitragen (siehe Kapitel 1.1.5.2; Faraone *et al.*, 2003). Schließlich konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz überschätzt wird, wenn der Grad der funktionellen, psychosozialen Beeinträchtigung durch die Erkrankung nicht adäquat mit einbezogen wird (Wolraich *et al.*, 1998).

1.1.3 Klinik

Erwachsene Patienten mit einer ADHS berichten Symptome, die sich auf Kognition, Motorik, Verhalten und Affekt beziehen. Da es sich um ein klinisch heterogenes Krankheitsbild handelt, können die Symptome unterschiedlich stark ausgeprägt sein (Wilens *et al.*, 2004). Sie stammen aus vier Kernbereichen:

- 1) *Unaufmerksamkeit, Konzentrationsstörungen und Desorganisiertheit*: Dieser Kernbereich äußert sich im Patientengespräch insbesondere in ständigen Themenwechseln und Gedankensprüngen, schlechtem Zuhören und dem Eindruck von Geistesabwesenheit des Patienten (formale Denkstörungen). Die Betroffenen organisieren ihren Alltag mangelhaft. Damit verbunden sind ein chaotischer Arbeitsstil und die Neigung, von einer Tätigkeit zur anderen zu springen. Tätigkeiten, die eine lange Aufmerksamkeitsspanne erfordern, werden nicht bis zu Ende gebracht. Die Patienten berichten über Vergesslichkeit in Alltagsangelegenheiten, ungewollte Unpünktlichkeit, schnell aufkommende Langeweile und Tagträumereien. Tätigkeiten, die nicht unmittelbar Belohnung erfahren, werden häufig abgebrochen (Ebert und Hesslinger, 2004; Wilens *et al.*, 2004).
- 2) *Impulsivität*: Patienten treffen voreilige Entscheidungen, handeln teilweise aggressiv, unüberlegt und ohne Risikoeinschätzung, z. B. in finanziellen Angelegenheiten, im Straßenverkehr oder beim Sport. Die Impulsivität ist bei Erwachsenen deutlich geringer ausgeprägt als bei Kindern und Jugendlichen (Biederman *et al.*, 2000).
- 3) *Emotionale Instabilität*: Die Betroffenen unterliegen raschen Stimmungswechseln, die oft durch kleine Anlässe ausgelöst und durch die Impulsivität kompliziert werden. Dazu können sowohl Wut und Aggressivität, depressive Stimmungseinbrüche mit sozialem

Rückzug wie auch Angstgefühle und Euphorie gehören. Mit zunehmendem Lebensalter überwiegen depressive Symptome (Wilens *et al.*, 2004).

- 4) *Hyperaktivität*: Die für das Kindesalter typische motorische Unruhe geht im Erwachsenenalter stark zurück oder verschwindet ganz (Biederman *et al.*, 2000). Hingegen berichten die Patienten oft über eine chronische innere Angespanntheit und die Notwendigkeit ständiger Anregung und Aktivität (Ebert und Hesslinger, 2004).

Charakteristisch für eine ADHS ist die altersspezifische Ausprägung der Kersymptome im zeitlichen Verlauf (Spencer *et al.*, 2007). Daher beschreiben Patienten retrospektiv insbesondere folgende Erinnerungen an ihre Kindheit: Konzentrationsprobleme (z. B. im Schulunterricht), geringes Durchhaltevermögen (bei Hausaufgaben, beim Spielen, als Folge insgesamt schlechte Schulnoten), Zappeligkeit, Gefühlsausbrüche (häufiger Streit mit Freunden und Eltern), Handeln ohne nachzudenken (daher riskante Spiele, Schlägereien), Ungehorsam, geringes Selbstwertgefühl, Ängstlichkeit, Probleme mit anderen Kindern und Autoritäten sowie Teilleistungsstörungen im Bereich Lesen, Rechnen und Lernen (Ebert und Hesslinger, 2004).

1.1.4 Komorbidität und Komplikationen

Der Grad der Beeinträchtigung durch die ADHS und die Prognose der Erkrankung werden in der Regel durch die häufigen Komorbiditäten und vielfach schweren psychosozialen Komplikationen der Erkrankung bestimmt. Unter der Kersymptomatik an sich leiden die Patienten oft subjektiv wenig. Insbesondere auf Komorbidität und Komplikationen beruht der Krankheitswert der Diagnose und die zentrale Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen (Spencer *et al.*, 2007).

Der Anteil von erwachsenen ADHS - Patienten mit mindestens einer komorbiden psychiatrischen Diagnose liegt zwischen 50 und 90 % (Biederman *et al.*, 1992; Mannuzza *et al.*, 1993). Führend ist der Missbrauch von psychotropen Substanzen (Alkohol, Marihuana, Kokain, Halluzinogene), der sich mit einem Anteil von 15 - 50 % als um das Drei- bis Vierfache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht darstellt (Marks *et al.*, 2001). Das Risiko eines Nikotinabusus ist um das Doppelte erhöht (Wilens und Upadhyaya, 2007). Der Substanzabusus wird oft als Versuch der Selbstmedikation erklärt (Wilens *et al.*, 2004). Häufig kommen zudem dissoziale Persönlichkeitsstörungen (12 - 23 %), für die insbesondere eine bereits in der Kindheit bestehende Störung des Sozialverhaltens als Risikofaktor gilt (Mannuzza *et al.*, 1993), ängstlich-vermeidende und emotional-instabile Persönlichkeitsstörungen inklusive der Borderline Persönlichkeitsstörung vor (Ebert und

Hesslinger, 2004). Einen weiteren Komplex bilden affektive Störungen, insbesondere kurze, ca. einmal im Monat auftretende depressive Episoden und Zylothymien (Ebert und Hesslinger, 2004; Hesslinger *et al.*, 2003). Daneben gibt es Hinweise auf eine erhöhte Prävalenz von Angsterkrankungen, insbesondere von generalisierten Angststörungen (Ebert und Hesslinger, 2004). Schließlich sind Teilleistungsstörungen (Lesen, Lernen, Rechnen) prävalent (Spencer *et al.*, 2007). Noch nicht eindeutig geklärt werden konnte bisher, ob die ADHS eher einen Risikofaktor für die Entwicklung bestimmter psychiatrischer Komorbiditäten darstellt oder einige Komorbiditäten vielmehr Ausdruck möglicherweise eigenständiger psychiatrischer Endophenotypen sind, die teilweise separate Krankheitsbilder darstellen könnten.

Die psychosozialen Komplikationen der Erkrankung ergeben sich aus der Kernsymptomatik und können alle Lebensbereiche betreffen: Während ihrer Ausbildung haben erwachsene Patienten mit ADHS signifikant mehr Schulverweise erhalten, Klassen wiederholt sowie häufiger eine weiterführende Schule oder ihr Studium abgebrochen (Murphy und Barkley, 1996). Am Arbeitsplatz kommt es vielfach zu Kündigungen und beruflichen Wechseln. Insgesamt haben ADHS - Patienten einen niedrigeren sozioökonomischen Status (Spencer *et al.*, 2007). Im privaten Umfeld treten gehäuft konfliktreiche Partnerschaften, Beziehungsabbrüche und Scheidungen auf (Murphy und Barkley, 1996). Im Straßenverkehr begehen die Patienten oftmals Ordnungswidrigkeiten und es kommt zu selbstverschuldeten Unfällen (Barkley *et al.*, 2002). Insgesamt ist das Delinquenzrisiko erhöht (Ebert und Hesslinger, 2004).

Allerdings ist der Grad Beeinträchtigung durch die Diagnose einer ADHS und damit der Krankheitswert abhängig vom konkreten beruflichen und sozialen Umfeld. So können in einer Minderzahl der Fälle, beispielsweise in kreativen Berufen und bei Tätigkeitsfeldern, die eine hohe Risikobereitschaft, Begeisterungsfähigkeit und Spontaneität erfordern, Symptome einer ADHS möglicherweise für die psychosoziale Anpassung im konkreten Kontext förderlich sein (Biederman, 2005; Ebert und Hesslinger, 2004).

1.1.5 Diagnose

1.1.5.1 Kriterien

Die ADHS des Erwachsenenalters ist ein eigenständiges Krankheitsbild (Wilens *et al.*, 2004). International erfolgt die Diagnose in der Regel gemäß der DSM-IV-Kriterien (Biederman und Faraone, 2005). Die DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) legt zur Diagnose die Hauptsymptome Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität zugrunde. Diese

werden weiter in die beiden Symptomcluster Aufmerksamkeit und Hyperaktivität / Impulsivität mit jeweils neun Untersymptomen unterteilt. Zur Diagnosestellung müssen während der letzten sechs Monate mindestens jeweils sechs Symptome aus einem und / oder beiden Clustern vorhanden gewesen sein. Auf Basis der vorliegenden Symptomkonstellation unterscheidet die DSM-IV drei verschiedene klinische Subtypen der ADHS, die die klinische Heterogenität der Erkrankung reflektieren: den unaufmerksamen, den hyperaktiv-impulsiven und den kombinierten Typ. Obligate Voraussetzung für die Diagnose einer ADHS des Erwachsenenalters nach DSM-IV ist ein Vorliegen der Symptomatik bereits vor dem siebten Lebensjahr nach Erinnerungen des Patienten und / oder seiner Eltern. Die Symptomatik muss außerdem in mindestens zwei Lebensbereichen (z. B. Arbeitsplatz, Familie) zu deutlichen Funktionseinschränkungen geführt haben.

In Deutschland muss die Diagnose nach der ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation, 1991) codiert werden. Die ICD-10 ist insofern rigider als die DSM-IV-Klassifikation, als sie einen höheren Grad der Symptomexpression fordert und den rein unaufmerksamen Subtyp nicht explizit erwähnt (Biederman und Faraone, 2005). Eine Schwäche der ICD-10 liegt in der fehlenden Operationalisierung der Diagnosekriterien (Ebert und Hesslinger, 2004).

Beide Diagnosesysteme beinhalten keine Leitlinie, wie oftmals widersprüchliche Informationen verschiedener Informanten (Patienten, Eltern, Lehrer) integriert werden können (Biederman und Faraone, 2005). Bei der retrospektiven Erfassung der Symptomatik wird der Symptombeginn vom Patienten zudem häufig nicht mehr exakt erinnert. Auch kann zumindest ein Teil der Betroffenen die Aufmerksamkeitsstörung in den ersten Schuljahren noch kompensieren. Daher wird gefordert, das Alterskriterium bis in die frühe Adoleszenz zu erweitern (Faraone *et al.*, 2006). Zudem verlangen sowohl DSM-IV als auch ICD-10 eine Erwachsenen-typische Ausgestaltung der für das Kindesalter konzipierten Diagnosekriterien, definieren diese aber nicht näher. Des Weiteren sind die häufigen affektiven Beeinträchtigungen von ADHS-Patienten kein Gegenstand des Kriterienkatalogs. Zur Behebung der beiden letztgenannten Schwächen wurden als Ausgestaltung der Diagnosesysteme die Utah-Kriterien für das Erwachsenenalter entwickelt (Wender, 1995). Diese beinhalten detaillierte Ausführungen zu sieben Diagnosekriterien: Aufmerksamkeitsstörung, motorische Hyperaktivität, Affektlabilität, desorganisiertes Verhalten, Affektkontrolle, Impulsivität und emotionale Überreagibilität.

1.1.5.2 Instrumente

Bei der ADHS des Erwachsenenalters handelt es sich um eine klinische Diagnose. Nach den aktuellen Leitlinien (Ebert *et al.*, 2003) besteht der Goldstandard für die Diagnose in einem

semi-strukturierten Interview unter Berücksichtigung der ICD-10 und DSM-IV-Kriterien. Im Rahmen des Interviews werden der psychopathologische Befund und die Symptome der Erkrankung inklusive ihres Verlaufs erhoben. Eine besondere Bedeutung kommt der Erfassung des Grads der psychosozialen Beeinträchtigung durch die ADHS sowie der Familien- und Fremdanamnese zu. Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen dienen der psychopathologische Befund, die Erhebung neurologischer und internistischer Vorerkrankungen im Rahmen einer somatischen Anamnese und klinischen Untersuchung sowie die Medikamenten- und Drogenanamnese (Ebert *et al.*, 2003; Wilens *et al.*, 2004).

Hilfreich für die Diagnosestellung sind standardisierte, psychometrische Symptomskalen, die auf Basis einer Selbst- oder Fremdbeurteilung bzw. im Rahmen des Patienteninterviews zur Anwendung kommen. Am häufigsten wird zur retrospektiven Quantifizierung einer ADHS in der Kindheit die Wender Utah Rating Scale (WURS, Ward *et al.*, 1993) verwendet. Zur Erfassung der aktuellen Symptomatik dienen die an der Psychiatrischen Universitätsklinik Freiburg entwickelte ADHS-Checkliste (ADHS-CL), sowie die Brown ADD Scale (Brown, 1996) und die Conners' Adult ADHD Rating Scale (Conners *et al.*, 1999).

Neuropsychologische Testverfahren können aufgrund ihrer nicht ausreichenden Sensitivität und Spezifität zwar fakultativ zur Untermauerung der Diagnose verwendet werden, sind aber nicht diagnostisch beweisend (Gallagher und Blader, 2001). Trotz der Schwächen der Diagnosekriterien von DSM-IV und ICD-10 und des Fehlens objektivierbarer klinischer Tests im Sinne einer apparativen Zusatzdiagnostik hat sich die Diagnose einer ADHS des Erwachsenenalters als reliabel erwiesen (Biederman und Faraone, 2005).

1.1.6 Differentialdiagnosen

Als Differentialdiagnosen kommen zum einen organische Grunderkrankungen, die u.a. auch zu einer Enzephalopathie führen können, in Frage (z. B. Epilepsie, Z.n. SHT, Vigilanzstörungen bei Schlafstörungen, Restless Legs Syndrom sowie alle weiteren primären Hirnerkrankungen, Hyperthyreose, SLE, Lebererkrankungen). Zum anderen müssen Medikamente (z. B. Sympathomimetika, Steroide, Theophyllin, Schilddrüsenmedikamente, Stimulanzien, Barbiturate, Neuroleptika und andere Psychopharmaka) und psychotrope Substanzen, die ein ähnliches Symptombild wie die ADHS verursachen können, als Erklärung ausgeschlossen werden. Eine prodromale oder symptomarme Schizophrenie kann ebenfalls eine ADHS vortäuschen. Zudem sollten alle auch als mögliche Komorbidität in Frage kommenden psychischen Erkrankungen in den differentialdiagnostischen Prozess mit

einbezogen werden, insbesondere affektive und Angststörungen, sowie emotional instabile und dissoziale Persönlichkeitsstörungen (Wilens *et al.*, 2004).

1.1.7 Ätiologie

Zwar konnte die Ätiologie der ADHS bisher noch nicht eindeutig aufgeklärt werden, doch gilt als gesichert, dass die Erkrankung multifaktoriell bedingt ist. Wahrscheinlich bildet die Kumulation mehrerer oder die Kombination bestimmter, insbesondere genetischer Risikofaktoren die Voraussetzung für eine manifeste ADHS (Durston, 2003).

1.1.7.1 Genetik

Die ADHS hat eine zum Großteil genetische Basis (Durston, 2003). Eine Vielzahl von Untersuchungen monozygoter Zwillinge erbrachte eine Heredität der ADHS von etwa 80 % (Thapar *et al.*, 1999). Der Grad der Erblichkeit gehört damit zu den höchsten unter den psychiatrischen Erkrankungen (Wilens *et al.*, 2004). Auch Familienstudien ergaben deutliche Hinweise für genetische Ursachen: Die ADHS ist unter den Verwandten ersten Grades von Patienten bis zu achtfach häufiger (Biederman, 2005). Die leiblichen Kinder von Erwachsenen mit einer ADHS haben ein deutlich erhöhtes Risiko, selbst zu erkranken (Wilens *et al.*, 2004). Hingegen ist bei Adoptiveltern erkrankter, adoptierter Probanden die Krankheitsprävalenz ähnlich wie bei den Verwandten von Mitgliedern der Kontrollgruppe (Sprich *et al.*, 2000). Zudem gibt es Hinweise, dass die ADHS des Erwachsenenalters einer noch stärkeren Erblichkeit unterliegt (Faraone, 2004).

Bei Kandidaten-Gen-Studien lag der Schwerpunkt des Forschungsinteresses bisher auf der Untersuchung von Genen, die an der katecholaminergen Neurotransmission beteiligt sind. Dies liegt in der Katecholaminhypothese der ADHS begründet. Danach geht die Erkrankung neurochemisch auf eine Dysregulation der Neurotransmission von Dopamin und Noradrenalin zurück. Sie wurde insbesondere unter dem Eindruck der therapeutischen Effizienz von Stimulanzien (Methylphenidat, Amphetamine), die die Konzentration von Katecholaminen im synaptischen Spalt erhöhen, formuliert (Pliszka, 2005; Pliszka *et al.*, 1996). Die Kandidaten-Gen-Studien bestätigen die Katecholaminhypothese weitgehend. Die stärkste Assoziation der ADHS scheint mit noradrenergen Genen zu bestehen, insbesondere einem Polymorphismus des NET1-Gens, das für den Norepinephrintransporter codiert (Comings *et al.*, 2000). Daneben gibt es gute Hinweise auf eine Rolle eines Polymorphismus (Exon III 7-Repeat-Allel) des DRD4-Gens für den Dopamin D4-Rezeptor mit seinen Rezeptoragonisten Dopamin und Noradrenalin (Faraone *et al.*, 2001; Lanau *et al.*, 1997). Eine Assoziation der ADHS besteht ebenfalls mit dem 5' Taq1-Polymorphismus des Gens für die Dopamin β -

Hydroxylase, das die Konversion von Dopamin zu Noradrenalin katalysiert. Einem Polymorphismus (10-Repeat-Allel) des Dopamintransporter-Gens (DAT) scheint eine eher geringe funktionelle Bedeutung zuzukommen (Biederman und Faraone, 2005).

Insgesamt konnte bisher noch nicht sicher geklärt werden, welche Gene genau einen wie starken Einfluss auf die Erkrankung ausüben. Die multifaktorielle Ätiologie der ADHS spiegelt sich in der Tatsache wider, dass keine Genvariante für sich allein genommen die gesamte Symptomatik von ADHS - Kohorten zu erklären vermag. Dieses Faktum wird häufig auch als Bestätigung dafür gewertet, dass es sich bei der ADHS um ein neurobiologisch heterogenes Syndrom handelt. Daher könnten einige, vielleicht kombinierte Genvarianten die Basis für differenzierbare Pathophysiologien der Erkrankung bilden, die sich möglicherweise überlappen und die sich neuropsychologisch und klinisch distinkt äußern (sog. Endophenotypen, Castellanos *et al.*, 2006; Castellanos und Tannock, 2002; Vance *et al.*, 2007).

1.1.7.2 Umweltfaktoren

Es gibt starke Hinweise, dass neben genetischen auch prä- und perinatale Einflüsse das Risiko einer späteren ADHS erhöhen. Dabei handelt es sich vorwiegend um Faktoren, die zu einer Hypoxie führen oder mit einer chronischen Exposition einhergehen, u.a. Rauchen oder Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft, Präeklampsie und andere gesundheitliche Probleme der Mutter, Antepartum-Blutungen, geringes Geburtsgewicht bei Frühgeburt oder eine lange Dauer der Geburt (Autti-Ramo, 2000; Linnert *et al.*, 2003; Sprich-Buckminster *et al.*, 1993). Insbesondere das mütterliche Rauchen ist auch von theoretischem Interesse, da Nikotin-Rezeptoren die catecholaminerge Aktivität modulieren (Biederman und Faraone, 2005).

Eine Kumulation negativer psychosozialer Faktoren (z. B. niedrige sozioökonomische Herkunft, allein erziehende Elternteile, chronische familiäre Konflikte, Kriminalität in der Familie, geringer Bildungsgrad, elterliche Psychopathologien) scheint nicht nur die Wahrscheinlichkeit einer ADHS zu erhöhen, sondern hat sich als universeller Prädiktor einer beeinträchtigten adaptiven Funktion und emotionalen Stabilität eines Menschen erwiesen (Biederman *et al.*, 1995; Rutter *et al.*, 1975). Damit stellen psychosoziale Einflüsse lediglich unspezifische Risikofaktoren einer ADHS dar. In diesem Sinne sollten sie eher als Trigger einer zugrunde liegenden Prädisposition oder als den Krankheitsverlauf modifizierend verstanden werden (Biederman, 2005).

