



**Komorbide Störungen bei der Aufmerksamkeitsdefizit-
/Hyperaktivitätsstörung unter Berücksichtigung des Einflusses von
Expressed Emotion**

Publikationsbasierte Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Psychologie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Hanna Christiansen
aus Pinneberg

Marburg an der Lahn, Mai 2009

Vom Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg angenommen

am _____

Erstgutachter: Prof. Dr. Bernd Röhrle

Zweitgutachter: Prof. Dr. Robert D. Oades

Tag der mündlichen Prüfung _____

Danksagung

Ich danke meinen beiden Doktorvätern Prof. Dr. Bernd Röhrle und Prof. Dr. Robert D. Oades ganz herzlich für die Betreuung dieser Arbeit. Beide haben mich durch ihren Ideenreichtum und ihr Vertrauen in meine Arbeit stark unterstützt und sich viel Zeit genommen, die Manuskripte mit mir zu diskutieren und so nachhaltig zu verbessern. Bob hat mir insbesondere mit seiner sprachlichen Kompetenz zur Seite gestanden und es mir ermöglicht, erste Ergebnisse dieser Arbeit auf dem European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS) im Oktober 2006 vorzustellen.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Edmund Sonuga-Barke, der mich durch seine konstruktive Kritik herausgefordert und angeregt hat. Dank ihm gewann das Manuskript zu Cortisol-Stress-Response an methodischer Schärfe und Prägnanz.

Kristina van Leewen gilt mein Dank für die umsichtige Dateneingabe und Durchführung der Experimente, die sie mit viel Geduld und Zeitaufwand handhabte.

Außer für die sorgsame Durchsicht dieser Arbeit danke ich Tilman und natürlich Anton für Entspannung und Lebensfreude.

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT	5
1.1 ZUSAMMENFASSUNG	5
1.2 ABSTRACT	7
2. EINLEITUNG	9
2.1 AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNGEN	9
2.1.1 PRÄVALENZ	10
2.1.2 VERLAUF UND INTERVENTION	11
2.1.3 ÄTIOLOGIE	12
GENETISCHE BEFUNDE ZU ADHS	13
UMWELTFAKTOREN	14
2.2 KOMORBIDE STÖRUNGEN BEI ADHS	20
2.3 EXPRESSED EMOTION UND ADHS	23
2.4 ZUSAMMENHANG VON EXPRESSED EMOTION, PHYSIOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN, ADHS UND KOMORBIDEN STÖRUNGEN	25
3. FRAGESTELLUNGEN	29
4. ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIEN UND IHRER ERGEBNISSE	31
4.1 CO-TRANSMISSION OF CONDUCT PROBLEMS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER: FAMILIAL EVIDENCE FOR A DISTINCT DISORDER.	31
4.2 PARENTAL EXPRESSED EMOTION AND COMORBID DISORDERS IN CHILDREN WITH ADHD: EFFECTS BY PARENT GENDER.	34
4.3 DOES STRESS REACTIVITY MEDIATE THE LINK BETWEEN EXPRESSED EMOTION AND OPPOSITIONAL BEHAVIOR IN ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER?	36
5. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG	38
5.1. EINSCHRÄNKUNGEN	42
5.2 AUSBLICK	44
6. LITERATUR	47
7.1 MANUSKRIFT 1:	58
7.2 MANUSKRIFT 2:	71
7.3 MANUSKRIFT 3:	86
8. LEBENS LAUF	105
9. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	113

1. Zusammenfassung und Abstract

1.1 Zusammenfassung

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters und gehen mit einer starken Beeinträchtigung des Patienten und seiner Familie einher. Die Kernsymptome sind Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Komorbide Störungen sind häufig, insbesondere Störungen des Sozialverhaltens. Für die Symptomausprägung sind sowohl genetische als auch Umweltfaktoren bedeutsam, die miteinander in Wechselwirkung stehen. Insbesondere aversive familiäre Faktoren, wie bspw. High Expressed Emotion (HEE) sind bei ADHS häufig und relevant für den Verlauf sowie die Entwicklung komorbider Störungen.

In diesem publikationsbasierten Kumulus werden drei Studien vorgestellt, die sich mit der Ätiologie von ADHS, d. h. bedeutsamen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen, insbesondere aversiven familiären Faktoren wie HEE und komorbiden Störungen des Sozialverhaltens auseinandersetzen.

Der *erste Artikel* untersuchte die Frage, ob ADHS mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens verglichen mit „reiner ADHS“ eine ätiologisch und genetisch eigenständige Störung ist. Dazu wurden die relativen Risiken für Geschwister von Kindern mit „reiner“ ADHS bzw. ADHS mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens sowie die Symptombelastung berechnet. Es zeigte sich, dass das relative Risiko für das Vorliegen von ADHS und Störungen des Sozialverhaltens für Geschwister von Patienten mit ADHS und komorbiden Störungen des Sozialverhaltens fast fünfmal erhöht ist. Das relative Risiko für „reine“ ADHS war bei diesen Geschwisterkindern ebenfalls signifikant erhöht wie auch bei einigen wenigen für „reine“ Störungen des Sozialverhaltens. Die komorbide Störung ging zudem durchweg und über Altersgruppen hinweg mit einer höheren Symptombelastung einher. Somit werden sowohl Befunde von Familienstudien unterstützt, die annehmen, dass die Wahrscheinlichkeit, Gene gemeinsam zu vererben, bei ADHS mit Störungen des Sozialverhaltens erhöht ist; als auch Befunde aus Zwillingsstudien, die annehmen, dass ADHS mit Störungen des Sozialverhaltens einen schwereren Störungstyp darstellen. Das erhöhte relative Risiko für alleinige Störungen des Sozialverhaltens weist zudem auf die Bedeutsamkeit von Umwelteinflüssen hin.