1.1.8 Neuropsychologie

1.1.8.1 Exekutivfunktionen

Viele Autoren nehmen an, dass die Psychopathologie der ADHS pathogenetisch auf eine Dysfunktion der Exekutivfunktionen zurückzuführen ist (Castellanos *et al.*, 2006). Diese These basiert auf Beobachtungen von Personen mit Frontallappenläsionen, die teilweise eine ähnliche Symptomatik wie Patienten mit ADHS aufweisen und bei denen man ebenfalls gestörte exekutive Funktionen nachweisen kann. Zwar sind die Exekutivfunktionen nicht einheitlich definiert, doch werden zu ihnen in der Regel diejenigen kognitiven ‚top-down‘ Prozesse gerechnet, die einem Individuum die Selbstregulierung und ein flexibles, zielgerichtetes und situationsangepasstes Verhalten ermöglichen (Lyon und Krasnegor, 1996). Dazu gehören insbesondere die behaviorale und kognitive (Selbst-)inhibition, die die Fähigkeit bezeichnet, voreilige oder vorbereitete, aber unpassende Reaktionen zu unterdrücken, sowie das Arbeitsgedächtnis, das visuelle bzw. auditiv-verbale Informationen so lange verfügbar hält, bis eine Reaktion darauf erfolgt ist. Eine zentrale Bedeutung kommt auch der Interferenzkontrolle (laterale Inhibition) zur Unterdrückung eines von der Aufgabe ablenkenden oder konkurrierenden äußeren Reizes zu. Dem ‚Set Shifting‘ entspricht die Fähigkeit, den Aufmerksamkeitsschwerpunkt entsprechend der Reizanforderungen zielgerichtet zu verlagern. Gelegentlich werden zu den Exekutivfunktionen auch die neuropsychologischen Entitäten Planung und Organisation sowie die Vigilanz gerechnet (Willcutt *et al.*, 2005). Die einflussreichste Theorie zur exekutiven Dysfunktion bei der ADHS stammt von Russell A. Barkley (Barkley, 1997). In einem umfassenden Modell postuliert der Autor, dass das primäre Defizit der Erkrankung in einer mangelnden Inhibition zu suchen sei und es dadurch sekundär zu einer Beeinträchtigung anderer Exekutivfunktionen komme. Dies könne die Klinik der ADHS erklären.

In den letzten Jahren wird die Validität der Theorie zur exekutiven Dysfunktion zunehmend angezweifelt. Eine aktuelle Meta-Analyse von 83 neuropsychologischen Studien kam zu dem Schluss, dass zwar eine Assoziation mittlerer Effektstärke von gestörten Exekutivfunktionen mit der ADHS bestehe, diese aber „weder notwendig, noch ausreichend“ für die Präsenz der Erkrankung sei (Willcutt *et al.*, 2005, S. 1343). Eine weitere Meta-Analyse konnte zeigen, dass fast 80 % der Kinder und Jugendlichen mit einer ADHS Defizite in mindestens einer Exekutivfunktion aufwiesen. Dies galt allerdings auch für fast die Hälfte der Kontrollpersonen. Konnte bei lediglich 31 % der Patienten eine Dysfunktion mindestens dreier exekutiver Funktionen festgestellt werden, dann so auch bei 9 % der Kontrollen (Nigg

et al., 2005). Von Bedeutung erscheint in diesem Zusammenhang zudem, dass die meisten Studien nicht für diejenigen Störfaktoren kontrollierten, die basaleren kognitiven oder physiologischen Prozessen zuzuordnen wären (Castellanos *et al.*, 2005). Es gilt als gut belegt, dass von allen untersuchten Exekutivfunktionen das räumliche Arbeitsgedächtnis noch die stärkste Verbindung mit der Erkrankung aufweist (Castellanos *et al.*, 2006; Martinussen *et al.*, 2005).

Eine Meta-Analyse neuropsychologischer Funktionen speziell bei Erwachsenen mit einer ADHS konnte zudem zeigen, dass in diesem Patientenkollektiv die Defizite exekutiver Funktionen noch weniger betont zu sein scheinen als bei Kindern und Jugendlichen (Hervey *et al.*, 2004). Diese Resultate konnten von einer weiteren Meta-Analyse bestätigt werden (Schöchlin und Engel, 2005). Insgesamt scheint die neuropsychologische Variabilität der ADHS also beträchtlich zu sein (Doyle, 2006). Dies spricht - wie schon die heterogene Ätiologie - dafür, dass die ADHS ein Syndrom aus verschiedenen, sich möglicherweise überlappenden Endophenotypen darstellt (Castellanos *et al.*, 2006).

1.1.8.2 Alternative Erklärungsmodelle

Als Reaktion auf die fragwürdige Validität der Exekutivfunktionen - Theorie wurden in den letzten Jahren alternative neuropsychologische Erklärungsansätze der ADHS formuliert. Deren neuroanatomische Korrelate sind bisher im Rahmen struktureller Bildgebungsstudien der ADHS allerdings noch nicht ausreichend untersucht worden (Kelly *et al.*, 2007). Die Modelle haben gemeinsam, dass sie eine Beteiligung früher, ‚subexekutiver‘ Stadien der zerebralen Informationsverarbeitung, die den Exekutivfunktionen vorausgehen, in ihre Überlegungen mit einbeziehen:

Sergeant's kognitiv-energetischem Modell zufolge hängt die aktuelle Psychopathologie der Erkrankung vom „energetischen Status“ des Patienten ab (Sergeant, 2005). Zum energetischen Pool rechnet er die drei Faktoren Anstrengung, Aktivierung und Erregung, die die Informationsverarbeitung und die Allokation kognitiver Ressourcen steuern. Casey und Nigg postulieren, dass Patienten mit einer ADHS im Rahmen dysfunktionaler, ‚subexekutiver‘ bottom-up Signalwege Defizite in der Unterscheidung von Regelmäßigkeiten und Unregelmäßigkeiten in ihrer Umwelt aufweisen könnten. Dadurch seien höher geordnete, kognitive Kontrollinstanzen nicht in der Lage, das Verhalten des Individuums der Situation entsprechend zu regulieren. Die ‚subexekutiven‘ Defizite könnten so ein klinisches Bild imitieren, das eigentlich bei dysfunktionalen exekutiven Kontrollsystemen selbst erwartet würde (Casey und Durston, 2006; Nigg und Casey, 2005).

1.1.9 Neurobiologische Voruntersuchungen

Neuropsychologische Modelle haben eine zentrale Rolle für die Hypothesenbildung zur Neurobiologie der ADHS gespielt, insbesondere die Theorie zur exekutiven Dysfunktion (Barkley, 1997). Man geht davon aus, dass dem fronto-striatalen neuronalen Schleifensystem eine entscheidende Bedeutung bei der Regulation exekutiver Funktionen zukommt (Alexander *et al.*, 1986; Mega und Cummings, 1994). Daher wird vielfach angenommen, dass die Neurobiologie der Erkrankung insbesondere auf einer Dysfunktion dieses Systems basiert (Biederman, 2005). Die Annahme wurde gestützt durch den Nachweis einer erhöhten Dichte dopaminerger Synapsen im Striatum von Patienten mit einer ADHS (Dougherty *et al.*, 1999). Zum fronto-striatalen Schleifensystem werden der dorsolaterale (DLPFC) und orbitofrontale präfrontale Kortex, das anteriore Cingulum (ACC), der Nucleus caudatus, das Putamen, das Pallidum und der Thalamus gerechnet (Mega und Cummings, 1994).

Eine Fülle struktureller MRT - Bildgebungsstudien bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS berichtet von signifikanten Volumenreduktionen in diesen Arealen und unterstützt damit die fronto-striatale These (Seidman *et al.*, 2005). Allerdings findet sich eine Vielzahl von Inkonsistenzen zwischen den einzelnen volumetrischen Studien. Einige Arbeiten konnten bestimmte Bestandteile des fronto-striatalen Kreislaufs als bei den Patienten kleiner identifizieren, andere aber wiederum nicht. Eine aktuelle quantitative Meta-Analyse struktureller Bildgebungsstudien bei Kindern und Jugendlichen stellte mit Ausnahme eines kleineren rechten Nucleus caudatus keine robusten fronto-striatalen Abnormalitäten der grauen Substanz (GS) bei den Patienten fest (Valera *et al.*, 2007). Die Autoren führen dies neben den inkonsistenten Ergebnissen auf methodische Unterschiede und Hinweise auf Publikationsbias bei einigen präfrontalen Arealen zurück. Hingegen ist gut belegt, dass sich die Größe des Nucleus caudatus während der Adoleszenz normalisiert (Castellanos *et al.*, 2002). Ergebnisse struktureller Bildgebungsstudien, die mit der Theorie zur exekutiven Dysfunktion und fronto-striataler Beteiligung scheinbar inkompatibel sind, werden in den entsprechenden Arbeiten oft wenig oder gar nicht diskutiert (z. B. Ashtari *et al.*, 2005; Valera *et al.*, 2007).

Erwachsene mit einer ADHS unterscheiden sich neuropsychologisch und klinisch deutlich von Kindern und Jugendlichen mit der Erkrankung (Biederman *et al.*, 2000; Hervey *et al.*, 2004). Daher überrascht es, dass zur Klärung der Neurobiologie bisher lediglich vier strukturelle Bildgebungsstudien von Hirnvolumina oder kortikaler Dicke Erwachsener mit einer ADHS publiziert wurden (Biederman *et al.*, 2008; Hesslinger *et al.*, 2002; Makris *et al.*, 2007; Seidman *et al.*, 2006), verglichen mit mehr als 40 quantitativen Studien bei Kindern. Es

wurden kleine bis mittlere Stichproben (8 - 26 Patienten) betrachtet. Biederman *et al.* (2008), Makris *et al.* (2007) und Seidman *et al.* (2006) untersuchten zudem weitestgehend dieselben Patienten. Die Arbeiten beschränkten sich in ihren a-priori Hypothesen im Wesentlichen auf fronto-striatale Strukturen. Eine Ausnahme bildet die Studie von Makris und Kollegen (2007), die zusätzlich den inferioren Parietallappen als Region des Interesses (region of interest, ROI) mit einbezog und über strukturelle Veränderungen in einem inferioren Areal berichtete. Eine zweite Studie wurde als vorläufig angesehen und betrachtete ausschließlich den orbitofrontalen Kortex, der sich als verkleinert herausstellte (Hesslinger *et al.*, 2002). Seidman *et al.* (2006) untersuchten als einzige das Striatum ohne dort signifikante Unterschiede zu finden. Die Ergebnisse der vier Studien im Bereich des Frontallappens waren insgesamt uneinheitlich. Keine der Arbeiten konnte eine direkte Verbindung der Resultate mit der primären Neurobiologie der ADHS nachweisen.

1.2 Neuroanatomie der visuellen Aufmerksamkeit

1.2.1 Das Aufmerksamkeitsnetzwerk

Studien zur Pathogenese der ADHS waren bisher relativ einseitig auf die Bedeutung exekutiver Dysfunktion und die Beteiligung fronto-striataler Strukturen fokussiert. Andere Hirnareale, die - basierend auf Erkenntnissen aus den kognitiven Neurowissenschaften - von hohem theoretischen Interesse für das Verständnis der Neurobiologie der Erkrankung sind, wurden mit Ausnahme des Cerebellums bisher kaum untersucht (Bush *et al.*, 2005; Vance *et al.*, 2007). Dies gilt insbesondere für das von Posner und Petersen (1990) sowie Corbetta und Shulman (2002) beschriebene Netzwerk für die visuelle Aufmerksamkeit. Dieses besteht aus verschiedenen, untereinander in Verbindung stehenden Komponenten. Die Orientierungskomponente scheint primär für die bewusste und zielgerichtete ‚top-down‘ Auswahl des Aufmerksamkeitsfokus im Sinne einer Reiz-Antwort-Selektion zuständig zu sein. Sie umfasst neben dem rechten superioren Parietallappen und dem Sulcus intraparietalis auch das frontale Augenfeld. Der Reorientierungskomponente wird eine ‚bottom-up‘ Warnfunktion für Fälle zugeschrieben, in denen unerwartete Stimuli außerhalb des derzeitigen Aufmerksamkeitsfokus auftreten und somit ein automatischer Wechsel des Aufmerksamkeitschwerpunkts erforderlich ist. Sie ist im rechten inferioren Parietallappen sowie im rechten mittleren und inferioren Gyrus frontalis lokalisiert. Es besteht also präfrontal eine teilweise neuroanatomische Überlappung der Komponenten mit Strukturen, denen auch eine Bedeutung für die Exekutivfunktionen zukommt. Diese Komponenten des Netzwerks stehen in engem funktionellen Zusammenhang mit basalen, ‚subexekutiven‘

visuellen Aufmerksamkeitsfunktionen, insbesondere der räumlich-selektiven, visuell-merkmals- und objektbasierten Aufmerksamkeit. Diese sind ebenfalls Bestandteil des visuellen Aufmerksamkeitsnetzwerks und gehen in der zerebralen Informationsverarbeitungshierarchie höheren exekutiven Funktionen prinzipiell voraus (Corbetta und Shulman, 2002; Posner und Dehaene, 1994).

Die neuroanatomischen Substrate des Netzwerks sind von hohem Interesse für das Verständnis der ADHS, da Unaufmerksamkeit ein Kernsymptom der Erkrankung darstellt, insbesondere bei Erwachsenen (American Psychiatric Association, 1994). Zudem gibt es starke Hinweise, dass Noradrenalin von zentraler Bedeutung für die Funktion des Aufmerksamkeitsnetzwerks ist (Sturm und Willmes, 2001). Noradrenalin ist bei der ADHS dysreguliert (Pliszka, 2005; Pliszka *et al.*, 1996) und selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren wie Atomoxetin reduzieren die Symptomatik (Michelson *et al.*, 2001). Des Weiteren postulieren neuere neuropsychologische Modelle der ADHS, wie in Kapitel 1.1.8.2 beschrieben, eine Beteiligung von in der zerebralen Hierarchie eher früh angeordneten Hirnleistungen (Casey und Durston, 2006; Nigg und Casey, 2005; Sergeant, 2005). Tatsächlich haben sich basale, ‚subexekutive‘ Aufmerksamkeitsleistungen, die Bestandteil des Aufmerksamkeitsnetzwerks sind, in einer Vielzahl neuropsychologischer Arbeiten sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen mit einer ADHS insgesamt als dysfunktional erwiesen. Dazu gehören sowohl Aspekte räumlich-selektiver Aufmerksamkeit (Epstein *et al.*, 1997; McDonald *et al.*, 1999; Müller *et al.*, 2007; Wood *et al.*, 1999) als auch visuell-merkmalsbasiert-selektive (Tucha *et al.*, 2006), visuelle geteilte (Müller *et al.*, 2007; Tucha *et al.*, 2006) und visuelle Daueraufmerksamkeit (Hervey *et al.*, 2004; Seidman, 2006). Einige Negativbefunde überwiegend bei Kindern könnten darauf hinweisen, dass diese ‚subexekutiven‘ visuellen Aufmerksamkeitsmechanismen möglicherweise bei einem höheren Anteil von Erwachsenen als von Kindern mit einer ADHS beeinträchtigt sind (Huang-Pollock und Nigg, 2003).

1.2.2 Posteriorer Parietallappen

Als neuroanatomisches Substrat der Orientierungs- und Reorientierungskomponenten des visuellen Aufmerksamkeitsnetzwerks bedarf im Rahmen von Bildgebungsstudien der ADHS konkret zum einen der rechte posteriore Parietallappen (superiorer und inferiorer Parietallappen sowie Sulcus intraparietalis) einer genaueren Betrachtung. Zum anderen sollte der bilaterale visuelle Kortex mit einem Schwerpunkt auf seinen frühen Arealen (V1 - V3) untersucht werden (siehe folgendes Kapitel 1.2.3). Die präfrontalen Bestandteile des

Aufmerksamkeitsnetzwerks wurden im Rahmen der fronto-striatalen Hypothese bereits mit eher gemischten Ergebnissen betrachtet (Seidman *et al.*, 2005; Valera *et al.*, 2007). Die mögliche Relevanz des rechten posterioren Parietallappen für die ADHS wird durch Bildgebungsstudien untermauert, die bei Kindern mit der Erkrankung Volumenminderungen fanden (Filipek *et al.*, 1997; Wolosin *et al.*, im Druck). Zudem konnten zwei funktionelle MRT (fMRT) - Studien von Aufmerksamkeitsfunktionen bei ADHS-Patienten geringere parietale Aktivierungen zeigen (Booth *et al.*, 2005; Tamm *et al.*, 2006). Diese fMRT - Befunde konnten bei erwachsenen Patienten noch nicht bestätigt werden.

1.2.3 Visueller Kortex

Zum anderen sollte also der bilaterale visuelle Kortex mit einem Schwerpunkt auf seinen frühen Arealen (V1 - V3) betrachtet werden. Ereigniskorrelierte Potential (EKP) - Studien bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS deuten darauf hin, dass den frühen visuellen Arealen eine primäre Bedeutung für die gestörte visuelle Aufmerksamkeit bei der Erkrankung zukommt (Jonkman *et al.*, 2004; Perchet *et al.*, 2001; van der Stelt *et al.*, 2001). In Bildgebungsstudien ist der visuelle Kortex bei der ADHS jedoch bisher nicht hypothesengeleitet untersucht worden.

Die potentielle Relevanz gerade der frühen visuellen Areale für visuelle Aufmerksamkeitsfunktionen bei der ADHS erklärt sich vor allem durch zwei Faktoren: Zum einen ist die über Jahrzehnte weit verbreitete Theorie, dass es sich beim visuellen Kortex insgesamt um ein strikt hierarchisch aufgebautes, ‚feedforward‘-Verarbeitungsareal handelt, bei dem die frühen Teile lediglich an der Erkennung von Kontrast, räumlicher Frequenz und Orientierung beteiligt seien (Felleman und Van Essen, 1991; Marr, 1982), in den letzten Jahren vermehrt hinterfragt worden (Ghazanfar und Schroeder, 2006; Paradiso, 2002). Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb des visuellen Kortex rekurrente und laterale Interaktionen bestehen (Bullier *et al.*, 2001; Hegdé und Van Essen, 2007). Dadurch kann der frühe visuelle Kortex entscheidend für zusätzliche Aufgaben sein, die früher ausschließlich höheren visuellen Arealen zugeschrieben wurden (Figur-Hintergrund-Unterscheidung, Bewegung, Helligkeit, Repräsentation von Oberflächen; Lamme, 1995; Pascual-Leone und Walsh, 2001; Rossi *et al.*, 1996; Sasaki und Watanabe, 2004). Daher kann er in vielen komplexen und uneindeutigen Situationen genauso eng an Wahrnehmungsprozessen beteiligt sein wie höhere visuelle Areale (Hochstein und Ahissar, 2002; Paradiso, 2002; Tong, 2003). Zum anderen konnte das Konzept der kognitiven Undurchdringlichkeit des visuellen Systems widerlegt werden (Treue, 2001). Es gilt heute als allgemein akzeptiert, dass

Aufmerksamkeitsmechanismen die Verarbeitung visueller Reize im gesamten visuellen Kortex in einem behavioral relevanten Umfang modulieren (Lee *et al.*, 1999; Ress *et al.*, 2000). Dies beinhaltet auch die Areale V1 und V2 (Pessoa *et al.*, 2003; Posner und Gilbert, 1999). Zu den Mechanismen gehört zum einen die visuelle ‚top-down‘ - Aufmerksamkeit, die für Verhalten relevant ist (Tong, 2003), darunter räumlich-selektive (Martinez *et al.*, 1999; Somers *et al.*, 1999), merkmalsbasiert-selektive (Kamitani und Tong, 2005; Ress *et al.*, 2000; Watanabe *et al.*, 1998) und Daueraufmerksamkeit (Silver *et al.*, 2007). Diese Mechanismen haben sich bei der ADHS als dysfunktional erwiesen (siehe Kapitel 1.2.1). Zum anderen beeinflusst die exogene, ‚bottom-up‘ Salienz eines Objekts dessen visuelle Prozessierung (Beck und Kastner, 2005; Hopf *et al.*, 2004). Folglich ist der visuelle Kortex ein essentieller Bestandteil des visuellen Aufmerksamkeitsnetzwerks (Desimone und Duncan, 1995; Kastner und Ungerleider, 2000). Es besteht eine enge funktionelle Verbindung mit der Orientierungs- wie auch Reorientierungskomponente des Netzwerks (Pessoa *et al.*, 2003).

1.3 Neuroanatomie des visuellen Arbeitsgedächtnisses

Von allen untersuchten Exekutivfunktionen zeigt das räumliche Arbeitsgedächtnis die stärkste Verbindung mit der ADHS (Castellanos *et al.*, 2006; Martinussen *et al.*, 2005). Es wird diskutiert, ob ein dysfunktionales Arbeitsgedächtnis einen Endophenotyp der Erkrankung darstellen könnte (Castellanos und Tannock, 2002; Vance *et al.*, 2007). Daher erscheint eine Betrachtung der neuroanatomischen Substrate des Arbeitsgedächtnisses im Rahmen von Bildungsstudien der ADHS geboten.

Bis vor wenigen Jahren ging man innerhalb der kognitiven Neurowissenschaften davon aus, dass der Inhalt des Arbeitsgedächtnisses in Speichern im präfrontalen Kortex, die auf verschiedene sensorische Modalitäten spezialisiert seien, aktiv unterhalten würde. Eine übergeordnete, zentrale Exekutive kontrolliere und rekrutiere die Inhalte (Baddeley, 1986; Goldman-Rakic, 1987). Neuere Modelle des Arbeitsgedächtnisses postulieren hingegen, dass Speicherung und aktive Unterhaltung modusnah in denselben anatomischen Arealen erfolgen, die auch für das Kodieren der zugrunde liegenden sensorischen Informationen zuständig sind, d.h. in primären sensorischen und unimodalen Kortizes (Cowan, 1999; Postle, 2006). Folglich repräsentieren diese Areale die ‚subexekutive‘ Komponente des Arbeitsgedächtnisses. Es ist zudem gut belegt, dass sich die Netzwerke für Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis zu einem hohen Grad sowohl anatomisch als auch funktionell überschneiden. Die aktiv unterhaltenen, sensorischen Repräsentationen werden demnach von denselben ‚top-down‘ - Aufmerksamkeitsmechanismen kontrolliert und rekrutiert, die auch die sensorische

Reizverarbeitung modulieren (Awh und Jonides, 2001; Postle, 2006). Es gibt starke Hinweise darauf, dass der visuelle Kortex (Awh und Jonides, 2001; Druzgal und D'Esposito, 2003; Ranganath *et al.*, 2004) inklusive seiner frühen Abschnitte (Pasternak und Greenlee, 2005; Super, 2003) die entscheidende Komponente des ‚subexekutiven‘ Moduls des visuellen Arbeitsgedächtnisses darstellt.