Im *zweiten Artikel* wurden komorbide Störungen bei ADHS durch Negative Expressed Emotion (NEE), d. h. Feindseligkeit/Kritik und fehlende Wärme, von Vätern und Müttern vorhergesagt. Im Anschluss an ein ausführliches Elterninterview zur Erfassung von

ADHS sowie komorbiden internalisierenden und externalisierenden Störungen der Kinder wurde eine Einschätzung der elterlichen Expressed Emotion (EE) vorgenommen. Diese Einschätzung wurde mit dem Five Minute Speech Sample (FMSS) validiert. Es zeigte sich, dass väterliche und mütterliche HEE hoch signifikant miteinander korrelieren, aber unterschiedlichen Einfluss auf die komorbide Symptomatik haben. So erwiesen sich mütterliche HEE als prädiktiv für das Vorliegen komorbider Störungen des Sozialverhaltens (Oppositional Defiant Disorder und Conduct Disorder) sowie depressiver Störungen. Väterliche HEE hingegen zeigten signifikante Zusammenhänge mit Angststörungen. Gerade die differentiellen Effekte von väterlicher und mütterlicher HEE sowie deren Bedeutung für die Entstehung komorbider Störungen sollten in Folgearbeiten weiter untersucht werden.

Der *dritte Artikel* untersuchte, ob sich Expressed Emotion experimentell manipulieren lassen und wie sich dieser experimentell induzierte psychosoziale Stress bei Kindern mit und ohne ADHS physiologisch auswirkt. Nach Alter und Geschlecht parallelisierte Kinder mit ADHS und gesunde Kontrollkinder sowie deren Eltern wurden verglichen. Mittels des FMSS wurde elterliche EE gemessen und mit der wahrgenommenen Kritik der Kinder validiert. Elterliche Wärme/positive Zuwendung führte regressionsanalytisch zu einer verminderten oppositionellen Symptomausprägung bei Kindern mit ADHS. In Anlehnung an ein Experiment von Hooley, Gruber, Scott, Hiller und Yurgelun-Todd (2005) wurden die Eltern in Gegenwart ihrer Kinder entweder nach drei positiven oder drei negativen Eigenschaften ihres Kindes gefragt und sie belohnten (positive Bedingung) oder bestraften (negative Bedingung) in einem nachfolgenden kurzen Computertest die Leistung ihres Kindes. Vor der Stressinduktion (Baseline) und in vier nachfolgenden Messungen wurde Speichelcortisol gemessen. Es zeigte sich, dass sich Eltern von Kindern mit ADHS durch signifikant höhere EE auszeichnen. Über die Eltern induzierter psychosozialer Stress führte nur bei ADHS-Kindern und nur in der negativen Bedingung zu einem Anstieg in der Cortisol-Reaktion. Es konnte ein signifikanter Einfluss der physiologischen Stressreaktion auf den Zusammenhang von EE und oppositionellem Verhalten (gemessen mit den Fragebögen nach Conners; Conners Parent Rating Scale-Revised: Longform (CPRS-R: L); Conners Teacher Rating Scale-Revised: Longform (CTRS-R: L)) nachgewiesen werden.

1.2 Abstract

Attentiondeficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders in childhood and adolescence with severe impairment for patients and their families. Core symptoms are inattention, hyperactivity, and impulsivity. Comorbid disorders are frequent, especially externalizing disorders such as Oppositional Defiant Disorder (ODD) and Conduct Disorder (CD). Genetic as well as environmental factors are crucial for phenotypic symptom characteristics that also interact with each other (G x E). Adverse family factors such as High Expressed Emotion (HEE) are highly frequent in ADHD families and seem to be relevant for the course of the disorder.

This publication based cumulus introduces three different studies that focus on the etiology of ADHD, i. e. relevant genetic factors, environmental influences, and comorbid disorders as well as adverse family factors such as HEE.

The *first article* addressed the question, whether ADHD with or without comorbid conduct problems (CP) is an etiologically and genetically distinct or a more severe disorder. Relative Risk Ratios (RRR) were calculated for siblings of cases with ADHD without and with comorbid CP. There was a higher relative risk to develop ADHD+CP for siblings of cases with ADHD+CP (Relative Risk Ratio = 4.9%) than with ADHD only. The relative risk for pure ADHD was also higher in siblings of cases with ADHD+CP as was the relative risk for CP only. Children with comorbid CP showed more severe symptoms over age-span. Our findings support family studies that assume that ADHD+CP is a distinct subtype with a high risk for cosegregation, as well as twin studies that ADHD+CP is a more severe disorder. The slightly higher relative risk for CP only shows the relevance of environmental factors.

The *second article* assessed the relative contribution to comorbid disorders of High Expressed Emotion (HEE) as defined by high criticism/hostility and low warmth. Following an extensive parent interview assessing ADHD and comorbid internalizing and externalizing disorders, EE was coded. This measure of EE was validated with the Five Minute Speech Sample (FMSS), a well validated and widely used measure of EE. Mother's and father's HEE correlated highly significantly with differential influences on comorbid disorders. Mother's HEE predicted children's oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD) as well as depressive disorders. Father's HEE predicted anxiety disorders. These differential effects of mother's and father's HEE should be further explored in future studies especially with respect to the development of comorbid disorders.

The *third article* asked, whether Expressed Emotion can be manipulated experimentally and if experimentally induced psychosocial stress alters physiological responses in children with and without ADHD. Parents and their children were investigated. Children with and without ADHD and matched for age and gender were compared. EE ratings were derived from the FMSS and validated with children's perceived criticism. Parental warmth/positive attention predicted low ratings of oppositional behaviour in ADHD children. Children also participated in a novel emotion provocation task (Hooley, Gruber, Scott, Hiller, and Yurgelun-Todd, 2005): parents were asked to either say three positive or negative things about their children in their presence. In the short computer task that followed, parents either reinforced (positive condition) or criticized (negative condition) their child's performance. Cortisol was measured before this stress induction and in four subsequent measures. Parents of children with ADHD showed significantly higher EE than parents of control children. Psychosocial stress led to an increase in cortisol response, but only for ADHD children and only in the negative condition. The physiological reaction significantly influenced the correlation between EE and oppositional behaviour as measured with the Conners questionnaires (Conners Parent Rating Scale-Revised: Longform (CPRS-R: L); Conners Teacher Rating Scale-Revised: Longform (CTRS-R: L)).

2. Einleitung

Nach einer kurzen Einführung in das Störungsbild der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) unter Berücksichtigung der Prävalenz liegt der Fokus dieser Einleitung auf der Ätiologie von ADHS, dem Schwerpunkt der drei Forschungsarbeiten dieses Kumulus. Dabei wird kurz auf die ätiologische Bedeutung für den Verlauf und die Therapie eingegangen und es werden der Einfluss komorbider Störungen auf die ADHS-Symptomatik, der Zusammenhang von Expressed Emotion und ADHS sowie physiologische Reaktionen ausführlicher dargestellt.

2.1 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) stellen eines der häufigsten Probleme im Kindes- und Jugendalter dar, aufgrund derer Eltern und ihre betroffenen Kinder ärztliche und psychologische Hilfe suchen und in Anspruch nehmen (Döpfner, 2000). Die beiden großen internationalen Diagnosesysteme, das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV; American Psychiatric Association, 2000) und die Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10 Kapitel V (F); Dilling, Mombour und Schmidt, 2005) nennen übereinstimmend drei Kernsymptome, die für das Störungsbild charakteristisch sind: Hyperaktivität (z. B. zappelig, herumrennen, immer auf Achse), Impulsivität (z. B. nicht warten können, stören, andere unterbrechen) und Unaufmerksamkeit (z. B. Flüchtigkeitsfehler, nicht zuhören, schlechte Organisation, Ablenkbarkeit, Vergesslichkeit). Diese Symptome müssen mindestens ein halbes Jahr bestehen, vor dem Alter von sieben (DSM-IV) bzw. sechs (ICD-10) Jahren und situationsübergreifend auftreten, wobei sie in verschiedenen Lebensbereichen (Familie, Kindergarten, Schule) unterschiedlich ausgeprägt sein können, in jedem Fall aber zu einer Fehlanpassung des Kindes führen müssen. Das DSM-IV unterscheidet zudem drei verschiedene Subtypen von Hyperaktivität: den kombinierten Typ, der sowohl unaufmerksam als auch hyperaktiv-impulsiv ist (ADHS-C; 314.01), den vorwiegend unaufmerksamen Typ (ADHS-U; 314.00) und den vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typ (314.01). Das ICD-10 hingegen grenzt von der einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (ADHS-H/I; F90.0) die hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1) ab und berücksichtigt damit die am häufigsten komorbid auftretende Störungskategorie bei ADHS.

2.1.1 Prävalenz

Je nach Studie ergeben sich zum Teil recht unterschiedliche Prävalenzschätzungen. Dies liegt u. a. an Unterschieden in den Diagnosesystemen DSM-IV und ICD-10 und der Form der Datenerhebung (Größe der Stichprobe, verwendete Messinstrumente, Informationsquelle, Migrationshintergrund, Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status; Rowland, Lesesne und Abramowitz, 2002). Bei ähnlicher Studienkonzeption ergeben sich jedoch weitgehend Übereinstimmungen hinsichtlich der Prävalenzschätzungen. In der großen DSM-IV-basierten epidemiologischen Studie von Ford, Goodman und Meltzer (2003) ergab sich eine Prävalenz von 3,62% für Jungen und von 0,85% für Mädchen (entweder ADHS-C, ADHS-U oder ADHS-H/I). Eine parallel konzipierte Studie (in Bezug auf die eingesetzten Erhebungsinstrumente und das diagnostische Vorgehen) aus Brasilien ermittelte mit 1,8% geringere Prävalenzen, wobei das Verhältnis von Jungen (2,7%) zu Mädchen (0,7%) ähnlich war (Fleitlich-Bilyk und Goodman, 2004). Die Great Smoky Mountain Studie (Costello, Mustillo, Erkanli, Keeler und Angold, 2003) ermittelte eine 3-Monats-Prävalenz von ADHS für Jungen von 1,5% und 0,3% für Mädchen. Schätzungen zur prädiktiven kumulierten Prävalenz im Alter von 16 Jahren lagen dagegen mit 4,1% insgesamt höher (7% für Jungen und 1,1% für Mädchen). Ähnliche Angaben ergeben sich aus Prävalenzschätzungen für ADHS des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys in der BRD (KIGGS; Huss, Hölling, Kurth und Schlack, 2008) mit einer Lebenszeitprävalenz von 4,8%, wobei diese für Jungen höher (7,7%) ausfällt als für Mädchen (1,8%). Mit Hilfe logistischer Regressionen konnten die Autoren außerdem nachweisen, dass ein niedriger sozioökonomischer Status signifikant mehr und ein Migrationshintergrund der Eltern weniger ADHS-Symptome vorhersagte sowie die Symptombelastung mit dem Alter ansteigt.