Daher sollten in Bildgebungsstudien der ADHS insbesondere der posteriore parietale und der visuelle Kortex auch unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Beteiligung beim dysfunktionalen Arbeitsgedächtnis untersucht werden. Eine aktuelle fMRT-Studie zum visuellen Arbeitsgedächtnis von Erwachsenen mit einer ADHS konnte bereits geringere Aktivierungen im linken frühen visuellen Kortex der Patienten demonstrieren, interessanterweise als einziges kortikales Areal (Valera *et al.*, 2005).

1.4 Quantitative Bildgebung

Strukturelle MRT-Bildgebungsstudien sind seit etwa zehn Jahren fester Bestandteil der klinischen Forschung in Neurologie und Psychiatrie. Zu den strukturellen Bildgebungsmethoden gehört auch die ROI-basierte quantitative Volumetrie. Ihr Prinzip beruht auf dem Erkennen und Markieren anatomischer Grenzen von zu messenden ROIs in den einzelnen MRT-Schichten (Parzellierung) und der Berechnung der ROI-Volumina durch Multiplikation der markierten Fläche mit der Schichtdicke. Bei der ADHS wurden in einer Vielzahl quantitativ-volumetrischer Studien allerdings relativ grobe Parzellierungstechniken angewendet, bei denen das Gehirn in sehr große Regionen wie z. B. ganze Gehirnlappen unterteilt wurde (z. B. Castellanos *et al.*, 2002; Filipek *et al.*, 1997). Dies gilt insbesondere für neuroanatomische Strukturen außerhalb des fronto-striatalen Netzwerks, dem in vielen Fällen die Arbeitshypothese zukommt (z. B. Mostofsky *et al.*, 2002). Auch neuere Arbeiten, in denen die parzellierten ROIs zum Teil spezifischer sind, unterliegen - obschon informativ - immer der Gefahr von Untersucherfehlern, da die ROIs häufig manuell festgelegt werden (Shaw *et al.*, 2006). Auch ist es möglich, dass sich die Grenzen der tatsächlichen Volumenänderung nicht mit den Grenzen der a-priori festgelegten ROIs überschneiden. Zudem hatten viele quantitativ-volumetrische Studien der ADHS eine geringe statistische Power (Valera *et al.*, 2007). Folglich kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei ROI-basierten quantitativ-volumetrischen Studien subtile, regionale Volumenunterschiede nicht erfasst werden.

Es besteht daher die Notwendigkeit, eine größere Kohorte von ADHS-Patienten mit einem strukturellen Bildgebungsverfahren zu untersuchen, das dafür geeignet ist, diese regionalen

volumetrischen Veränderungen valide zu identifizieren. Die Methodik sollte weitgehend Untersucher-unabhängig, zum Großteil automatisiert und damit objektivierbar sein. Die voxel-basierte Morphometrie (VBM) erfüllt diese Voraussetzungen (Ashburner und Friston, 2000; Good *et al.*, 2001). Bei der VBM werden lokale zerebrale Volumendifferenzen verschiedener Populationen auf einer Voxel-für-Voxel - Basis nachgewiesen (siehe Kapitel 2.2.2.1). Die Methode konnte in verschiedenen Studien mit ROI-basierten quantitativ-volumetrischen Verfahren kreuzvalidiert werden (Douaud *et al.*, 2006; Keller *et al.*, 2004; Woermann *et al.*, 1999). Die VBM konnte bereits wertvolle Beiträge zum Verständnis der Neurobiologie verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen leisten, z. B. der Temporallappenepilepsie (Keller und Roberts, 2008), Demenz (Rosen *et al.*, 2005), Schizophrenie (Ohnishi *et al.*, 2006) und der Borderline Persönlichkeitsstörung (Rüsch *et al.*, 2003). Bei Erwachsenen mit einer ADHS kommt sie in der vorliegenden Arbeit erstmals zur Anwendung.

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Die vorliegende Arbeit ist die bisher größte strukturelle Bildgebungsstudie von erwachsenen Patienten mit einer ADHS. Es sollen vier bislang ungeklärte Fragen, die die neurobiologischen Grundlagen der Erkrankung betreffen, bearbeitet werden:

- 1) Die ADHS des Erwachsenenalters manifestiert sich klinisch insbesondere durch Unaufmerksamkeit und emotionale Instabilität (Biederman *et al.*, 2000). Die Psychopathologie sollte sich auf zerebraler Ebene im Vergleich zu gesunden Erwachsenen in strukturellen Unterschieden widerspiegeln. Die bisherige Studienlage (Biederman *et al.*, 2008; Hesslinger *et al.*, 2002; Makris *et al.*, 2007; Seidman *et al.*, 2006) ist für eindeutige Schlussfolgerungen allerdings noch nicht ausreichend. In welchen Arealen unterscheidet sich die Gehirnstruktur von Erwachsenen mit einer ADHS von der gesunder Kontrollprobanden?
- 2) Das klinische und neuropsychologische Bild der ADHS unterliegt im Verlauf der Entwicklung einer deutlichen Veränderung. Bei erwachsenen Patienten sind Hyperaktivität und Impulsivität häufig remittiert (Biederman *et al.*, 2000). Die Defizite in exekutiven Funktionen erscheinen geringer ausgeprägt als bei Kindern und Jugendlichen (Hervey *et al.*, 2004; Schöchlin und Engel, 2005). Unterschiede in der Hirnstruktur sollten das veränderte Bild reflektieren. Wie unterscheiden sich die Ergebnisse der Untersuchung im Vergleich zu Vorbefunden bei Kindern und Jugendlichen mit der Erkrankung?

- 3) Bisher veröffentlichte strukturelle Bildgebungsstudien von Erwachsenen mit einer ADHS (Biederman *et al.*, 2008; Hesslinger *et al.*, 2002; Makris *et al.*, 2007; Seidman *et al.*, 2006) konnten keine dimensionale Verbindung der Ergebnisse mit der primären Neurobiologie der ADHS des Erwachsenenalters nachweisen. Das Volumen welcher Hirnareale könnte - als Hinweis darauf - eine Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung aufweisen?
- 4) Die Theorie zur exekutiven Dysfunktion als neuropsychologischer Basis der ADHS ist in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt worden (Castellanos *et al.*, 2006; Willcutt *et al.*, 2005). Neue Erklärungsmodelle betonen die Bedeutung früher, ‚subexekutiver‘ Stadien der zerebralen Informationsverarbeitung für die Pathogenese (Casey und Durston, 2006; Nigg und Casey, 2005; Sergeant, 2005). Tatsächlich gibt es Hinweise, dass fundamentale Aufmerksamkeitsfunktionen und ‚subexekutives‘ Arbeitsgedächtnis bei der ADHS dysfunktional sind (Epstein *et al.*, 1997; Seidman, 2006; Tucha *et al.*, 2006; Valera *et al.*, 2005). Kann eine Beteiligung dieser Hirnleistungen an der ADHS des Erwachsenenalters durch den Nachweis von Veränderungen ihrer neuroanatomischen Substrate untermauert werden?

Zur Beantwortung dieser Fragen sollen folgende Hypothesen getestet werden:

- 1) Erwachsene mit einer ADHS weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden fokale Volumenreduktionen innerhalb des präfronto-striatalen Schleifensystems insbesondere als Ausdruck einer Beteiligung exekutiver Funktionen auf.
- 2) Im Vergleich zu Kindern / Jugendlichen mit einer ADHS ist die Beteiligung des präfronto-striatalen Schleifensystems bei erwachsenen Patienten geringer ausgeprägt.
- 3) Das Volumen innerhalb des rechten posterioren Parietallappens und des bilateralen visuellen Kortex ist bei Erwachsenen mit der Erkrankung im Rahmen dysfunktionaler, fundamentaler Aufmerksamkeitsfunktionen und ‚subexekutivem‘ Arbeitsgedächtnis verringert.
- 4) Die volumetrischen Veränderungen in den hypothetisierten Arealen korrelieren - als Hinweis auf eine Assoziation mit der primären Neurobiologie der ADHS - mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten und Kontrollen

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg genehmigt. Alle Patienten und Kontrollpersonen nahmen freiwillig und nach vorangegangener, vollständiger Aufklärung über Art, Risiken und Ziel der Untersuchung teil. Ein schriftliches Einverständnis wurde von allen Studienteilnehmern eingeholt.

2.1.1 Patienten

31 Patienten (20 männlich und 11 weiblich) wurden im Rahmen der Spezialsprechstunde für ADHS im Erwachsenenalter der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum Freiburg rekrutiert. Die Spezialambulanz bietet eine umfassende Diagnostik für Erwachsene mit ADHS einschließlich standardisierter Tests und bei Bedarf neuropsychologischer Untersuchungen. Die Diagnose der an der Studie teilnehmenden Patienten wurde von erfahrenen Fachärzten für Psychiatrie entsprechend der gültigen DSM-IV-Kriterien für eine ADHS gestellt (siehe Kapitel 1.1.5.1). Die Diagnose basierte, den in Kapitel 1.1.5.2 skizzierten, aktuellen Leitlinien (Ebert *et al.*, 2003) folgend, auf einer ausführlichen Anamnese mit Erhebung des psychopathologischen Befunds im Rahmen eines strukturierten klinischen Interviews. Zusätzlich erfolgten psychometrische Untersuchungen. Zu diesen gehörte die deutsche 25 Item - Version der Wender Utah Rating Scale (WURS, Ward *et al.*, 1993, deutsche Version von Krause *et al.*, 1998) zur Quantifizierung des Schweregrades von ADHS - Symptomen in der Kindheit. Der Schweregrad der aktuellen ADHS - Symptomatik wurde mit Hilfe der ADHS - Checkliste (ADHS-CL) erfasst. Zum Einschluss in die Studie mussten die Patienten zwischen 18 und 55 Jahren alt sein. Eine Begrenzung auf diese Altersspanne sollte eine möglichst homogene Studiengruppe ermöglichen, sowie eine Überlappung mit eventuellen psychogeriatrischen Problemen vermeiden.

Mit dem Ziel, eine möglichst hohe Spezifität und Trennschärfe der Studienergebnisse für die Diagnose ADHS zu erzielen, wurden die folgenden Ausschlusskriterien definiert:

- 1) Eine aktuelle Episode einer komorbiden Major-Depression. Diese wurde klinisch und mit der deutschen Fassung des Beck Depressionsinventars (BDI) erfasst (Beck und Steer, 1987, deutsche Version von Hautzinger *et al.*, 1994).
- 2) Lebenszeitdiagnose einer Substanzabhängigkeit, sowie gegenwärtiger Abusus psychotroper Substanzen in der Anamnese.

- 3) Diagnose einer DSM-IV Achse-II-Störung inklusive der Borderline Persönlichkeitsstörung. Diese wurden mit dem strukturierten klinischen Interview für DSM-IV Achse-II-Störungen (SCID-II, First *et al.*, 1997, deutsche Version von Fydrich *et al.*, 1997) erfasst.
- 4) Eine Teilleistungsstörung in der Anamnese
- 5) Neurologische (z. B. Epilepsie, Morbus Parkinson, z.N. SHT) oder internistische Erkrankungen, die u.a. auch zu einer Enzephalopathie führen können (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, SLE, Lebererkrankungen), basierend auf Anamnese und körperlicher Untersuchung.

Des Weiteren konnten Personen mit Kontraindikationen für einen MRT-Scan (z. B. Herzschrittmacher und Metallimplantate) und geschäftsunfähige Personen, die nicht in der Lage waren, Bedeutung und Tragweite der Studie zu verstehen und ihre informierte Zustimmung zu erteilen, nicht an der Studie teilnehmen. Die Patienten hatten seit mindestens sechs Monaten vor dem MRT-Scan keine Medikamente regelmäßig eingenommen. Sie waren, mit Ausnahme eines Patienten, noch nie mit Methylphenidat behandelt worden. Alle Patienten wurden mit dem kombinierten Subtyp diagnostiziert.

2.1.2 Kontrollen

31 gesunde Kontrollpersonen (20 männlich und 11 weiblich) wurden durch Bekanntmachungen der Studie am Universitätsklinikum und an der Universität, sowie aus dem Umfeld der Studienmitarbeiter rekrutiert. Zum Ausschluss einer möglichen ADHS wurde die gleiche Diagnostik wie bei den Patienten durchgeführt. Die Ausschlusskriterien waren für Patienten und Kontrollpersonen identisch. Um eine möglichst homogene Studiengruppe zu erhalten, wurden die Kontrollen und Patienten eins-zu-eins für Alter und Geschlecht und als Gruppe bezüglich der Jahre ihrer Schulbildung gematcht. Demographische und psychometrische Charakteristika der Studienteilnehmer finden sich in Tabelle 1.

2.1.3 Messinstrumente

Zu den wichtigsten verwendeten psychometrischen Symptomskalen gehörten das Beck-Depressionsinventar, die Wender Utah Rating Scale und die ADHS-Checkliste.

2.1.3.1 Beck-Depressionsinventar

Der BDI (Beck und Steer, 1987) ist ein 21 Items beinhaltendes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung depressiver Symptome. In der vorliegenden Arbeit wurde die deutsche Version von (Hautzinger *et al.*, 1994) verwendet. Es wird die Intensität depressionstypischer

Symptome während der zurückliegenden zwei Wochen auf einer Skala von 0 bis 3 abgefragt. Dazu gehören Items, die sich auf psychopathologische Symptome wie Hoffnungslosigkeit, Reizbarkeit, Suizidalität und Schuldgefühle, aber auch auf somatische Zeichen einer Depression (Schlaf, Gewichtsverlust, mangelnde Libido) beziehen. Eine Punktzahl über 30 deutet auf eine schwere depressive Episode hin.

Die interne Konsistenz (Kronbach's alpha) des BDI liegt bei 0,85. Die Split-Half-Korrelation weist einen Koeffizienten von 0,93 auf. Je nach getesteter Population ergibt sich eine Test-Retest-Reliabilität von 0,48 bis 0,86. Der Test unterscheidet gut zwischen depressiven Störungen und Dysthymie. Es besteht eine starke positive Korrelation ($r = 0,71$) mit der ebenfalls häufig verwendeten Hamilton Depressionsskala (Beck *et al.*, 1988; Groth-Marnat, 1990).

2.1.3.2 Wender Utah Rating Scale

Die WURS (Ward *et al.*, 1993) ist ein retrospektiver Selbstbeurteilungsfragebogen zur diagnostischen Erfassung von ADHS in der Kindheit. Die deutsche Version stammt von (Krause *et al.*, 1998). In seiner ursprünglichen Fassung bestand der Test aus 61 Items, im deutschen Sprachraum wird aber meistens die aus 25 Items bestehende Kurzversion benutzt. Der Proband muss den Ausprägungsgrad bestimmter Eigenschaften während seines 6. - 14. Lebensjahrs retrospektiv auf einer Lickert - Skala von 1 (nicht, oder ganz gering ausgeprägt) bis 5 (stark ausgeprägt) bewerten. Es werden sieben typische klinische Charakteristika der ADHS erfasst und äquivalent gewertet: Emotionalität, Impulsivität, unreife Persönlichkeitseigenschaften und Verhaltensweisen, Protestverhalten, Konzentrationsstörungen / Überaktivität, Störung der sozialen Adaptation und Schulerfolg.

Für die deutsche Version der WURS mit 25 Items wurde eine Split-Half-Korrelation von $r(12) = 0,85$, eine exzellente interne Konsistenz (Kronbachs' alpha = 0,91), eine Sensitivität von 0,85 und eine Spezifität von 0,76 bei einem Cutoff von 30 Punkten beschrieben (Retz-Junginger *et al.*, 2003).

2.1.3.3 ADHS-Checkliste

Die Checkliste erfasst als Selbstbeurteilungsinstrument mit 18 Items das aktuelle Vorliegen einer ADHS. Die Intensität von für eine ADHS typischen Symptomen wird retrospektiv für die letzten sechs Monate auf einer Skala von 0 - 2 abgefragt. Dabei orientieren sich die einzelnen Items eng an den Diagnosekriterien nach DSM-IV und umfassen die Bereiche Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität.

2.2 Bildgebung

2.2.1 Datenakquisition

Anatomische, kraniale, dreidimensionale MRT-Daten wurden von allen Studienteilnehmern in der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikum Freiburg an einem 1,5-Tesla MR-Tomographen (Siemens Sonata, Siemens, Erlangen) akquiriert. Die MRT-Scans fanden im gleichen Zeitraum wie die Erfassung der psychometrischen Daten statt.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem Spin der Nukleonen des Atomkerns. Dabei handelt es sich um ein Drehmoment, das ein magnetisches Moment erzeugt. Wenn ein Kern eine ungerade Nukleonenzahl besitzt, kommt es zu einer Nettomagnetisierung. Ein Beispiel dafür ist der Wasserstoffatomkern mit nur einem Proton (H^+). Ungerichtete H^+ - Protonen nehmen nur dann einen geordneten Zustand ein, wenn sie in ein starkes äußeres Magnetfeld gebracht werden (z. B. innerhalb einer MRT-Röhre). Zusätzlich zum Drehmoment um die eigene Achse ergibt sich für die Protonen in diesem Magnetfeld eine Rotation um seine Hauptachse (Radeleff *et al.*, 2006; Semmler, 2002).

Wenn zusätzlich senkrecht zum äußeren Magnetfeld der MRT-Röhre ein weiteres hochfrequentes Magnetfeld appliziert wird, ändern die Protonen ihre Ausrichtung: Es kommt zu einer Synchronisierung der Protonen bezüglich ihrer Position auf der Kreisbahn um die Hauptachse des Magnetfeldes. Nach Wegnahme des Hochfrequenzfeldes (HF-Impuls) kehren die Atomkerne wieder in die Ausgangsposition zurück. Dies bezeichnet man als Relaxation, wobei zwei verschiedene Relaxationsvorgänge unterschieden werden. Die T1-Relaxation beschreibt die Wiederzunahme der Longitudinalmagnetisierung: Die Magnetisierungsvektoren der Protonen kehren in den ursprünglichen Gleichgewichtszustand zurück. Gleichzeitig, jedoch unabhängig davon, findet im Rahmen der T2-Relaxation eine Energieübertragung zwischen den einzelnen Protonen statt, so dass die Phasenkohärenz verloren geht (Radeleff *et al.*, 2006; Semmler, 2002).

Die Bilderzeugung erfolgt mit Hilfe hochsensibler Spulen durch Beobachtung von Hochfrequenz-Antwortsignalen des untersuchten Gewebes, die dieses während der Relaxation aussendet. T1- und T2-Relaxation laufen in gewebetypischen, voneinander unabhängigen Zeiten ab. Die Signalintensitäten sind also je nach Gewebe und Organ unterschiedlich und können nach Prozessierung als Bild wiedergegeben werden. Bei der apparativen Parameterwahl wird u.a. zwischen TR und TE unterschieden. Die TR (Wiederholungszeit) gibt an, wie lange das Gewebe Zeit hat zu relaxieren. Die TE (Echozeit) beschreibt die Zeit zwischen Hochfrequenzpuls und Ausleseintervall. Beide Parameter bestimmen so den

Kontrast, d.h. ob das entstehende MRT-Bild T1-, T2- oder protonengewichtet ist (Radeff *et al.*, 2006). In der Neuropsychiatrie bietet die MRT im Vergleich zu computertomographischen Bildern die Vorteile einer besseren Auflösung, fehlender Knochenartefakte und einer besseren Möglichkeit zur Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz (Malhi *et al.*, 2002). Für die Erfindung der MRT erhielten Lauterbur und Mansfield 2003 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Aufnahme der MRT-Bilder mit einer Standardkopfspule. Es wurde darauf geachtet, den Kopf des jeweiligen Studienteilnehmers mit Polstern straff zu fixieren, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Die Probanden wurden vor der Untersuchung zudem über die Problematik bewegungsinduzierter Artefakte aufgeklärt. Ein hochauflösender, T1-gewichteter, anatomischer 3D-Datensatz wurde mit einer MP-RAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo Imaging) mit den folgenden Parametern akquiriert: TR = 1670 ms, TE = 3,9 ms, TI (Inversionszeit) = 1100 ms, Flipwinkel 15 Grad, Matrix 256 x 256 Pixel, Field of View (FOV) = 256 x 256 mm², Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm³. Die MRT-Scans wurden bezüglich der Identität, persönlicher Daten und Diagnose der Studienteilnehmer verblindet.

2.2.2 Datenvorverarbeitung mit voxel-basierter Morphometrie

2.2.2.1 Überblick

Die VBM ist ein weitgehend Nutzer-unabhängiges, zum Großteil automatisiertes und damit objektivierbares Verfahren. Die Auswertung der T1-Datensätze erfolgte basierend auf dem Konzept der optimierten VBM (Good *et al.*, 2001). Bei dieser handelt es sich um eine Weiterentwicklung des ursprünglichen VBM-Verfahrens von (Ashburner und Friston, 2000). Das Ziel der optimierten VBM besteht darin, lokale Volumendifferenzen von grauer bzw. weißer Substanz (WS) im Gehirn verschiedener Populationen zu erfassen. Dazu erfolgt eine statistische Analyse der Grauwert-Intensitäten jedes Bildpunkts (Voxel) innerhalb des Allgemeinen Linearen Modells, das im 'Statistical Parametric Mapping' (SPM) implementiert ist (Friston *et al.*, 1995). Um Ergebnisse hoher Sensitivität zu ermöglichen, ist zuvor eine Vorverarbeitung der Datensätze notwendig. Dabei werden alle Gehirne an denselben Standardraum angepasst (normalisiert), damit ein gegebenes Voxel die gleiche anatomische Struktur in den verschiedenen Gehirnen darstellt. Dies ermöglicht eine gemeinsame statistische Analyse der verschiedenen Gehirne. Des Weiteren müssen GS und WS für SPM in der statistischen Auswertung unterscheidbar sein. Dies wird durch eine folgende Segmentierung der Bilder in GS, WS und Liquorraum erreicht. Um eine Aussage über

Volumenunterschiede treffen zu können, muss schließlich nach der räumlichen Normalisierung und Segmentierung die Grauwert-Intensität jedes Voxels so umkodiert werden, dass sie sein ursprüngliches Volumen widerspiegelt.

2.2.2.2 Durchführung

Zum Ablauf der Vorverarbeitung siehe auch Abbildung 2. Die Vorverarbeitung wurde mit SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) innerhalb von Matlab, Version 7.1 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA), auf einem Windows XP - Rechner implementiert. Sie erfolgte im neuropsychiatrischen Labor der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg. Zunächst wurden die Rohdatensätze vom Dicom - Format des Siemens MRT-Scanners in das von SPM unterstützte Analyse - Format konvertiert. Anschließend wurden die Bilder auf Integrität, Vollständigkeit und klinische Auffälligkeiten hin überprüft. Nach jedem weiteren Analyseschritt während der Datenvorverarbeitung wurden die Bilder visuell inspiziert, um mögliche Segmentierungs- oder Registrierungsfehler auszuschließen.

Im Folgenden kam das optimierte VBM-Protokoll zur Anwendung (Good *et al.*, 2001). Der Grundgedanke des Protokolls liegt darin, dass ausschließlich Daten, die von einem bestimmten Gewebetyp (z. B. GS) abgeleitet wurden, Zugang zur statistischen Auswertung finden, damit Ergebnisse nur durch volumetrische Effekte dieses Gewebetyps erklärt werden können (Mechelli *et al.*, 2005). Im Vergleich zur Standard-VBM (Ashburner und Friston, 2000) enthält es daher eine Reihe zusätzlicher Vorverarbeitungsschritte, die die Bildnormalisierung verbessern und die Wahrscheinlichkeit reduzieren sollen, dass Fehlklassifikationen von Voxeln bezüglich ihrer Gewebszugehörigkeit auftreten. Diese ergänzen den in Kapitel 2.2.2.1 skizzierten Ablauf der Vorverarbeitung. Zu den zusätzlichen Schritten gehört insbesondere die Gewinnung optimierter Normalisierungsparameter getrennt für Gewebeklassen (GS, WS) und die vollautomatische Entfernung irrelevanter Gewebestrukturen (Good *et al.*, 2001).

Zunächst wurde der Ursprung jedes konvertierten MR-Datensatzes im ursprünglichen (nativen) Raum manuell neu auf der Commissura anterior des Corpus callosum festgelegt und die Linie zwischen der anterioren und posterioren Commissur parallel zur horizontalen und sagittalen Achse ausgerichtet. Ziel des folgenden Schrittes war es, die optimierten Parameter für eine spätere, dann für GS und WS getrennte Normalisierung der nativen Datensätze zu gewinnen. Der Vorteil einer Normalisierung mit für Gewebeklassen separaten Parametern besteht in der Minimierung des möglichen Einflusses anderer Gewebetypen. Dadurch kann

eine weitaus exaktere Überlappung der zu dem untersuchten Gewebe gehörenden zerebralen Strukturen erreicht werden (Good *et al.*, 2001).

Dazu wurden alle neu ausgerichteten, aber ansonsten nativen Bilder im bestehenden Raum zunächst in GS-, WS- und Liquorpartitionen segmentiert. Für die dazu notwendige Identifizierung der verschiedenen Gewebetypen wurde der in SPM2 enthaltene Algorithmus, das ‚Gaussian Mixture Model‘ verwendet. Dieses erkennt zunächst die unterschiedlichen Voxelintensitäten und ordnet sie einem Gewebetyp zu. In Fällen, bei denen die Voxelintensität eine Zuordnung zu verschiedenen Substanzklassen zulassen würde (z. B. durch Partialvolumeneffekte in Voxeln am Übergang zwischen verschiedenen Substanzklassen oder im Bereich der Schädeldecke), wird a-priori - Wissen über die wahrscheinliche Verteilung verschiedener Gewebeklassen in einem repräsentativen Kollektiv gesunder Patienten mit einbezogen (Gaser, 2005). Die a-priori-Wahrscheinlichkeitskarten basieren auf einer segmentierten MNI-152 (Montreal Neurological Institute) - Matrize. Bei dieser Matrize handelt es sich um ein geglättetes Durchschnittsbild von 152 normalen Gehirnen im selben stereotaktischen Raum, dem sog. MNI-Raum.

Der Segmentierungsschritt beinhaltet daneben eine Nicht-Uniformitätskorrektur von Intensitätsvariationen, die durch unterschiedliche Positionen kranialer Strukturen in der Kopfspule verursacht wurden (Mechelli *et al.*, 2005). Es wurde eine mittlere Abweichungskorrektur (0,01) und ein Cutoff von 30 mm verwendet. Im Segmentierungsprozess von SPM2 war des Weiteren ein vollständig automatisierter Schritt des optimierten VBM-Protokolls integriert, in dem nicht zu GS, WS oder Liquorraum gehörende und damit Störfaktoren für eine Gewebetypen-spezifische Auswertung darstellende Strukturen wie Schädelknochen, Meningen und Gefäße entfernt wurden. Auch war für die Segmentierung der nativen Datensätze eine vorherige implizite lineare Normalisierung auf die MNI-152 - Matrize mit einer die Segmentierung abschließenden Rückprojektion in den nativen Raum notwendig (Good *et al.*, 2001).

Die sich an die Segmentierung anschließenden Schritte erfolgten jeweils getrennt für GS und WS. Die optimierten Normalisierungsparameter wurden berechnet, indem die gewonnenen GS- / WS-Datensätze linear (= affin) und nicht-linear (= nicht-affin) auf die jeweilige GS- / WS - a-priori-Karte der MNI-152 Matrize normalisiert und damit in den gleichen, stereotaktischen MNI-Raum überführt wurden. Während einer linearen Normalisierung werden globale Unterschiede zwischen den Gehirnen durch Skalierung, Verschiebung, Rotation und Scherung in allen drei Ebenen (koronar, axial, sagittal) minimiert. Es erfolgt also eine Transformation mit insgesamt 12 Parametern (4 verschiedene

Korrekturmechanismen x 3 Ebenen). Im Rahmen einer nicht-linearen Normalisierung werden regionale Unterschiede durch lokale Zerrung (= Deformation) der Datensätze angepasst (Gaser, 2005). Für die Normalisierung wurde ein Cutoff von 25 mm, eine mittlere Regularisierung (1), 16 nicht-lineare Wiederholungen und $7 \times 8 \times 7$ nicht-lineare Basisfunktionen verwendet (siehe auch Abbildung 1).

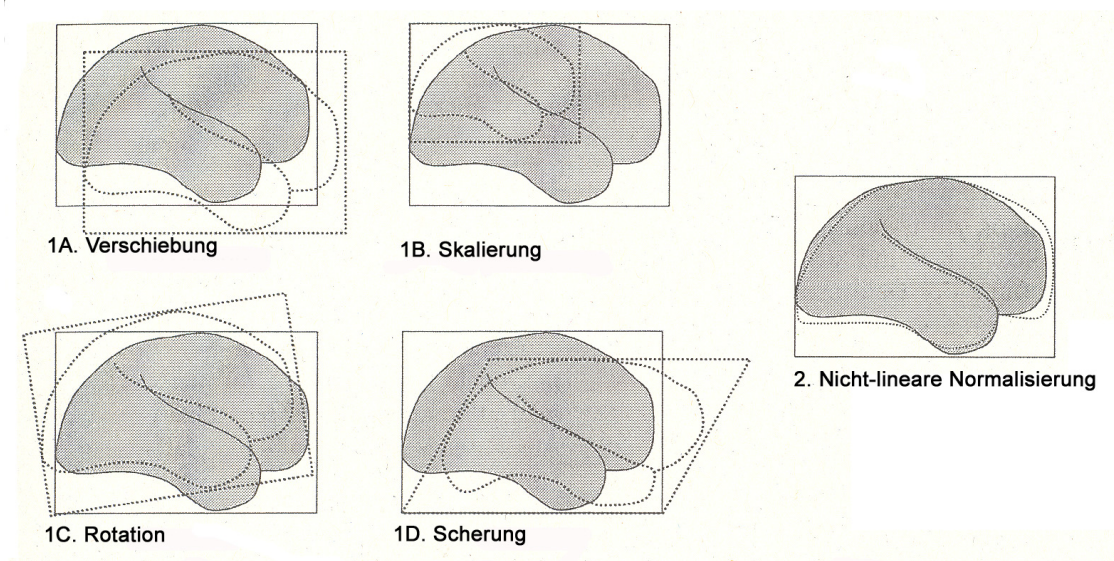


Abb. 1 Normalisierungsarten

1A - 1D: Die vier Möglichkeiten einer linearen (affinen) Normalisierung; 2: Beispiel für eine nicht-lineare Normalisierung (in Anlehnung an Gaser, 2005)

Im nun folgenden Schritt wurden die oben für GS und WS gewonnenen, optimierten Normalisierungsparameter separat auf die nativen, lediglich neu ausgerichteten Datensätze angewendet und die resultierenden Bilder mit einer Voxelgröße von 1 mm^3 neu ausgeschrieben. Dazu wurde die die MNI-152 Matrize umgebende Bounding Box um 8 mm in jede Richtung erweitert, um auch das Cerebellum vollständig erfassen zu können. Die nun optimiert normalisiert vorliegenden Datensätze wurden anschließend analog zu dem oben beschriebenen Prinzip erneut segmentiert, allerdings mit einer starken Abweichungskorrektur (0,1). Die aus der GS-Analyse resultierenden WS- und Liquorpartitionen bzw. die aus der WS-Analyse stammenden GS- und Liquorpartitionen wurden verworfen.

Durch die Normalisierung wurden die Volumina der einzelnen Gehirnstrukturen in den verschiedenen Datensätzen verändert. Ziel der nun folgenden sog. Modulierung war es daher, die stattgehabten Volumenveränderungen in Grauwertintensitäten der einzelnen Voxel zu übersetzen. Dazu wurde die Intensität jedes Voxels mit der Jacobi-Determinante der optimierten Normalisierung multipliziert. Die Jacobi-Determinante entspricht einer Quantifizierung der während der Normalisierung erfolgten Deformationen (Gaser, 2005). Als Resultat der Multiplikation wurden Voxelintensitäten von Gehirnstrukturen, die während der Normalisierung expandierten, reduziert, während Voxelintensitäten von Strukturen, die kontrahierten, erhöht wurden. Dieser Schritt ermöglichte erst die spätere statistische Analyse von Volumendifferenzen auf einer Voxel-für-Voxel - Basis (Good *et al.*, 2001).

Abschließend wurden die optimiert normalisierten, segmentierten und modulierten Bilder mit einem 12 mm - FWHM (full width at half maximum) Gauß'schen Kernel geglättet. Die Größe der Kernel entsprach der Ausdehnung der erwarteten regionalen Volumenunterschiede. Eine Glättung stellt sicher, dass jedes Voxel die durchschnittliche Intensität der benachbarten Voxel enthält. Dadurch können Ungenauigkeiten der räumlichen Normalisierung ausgeglichen werden. Als Konsequenz sind die Daten nach der ‚Central Limit‘ - Theorie besser normal verteilt, eine Voraussetzung für eine valide, parametrische statistische Analyse (Worsley *et al.*, 1996). Auf Basis der optimiert normalisierten, segmentierten und modulierten Bilder wurden zudem die absoluten GS- und WS-Volumina jedes Studienteilnehmers berechnet. Dazu wurde ein Matlab-Script verwendet, das das Integral der Intensitäten aller Voxel jedes Datensatzes bildet.

Manche Autoren verwenden im Rahmen der optimierten VBM alternativ zur MNI-152 - Matrize eine andere Matrize, die einem geglätteten, segmentierten Durchschnittsbild aller Datensätze der jeweiligen Studienteilnehmer (Patienten und Kontrollen) entspricht (z. B. Mühlau *et al.*, 2007; Reetz *et al.*, 2008; Rosen *et al.*, 2005; Teipel *et al.*, 2004). Diese kommt während der Berechnung der optimierten Normalisierungsparameter als Matrize und bei den nachfolgenden Segmentierungsschritten als a-priori-Wahrscheinlichkeitskarte zur Anwendung. Das Ziel besteht darin, Normalisierungs- und Segmentierungsfehler zu vermeiden, die sich bei bestimmten Krankheitsbildern (z. B. Demenz, Temporallappenepilepsie) durch zu große Differenzen zwischen der Neuroanatomie der Studienteilnehmer und der Neuroanatomie der MNI-152 - Matrize ergeben könnten. Jedoch konnte gezeigt werden, dass bei erwachsenen Studiengruppen ohne gravierende neuroanatomische Pathologien eine aus den Studienteilnehmern zusammengesetzte Matrize in

der Praxis keine Auswirkung auf die SPMs hat (Keller *et al.*, 2004; Salmond *et al.*, 2002). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit die MNI-152 - Matrize verwendet.

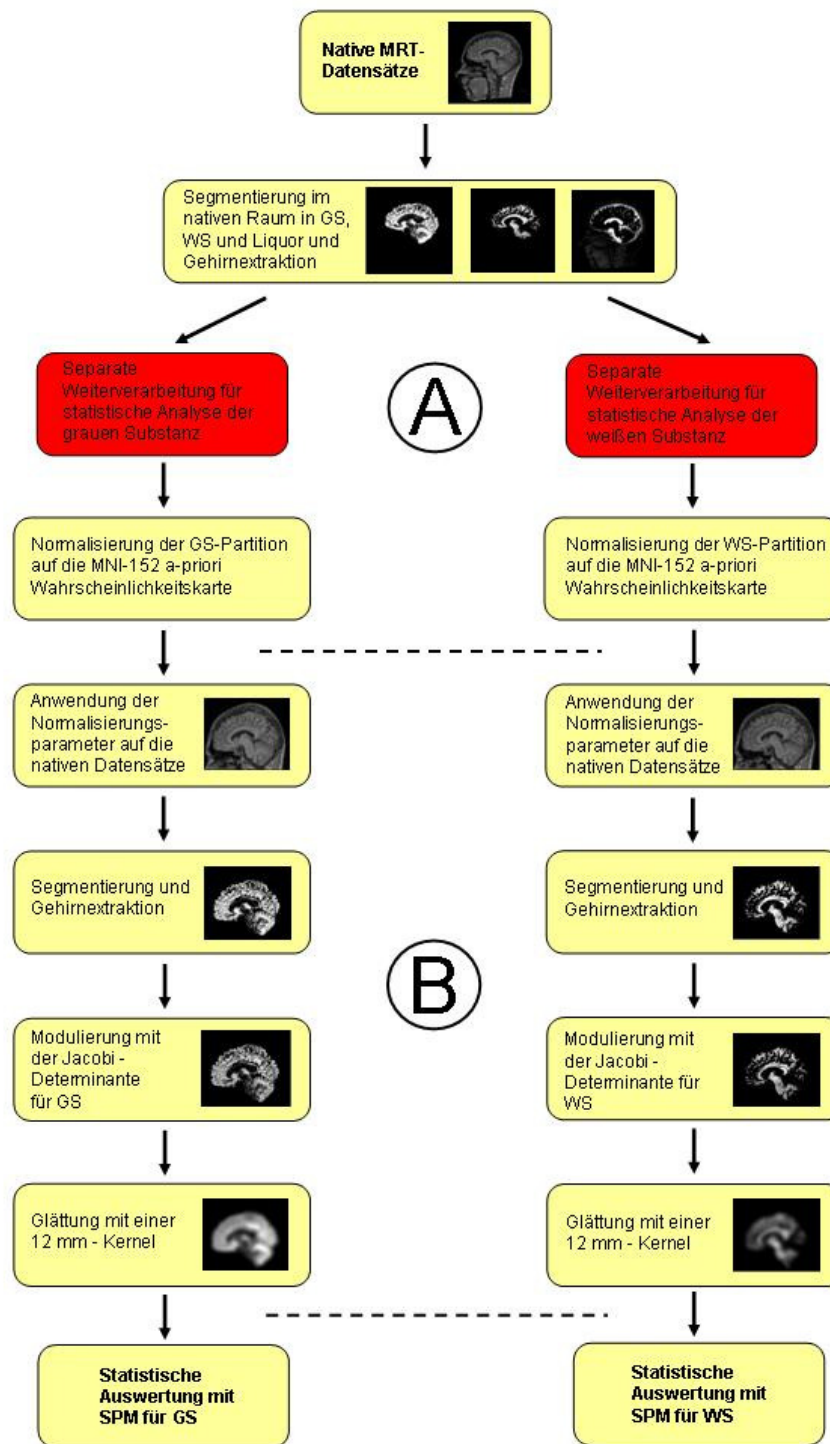


Abb. 2 Ablauf der optimierten VBM

A: Abfolge zur Berechnung der optimierten Normalisierungsparameter; B: Erstellung der modulierten, segmentierten und optimiert normalisierten Bilder

Abkürzungen: GS, graue Substanz; VBM, voxel-basierte Morphometrie; WS, weiße Substanz

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Demographische und psychometrische Variablen

Zur Beurteilung der demographischen und psychometrischen Daten wurden mit SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) Student t-Tests für parametrische und Chi-Quadrat-Tests für kategorisch verteilte Variablen durchgeführt.

2.3.2 Volumina

Die statistische Auswertung erfolgte auf einer Voxel-für-Voxel - Basis innerhalb des in SPM2 implementierten Allgemeinen Linearen Modells (Friston *et al.*, 1995). Das Allgemeine Lineare Modell bietet einen flexiblen Rahmen, der eine Vielzahl statistischer Tests ermöglicht. Dabei handelt es sich in der Regel um Gruppenvergleiche (t- oder F-Tests) und Korrelationsanalysen. Voraussetzung für eine valide Analyse sind normal verteilte Ausgangsdaten. Für die GS-Analyse wurde ein absoluter Schwellenwert für die Voxelintensität von 0,25 festgelegt. Für die WS-Analyse betrug dieser 0,10. Damit sollten Voxel mit Partialvolumeneffekten im Bereich der Übergänge zwischen GS, WS und Liquorraum ausgeschlossen werden. Das Ziel der Tests bestand darin, lokale Volumendifferenzen jenseits globaler Unterschiede zu identifizieren. Daher wurde in allen Analysen das absolute GS- bzw. WS-Volumen des entsprechenden Datensatzes als nicht-zentrierte Störvariable verwendet.

Folgende Analysen wurden jeweils getrennt für GS und WS durchgeführt: In einer Kovarianz - Analyse (ANCOVA) wurden lokale Volumendifferenzen zwischen allen Patienten und Kontrollen getestet. Dabei wurde der t-Kontrast [1 -1] für ein größeres Volumen und [-1 1] für ein kleineres Volumen der Patienten verwendet. Eine lineare Regressionsanalyse mit den Daten der WURS bzw. ADHD-CL als zu untersuchende Variablen sollte Korrelationen zwischen lokalen GS- / WS-Volumina und psychometrischen Daten ermitteln. Der t-Kontrast [1 0] bzw. [0 1] kam für eine positive bzw. negative Korrelation zur Anwendung.

Die Ergebnisse der einzelnen Tests mit SPM werden anhand t-statistischer parametrischer Karten dargestellt. In einer explorativen Gesamthirnanalyse wurde als Schwellenwert für signifikante Ergebnisse $P < 0,05$ festgelegt. Die Ergebnisse wurden auf dem Voxel-Level mit der ‚false discovery rate‘ (FDR, Genovese *et al.*, 2002) über das Gesamthirn für multiple Vergleiche korrigiert. Diese Korrektur stellt sicher, dass durchschnittlich nicht mehr als 5 % der signifikanten Voxel falsch positiv sind. Jedoch repräsentiert die FDR - Korrektur über das Gesamthirn in Arealen, bei denen a-priori - Hypothesen basierend auf anderen Studien

vorliegen, einen höchst konservativen Ansatz (Draganski *et al.*, 2006). Daher wurden die expliziten Hypothesen bezüglich des Striatums, des präfrontalen, des rechten posterioren parietalen und des visuellen Kortex (Corbetta und Shulman, 2002; Desimone und Duncan, 1995; Seidman *et al.*, 2005) anschließend mit einer ROI-basierten ‚small volume correction‘ (SVC) getestet. Durch eine SVC wird der Testumfang auf die Region des hypothesierten Effekts begrenzt. Für die SVC wurden separate Masken für die o.a. Areale mit dem in SPM2 implementierten ‚Wake Forest University (WFU) - PickAtlas‘ (Maldjian *et al.*, 2003) definiert. Als Schwellenwert für signifikante Ergebnisse wurde $P < 0,05$, korrigiert für multiple Vergleiche im jeweiligen hypothesierten Areal, festgelegt.