Diese Befunde werden durch das systematische Review zur weltweiten Prävalenz von ADHS gestützt (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman und Rohde, 2007), welches eine gepoolte Prävalenz von 5,29% für ADHS angibt. Für die Studie wurden die Datenbanken Medline und PsychInfo der Jahre 1978 bis 2005 nach relevanten epidemiologischen Studien zu ADHS durchsucht. In die Metaanalyse gingen schließlich 102 Studien ein, die weltweit 171.756 Versuchspersonen umfassten. Es zeigte sich, dass Unterschiede in den Prävalenzschätzungen v. a. durch die verwendeten diagnostischen Kriterien, die Informationsquelle und geforderten klinischen Beeinträchtigungen zustande kamen.

2.1.2 Verlauf und Intervention

Wie in den Abschnitten zur Ätiologie der ADHS gezeigt wird, wirken sich Entwicklungsphasen und medikamentöse Interventionen bedeutsam auf die ADHS-Symptomatik aus. Für die Bestimmung des ADHS-Phänotyps ist es somit bedeutsam, den Verlauf der Symptomatik über die Zeit sowie aktuelle oder vergangene Interventionen zu berücksichtigen. Bspw. verringert sich im Jugendalter häufig die motorische Unruhe, wohingegen Aufmerksamkeitsstörungen und Impulsivität persistieren (Döpfner und Wolff Metternich, 2006), wobei sich die Symptomatik auch weiter ausdifferenziert, und ältere Patienten außer den Kernsymptomen auch häufig über emotionale Instabilität und Selbstwertprobleme berichten (Conners, Erhardt und Sparrow, 1999). Aus diesem Grund ist es bedeutsam, dass in Studien zu ADHS Altersunterschiede durch getrennte Analysen bspw. für Kinder (unter elf Jahren) und Jugendliche (älter als elf Jahre) gerechnet werden.

Lange Zeit galt ADHS auch ausschließlich als psychische Störung des Kindes- und Jugendalters. Persistenzraten, die im Bereich von 20 bis >80% liegen (Steinhausen, Drechsler, Foeldenyi, Imhof und Brandeis, 2003), zeigen jedoch, dass die Störung bei einer Vielzahl der Betroffenen bis in das Erwachsenenalter besteht, mit Prävalenzschätzungen zwischen 4 bis 5 % (Faraone, 2004; Davidson, 2008).

Unbehandelt zeigen Patienten mit ADHS oftmals einen ungünstigen Verlauf mit schulischen, sozialen und beruflichen Beeinträchtigungen sowie intra- (geringes Selbstbewusstsein) und interpersonellen Problemen (Konflikte mit Eltern, Lehrern, Peers, Vorgesetzten etc.) und einer Vielzahl komorbider Störungen wie z. B. Depression, Störungen des Sozialverhaltens, Substanzmissbrauch, Delinquenz (Barkley, Edelbrock und Smallish 1990; Adam, Döpfner und Lehmkuhl, 2002; Biedermann, 2005). Dabei kann es sich um ungünstige indirekte Ketteneffekte (siehe Tabelle 1) handeln, aber auch um Interaktionseffekte der in Abbildung 2 dargestellten Wirkmechanismen.

Damit es nicht zu einem solch ungünstigen Verlauf kommt, hat sich die European Society for Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP) auf ein multimodales Vorgehen geeinigt, welches die Schwere der Störung zur Grundlage therapeutischer Interventionen macht (Eunethydis Guidelines, Taylor et al., 2004) und auf der Veränderung von Umweltfaktoren basiert. Bei stark ausgeprägter situationsübergreifender Symptomatik mit krisenhafter Zuspitzung ist die Indikation für eine primäre Pharmakotherapie, in der Regel mit Methylphenidat (MPH), gegeben (Ryffel, 2003; AACAP 2002; DuPaul, Barkley und Connor, 1998; Spencer, Biederman, Wilens, Harding, O'Donnell und Griffin, 1996). Diese wird häufig mit verhaltenstherapeutischen Interventionen kombiniert. Bei weniger stark

ausgeprägter Symptomatik, ist die primäre Indikation für Verhaltenstherapie gegeben (kindzentriertes Training der Selbstregulationsfähigkeiten, beziehungsorientierte Förderung der Eltern-Kind-Interaktionen zur Unterbrechung dysfunktionaler Muster, Lehrertrainings; Lauth & Schlottke, 2002; Döpfner, 2000), die ggf. mit einer Pharmakotherapie kombiniert werden kann (Döpfner & Wolff Metternich, 2006). Ein solches Vorgehen wird durch die Langzeitergebnisse der Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) gestützt. In dieser Studie wurden die Effekte medikamentöser Therapie, von Verhaltenstherapie und Community Care über 36 Monate hinweg verglichen. Nach anfänglicher Überlegenheit der medikamentösen Therapie und der Community Care, zeigten sich im 36-Monats-Follow-up dann keine Unterschiede mehr hinsichtlich der Effektivität der Interventionen (Jensen et al., 2007).