In allen Analysen wurde ein Schwellenwert von mindestens 50 Voxeln für die Größe eines signifikanten Clusters festgelegt. Der Schwellenwert soll kleine, möglicherweise zufällig signifikante Cluster unterdrücken. Signifikante Cluster wurden auf ein optimiert normalisiertes, repräsentatives Gehirn übertragen und visuell neuroanatomisch zugeordnet. Die ‚SPM Anatomy Toolbox‘ (Eickhoff *et al.*, 2005) wurde verwendet, um die visuelle Zuordnung zu stützen und zu quantifizieren.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demographische und psychometrische Variablen

In die Studie konnten 62 Teilnehmer eingeschlossen werden, darunter 31 Patienten (Alter $31,2 \pm 9,7$ Jahre) und 31 gematchte, gesunde Kontrollpersonen (Alter $31,5 \pm 8,6$ Jahre). Alle Patienten erfüllten die DSM-IV - Kriterien für eine ADHS. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Alter, Geschlecht und Schulbildung. Signifikante Unterschiede bestanden hingegen für die Punktzahl auf der WURS und ADHS-CL. Siehe auch Tabelle 1 für eine Übersicht.

Tabelle 1 Demographische und psychometrische Daten der Studienteilnehmer

	Patienten, n=31 Durchschnitt (SD) [Spanne]	Kontrollen, n=31 Durchschnitt (SD) [Spanne]	Ergebnis	
			Test Statistik (df)	P-Wert
Alter (Jahre) ^a	31,2 (9,7) [18 - 55]	31,5 (8,6) [19 - 52]	t(60) = 0,145	0,89
Anzahl männlich ^a ; in %	20; 65 %	20; 65 %	X ² (1) = 0,0	1,00
Schulbildung (Jahre) ^b	12,10 (1,4) [9 - 13]	12,48 (1,1) [10 - 13]	t(60) = 1,24	0,22
WURS-25	61,0 (9,9) [36 - 82]	12,6 (9,5) [2 - 34]	t(60) = -19,567	<0,000
ADHS-Checkliste	23,9 (7,8) [13 - 35]	2,7 (2,4) [0 - 10]	t(60) = -14,421	<0,000

Abkürzungen: ADHS, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; SD, Standardabweichung; WURS-25, Wender Utah Rating Scale (25 Items)

^a Patienten und Kontrollen waren eins-zu-eins gematcht

^b Patienten und Kontrollen waren als Gruppe insgesamt gematcht

3.2 Voxel-basierte Morphometrie

Eine Zusammenfassung der VBM - Ergebnisse findet sich in Tabelle 2. In der explorativen Gesamthirnanalyse wiesen die ADHS-Patienten zwei große, signifikante Areale im rechten und linken Okzipitallappen auf, in denen ihr GS-Volumen im Vergleich zu den Kontrollpersonen reduziert war. Beide Cluster waren in den Brodmann-Arealen (BA) 17 und 18 lokalisiert. Diese entsprechen den visuellen Arealen V1 und V2 (siehe auch Abbildung 3 für eine Projektion der Ergebnisse auf das ‚Glasgehirn‘ und Abbildung 4 für eine anatomische

Projektion auf ein repräsentatives Gehirn). Zudem waren höhere visuelle Areale geringfügig beteiligt. Es wurde bei den Patienten keine GS-Volumenzunahme gefunden. Die SVC bestätigte die o.a. Ergebnisse. Des Weiteren zeigte die SVC im bilateralen bzw. rechten Okzipitallappen eine signifikante negative Korrelation des GS-Volumens mit den Daten der WURS bzw. der ADHD-CL. D.h., je schwerwiegender die ADHS - Symptomatik, desto geringer war das GS-Volumen in den bilateralen BA 17 und 18. Das fronto-striatale Schleifensystem, der rechte posteriore Parietallappen sowie die WS wiesen in allen Analysen ein normales Volumen auf.

Tabelle 2 VBM - Ergebnisse für das Volumen der grauen Substanz

Volumen-differenz (GS)	Makro-anatomische Region	Zyto-architektonische Lokalisierung; in % des Clusters	MNI Koordinaten (mm) ^a			t-Wert	P-Wert (korrigiert) ^b	Cluster Größe (Voxel) ^c
			x	y	z			
Patienten < Kontrollen	Okzipital-lappen (rechts)	BA 17; 43,4 %	10	-91	27	4,39	0,044 ^e	5506
		BA 18; 47,2 %						
Patienten < Kontrollen	Okzipital-lappen (links)	BA 17; 6,1 %	-15	-94	17	4,23	0,044 ^e	2883
		BA 18; 43,0 %						
Negative Korrelation von GS-Volumen mit WURS-Score	Okzipital-lappen (rechts)	BA 17; 41,6 %	10	-92	26	4,60	0,009 ^f	14542
		BA 18; 39,8 %						
Negative Korrelation von GS-Volumen mit WURS-Score	Okzipital-lappen (links)	BA 17; 39,0 %	-16	-97	17	4,23	0,019 ^f	10128
		BA 18; 34,6 %						
Negative Korrelation von GS-Volumen mit ADHD-CL Score	Okzipital-lappen (rechts) ^d	BA 17; 41,2 %	14	-81	-3	3,89	0,032 ^f	7067
		BA 18; 55,5 %						

Abkürzungen: BA, Brodmann-Areal; FDR, false discovery rate; GS, graue Substanz; MNI, Montreal Neurological Institute; VBM, voxel-basierte Morphometrie; WURS, Wender Utah Rating Scale

^a Die MNI-Koordinaten repräsentieren jeweils den höchsten t-Wert für jedes Cluster. Die Voxelgröße betrug 1 mm³.

^b Ergebnisse mit $P < 0.05$ wurden als signifikant betrachtet. Alle P-Werte wurden mit FDR für multiple Vergleiche korrigiert.

^c Der Schwellenwert für die Clustergröße betrug 50 Voxel.

^d Der linke Okzipitallappen erreichte einen Trendlevel ($P < 0,059$).

^e Korrigiert mit FDR für multiple Vergleiche über das Gesamthirn. Die Ergebnisse blieben nach der SVC mit $P < 0,010$ (links) bzw. $P < 0,006$ (rechts) signifikant.

^f Mit SVC, korrigiert mit FDR für multiple Vergleiche im jeweiligen Areal.

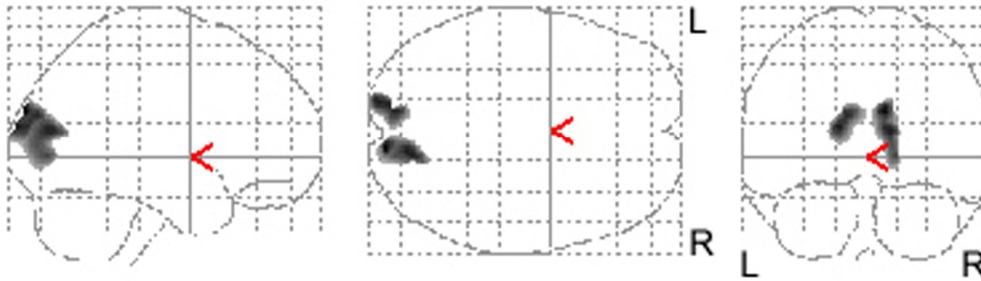


Abb. 3 „Glasgehirn“-Projektion des verringerten GS-Volumens der ADHS-Gruppe

Das „Glasgehirn“ ist eine graphische Darstellung der Ergebnisse des explorativen SPM-Gruppenvergleichs für das GS-Volumen. Signifikanzniveau: $P < 0.05$ (mit FDR korrigiert für multiple Vergleiche über das Gesamthirn)

Abkürzungen: ADHS, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; GS, graue Substanz; FDR, false discovery rate; SPM, statistical parametric mapping

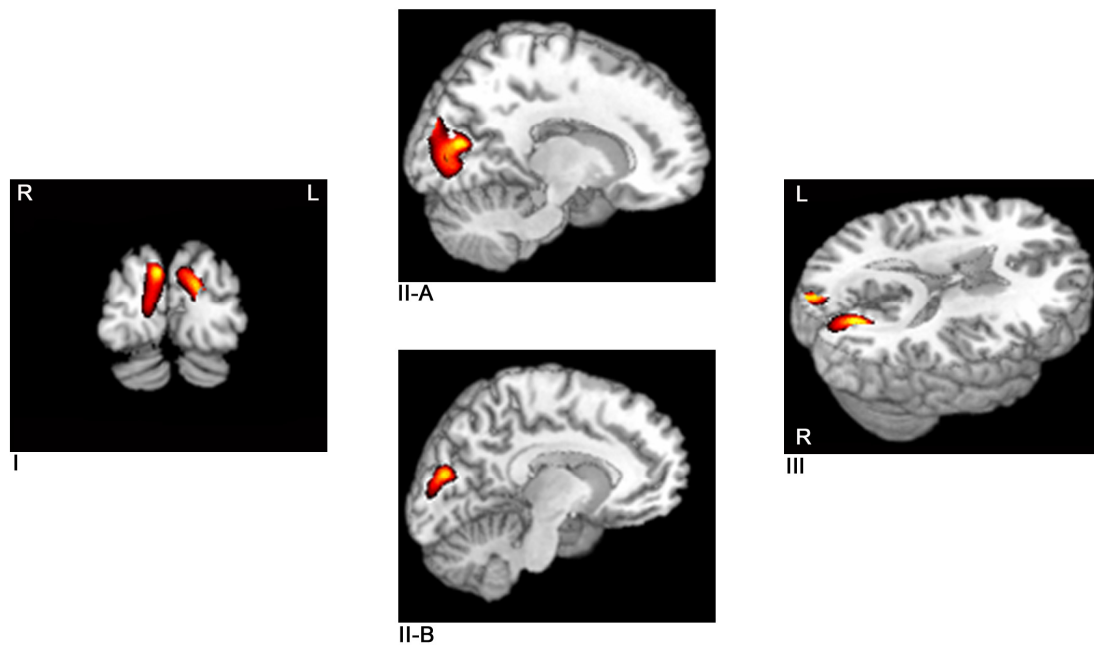


Abb. 4 *Verringertes GS-Volumen der ADHS-Gruppe*

Overlay der Ergebnisse des Gruppenvergleichs für GS-Volumen auf ein optimiert normalisiertes, repräsentatives Gehirn. Zu erkennen ist die Volumenreduktion innerhalb der bilateralen BA 17 und 18. Signifikanzniveau: $P < 0.05$ (mit FDR korrigiert für multiple Vergleiche über das Gesamthirn).

I: koronare Ansicht; II-A: sagittale Ansicht (rechte Gehirnhälfte); II-B: sagittale Ansicht (linke Gehirnhälfte); III: axiale Ansicht

Abkürzungen: ADHS, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; BA, Brodmann Areal; FDR, false discovery rate; GS, graue Substanz

4 DISKUSSION

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die bisher größte strukturelle Bildgebungsstudie von Erwachsenen mit einer ADHS. Die VBM wurde zum ersten Mal in einer Stichprobe erwachsener Patienten mit der Erkrankung angewendet. Bei den Patienten konnte eine signifikante Reduktion des GS-Volumens des bilateralen Okzipitallappen gezeigt werden. Der Befund korrespondiert anatomisch mit den visuellen Arealen V1 und V2 (BA 17 und 18), die Bestandteil des frühen visuellen Kortex sind. Ein signifikant vermindertes Volumen einer visuellen kortikalen Region von Erwachsenen mit einer ADHS wurde bisher noch nicht berichtet. Der Befund war negativ mit psychometrischen Messgrößen des klinischen Schweregrades der Erkrankung korreliert. Dies könnte auf eine Verbindung mit der primären Neurobiologie der ADHS hindeuten. Gleichzeitig spricht die Korrelation dafür, dass der Befund nicht durch krankheitsfremde Einflüsse wie Komorbiditäten zu erklären ist. Hingegen waren die Volumina des fronto-striatalen Schleifensystems und des rechten posterioren Parietallappens normal.

4.1 Methoden

4.1.1 Patienten und Kontrollen

Die Diagnose einer ADHS wurde von erfahrenen Fachärzten für Psychiatrie auf Basis der gültigen DSM-IV-Kriterien, unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien (Ebert *et al.*, 2003) und unter Verwendung validierter und international akzeptierter psychometrischer Messinstrumente gestellt. Es wurden relativ strenge Ausschlusskriterien angewandt (siehe Kapitel 2.1.1). Dazu gehörten neben Achse-II-Störungen auch die Lebenszeitdiagnose einer Substanzabhängigkeit, eine aktuelle Episode einer Major-Depression und Teilleistungsstörungen. Allerdings wurden keine Daten zur Prävalenz anderer co-morbider Achse-I-Störungen, wie z. B. Angststörungen, erhoben. Aufgrund der relativ rigiden Ausschlusskriterien repräsentiert die Stichprobe den auf psychosozialer Ebene weniger stark betroffenen Teil der ADHS - Population mit einem vergleichsweise geringen Schweregrad der Erkrankung (siehe Tabelle 1). Es kann auf Basis der vorliegenden Daten somit nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass bei einem stärker betroffenen Patientengut weitere Hirnregionen verändert sind.

Es ist ausgesprochen schwierig, erwachsene Patienten mit einer ADHS zu rekrutieren, die noch nie regelmäßig Medikamente eingenommen haben. Um einen möglichen Einfluss von Medikamenten auf die Ergebnisse zu minimieren, wurden nur Patienten eingeschlossen, die

innerhalb der letzten sechs Monate vor dem MRT-Scan frei von einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme waren. Nur ein Patient war vor diesem Zeitraum mit Methylphenidat behandelt worden. Zudem konnte eine umfassende Bildgebungsstudie schlüssig aufzeigen, dass Stimulanzen bei der ADHS keinen Einfluss auf Gruppenunterschiede in der Gehirnmorphologie haben (Castellanos *et al.*, 2002). Allerdings wurde keine Lebenszeitanamnese für andere psychotrope Medikamente erhoben. Der Intelligenzquotient (IQ) wurde nicht systematisch erfasst. Jedoch wurden die Jahre der Schulbildung als Surrogatparameter verwendet.

Diese Faktoren können die Verallgemeinbarkeit der Ergebnisse begrenzen, bis diese bei verschiedenen Stichproben repliziert worden sind. Die Korrelation des okzipitalen Befundes mit Daten zum klinischen Schweregrad der Symptomatik lässt es jedoch sehr unwahrscheinlich erscheinen, dass die Ergebnisse durch potentielle Störfaktoren (Co-Morbidität, Medikamente, IQ) erklärbar sind.

Die Patienten- und Kontrollgruppe waren auf Basis von Alter, Geschlecht und Jahren ihrer Schulbildung präzise gematcht. 62 Teilnehmer, darunter 31 Patienten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Damit handelt es sich um die bisher größte Bildgebungsstudie von Erwachsenen mit einer ADHS. Die volumetrischen Unterschiede, die mit der Diagnose einhergehen, sind allerdings relativ fein. Zumindest bei Kindern und Jugendlichen mit der Erkrankung lieferten daher strukturelle Bildgebungsstudien, die sehr große Stichproben untersuchten ($n > 50$ Patienten), bisher die konsistentesten Ergebnisse. Aufgrund der Fallzahl und der Homogenität der Stichprobe konnte in der vorliegenden Arbeit keine Unterteilung der Patienten basierend auf ihrem respektiven Subtyp erfolgen. Zukünftige Arbeiten mit größeren Fallzahlen sollten den Aspekt einer Segmentierung der Stichprobe in klinische Subtypen, noch eindeutig zu definierende Endophenotypen oder basierend auf Co-Morbiditäten im Studiendesign berücksichtigen.

4.1.2 Bildgebung

In der vorliegenden Arbeit wurde zum Nachweis lokaler zerebraler Volumendifferenzen die VBM verwendet. Diese zeichnet sich durch eine weitgehende Untersucherunabhängigkeit, eine hochgradige Automatisierung und damit hohe Objektivität aus. Es können auch solche Volumenänderungen erkannt werden, die sich bei Verwendung ROI-basierter quantitativ-volumetrischer Verfahren mit den Grenzen der ROIs überschneiden bzw. in Abhängigkeit von der ROI-Größe gar nicht erfasst würden.

Im Rahmen der Normalisierung können bei der Standard-VBM (Ashburner und Friston, 2000) Abnormalitäten in anderen Gewebeklassen zu einer gruppenspezifisch fehlerhaften Normalisierung der GS bzw. WS führen (Bookstein, 2001). Durch Anwendung des optimierten VBM-Protokolls (Good *et al.*, 2001), bei dem die Normalisierungsparameter getrennt für Gewebeklassen gewonnen werden, konnte in der vorliegenden Arbeit diese potentielle Fehlerquelle minimiert werden (Mechelli *et al.*, 2005). Ein inhärentes Problem der VBM liegt jedoch in der Notwendigkeit der Normalisierung an sich. Da auch gesunde Menschen unterschiedliche gyrale Varianten aufweisen können, die zwischen verschiedenen Subjekten wenig korrespondieren, erscheint eine vollkommen exakte nicht-lineare Normalisierung mit den bisher bekannten Verfahren nicht möglich (Bookstein, 2001; Ridgway *et al.*, 2008). Dies kann sich negativ auf die Sensitivität der SPMs auswirken. Da die Inter-Subjekt-Unterschiede in den einzelnen Hirnregionen verschieden stark ausgeprägt sind, kann die Sensitivität zudem auch regional variieren (Crum *et al.*, 2003). Die Problematik kann durch die Glättung nur zum Teil gelöst werden (Ridgway *et al.*, 2008). Trotzdem hat sich die VBM auch im direkten Vergleich mit neueren ROI-basierten quantitativen Verfahren als valide erwiesen (Douaud *et al.*, 2006; Keller *et al.*, 2004; Woermann *et al.*, 1999). Mögliche gyrale Varianten können des Weiteren auch die anatomische Zuordnung der Ergebnisse erschweren (Ridgway *et al.*, 2008). In der vorliegenden Studie können Lokalisierungsfehler jedoch weitestgehend ausgeschlossen werden, da die manuelle visuelle Zuordnung durch ein auf cytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten basierendes, automatisiertes Verfahren sublementiert wurde (Eickhoff *et al.*, 2005). Zudem lagen die Cluster zum Großteil deutlich und zentral im posterior-medialen Okzipitallappen (V1 und V2), einer relativ umfangreichen Struktur.

Der in SPM2 verwendete Segmentierungsalgorithmus bezieht in Fällen, bei denen die Voxelintensität eine Zuordnung zu verschiedenen Substanzklassen zulassen würde (z. B. durch Partialvolumeneffekte in Voxeln am Übergang zwischen verschiedenen Substanzklassen oder im Bereich der Schädeldecke), a-priori - Wissen über die wahrscheinliche Verteilung verschiedener Gewebeklassen mit ein (Gaser, 2005). Es kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass das a-priori - Wissen bei starken gruppenspezifischen neuroanatomischen Abweichungen systematische Segmentierungsfehler nach sich ziehen kann. Bei der ADHS sind die neuroanatomischen Abweichungen im Vergleich zu Gesunden allerdings eher fein ausgeprägt (Castellanos *et al.*, 2002). In Rahmen zukünftiger SPM - Versionen sollte die Verwendung von a-priori Karten optimiert werden.

4.2 Befunde

4.2.1 Visueller Kortex

4.2.1.1 Einordnung des Befunds

Um beurteilen zu können, inwieweit der Befund des bilateral reduzierten okzipitalen Volumens bei Erwachsenen mit einer ADHS von der bereits existierenden strukturellen ADHS-Bildgebungsliteratur unterstützt wird, wurde eine qualitative Literaturreview durchgeführt (siehe Tabelle 3). Diese ergab, dass der Befund grundsätzlich im Einklang mit Vorarbeiten zum Erwachsenen-ADHS steht: Eine kürzlich veröffentlichte Studie (Seidman *et al.*, 2006) konnte ein auf Trendebene um 7,6 % verringertes bilaterales okzipitalen Volumen zeigen. Die Reduktion hätte möglicherweise Signifikanzniveau erreicht, wenn die anatomischen Grenzen, die zur Definition der okzipitalen Parzellen verwendet wurden, präziser mit der Anatomie des Okzipitallappens übereingestimmt hätten. Zudem waren die Parzellen relativ groß, da sie außerhalb der von den Autoren a-priori hypothesierten ROIs gelegen waren. Biederman und Kollegen (2008) konnten eine absolute Volumenreduktion in einer zum Großteil überlappenden Patientenstichprobe bestätigen. Die Autoren führten keine statistischen Trends auf. Eine weitere Arbeit (Makris *et al.*, 2007), die die gleiche Stichprobe und Parzellierungstechnik wie Seidman *et al.* (2006) verwendete, kam zu dem Ergebnis einer kortikal dünneren rechten BA 17. Es bleibt unklar, ob die linke BA 17 ebenfalls signifikant gewesen wäre, wenn der gleiche statistische Schwellenwert wie bei den a-priori hypothesierten ROIs verwendet worden wäre.

Der okzipitale Befund wird daneben durch die Mehrzahl der strukturellen Bildgebungsstudien von Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS unterstützt. Die Studien deuten darauf hin, dass der Befund wahrscheinlich bei einem erheblichen Teil, aber nicht bei allen Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose vorhanden ist. Junge Patienten mit okzipitalen Volumenreduktionen könnten daher einem vergrößerten Risiko für ein Persistieren der Erkrankung bis in das Erwachsenenalter ausgesetzt sein. Von den elf strukturellen Bildgebungsstudien, die die Okzipitallappen von Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS mit denen gesunder, nicht verwandter Kontrollen verglichen, berichteten sieben von okzipitalen Volumenreduktionen von bis zu 13 % (Brieber *et al.*, 2007; Castellanos *et al.*, 2002; Durston *et al.*, 2004; Filipek *et al.*, 1997; McAlonan *et al.*, 2007; Wolosin *et al.*, im Druck) bzw. von einer verringerten kortikalen Dicke (Shaw *et al.*, 2006). Die Nicht-Signifikanz einer absoluten okzipitalen Volumenminderung in einer weiteren Arbeit (Mostofsky *et al.*, 2002) könnte die geringe Größe der Stichprobe (n = 12 Patienten) und den

relativ groben Parzellierungsalgorithmus widerspiegeln (Wolosin *et al.*, im Druck). Zwei Studien mit Negativresultaten und einer moderaten Stichprobengröße ($n = 25$ bzw. $n = 18$ Patienten) führen keine statistischen Trends auf (Carmona *et al.*, 2005; Overmeyer *et al.*, 2001). Es ist unklar, wie das nicht replizierte Ergebnis einer vergrößerten okzipitalen GS (Sowell *et al.*, 2003) in das Gesamtbild einzuordnen ist.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS gibt es zudem Hinweise auf eine Beeinträchtigung der strukturellen Konnektivität der Okzipitalregion mit anderen Gebieten: Zum einen wurde mehrfach repliziert von einem dünneren Splenium des Corpus callosum berichtet (Hynd *et al.*, 1991; Lyoo *et al.*, 1996; Semrud-Clikeman *et al.*, 1994). Zum anderen sind einer Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) - Studie zufolge okzipitale WS - Verbindungen dysmorph (Ashtari *et al.*, 2005).

Tabelle 3 Strukturelle Bildgebungsstudien: Ergebnisse im Okzipitallappen^a

Studie & Jahr ^b	ADHS ^c			Kontrollen			Matching von Patienten und Kontrollen ^d	Methode & gemessenes Gewebe	Ergebnisse im Okzipitallappen			Kommentare
	n	Alter	% männlich	n	Alter	% männlich			Hemisphäre & Gewebe	Richtung	P Wert	
Biederman <i>et al.</i> , 2008	26	36,9	50	23	34,0	57	1 - 3	Volumetrie ^e des Gewebes insgesamt			ns	
Brieber <i>et al.</i> , 2007	15	13,1	100	15	13,3	100	1 - 4	VBM des GS - Volumens	Linke GS	↓	0,001 ^m	
Carmona <i>et al.</i> , 2005	25	10,8	84	25	11,2	84	1 - 4	VBM des GS & WS Volumens			ns ^{i, 1}	
Castellanos <i>et al.</i> , 2002	152	10,0 ^e	59	139	10,5	60	1, 2, 7	Volumetrie ^f der GS & WS	Bilaterale GS	6,1 % ↓	0,001	Auch nach statistischer Korrektur für Vokabular noch signifikant. Die Ergebnisse überlebten eine Korrektur für intrakranielles Volumen nicht
									Bilaterale WS	6,0 % ↓	0,003	
Durstion <i>et al.</i> , 2004	30	12,1	100	30	10,7	100	1 - 5, 8, 9	Volumetrie ^g der GS & WS	Linke GS	7,4 % ↓	0,02 ^j	Die Ergebnisse überlebten eine Korrektur für intrakranielles Volumen nicht
									Rechte GS	4,3 % ↓	Trend ^j	
									Linke WS	3,6 % ↓	0,04 ^j	
Filipek <i>et al.</i> , 1997	15	12,4	100	15	14,4	100	1 - 4	Volumetrie ^h der GS, WS & des Gewebes insgesamt	Beide Lappen	6,3 % ↓	Trend	Die Cluster beinhalten retrocallosäre parietale Gebiete
									Bilaterale WS	↓	0,03	
Makris <i>et al.</i> , 2007	24	38,0	50	18	34,8	50	1 - 6, 13, 14	Kortikale Dicke ^{g, i}	Rechter Okzipitalpol	↓	0,00064	Die Ergebnisse überlebten eine Korrektur für gesamte durchschnittliche kortikale Dicke nicht.
McAlonan <i>et al.</i> , 2007	28	9,6	100	31	9,9	100	1, 2, 5, 6	VBM des GS - Volumens	Linke GS	↓	0,001	

Mostofsky <i>et al.</i> , 2002	12	10,1	100	12	10,2	100	1, 2	Volumetrie ^f des Gewebes insgesamt			ns	
Overmeyer <i>et al.</i> , 2001	18	10,4	83	16	10,3	94	1, 9 - 11	VBM des GS- & WS - Volumens			ns	
Seidman <i>et al.</i> , 2006	24	38,0	50	18	34,8	50	1 - 6, 13, 14	Volumetrie ^e des Gewebes insgesamt	Linker Lappen	7,9 % ↓	Trend ^{j, k, m}	
Shaw <i>et al.</i> , 2006	163	10,1 ^f	42	166	10,4	42	1, 2	Kortikale Dicke ⁱ	Rechter Gyrus sup.	4,5 % ↓	0,02	Die Ergebnisse überlebten eine Korrektur für IQ und gesamte durchschnittliche kortikale Dicke nicht.
									Linker Gyrus med.	1,8 % ↓	0,03	
									Rechter Gyrus med.	2,7 % ↓	0,008	
									Linker Gyrus inf.	1,8 % ↓	Trend	
									Linker Okzipitalpol	2,2 % ↓	Trend	
Sowell <i>et al.</i> , 2003	27	12,3	59	46	12,1	63	1, 2, 4	Dichte der GS / kortikale Dicke ^{g, i}	Linke GS - Dichte	Neg. Kor- relation mit Un- aufmerk- samkeit	0,003	
									Rechte GS - Dichte	↑	0,037	
Wolosin <i>et al.</i> , im Druck	21	10,8	57	35	10,6	57	1, 2	Volumetrie ^f der GS / kortikale Oberfläche, Dicke und Faltung	Linke GS	13,0 % ↓	0,015	
									Linke Oberfläche	11,3 % ↓	Trend	

Abkürzungen: ↑, Zunahme; ↓, Abnahme; ADHS, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; BA, Brodmann-Areal; CBCL-AP, Child Behavior Checklist - attention problem scale; GS, graue Substanz; MRT, Magnetresonanztomographie; ns, nicht signifikant; s, signifikant; SES, sozioökonomischer Status; VBM, voxel-basierte Morphometrie; WS, weiße Substanz

^aDie Literatursuche wurde mit den Schlagworten ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder, attention deficit disorder, hyperkinetic disorder, imaging, volumetry, morphometry, und MRI in PubMed und Google Scholar durchgeführt. Auch wurde das Literaturverzeichnis relevanter Artikel mit einbezogen. Das Publikationsjahr wurde in der Suche nicht begrenzt. Die Studien mussten die Okzipitallappen (BA 17, 18 & 19) in ihre Untersuchungen mit einbeziehen und MRT-basierte volumetrische, Voxel-basierte morphometrische oder Oberflächen-basierte Verfahren verwenden. Die Kontrollgruppe durfte nicht mit den Patienten verwandt sein. Eine Studie (Shaw *et al.*, 2007) wurde ausgeschlossen, da keine Daten über die absolute kortikale Dicke angegeben wurden. Eine weitere Studie (Shaw *et al.*, im Druck) wurde ausgeschlossen, da keine Daten zu Gruppenunterschieden zwischen Patienten und Kontrollen publiziert wurden. Die Literatursuche wurde im November 2008 abgeschlossen.

^bAlle Studien betrachteten Kinder bzw. Jugendliche mit einer ADHS mit Ausnahme der Arbeiten von Biederman *et al.* (2008), Makris *et al.* (2007) und Seidman *et al.* (2006), die erwachsene Patienten sowie weitestgehend dieselbe Patientenstichprobe untersuchten.

^cDie Diagnose einer ADHS erfolgte basierend auf den DSM-IV-Kriterien mit Ausnahme der Studie von Filipek *et al.* (1997), die die DSM-III-R-Kriterien verwendete.

^dDemographische Variablen, die in den Studien entweder explizit als gematcht kenntlich gemacht wurden oder keinen signifikanten Unterschied zwischen der ADHS- und der Kontrollgruppe aufwiesen: 1, Alter; 2, Geschlecht; 3, Händigkeit; 4, IQ oder IQ-Schätzungen; 5, SES; 6, Bildungsniveau; 7, Geburtsgewicht; 8, Tanner-Stadium; 9, Größe; 10, Gewicht zur Zeit der Studie; 11, Kopfumfang; 12, Alter der Mutter; 13, Ethnizität; 14, Komorbiditäten

^eDas Durchschnittsalter bezieht sich auf das Alter beim initialen MRT-Scan (longitudinale Studie)

Methodische Spezifikationen: ^fAutomatisierte Sub-Einteilung der Lappen; ^gManuelle Sub-Einteilung der Lappen basierend auf kortikalen Charakteristika; ^hManuelle Sub-Einteilung der Lappen basierend auf Charakteristika des Corpus callosum; ⁱAutomatisierte Messung der kortikalen Dicke

Der statistische Vergleich wurde korrigiert für: ^j, Alter; ^k, Geschlecht; ^l, Gesamt - GS / WS - Volumen; ^m, Gesamthirnvolumen. In allen anderen Studien wurde keine statistische Korrektur basierend auf demographischen Variablen oder Volumina vorgenommen. Nur signifikante Ergebnisse und Trends sind aufgeführt.

4.2.1.2 Visuelle Aufmerksamkeit

Wie könnte ein strukturell veränderter früher visueller Kortex mit der Pathophysiologie der ADHS in Verbindung stehen?

In Kapitel 1.2.3 wurde ausgeführt, dass der visuelle Kortex einen integralen Bestandteil des Aufmerksamkeitsnetzwerks darstellt (Desimone und Duncan, 1995; Kastner und Ungerleider, 2000). ‚Subexekutive‘ ‚top-down‘ Aufmerksamkeitsmechanismen modulieren die Verarbeitung visueller Reize im gesamten visuellen Kortex (Lee *et al.*, 1999; Ress *et al.*, 2000) inklusive der Areale V1 und V2 (Pessoa *et al.*, 2003; Posner und Gilbert, 1999) in einem behavioral relevanten Umfang. Im Rahmen neuropsychologischer Studien konnte gezeigt werden, dass diese Aufmerksamkeitsmechanismen bei der ADHS dysfunktional sind (siehe Kapitel 1.2.1). Dies gilt insbesondere für räumlich-selektive Aufmerksamkeit (Epstein *et al.*, 1997; McDonald *et al.*, 1999; Müller *et al.*, 2007; Wood *et al.*, 1999), visuell-merkmalsbasiert-selektive (Tucha *et al.*, 2006), visuell geteilte (Müller *et al.*, 2007; Tucha *et al.*, 2006) und visuelle Daueraufmerksamkeit (Hervey *et al.*, 2004; Seidman, 2006). Einige Negativbefunde überwiegend bei Kindern könnten zudem darauf hinweisen, dass diese Mechanismen möglicherweise bei einem höheren Anteil von Erwachsenen als von Kindern mit einer ADHS beeinträchtigt sind (Huang-Pollock und Nigg, 2003).

Die neuropsychologischen Arbeiten der ADHS konnten das pathoanatomische Substrat der Aufmerksamkeitsdysfunktion nicht bestimmen. In der vorliegenden Studie wurden signifikant kleinere Areale V1 und V2 gefunden, deren Volumen mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung assoziiert war. Dies deutet auf den frühen visuellen Kortex als pathoanatomisches Substrat dysfunktionaler basaler visueller Aufmerksamkeitsmechanismen bei Erwachsenen mit einer ADHS hin. Diese Interpretation wird durch eine DTI - Studie unterstützt, die bei erwachsenen Patienten dysmorphe WS-Verbindungen des visuellen Kortex mit anderen Teilen des Aufmerksamkeitsnetzwerks demonstrieren konnte (Makris *et al.*, 2008; Makris *et al.*, 2005). Die Hypothese steht auch im Einklang mit neueren neuropsychologischen Erklärungsansätzen der ADHS, die die Bedeutung in der zerebralen Hierarchie eher früh angeordneter, ‚subexekutiver‘ Hirnleistungen betonen (Casey und Durston, 2006; Nigg und Casey, 2005; Sergeant, 2005).

Ergebnisse von Studien, die Kinder und Jugendliche mit einer ADHS untersuchten, sind zum Großteil ebenfalls konsistent mit der Hypothese: Eine volumetrische Arbeit berichtet von einer negativen Korrelation von Unaufmerksamkeitsvariablen mit linksokzipitaler GS (Sowell *et al.*, 2003). Auch mehrere EKP - Studien deuten darauf hin, dass frühen visuellen Arealen eine primäre Bedeutung für gestörte visuelle Aufmerksamkeit zukommt (Jonkman *et al.*,

2004; Perchet *et al.*, 2001; van der Stelt *et al.*, 2001). Zudem konnte eine kürzlich erschienene Meta-Analyse von fMRT - Studien schlüssig demonstrieren, dass der Okzipitallappen bei ADHS-Patienten kontinuierlich geringere Aktivierungen zeigt, außer bei der Inhibition, einer Schlüssel-Exekutivfunktion (Dickstein *et al.*, 2006). Dies steht im Einklang mit fMRT-Studien zu fundamentalen Aspekten objekt-basierter selektiver Aufmerksamkeit. Zwei dieser Arbeiten konnten eine im Gruppenvergleich bei den Patienten geringere okzipitale Aktivierung zeigen (Booth *et al.*, 2005; Tamm *et al.*, 2006). Eine weitere Studie stellte ausschließlich bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur Baseline eine vergrößerte okzipitale Aktivierung fest, nicht aber bei den Patienten (Rubia *et al.*, 2007). Diesen Befunden stehen allerdings Resultate zweier fMRT-Studien, die räumlich-selektive Aufmerksamkeit betrachteten, entgegen (Konrad *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2006). Dies könnte darauf hinweisen, dass bei der funktionellen Bildgebung okzipitale Aktivierungen stark vom verwendeten Aufmerksamkeitsparadigma abhängen.

Bisher gibt es keine funktionellen bildgebenden Quer- oder Längsschnittstudien von Erwachsenen mit einer ADHS, die Aufmerksamkeitsfunktionen untersuchen. Diese erscheinen jedoch indiziert, da sie zum einen zentrale Beiträge zur Klärung der Entwicklung der basalen Aufmerksamkeitsdysfunktion von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter liefern könnten. Zum anderen könnten die genauen Aufmerksamkeitsmechanismen, für die der frühe visuelle Kortex das pathoanatomische Substrat darstellt, noch präziser bestimmt werden.

4.2.1.3 Visuelles Arbeitsgedächtnis

Könnte noch eine andere Verbindung zwischen der Pathophysiologie der ADHS und dem frühen visuellen Kortex bestehen?

Es gibt starke Hinweise, dass sich die Netzwerke für Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis zu einem hohen Grad sowohl anatomisch als auch funktionell überschneiden (siehe Kapitel 1.3). Gut belegte Modelle postulieren, dass die Speicherung und aktive Unterhaltung von für das Arbeitsgedächtnis relevanten visuellen Repräsentationen modusnah im visuellen Kortex (Awh und Jonides, 2001; Cowan, 1999; Druzgal und D'Esposito, 2003; Postle, 2006; Ranganath *et al.*, 2004), inklusive seiner frühen Abschnitte (Pasternak und Greenlee, 2005; Super, 2003), erfolgt. Diese ‚subexekutive‘ Komponente des Arbeitsgedächtnisses wird demnach von denselben ‚top-down‘ - Aufmerksamkeitsmechanismen kontrolliert und rekrutiert, die auch die sensorische Reizverarbeitung modulieren (Awh und Jonides, 2001; Postle, 2006).

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene okzipitale Volumenminderung steht im Einklang mit einer fMRT-Studie zum visuellen Arbeitsgedächtnis von Erwachsenen mit einer ADHS

(Valera *et al.*, 2005). Diese konnte geringere Aktivierungen im linken Okzipitallappen der Patienten nachweisen, interessanterweise als einzigem kortikalen Areal. Der frühe visuelle Kortex von Erwachsenen mit der Erkrankung könnte daher das neuroanatomische Substrat des dysfunktionalen ‚subexekutiven‘ Moduls des visuellen Arbeitsgedächtnisses repräsentieren. Diese Hypothese wird durch Ergebnisse zweier weiterer fMRT - Studien, die das Arbeitsgedächtnis von Kindern mit einer ADHS untersuchten und geringere okzipitale Aktivierungen feststellten, untermauert (Silk *et al.*, 2005; Vance *et al.*, 2007).

Eine andere fMRT - Studie konnte allerdings im gesamten Hirn keine Gruppenunterschiede finden (Sheridan *et al.*, 2007). Dies könnte durch die geringe statistische Power der Studie, die eine eher kleine Stichprobe (n = 10 Patienten) umfasste, erklärbar sein. Alternativ könnte das Negativergebnis widerspiegeln, dass das Arbeitsgedächtnis bei einem Teil von Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS normal funktioniert (Martinussen *et al.*, 2005). Um die Pathologie des Arbeitsgedächtnisses im Verlauf der Entwicklung von ADHS-Patienten besser zu verstehen, erscheinen daher auch hier longitudinale funktionelle Bildgebungsuntersuchungen erforderlich. Diese könnten den frühen visuellen Kortex definitiv als Substrat eines dysfunktionalen Arbeitsgedächtnisses etablieren.

4.2.1.4 Visuelle Verarbeitung

Gibt es alternative Erklärungsansätze für einen strukturell veränderten Okzipitallappen?

Spekulativ könnte angenommen werden, dass bei der ADHS eine primäre Störung der visuellen Verarbeitung ganz unabhängig von dysfunktionalen visuellen Aufmerksamkeitsmechanismen vorliegt. Tatsächlich ist eine Beeinträchtigung der frühen visuellen ‚bottom-up‘ Prozessierung insbesondere von auf magnozellulärer Ebene transportierten Signalen beim Autismus und der Dyslexie beschrieben worden (Laycock *et al.*, 2007; Vidyasagar, 2004). Bei diesen Erkrankungen findet sich eine hohe Prävalenz einer komorbiden ADHS. Es gibt Hinweise darauf, dass bei diesen Krankheitsbildern die primär dysfunktionale visuelle Verarbeitung sekundär zu einer verspäteten Aktivierung bestimmter ‚top-down‘ Aufmerksamkeitsmechanismen führt. Diese Mechanismen entscheiden auf der Ebene des frühen visuellen Kortex mit darüber, welche dort verarbeiteten visuellen Informationen später überhaupt wahrgenommen werden. Die verspätete Aktivierung kann somit zu einer Störung der visuellen Wahrnehmung führen und schließlich Auswirkungen auf höhere kognitive Prozesse haben (Laycock *et al.*, 2007; Vidyasagar, 2004).

Zudem hat sich die visuelle Verarbeitung, so z. B. die Kontrastsensitivität, bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen, denen wie der ADHS u.a. veränderte dopaminerge

Mechanismen zugrunde liegen, ebenfalls als beeinträchtigt herausgestellt. Dies gilt insbesondere für den Morbus Parkinson (Bodis-Wollner, 2003; Tebartz van Elst *et al.*, 1997). Bei der ADHS gibt es allerdings lediglich einige Berichte über eine zu einem geringen Grad gestörte visuelle Verarbeitung von Farben (Banaschewski *et al.*, 2006; Jonkman *et al.*, 2004; van der Stelt *et al.*, 2001). Die Studienlage lässt daher bisher keine definitiven Schlüsse zu. Die bisherigen Arbeiten legen jedoch nahe, dass die primäre visuelle Verarbeitung bei der ADHS - sollte sie überhaupt beeinträchtigt sein - mit dysfunktionalen visuellen Aufmerksamkeitsmechanismen wahrscheinlich auf Ebene des frühen visuellen Kortex assoziiert ist (Jonkman *et al.*, 2004; van der Stelt *et al.*, 2001). Die mögliche Dysfunktion der Prozessierung könnte alternativ oder zusätzlich auf retinale Mechanismen zurückzuführen sein (Banaschewski *et al.*, 2006). Zukünftige Studien, z. B. zur Kontrastsensitivität, sollten hier zur Klärung beitragen.

4.2.2 Posteriorer Parietallappen

In der vorliegenden Arbeit konnte ein bei den Patienten normales Volumen des rechten posterioren Parietallappens gezeigt werden. Als Arbeitshypothese war für dieses Hirnareal jedoch eine Volumenminderung erwartet worden: Im visuellen Aufmerksamkeitsnetzwerk nimmt das Areal eine Schlüsselstellung ein (siehe Kapitel 1.2.2; Corbetta und Shulman, 2002; Posner und Petersen, 1990). Auf eine grundsätzliche Beteiligung bei der ADHS lassen volumetrische Arbeiten bei Kindern mit der Erkrankung schließen, die von parietalen Volumenminderungen berichteten (Filipek *et al.*, 1997; Wolosin *et al.*, im Druck). Zwei fMRT - Studien von Aufmerksamkeitsfunktionen ebenfalls bei Kindern bzw. Jugendlichen fanden geringere parietale Aktivierungen (Booth *et al.*, 2005; Tamm *et al.*, 2006).