Da die in dieser Arbeit untersuchten Patienten in einem hohen Ausmaß eine Behandlung mit Psychostimulanzien aufwiesen, wurden alle Studienteilnehmer gebeten, Medikamente 48 Stunden vor der Studienteilnahme abzusetzen, um eine direkte Beeinflussung der Ergebnisse zu vermeiden. Diagnostisch wurde nach dem letzten Zeitraum ohne Medikation gefragt, um pharmakologische Verzerrungen auszuschließen. Allerdings wurden psychotherapeutische Interventionen nicht getrennt erhoben und die in Absatz 2.1.2 dargestellten komplexen Interaktionen entziehen sich den üblichen Kontrollverfahren. So ist trotz statistischer Kontrolle der Psychostimulanzien nicht auszuschließen, dass sich vorangegangene therapeutische Interventionen – ob medikamentöser oder psychotherapeutischer Art – auf die Symptomatik und Eltern-Kind-Beziehung ausgewirkt haben, wenngleich sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Variablen und dem Medikationsstatus ergaben.

2.1.3 Ätiologie

Wurden in den Anfängen der Forschung zu ADHS viele mögliche Ursachen diskutiert, wie bspw. die Minimale Cerebrale Dysfunktion (MCD), so geht man heute, wie bei den meisten anderen psychischen Störungen auch, von einem biopsychosozialen Störungsmodell aus (siehe Abbildung 1).

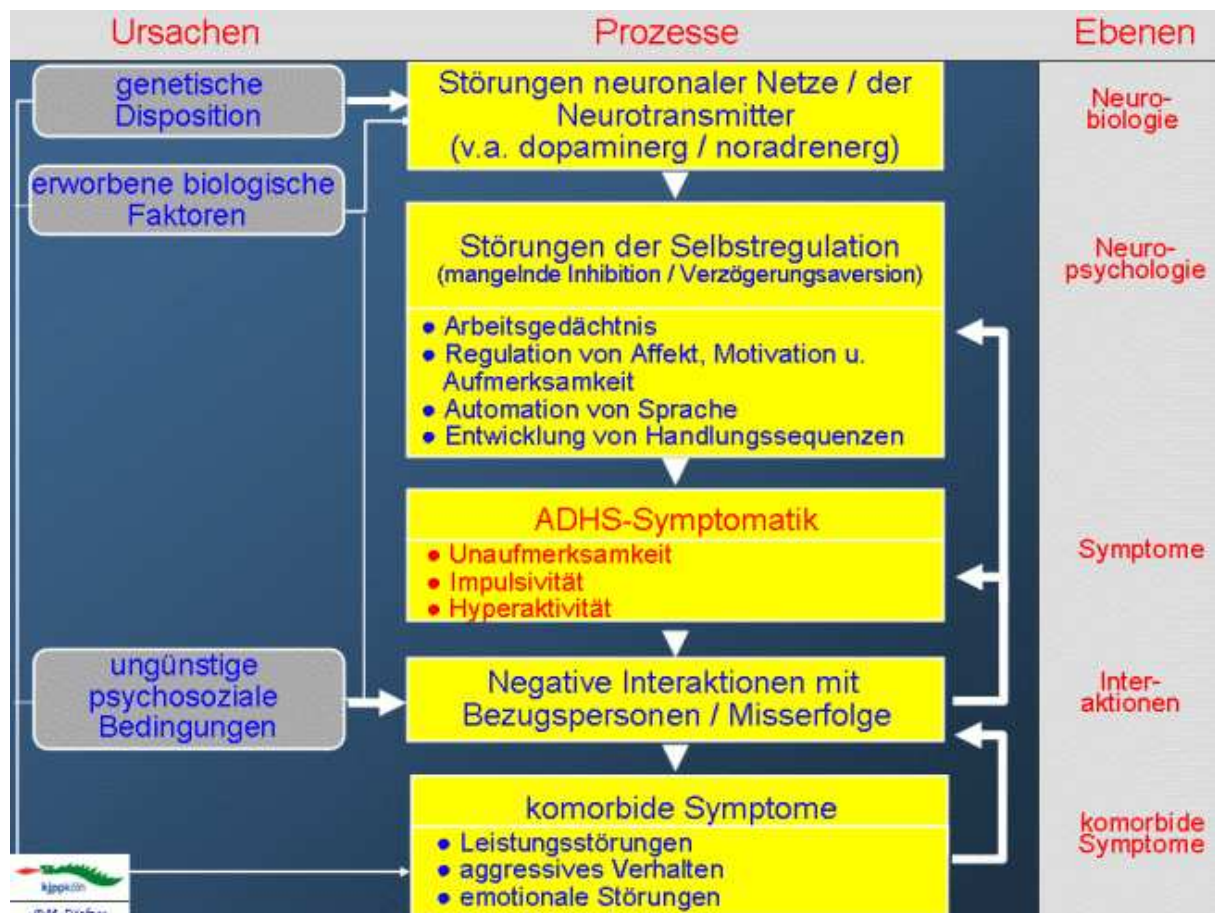


Abbildung 1: Döpfner, 2009, <http://www.zentrales-adhs-netz.de>

Dementsprechend werden drei Kategorien von möglichen Ursachen unterschieden, die allerdings nicht als monokausale Erklärungsansätze zu verstehen sind, sondern in Interaktion miteinander stehen. Wenngleich mit Erblichkeitsschätzungen von etwa 76% den biologischen und insbesondere genetischen Einflussfaktoren bei der Entstehung von ADHS unbestritten ein größerer Einfluss eingeräumt wird als den psychosozialen (Faraone et al., 2005b; Asherson et al., 2008; Romanos et al., 2008), spielen Umweltfaktoren für die Ausprägung der ADHS-Symptome dennoch eine wichtige Rolle. Da der erste Artikel dieses Kumulus die familiäre Transmission von ADHS und komorbiden Störungen des Sozialverhaltens untersucht, und sich die zwei weiteren Artikel mit komorbiden Störungen und spezifischen Umweltrisiken, insbesondere elterlichen High Expressed Emotion (HEE) auseinandersetzen, werden im Folgenden kurz genetische Befunde zu ADHS und aktuell diskutierte Umweltfaktoren sowie deren Wechselwirkung für die Symptomausprägung diskutiert.

Genetische Befunde zu ADHS

Bislang liegen sieben genetische Kopplungsstudien zu ADHS vor, die allerdings nur wenig Übereinstimmung hinsichtlich der identifizierten chromosomalen Regionen zeigen (Fisher et al., 2002; Bakker et al., 2003; Arcos-Burgos et al., 2004; Hebebrand et al., 2006; Ogdie et al.,

2006; Faraone et al., 2008), obschon eine genomweite Meta-Analyse über diese sieben Studien hinweg signifikante Kopplungsregionen ausmachen konnte (Zhou et al., 2008a). Zudem beeinflusst der ADHS-Phänotyp (ADHS-C, ADHS-I, ADHS-H/I mit oder ohne komorbide Störung) die Befunde genetischer Untersuchungen. So war z. B. die genetische Modellanpassung in der Studie von Hebebrand et al. (2006) am besten für den unaufmerksamen Subtyp, schlechter hingegen für den hyperaktiv/impulsiven. Der Einfluss komorbider Störungen führt je nach Studenausrichtung ebenfalls zu unterschiedlichen Befunden. Zwillingsstudien bestätigen ein quantitatives Modell, demzufolge die gleichen Gene den Phänotyp ADHS ohne und mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens verursachen, wobei die komorbide Form die schwerere Störung mit größerer Präponderanz ist. So untersuchten Thapar und Kollegen an 2082 Zwillingspaaren ADHS- und Conduct Problem- (CP) Kategorien, die auf elterlichen Symptomratings der DSM-III-R-, ICD-10- und Rutter-A-Kriterien basierten (Thapar, Harrington und McGuffin, 2001). Dies führte zu Erblichkeitsschätzungen von 47% für CP und einem gemeinsamen Umweltanteil von 36%, so dass die Autoren folgerten, dass ADHS + CP in genetischer und klinischer Hinsicht eine extremere ADHS-Variante darstellt. Dem stehen Modelle gegenüber, die je nach Phänotyp einen anderen Genotyp ausmachen, also zu einem genetisch qualitativ anderen Genotyp bei ADHS+CP als bei „reiner“ ADHS kommen. So konnte in Familienstudien nachgewiesen werden, dass Verwandte von Kindern mit ADHS, die keine komorbiden Störungen des Sozialverhaltens aufweisen, auch kein größeres Risiko für Störungen des Sozialverhaltens hatten als gesunde Kontrollpersonen (Faraone und Biederman, 1998; Faraone, Biederman und Monuteaux, 2000b). Die aktuelle genetische Forschung zu ADHS fokussiert deswegen stärker die Untersuchung von Störungsclustern und bemüht sich um die Identifizierung phänotypspezifischer Genvarianten (Zhou et al., 2008b). So geht die erste Studie dieses Kumulus der Frage nach, ob es sich bei ADHS mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens um eine schwerere Form der Störung mit einer gemeinsamen genetischen Anlage oder um eine ätiologisch und genetisch eigenständige Störung handelt.

Umweltfaktoren

Pränatale Umwelteinflüsse

Biologische Faktoren, wie ungünstige pränatale Umwelteinflüsse, z. B. mütterlicher Alkohol- (Brookes et al., 2006b) oder Nikotinkonsum (Kahn, Khoury, Nichols und Lanphear, 2003), scheinen bedeutsame Einflüsse auf genetische Faktoren bei ADHS zu haben. Dabei sind diese Umwelteinflüsse nicht zufällig, sondern ebenfalls durch Gene und genetisch beeinflusstes mütterliches Verhalten bestimmt (Thapar et al., 2007). Da der Embryo pränatal sowohl