Wie könnte der vorliegende Befund zu erklären sein?

Einen Erklärungsansatz liefert eine aktuelle Bildgebungsstudie (Shaw *et al.*, 2006). Diese konnte schlüssig darlegen, dass sich der rechte Parietallappen von ADHS-Patienten mit einem besseren Outcome im Verlauf der Entwicklung strukturell normalisiert. Daher könnte der Negativbefund der vorliegenden Arbeit durch den Umstand erklärbar sein, dass der aktuelle Krankheitsschweregrad der untersuchten Patienten relativ gering war. Möglicherweise fokussieren sich im Erwachsenenalter bei dieser Patientengruppe die dysfunktionalen ‚subexekutiven‘ Aufmerksamkeitsmechanismen. Der Negativbefund steht im Einklang mit zwei volumetrischen Arbeit bei Erwachsenen, die ebenfalls ein normales parietales Volumen demonstrierten (Biederman *et al.*, 2008; Seidman *et al.*, 2006). Jedoch erbrachte eine Studie, die die kortikale Dicke von erwachsenen Patienten untersuchte, Hinweise auf ein schmaleres

kortikales Areal im inferioren Parietallappen (Makris *et al.*, 2007). Da der Arbeit dieselbe Stichprobe wie der volumetrischen Studie von Seidman *et al.* (2006) zugrunde lag, schlussfolgerten die Autoren, dass kortikale Dicke und Hirnvolumina offenbar nicht miteinander korrelieren. Zur Klärung dieser Unklarheiten sollte der Parietallappen von ADHS-Patienten in zukünftigen Längsschnittstudien noch eingehender untersucht werden.

4.2.3 Fronto-striatales Schleifensystem

Obwohl a-priori erwartet, erbrachte die vorliegende Studie keine Hinweise auf ein verändertes Volumen fronto-striataler Schleifensysteme. Wie in Kapitel 1.1.9 näher ausgeführt, erscheint dieser Befund einer Vielzahl von strukturellen Bildgebungsstudien bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS zu widersprechen (Seidman *et al.*, 2005).

Bei Betrachtung der strukturellen Bildgebungsliteratur von Erwachsenen mit einer ADHS fällt allerdings auf, dass das hier beschriebene normal große Striatum und Pallidum durch das Ergebnis der unlängst publizierten volumetrischen Studie von Seidman *et al.* (2006) bestätigt wird (mit Ausnahme eines statistischen Trends zu einem kleineren Nucleus accumbens in deren Studie). Des Weiteren ist gut belegt, dass sich die bei erkrankten Kindern beschriebene Volumenminderung des Nucleus caudatus während der Adoleszenz normalisiert (Castellanos *et al.*, 2002). Dies unterstützt die Hypothese, dass sich morphologische Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS von denen bei erkrankten Erwachsenen unterscheiden können. Bei der ADHS könnte sich die Gehirnstruktur vom Jugend- bis ins Erwachsenenalter im Einklang mit dem klinischen Bild entwickeln. Dies könnte konkret bedeuten, dass strukturelle Veränderungen des fronto-striatalen Schleifensystems bei der ADHS vor allem auf Ebene der Basalganglien möglicherweise primär mit den ADHS - Kernsymptomen Hyperaktivität und Impulsivität in Verbindung stehen. Die häufig zu beobachtende Remission dieser Kernsymptome im Verlauf der Adoleszenz (Biederman *et al.*, 2000) könnte die strukturelle Normalisierung der Basalganglien in diesen Jahren (Castellanos und Tannock, 2002) widerspiegeln und ein normales Volumen der Basalganglien bei erwachsenen Patienten erklären.

Des Weiteren konnte eine aktuelle quantitative Meta-Analyse von VBM - Bildgebungsstudien bei Kindern und Jugendlichen keine frontalen Gruppenunterschiede feststellen (Ellison-Wright *et al.*, 2008). Eine weitere Meta-Analyse struktureller Bildgebungsstudien bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS berichtete Volumenänderungen ausschließlich der WS in einigen wenigen frontalen Arealen (Valera *et al.*, 2007). Die Autoren führten dies auf inkonsistente Ergebnisse, methodische Unterschiede und Hinweise auf Publikationsbias bei

einigen präfrontalen Arealen zurück. Daher sollten gerade die publizierten präfrontalen Befunde eher zurückhaltend bewertet werden.

Im Gegensatz zu den Negativbefunden der vorliegenden Arbeit beschrieben Biederman *et al.* (2008) und Seidman *et al.* (2006) einen kleineren rechten bzw. bilateralen ACC und einen kleineren linken superioren Frontallappen ihrer weitgehend überlappenden Stichprobe. Zudem berichtete die gleiche Gruppe im Rahmen ihrer Studie zur kortikalen Dicke (Makris *et al.*, 2007) von einem bilateral insgesamt dünneren DLPFC bei derselben Stichprobe.

Wie sind die Diskrepanzen zwischen den Studien erklärbar?

Wie oben erwähnt, vertraten Makris und Kollegen (2007) die Position, dass kortikale Dicke und Hirnvolumina offenbar nicht miteinander korrelieren. Diese Schlussfolgerung wird durch die hier beschriebenen Ergebnisse unterstützt. Des Weiteren könnten Differenzen in der Zusammensetzung der untersuchten Stichprobe von Biederman *et al.* (2008), Makris *et al.* (2007) und Seidman *et al.* (2006) und derjenigen aus der vorliegenden Arbeit zu den unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben. Da in der vorliegenden Studie relativ strenge Ausschlusskriterien zum Tragen kamen, kann angenommen werden, dass der Einfluss von Komorbiditäten auf die Ergebnisse eher gering war. Dagegen hatten die beiden anderen Studien Patienten mit schweren affektiven Erkrankungen und Achse-II-Störungen nicht von der Teilnahme ausgeschlossen. Zudem war bei einem hohen Anteil von Teilnehmern (50 % in der ADHS-Gruppe) ein zurückliegender Substanzmissbrauch bekannt. Auch publizierten die Autoren keine Daten einer eventuellen Korrelation der strukturellen Veränderungen mit neuropsychologischen Befunden oder der klinischen Symptomatik. Damit muss unklar bleiben, inwieweit die Ergebnisse die primäre Pathophysiologie der ADHS reflektieren. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten waren gut gematcht und repräsentieren einen homogenen, auf psychosozialer Ebene relativ wenig betroffenen Teil der ADHS - Population mit einem vergleichsweise geringen Erkrankungsschweregrad (siehe Tabelle 1). Es ist daher anzunehmen, dass die Ergebnisse aufgrund des begrenzten Einflusses von Co-Morbiditäten spezifischer sind. Allerdings kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass in einer klinisch stärker betroffenen Population zusätzliche zerebrale Strukturen verändert sind. Zukünftige strukturelle Studien von Erwachsenen mit einer ADHS, die größere Fallzahlen untersuchen, könnten möglicherweise zur definitiven Klärung der unterschiedlichen Befunde beitragen.

Es wird angenommen, dass das fronto-striatale Schleifensystem unter anderem das neuroanatomische Substrat der Exekutivfunktionen darstellt (siehe Kapitel 1.1.9; Alexander *et al.*, 1986; Mega und Cummings, 1994). Der vorliegende Befund substantiiert somit zudem die

bestehende Evidenz, dass dysfunktionale Exekutivfunktionen bei erwachsenen Populationen mit einer ADHS einen noch geringeren Einfluss auf die Pathophysiologie der Erkrankung haben als bei Kindern und Jugendlichen ohnehin (Hervey *et al.*, 2004; Schöchlin und Engel, 2005; Willcutt *et al.*, 2005). Longitudinale Studien, die verschiedene psychopathologische Dimensionen berücksichtigen, erscheinen notwendig, um diese Hypothesen zu bestätigen und weiter zu präzisieren.

4.3 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Volumen des frühen bilateralen visuellen Kortex bei Erwachsenen mit einer ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant reduziert ist. Der Befund war mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung assoziiert. Er steht wahrscheinlich mit der primären Neurobiologie der Erkrankung in Verbindung und weist auf eine Beteiligung früher Stadien der zerebralen Informationsverarbeitung an der Psychopathologie der ADHS des Erwachsenenalters hin. Konkret könnte der Befund auf dysfunktionale fundamentale Aufmerksamkeitsmechanismen und eine Beeinträchtigung des ‚subexekutiven‘ Moduls des Arbeitsgedächtnisses auf der Ebene des frühen visuellen Kortex zurückzuführen sein. Diese Mechanismen reflektieren möglicherweise die Unaufmerksamkeit, ein Kernsymptom der Erkrankung. Ein strukturell veränderter Okzipitallappen könnte sich zudem als ein die Entwicklung überdauernder, funktionell relevanter biologischer Trait-Marker für Erwachsene mit der Erkrankung erweisen.

Es konnte zudem demonstriert werden, dass das Volumen des fronto-striatalen Schleifensystems unverändert ist. Der frühe visuelle Kortex könnte relevanter für die Psychopathologie von Erwachsenen mit einer ADHS sein. Durch den Befund wird die gut belegte untergeordnete neurobiologische Bedeutung der exekutiven Dysfunktion bei Erwachsenen mit der Erkrankung unterstrichen. Ein beeinträchtigtes fronto-striatales Schleifensystem bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS vor allem auf Ebene der Basalganglien spiegelt möglicherweise die Kernsymptome Hyperaktivität und Impulsivität wider, die im Verlauf der Adoleszenz in der Regel remittieren.

5 ABKÜRZUNGEN

ACC	anteriores Cingulum
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder
ADD	attention-deficit disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADHS-CL	ADHS-Checkliste
BA	Brodmann-Areal
BDI	Beck Depressionsinventar
CBCL-AP	Child Behavior Checklist - attention problem scale
DAT	Dopamin - Transporter
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DRD4	Dopamin - Rezeptor D4
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
FA	fraktionelle Anisotropie
FDR	false discovery rate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GS	graue Substanz
IQ	Intelligenzquotient
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NET1	Noradrenalin - Transporter 1
ns	nicht signifikant
ROI	Region des Interesses (region of interest)
s	signifikant
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SPM	statistical parametric mapping
SCID-I	strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse-I-Störungen
SCID-II	strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse-II-Störungen
SD	Standardabweichung

SES	sozioökonomischer Status
SVC	Small Volume Correction
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Wiederholungszeit
WFU	Wake Forest University
WS	weiße Substanz
WURS	Wender Utah Rating Scale

6 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	<i>Demographische und psychometrische Daten der Studienteilnehmer</i>	32
Tabelle 2	<i>VBM - Ergebnisse für das Volumen der grauen Substanz</i>	34
Tabelle 3	<i>Strukturelle Bildgebungsstudien: Ergebnisse im Okzipitallappen^a</i>	42
Abb. 1	<i>Normalisierungsarten</i>	26
Abb. 2	<i>Ablauf der optimierten VBM</i>	29
Abb. 3	<i>„Glasgehirn“-Projektion des verringerten GS-Volumens der ADHS-Gruppe</i>	35
Abb. 4	<i>Verringertes GS-Volumen der ADHS-Gruppe</i>	36

7 LITERATUR

- Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Aufl. American Psychiatric Press, Washington, DC
- Ashburner J., Friston K.J. (2000) Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11: 805-821
- Ashtari M., Kumra S., Bhaskar S.L., Clarke T., Thaden E., Cervellione K.L., Rhinewine J., Kane J.M., Adelman A., Milanaik R., Maytal J., Diamond A., Szeszko P., Ardekani B.A. (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 57: 448-455
- Autti-Ramo I. (2000) Twelve-year follow-up of children exposed to alcohol in utero. *Dev Med Child Neurol* 42: 406-411
- Awh E., Jonides J. (2001) Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci* 5: 119-126
- Baddeley A.D. (1986) Working Memory. Oxford University Press, London
- Banaschewski T., Ruppert S., Tannock R., Albrecht B., Becker A., Uebel H., Sergeant J.A., Rothenberger A. (2006) Colour perception in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 47: 568-572
- Barkley R.A. (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121: 65-94
- Barkley R.A., Murphy K.R., Dupaul G.I., Bush T. (2002) Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 8: 655-672
- Beck A.T., Steer R.A. (1987) Manual for the Revised Beck Depression Inventory. Psychological Corporation, San Antonio, TX
- Beck A.T., Steer R.A., Garbin M.G. (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 8: 77-100
- Beck D.M., Kastner S. (2005) Stimulus context modulates competition in human extrastriate cortex. *Nat Neurosci* 8: 1110-1116
- Biederman J. (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 57: 1215-1220
- Biederman J., Faraone S.V. (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366: 237-248
- Biederman J., Faraone S.V., Keenan K., Benjamin J., Krifcher B., Moore C., Sprich-Buckminster S., Ugaglia K., Jellinek M.S., Steingard R., et al. (1992) Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 49: 728-738
- Biederman J., Makris N., Valera E.M., Monuteaux M.C., Goldstein J.M., Buka S., Boriell D.L., Bandyopadhyay S., Kennedy D.N., Caviness V.S., Bush G., Aleardi M., Hammerness P., Faraone S.V., Seidman L.J. (2008) Towards further understanding of the co-morbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes. *Psychol Med* 38: 1045-1056
- Biederman J., Mick E., Faraone S.V. (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157: 816-818

- Biederman J., Milberger S., Faraone S.V., Kiely K., Guite J., Mick E., Ablon S., Warburton R., Reed E. (1995) Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 52: 464-470
- Bodis-Wollner I. (2003) Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 9 Suppl 2: S83-89
- Bookstein F.L. (2001) "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage* 14: 1454-1462
- Booth J.R., Burman D.D., Meyer J.R., Lei Z., Trommer B.L., Davenport N.D., Li W., Parrish T.B., Gitelman D.R., Mesulam M.M. (2005) Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry* 46: 94-111
- Brieber S., Neufang S., Bruning N., Kamp-Becker I., Remschmidt H., Herpertz-Dahlmann B., Fink G.R., Konrad K. (2007) Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 48: 1251-1258
- Brown T.E. (1996) Attention deficit disorder scales. The Psychological Corporation, San Antonio, TX
- Bullier J., Hupe J.M., James A.C., Girard P. (2001) The role of feedback connections in shaping the responses of visual cortical neurons. *Prog Brain Res* 134: 193-204
- Bush G., Valera E.M., Seidman L.J. (2005) Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 57: 1273-1284
- Carmona S., Vilarroya O., Bielsa A., Tremols V., Soliva J.C., Rovira M., Tomas J., Raheb C., Gisbert J.D., Batlle S., Bulbena A. (2005) Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 389: 88-93
- Casey B.J., Durston S. (2006) From behavior to cognition to the brain and back: what have we learned from functional imaging studies of attention deficit hyperactivity disorder? *Am J Psychiatry* 163: 957-960
- Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W., Jeffries N.O., Greenstein D.K., Clasen L.S., Blumenthal J.D., James R.S., Ebens C.L., Walter J.M., Zijdenbos A., Evans A.C., Giedd J.N., Rapoport J.L. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288: 1740-1748
- Castellanos F.X., Sonuga-Barke E.J., Milham M.P., Tannock R. (2006) Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 10: 117-123
- Castellanos F.X., Sonuga-Barke E.J., Scheres A., Di Martino A., Hyde C., Walters J.R. (2005) Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biol Psychiatry* 57: 1416-1423
- Castellanos F.X., Tannock R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3: 617-628
- Comings D.E., Gade-Andavolu R., Gonzalez N., Wu S., Muhleman D., Blake H., Dietz G., Saucier G., MacMurray J.P. (2000) Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 57: 178-196
- Conners C.K., Erhardt D., Sparrow E. (1999) Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS). Multi-Health Systems, North Tonawanda, NY
- Corbetta M., Shulman G.L. (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3: 201-215
- Cowan N. (1999) An embedded-process model of working memory. In: Miyake A., Shah P. (Hrsg.) *Models of working memory: mechanisms of active maintenance and executive control*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 62-101

- Crum W.R., Griffin L.D., Hill D.L., Hawkes D.J. (2003) Zen and the art of medical image registration: correspondence, homology, and quality. *Neuroimage* 20: 1425-1437
- Desimone R., Duncan J. (1995) Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 18: 193-222
- Dickstein S.G., Bannon K., Castellanos F.X., Milham M.P. (2006) The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 47: 1051-1062
- Douaud G., Gaura V., Ribeiro M.J., Lethimonnier F., Maroy R., Verny C., Krystkowiak P., Damier P., Bachoud-Levi A.C., Hantraye P., Remy P. (2006) Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 32: 1562-1575
- Dougherty D.D., Bonab A.A., Spencer T.J., Rauch S.L., Madras B.K., Fischman A.J. (1999) Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 354: 2132-2133
- Doyle A.E. (2006) Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 8: 21-26
- Doyle R. (2004) The history of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 27: 203-214
- Draganski B., Gaser C., Kempermann G., Kuhn H.G., Winkler J., Buchel C., May A. (2006) Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* 26: 6314-6317
- Druzgal T.J., D'Esposito M. (2003) Dissecting contributions of prefrontal cortex and fusiform face area to face working memory. *J Cogn Neurosci* 15: 771-784
- Durston S. (2003) A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 9: 184-195
- Durston S., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Buitelaar J.K., Steenhuis M.P., Minderaa R.B., Kahn R.S., van Engeland H. (2004) Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43: 332-340
- Ebert D., Hesslinger B. (2004) Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) des Erwachsenenalters. In: Berger M. (Hrsg.) *Psychische Erkrankungen*. 2. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, pp. 1011-1020
- Ebert D., Krause J., Roth-Sackenheim C. (2003) ADHD in adulthood--guidelines based on expert consensus with DGPPN support. *Nervenarzt* 74: 939-946
- Eickhoff S.B., Stephan K.E., Mohlberg H., Grefkes C., Fink G.R., Amunts K., Zilles K. (2005) A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25: 1325-1335
- Ellison-Wright I., Ellison-Wright Z., Bullmore E. (2008) Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 8: 51
- Epstein J.N., Conners C.K., Erhardt D., March J.S., Swanson J.M. (1997) Asymmetrical hemispheric control of visual-spatial attention in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 11: 467-473
- Faraone S.V. (2004) Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 27: 303-321
- Faraone S.V., Biederman J., Spencer T., Mick E., Murray K., Petty C., Adamson J.J., Monuteaux M.C. (2006) Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* 163: 1720-1729; quiz 1859
- Faraone S.V., Doyle A.E., Mick E., Biederman J. (2001) Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 158: 1052-1057

- Faraone S.V., Sergeant J., Gillberg C., Biederman J. (2003) The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2: 104-113
- Felleman D.J., Van Essen D.C. (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1: 1-47
- Filipek P.A., Semrud-Clikeman M., Steingard R.J., Renshaw P.F., Kennedy D.N., Biederman J. (1997) Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 48: 589-601
- First M.B., Gibbon M., Spitzer R.L., Williams J.B., Smith B.L. (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II). American Psychiatric Press, Washington, DC
- Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.B., Frith C.D., Frackowiak R.S.J. (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2: 189-210
- Fydrich T., Renneberg B., Schmitz B., Wittchen H.U. (1997) Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Eine deutschsprachige erweiterte Bearbeitung der amerikanischen Originalversion des SCID-II. Hogrefe, Göttingen
- Gallagher R., Blader J. (2001) The diagnosis and neuropsychological assessment of adult attention deficit/hyperactivity disorder. Scientific study and practical guidelines. *Ann N Y Acad Sci* 931: 148-171
- Gaser C. (2005) Morphometrie. In: Walter H. (Hrsg.) Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Schattauer, Stuttgart, pp. 89-104
- Genovese C.R., Lazar N.A., Nichols T. (2002) Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15: 870-878
- Ghazanfar A.A., Schroeder C.E. (2006) Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci* 10: 278-285
- Goldman-Rakic P.S. (1987) Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory. In: Mountcastle V.B., Plum F., Geiger S.R. (Hrsg.) *Handbook of Neurobiology*. American Physiological Society, Bethesda, pp. 373-417
- Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S. (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14: 21-36
- Groth-Marnat G. (1990) The handbook of psychological assessment. 2nd Aufl. John Wiley & Sons, New York
- Hautzinger M., Bailer M., Worall H., Keller F. (1994) Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Huber, Bern
- Hegd  J., Van Essen D.C. (2007) A comparative study of shape representation in macaque visual areas v2 and v4. *Cereb Cortex* 17: 1100-1116
- Hervey A.S., Epstein J.N., Curry J.F. (2004) Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 18: 485-503
- Hesslinger B., Tebartz van Elst L., Mochan F., Ebert D. (2003) A psychopathological study into the relationship between attention deficit hyperactivity disorder in adult patients and recurrent brief depression. *Acta Psychiatr Scand* 107: 385-389
- Hesslinger B., Tebartz van Elst L., Thiel T., Haegele K., Hennig J., Ebert D. (2002) Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 328: 319-321
- Hochstein S., Ahissar M. (2002) View from the top: hierarchies and reverse hierarchies in the visual system. *Neuron* 36: 791-804
- Hopf J.M., Noesselt T., Tempelmann C., Braun J., Schoenfeld M.A., Heinze H.J. (2004) Popout modulates focal attention in the primary visual cortex. *Neuroimage* 22: 574-582