genetischen als auch mütterlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt ist, sind diese Zusammenhänge in der Mehrzahl der vorliegenden Studien allerdings nicht eindeutig auf die eine oder andere Ursache zurückzuführen. In einer aufwändigen Studie untersuchten Rice, Harold, Boivin, Hay, van den Bree und Thapar (2009) Mütter und ihre Kinder, die entweder biologisch verwandt oder nicht verwandt waren (In Vitro Fertilisation; IVF). Es zeigte sich, dass pränataler Nikotineinfluss zu einem geringeren Geburtsgewicht der Kinder führte, unabhängig davon, ob Mütter und Kinder biologisch verwandt waren oder nicht. Dagegen hing der Zusammenhang zwischen pränatalem Nikotinkonsum und späterem antisozialen Verhalten ausschließlich von Erblichkeitsfaktoren ab und zeigte sich nicht bei Müttern und Kindern, die biologisch nicht miteinander verwandt waren. Diese Studie ist vielversprechend hinsichtlich der Differenzierungsmöglichkeiten von pränatalen, genetischen und Umwelteinflüssen.

Postnatale Umwelteinflüsse

In zwei ausführlichen Übersichtsartikeln beschreibt Rutter (1999; 2009) den Einfluss psychosozialer Umweltfaktoren auf die kindliche Psychopathologie. Diese lassen sich grob in familiäre Faktoren, allgemeine Umweltfaktoren und indirekte Ketteneffekte unterteilen, wobei allerdings Überschneidungen und gegenseitige Einflüsse bestehen, die sich je nach Alter des Kindes über die Lebensspanne unterschiedlich auswirken können und von lerntheoretischen Prinzipien sowie kognitiven/affektiven Verarbeitungsmechanismen (Rutter, 1999 und 2009) und biologischen Prozessen wie bspw. der Stressreaktivität (Gunnar und Quevedo, 2007) beeinflusst werden (siehe Tabelle 1).

Jonston und Mash (2001) stellen hinsichtlich der Bedeutsamkeit psychosozialer Umwelteinflüsse auf ADHS fest, dass in Familien mit hyperaktiven Kindern spezifische Charakteristika anzutreffen sind: So scheint es, dass in Familien mit ADHS-Kindern die familiären Beziehungen im Allgemeinen sowie die Eltern-hyperaktives-Kind-Beziehung im Besonderen gestört sind und sich die Störung des Kindes zudem auf die Beziehungsqualität der Eltern auswirkt. Weiter ist die Selbstwirksamkeit der Eltern in Bezug auf ihre Erziehungskompetenzen verringert, der Erziehungsstress und die Psychopathologie der Eltern dagegen erhöht, insbesondere wenn komorbid eine Störung des Sozialverhaltens vorliegt. Kognitiv lassen sich spezifische Attributionsmuster bei den Eltern finden: Unter medikamentöser Behandlung wurde positives Verhalten der Kinder global und stabil beurteilt; negatives Verhalten, Ungehorsam und ADHS bzw. oppositionelles Verhalten dagegen als weniger global, stabil und external, dafür aber aufgrund der medikamentösen Wirkung als vom Kind kontrollierbar. Die Autoren schlagen drei verschiedene Pfade vor, wie sich

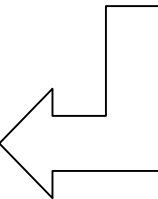
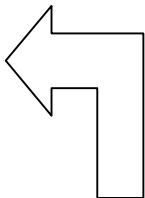
familiäre Faktoren auf die Entwicklung, Manifestation und Ausprägung der Störung auswirken können:

1. Familiäre Dysfunktion als Risikofaktor, der mit der Prädisposition des Kindes interagiert. Familiäre Faktoren sind nicht ursächlich für ADHS, aber beteiligt an der Ausprägung und Störungsentwicklung. Selbst bei geringer Prädisposition kann das familiäre Umfeld aber so chaotisch sein, dass es zur klinisch signifikanten Entwicklung und Manifestation von ADHS kommen kann.
2. Eine ausgeprägte Prädisposition liegt vor, aber das Umfeld ist gut strukturiert und wirkt unterstützend auf die Entwicklung selbstregulatorischer Fähigkeiten, so dass sich die Disposition klinisch nicht signifikant auswirkt.
3. Das familiäre Umfeld wirkt sich über die Entwicklung einer Störung des Sozialverhaltens auf die ADHS-Symptomatik aus. Hyperaktive Symptome interagieren mit familiären Faktoren und Erziehungsstrategien und dies erleichtert bzw. verhindert die Entwicklung einer Störung des Sozialverhaltens. Es bestehen also direkte Beziehungen zwischen familiären Faktoren und Verhaltensproblemen, wobei ADHS einen Risikofaktor darstellt. Zum einen könnten Unaufmerksamkeit und Impulsivität zu inadäquatem Erziehungsverhalten (High Expressed Emotion, Inkonsequenz, ungenügendes Monitoring) führen, welches wiederum mit Verhaltensproblemen assoziiert ist. Zum anderen könnte ADHS als Stressor wirken, der zu inadäquatem Erziehungsverhalten (kritisch/feindselig, streng, reaktiv) führt.