- Huang-Pollock C.L., Nigg J.T. (2003) Searching for the attention deficit in attention deficit hyperactivity disorder: the case of visuospatial orienting. *Clin Psychol Rev* 23: 801-830
- Hynd G.W., Semrud-Clikeman M., Lorys A.R., Novey E.S., Eliopoulos D., Lyytinen H. (1991) Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil* 24: 141-146
- Jonkman L.M., Kenemans J.L., Kemner C., Verbaten M.N., van Engeland H. (2004) Dipole source localization of event-related brain activity indicative of an early visual selective attention deficit in ADHD children. *Clin Neurophysiol* 115: 1537-1549
- Kamitani Y., Tong F. (2005) Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci* 8: 679-685
- Kastner S., Ungerleider L.G. (2000) Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 23: 315-341
- Keller S.S., Roberts N. (2008) Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia* 49: 741-757
- Keller S.S., Wilke M., Wieshmann U.C., Sluming V.A., Roberts N. (2004) Comparison of standard and optimized voxel-based morphometry for analysis of brain changes associated with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 23: 860-868
- Kelly A.M., Margulies D.S., Castellanos F.X. (2007) Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 9: 401-407
- Konrad K., Neufang S., Hanisch C., Fink G.R., Herpertz-Dahlmann B. (2006) Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 59: 643-651
- Krause K.H., Krause J., Trott G.E. (1998) Hyperkinetic syndrome (attention deficit hyperactivity disorder) in adulthood. *Nervenarzt* 69: 543-556
- Lamme V.A. (1995) The neurophysiology of figure-ground segregation in primary visual cortex. *J Neurosci* 15: 1605-1615
- Lanau F., Zenner M.T., Civelli O., Hartman D.S. (1997) Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor. *J Neurochem* 68: 804-812
- Laycock R., Crewther S.G., Crewther D.P. (2007) A role for the 'magnocellular advantage' in visual impairments in neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 31: 363-376
- Lee D.K., Itti L., Koch C., Braun J. (1999) Attention activates winner-take-all competition among visual filters. *Nat Neurosci* 2: 375-381
- Linnet K.M., Dalsgaard S., Obel C., Wisborg K., Henriksen T.B., Rodriguez A., Kotimaa A., Moilanen I., Thomsen P.H., Olsen J., Jarvelin M.R. (2003) Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 160: 1028-1040
- Lyon G.R., Krasnegor N.A. (1996) Attention, memory, and executive function. P.H. Brookes Publishing, Baltimore, MD
- Lyoo I.K., Noam G.G., Lee C.K., Lee H.K., Kennedy B.P., Renshaw P.F. (1996) The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a brain magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 40: 1060-1063
- Makris N., Biederman J., Valera E.M., Bush G., Kaiser J., Kennedy D.N., Caviness V.S., Faraone S.V., Seidman L.J. (2007) Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 17: 1364-1375
- Makris N., Buka S.L., Biederman J., Papadimitriou G.M., Hodge S.M., Valera E.M., Brown A.B., Bush G., Monuteaux M.C., Caviness V.S., Kennedy D.N., Seidman L.J. (2008)

- Attention and Executive Systems Abnormalities in Adults with Childhood ADHD: A DT-MRI Study of Connections. *Cereb Cortex* 18: 1210-1220
- Makris N., Kennedy D.N., McInerney S., Sorensen A.G., Wang R., Caviness V.S., Jr., Pandya D.N. (2005) Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex* 15: 854-869
- Maldjian J.A., Laurienti P.J., Kraft R.A., Burdette J.H. (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19: 1233-1239
- Malhi G.S., Valenzuela M., Wen W., Sachdev P. (2002) Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry* 36: 31-43
- Mannuzza S., Klein R.G., Bessler A., Malloy P., LaPadula M. (1993) Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 50: 565-576
- Marks D.J., Newcorn J.H., Halperin J.M. (2001) Comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci* 931: 216-238
- Marr D. (1982) *Vision*. WH Freeman and Co., San Francisco, CA
- Martinez A., Anllo-Vento L., Sereno M.I., Frank L.R., Buxton R.B., Dubowitz D.J., Wong E.C., Hinrichs H., Heinze H.J., Hillyard S.A. (1999) Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nat Neurosci* 2: 364-369
- Martinussen R., Hayden J., Hogg-Johnson S., Tannock R. (2005) A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44: 377-384
- McAlonan G.M., Cheung V., Cheung C., Chua S.E., Murphy D.G., Suckling J., Tai K.S., Yip L.K., Leung P., Ho T.P. (2007) Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume. *Psychiatry Res* 154: 171-180
- McDonald S., Bennett K.M., Chambers H., Castiello U. (1999) Covert orienting and focusing of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychologia* 37: 345-356
- Mechelli A., Price C.J., Friston K.J., Ashburner J. (2005) Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Curr Med Imag Rev* 1: 1-9
- Mega M.S., Cummings J.L. (1994) Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6: 358-370
- Michelson D., Faries D., Wernicke J., Kelsey D., Kendrick K., Sallee F.R., Spencer T. (2001) Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 108: E83
- Mostofsky S.H., Cooper K.L., Kates W.R., Denckla M.B., Kaufmann W.E. (2002) Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 52: 785-794
- Mühlau M., Gaser C., Ilg R., Conrad B., Leibl C., Cebulla M.H., Backmund H., Gerlinghoff M., Lommer P., Schnebel A., Wohlschläger A.M., Zimmer C., Nunnemann S. (2007) Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 164: 1850-1857
- Müller B.W., Gimbel K., Keller-Pliessnig A., Sartory G., Gastpar M., Davids E. (2007) Neuropsychological assessment of adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257: 112-119
- Murphy K., Barkley R.A. (1996) Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry* 37: 393-401
- Nigg J.T., Casey B.J. (2005) An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 17: 785-806

- Nigg J.T., Willcutt E.G., Doyle A.E., Sonuga-Barke E.J. (2005) Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 57: 1224-1230
- Ohnishi T., Hashimoto R., Mori T., Nemoto K., Moriguchi Y., Iida H., Noguchi H., Nakabayashi T., Hori H., Ohmori M., Tsukue R., Anami K., Hirabayashi N., Harada S., Arima K., Saitoh O., Kunugi H. (2006) The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain* 129: 399-410
- Overmeyer S., Bullmore E.T., Suckling J., Simmons A., Williams S.C., Santosh P.J., Taylor E. (2001) Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 31: 1425-1435
- Paradiso M.A. (2002) Perceptual and neuronal correspondence in primary visual cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12: 155-161
- Pascual-Leone A., Walsh V. (2001) Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science* 292: 510-512
- Pasternak T., Greenlee M.W. (2005) Working memory in primate sensory systems. *Nat Rev Neurosci* 6: 97-107
- Perchet C., Revol O., Fournier P., Mauguier F., Garcia-Larrea L. (2001) Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: an ERP study using the Posner paradigm. *Biol Psychiatry* 50: 44-57
- Pessoa L., Kastner S., Ungerleider L.G. (2003) Neuroimaging studies of attention: from modulation of sensory processing to top-down control. *J Neurosci* 23: 3990-3998
- Pliszka S.R. (2005) The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57: 1385-1390
- Pliszka S.R., McCracken J.T., Maas J.W. (1996) Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 264-272
- Posner M.I., Dehaene S. (1994) Attentional networks. *Trends Neurosci* 17: 75-79
- Posner M.I., Gilbert C.D. (1999) Attention and primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 2585-2587
- Posner M.I., Petersen S.E. (1990) The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13: 25-42
- Postle B.R. (2006) Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience* 139: 23-38
- Radeleff B., Schneider B., Stegen P., Kauffmann G.W. (2006) Röntgendiagnostik. Gerätekunde. In: Kauffmann G.W., Moser E., Sauer R. (Hrsg.) *Radiologie*. 3. Aufl. Urban & Fischer bei Elsevier, München, Jena, pp. 96-132
- Ranganath C., Cohen M.X., Dam C., D'Esposito M. (2004) Inferior temporal, prefrontal, and hippocampal contributions to visual working memory maintenance and associative memory retrieval. *J Neurosci* 24: 3917-3925
- Reetz K., Lencer R., Steinlechner S., Gaser C., Hagenah J., Buchel C., Petersen D., Kock N., Djarmati A., Siebner H.R., Klein C., Binkofski F. (2008) Limbic and Frontal Cortical Degeneration Is Associated with Psychiatric Symptoms in PINK1 Mutation Carriers. *Biol Psychiatry* 64: 241-247
- Ress D., Backus B.T., Heeger D.J. (2000) Activity in primary visual cortex predicts performance in a visual detection task. *Nat Neurosci* 3: 940-945
- Retz-Junginger P., Retz W., Blocher D., Stieglitz R.D., Georg T., Supprian T., Wender P.H., Rosler M. (2003) [Reliability and validity of the Wender-Utah-Rating-Scale short form. Retrospective assessment of symptoms for attention deficit/hyperactivity disorder]. *Nervenarzt* 74: 987-993

- Ridgway G.R., Henley S.M., Rohrer J.D., Scahill R.I., Warren J.D., Fox N.C. (2008) Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *Neuroimage* 40: 1429-1435
- Rosen H.J., Allison S.C., Schauer G.F., Gorno-Tempini M.L., Weiner M.W., Miller B.L. (2005) Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 128: 2612-2625
- Rossi A.F., Rittenhouse C.D., Paradiso M.A. (1996) The representation of brightness in primary visual cortex. *Science* 273: 1104-1107
- Rubia K., Smith A.B., Brammer M.J., Taylor E. (2007) Temporal lobe dysfunction in medication-naïve boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during attention allocation and its relation to response variability. *Biol Psychiatry* 62: 999-1006
- Rüsch N., Tebartz van Elst L., Ludaescher P., Wilke M., Huppertz H.J., Thiel T., Schmahl C., Bohus M., Lieb K., Hesslinger B., Hennig J., Ebert D. (2003) A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage* 20: 385-392
- Rutter M., Cox A., Tupling C., Berger M., Yule W. (1975) Attainment and adjustment in two geographical areas. I--The prevalence of psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 126: 493-509
- Salmond C.H., Ashburner J., Vargha-Khadem F., Connelly A., Gadian D.G., Friston K.J. (2002) Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17: 1027-1030
- Sasaki Y., Watanabe T. (2004) The primary visual cortex fills in color. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 18251-18256
- Schöchlin C., Engel R.R. (2005) Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol* 20: 727-744
- Seidman L.J. (2006) Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev* 26: 466-485
- Seidman L.J., Valera E.M., Makris N. (2005) Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57: 1263-1272
- Seidman L.J., Valera E.M., Makris N., Monuteaux M.C., Boriol D.L., Kelkar K., Kennedy D.N., Caviness V.S., Bush G., Aleardi M., Faraone S.V., Biederman J. (2006) Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 60: 1071-1080
- Semmler W. (2002) Grundlagen der MRT und MRS. In: Reiser M., Semmler W. (Hrsg.) *Magnetresonanztomographie*. 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 3-132
- Semrud-Clikeman M., Filipek P.A., Biederman J., Steingard R., Kennedy D., Renshaw P., Bekken K. (1994) Attention-deficit hyperactivity disorder: magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 875-881
- Sergeant J.A. (2005) Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry* 57: 1248-1255
- Shaw P., Eckstrand K., Sharp W., Blumenthal J., Lerch J.P., Greenstein D., Clasen L., Evans A., Giedd J., Rapoport J.L. (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 19649-19654
- Shaw P., Lerch J., Greenstein D., Sharp W., Clasen L., Evans A., Giedd J., Castellanos F.X., Rapoport J. (2006) Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63: 540-549

- Shaw P., Sharp W.S., Morrison M., Eckstrand K., Greenstein D.K., Clasen L.S., Evans A.C., Rapoport J.L. (im Druck) Psychostimulant Treatment and the Developing Cortex in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*
- Sheridan M.A., Hinshaw S., D'Esposito M. (2007) Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 1357-1366
- Silk T., Vance A., Rinehart N., Egan G., O'Boyle M., Bradshaw J.L., Cunnington R. (2005) Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 187: 282-283
- Silver M.A., Ress D., Heeger D.J. (2007) Neural correlates of sustained spatial attention in human early visual cortex. *J Neurophysiol* 97: 229-237
- Smith A.B., Taylor E., Brammer M., Toone B., Rubia K. (2006) Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naïve children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 163: 1044-1051
- Somers D.C., Dale A.M., Seiffert A.E., Tootell R.B. (1999) Functional MRI reveals spatially specific attentional modulation in human primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 1663-1668
- 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
- Spencer T.J., Biederman J., Mick E. (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol* 32: 631-642
- Sprich S., Biederman J., Crawford M.H., Mundy E., Faraone S.V. (2000) Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 1432-1437
- Sprich-Buckminster S., Biederman J., Milberger S., Faraone S.V., Lehman B.K. (1993) Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32: 1032-1037
- Still G.F. (1902) The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. *Lancet* 1: 1008-1012
- Sturm W., Willmes K. (2001) On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage* 14: S76-84
- Super H. (2003) Working memory in the primary visual cortex. *Arch Neurol* 60: 809-812
- Tamm L., Menon V., Reiss A.L. (2006) Parietal attentional system aberrations during target detection in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Am J Psychiatry* 163: 1033-1043
- Tebartz van Elst L., Greenlee M.W., Foley J.M., Lucking C.H. (1997) Contrast detection, discrimination and adaptation in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Brain* 120 (Pt 12): 2219-2228
- Teipel S.J., Alexander G.E., Schapiro M.B., Moller H.J., Rapoport S.I., Hampel H. (2004) Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry. *Brain* 127: 811-824
- Thapar A., Holmes J., Poulton K., Harrington R. (1999) Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 174: 105-111
- Tong F. (2003) Primary visual cortex and visual awareness. *Nat Rev Neurosci* 4: 219-229
- Treue S. (2001) Neural correlates of attention in primate visual cortex. *Trends Neurosci* 24: 295-300
- Tucha O., Walitza S., Mecklinger L., Sontag T.A., Kubber S., Linder M., Lange K.W. (2006) Attentional functioning in children with ADHD - predominantly hyperactive-impulsive type and children with ADHD - combined type. *J Neural Transm* 113: 1943-1953

- Valera E.M., Faraone S.V., Biederman J., Poldrack R.A., Seidman L.J. (2005) Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57: 439-447
- Valera E.M., Faraone S.V., Murray K.E., Seidman L.J. (2007) Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61: 1361-1369
- van der Stelt O., van der Molen M., Boudewijn Gunning W., Kok A. (2001) Neuroelectrical signs of selective attention to color in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Res Cogn Brain Res* 12: 245-264
- Vance A., Silk T.J., Casey M., Rinehart N.J., Bradshaw J.L., Bellgrove M.A., Cunnington R. (2007) Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry* 12: 826-832, 793
- Vidyasagar T.R. (2004) Neural underpinnings of dyslexia as a disorder of visuo-spatial attention. *Clin Exp Optom* 87: 4-10
- Ward M.F., Wender P.H., Reimherr F.W. (1993) The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150: 885-890
- Watanabe T., Harner A.M., Miyauchi S., Sasaki Y., Nielsen M., Palomo D., Mukai I. (1998) Task-dependent influences of attention on the activation of human primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 11489-11492
- Weltgesundheitsorganisation (1991) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10. Huber, Bern
- Wender P.H. (1995) Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. Oxford University Press, New York, Oxford
- Wilens T.E., Faraone S.V., Biederman J. (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA* 292: 619-623
- Wilens T.E., Upadhyaya H.P. (2007) Impact of substance use disorder on ADHD and its treatment. *J Clin Psychiatry* 68: e20
- 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. *Biol Psychiatry* 57: 1336-1346
- Woermann F.G., Free S.L., Koepp M.J., Sisodiya S.M., Duncan J.S. (1999) Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 122 (Pt 11): 2101-2108
- Wolosin S.M., Richardson M.E., Hennessey J.G., Denckla M.B., Mostofsky S.H. (im Druck) Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp*
- Wolraich M.L., Hannah J.N., Baumgaertel A., Feurer I.D. (1998) Examination of DSM-IV criteria for attention deficit/hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Dev Behav Pediatr* 19: 162-168
- Wood C., Maruff P., Levy F., Farrow M., Hay D. (1999) Covert orienting of visual spatial attention in attention deficit hyperactivity disorder: does comorbidity make a difference? *Arch Clin Neuropsychol* 14: 179-189
- Worsley K.J., Marrett S., Neelin P., Vandal A.C., Friston K.J., Evans A.C. (1996) A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp* 4: 58-73

8 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine häufige psychiatrische Erkrankung, die durch die Kernsymptome Unaufmerksamkeit, Impulsivität, Hyperaktivität und emotionale Instabilität gekennzeichnet ist. Die neurobiologischen Korrelate der Erkrankung sind bisher nur in Ansätzen geklärt, zumal die früher vermutete Relevanz dysfunktionaler Exekutivfunktionen auf der Ebene des präfronto-striatalen Schleifensystems zunehmend in Frage gestellt wird. Neuere Modelle postulieren eine Beteiligung früher, ‚subexekutiver‘ Stadien der zerebralen Informationsverarbeitung, die durch veränderte posteriore Hirnregionen reflektiert werden. Im Erwachsenenalter kommt es im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen zudem zu einem Symptomwandel, dessen Neurobiologie bisher nicht ausreichend untersucht ist. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Bedeutung präfronto-striataler, posterior parietaler und visueller Gehirnregionen für die primäre Neurobiologie der ADHS bei erwachsenen Patienten zu klären.

Patienten und Methoden: Die zerebralen T1-MRT-Scans von 31 Patienten (Alter 31,2 Jahre, 65 % männlich) und 31 gesunden Kontrollprobanden (Alter 31,5 Jahre, 65 % männlich) wurden im Rahmen einer prospektiven klinisch-experimentellen Studie mit der Untersucher-unabhängigen, optimierten voxel-basierten Morphometrie (VBM) volumetrisch analysiert.

Ergebnisse: Das Volumen der grauen Substanz des bilateralen frühen visuellen Kortex (BA 17 & 18 bzw. V1 & V2) war bei den Patienten signifikant reduziert. Das Ergebnis war mit Parametern für den klinischen Schweregrad der ADHS assoziiert. Die Volumina des fronto-striatalen Schleifensystems und des rechten posterioren Parietallappens waren normal.

Diskussion: Der Befund eines kleineren frühen visuellen Kortex steht weitestgehend mit früheren Bildgebungsstudien von Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS im Einklang. Er könnte eine Beteiligung dysfunktionaler fundamentaler visueller Aufmerksamkeitsmechanismen und des ‚subexekutiven‘ Moduls des visuellen Arbeitsgedächtnisses an der primären Neurobiologie der ADHS widerspiegeln und klinisch die Unaufmerksamkeit reflektieren. Exekutive Dysfunktionen scheinen nicht das dominierende neurobiologische Charakteristikum der ADHS zumindest bei erwachsenen Patienten darzustellen. Die Beeinträchtigung des präfronto-striatalen Schleifensystems bei Kindern und Jugendlichen spiegelt auf Ebene der Basalganglien möglicherweise insbesondere Hyperaktivität und Impulsivität wider, die während der Adoleszenz in der Regel remittieren. Longitudinale Studien sind zur Bestätigung dieser Schlussfolgerungen notwendig.

9 LEBENSLAUF

Die Seiten 67 - 68 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

10 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich sehr herzlich meinem Doktorvater Prof. Dr. Ludger Tebartz van Elst danken. Er war die treibende Kraft hinter der Studie und hat sie mit seiner fachlichen Kompetenz und Erfahrung überhaupt erst ermöglicht. Ich danke ihm für die jederzeit kompetente, engagierte und geduldige Betreuung, die inspirierende fachliche Diskussion sowie für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Sehr freue ich mich, von ihm die Prinzipien des wissenschaftlichen Arbeitens und ein Verständnis neuropsychiatrischer Erkrankungen gelernt zu haben. Ein besonderer Dank gilt ihm aber auch für Weitergabe der Faszination für die Forschung und die Vermittlung seiner langjährigen Erfahrungen als Wissenschaftler.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich Prof. Dr. Almut Zeeck recht herzlich danken.

Vielen Dank auch den Patientinnen und Patienten sowie den Mitgliedern der Kontrollgruppe für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Nicolas Rüsç für die umfassende Einführung in die Geheimnisse der voxel-basierten Morphometrie, seine Hilfsbereitschaft, den fruchtbaren Austausch über die bestmögliche VBM - Auswertung und seinen kompetenten Rat in allen fachlichen Belangen, auch aus der Ferne Italiens.

Ohne die SPM - Fachkompetenz, enorme Hilfsbereitschaft und Geduld von PD Dr. Marko Wilke wäre eine erfolgreiche Auswertung der Studie überhaupt nicht möglich gewesen. Dafür möchte ich ihm sehr herzlich danken. Sein Sinn für Humor ließ so manches zunächst unerklärliche Matlab - Problem schon viel kleiner erscheinen.

Herrn Dr. Martin Büchert möchte ich für die Mitarbeit im physikalischen und technischen Bereich der Arbeit und die Einarbeitung in die Bedienung des MRT danken.

Vielen anonymen Mitgliedern der SPM - Mailingliste danke ich für die sinnvollen Hinweise zur Optimierung des VBM - Protokolls.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Evgenij Perlov für die gute, kameradschaftliche und unterhaltsame gemeinsame Zeit im Raum 007.

Nicht zuletzt danke ich Frau Christine Ahrendts für die Rechtschreib-, Komma- und Tippfehlerkorrektur des Manuskripts und besonders für die Unterstützung während aller Phasen dieser Arbeit und meines Studiums.