Ergänzung finden diese Überlegungen in aktuellen Studien zur epigenetischen Regulation der Genexpression. So erwiesen sich in einer Studie von Sonuga-Barke et al. (2008) postnatal aversive psychosoziale Umwelteinflüsse, wie elterliche Kritik, Feindseligkeit und fehlende Wärme als bedeutsam sowohl für den Schweregrad von ADHS als auch für das Vorliegen komorbider Störungen. Die Autoren nehmen an, dass solche Umwelteinflüsse über epigenetische Mechanismen zur Aktivierung oder Inaktivierung genetischer Effekte führen können (siehe Abbildung 2). Denkbar ist auch, dass pränatale Einflüsse wie Nikotinkonsum zu spezifischen postnatalen Effekten führen (niedriges Geburtsgewicht), die in Wechselwirkung mit psychosozialen Faktoren dann ihrerseits phänotypische Ausprägungen hervorrufen. So konnten Tully, Arseneault, Caspi, Moffitt und Morgan (2004) in einer großen längsschnittlichen Zwillingsstudie zeigen, dass eine signifikante Interaktion zwischen niedrigem Geburtsgewicht (unter 2500g) und mütterlicher Wärme besteht, die wiederum ADHS-Symptombeurteilungen von Eltern und Lehrern vorhersagte. Die Relevanz solcher

Moderatorvariablen wird auch für die Entwicklung komorbider Störungen diskutiert. Anhand der gleichen Stichprobe konnte nachgewiesen werden, dass der monozygote Zwilling, welcher erhöhter mütterlicher Feindseligkeit/Kritik und geringer Wärme ausgesetzt war, im Längsschnitt signifikant ausgeprägtere Störungen des Sozialverhaltens entwickelte als der Zwilling welcher mehr mütterliche Wärme erhielt (Caspi et al., 2004). Diese beiden Studien veranschaulichen die komplexen Wechselwirkungen zwischen genetischen und Umweltfaktoren, die sowohl prä- als auch postnatal zur Wirkung kommen können.

Familiäre Umweltfaktoren	Allgemeine Umweltfaktoren
<ul style="list-style-type: none">- Sozioökonomischer Status (SES; Rutter, 1999)- „Rutter-Faktoren“ (Ehekonflikte, räumliche Enge, Kriminalität Eltern, psychische Erkrankung Eltern, außerhäusliche Unterbringung Kind; Rutter & Quinton, 1977)- Qualität der Eltern-Kind-Beziehung (Rutter, 1999; Jonston & Mash, 2001; Lifford, Harold & Thapar, 2008)- Elterliche Erziehungsfertigkeiten (Rutter, 1999; Johnston & Mash, 2001)- Familiäres Funktionsniveau (z. B. dysfunktional, wenig strukturiert vs hoch strukturiert und fördernd; Rutter, 1999; Johnston & Mash, 2001)- Familiäre Interaktionen (z. B. HEE vs. LEE; Rutter, 1999; Johnston & Mash, 2001; Sonuga-Barke et al., 2008)	<ul style="list-style-type: none">- Armut/prekäre Lebensbedingungen (Rutter, 1999)- Wohnort (Stadt vs. Land; gut situierter vs. armer Stadtteil; Rutter, 1999)- Soziale Beziehungen/Peers und Gruppen (Rutter, 1999)- Schule und deren Qualität (Rutter, 1999)- Kritische Lebensereignisse (Rutter, 1999)- Heim/Pflegefamilie/Familie (Rutter, 1999)- Risikoreiche vs. protektive Lebensumwelt (Rutter, 1999)- Kulturspezifische Faktoren (z. B. Nationalitäten, Religion; Rutter, 1999; Bhugra & McKenzie, 2003)
Indirekte Ketteneffekte	
<ul style="list-style-type: none">- frühe Erfahrungen, die auf die spätere Entwicklung wirken (Rutter, 1999)- Einfluss des kindlichen Temperaments auf elterliches Verhalten (Rutter, 1999)- Einfluss elterlicher Vulnerabilitätserfahrungen (z. B. eigener Missbrauch) auf die Eltern-Kind-Beziehung (Rutter, 1999)- Wirkung allgemeiner Umweltfaktoren auf familiäre Faktoren (z. B. Armut erschwert Erziehungsfähigkeiten, aber die Probleme der Kinder sind nicht auf Armut, sondern auf die verringerten Erziehungsfertigkeiten der Eltern zurückzuführen; Rutter, 1999)- Veränderungen des kindlichen Verhaltens (z. B. durch eine Psychostimulanzientherapie bei ADHS) verändert elterliche Reaktionen (Schachar, Taylor, Wieselberg, Thorley & Rutter, 1987; Johnston & Mash, 2001)- Selbstkonzept wirkt auf Beziehungsgestaltung (Schöning, Steins & Berek, 2002)- Soziale Unterstützung, Selbstwirksamkeit (Röhrle, 2001)	



Kindliche Entwicklung im zeitlichen Verlauf
Kognitive/affektive Verarbeitungsmechanismen
Lerntheoretische Prinzipien
Biologische Reaktivität, z. B. Stressreaktivität

Tabelle 1: Umweltfaktoren und indirekte Ketteneffekte sowie moderierende Faktoren

Wie in Tabelle 1 dargestellt, wird die individuelle Verhaltensvariabilität außerdem durch Entwicklungsphasen, kognitiv/affektive Verarbeitungsmechanismen, lerntheoretische

Wirkmechanismen und biologische Prozesse beeinflusst, die sich ihrerseits wieder auf den verschiedenen Ebenen auswirken können (siehe Abbildung 2). Beispielsweise erhöhen aversive Erziehungspraktiken das Risiko für emotionale und Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen und sind zudem häufig mit physiologischen Stressreaktionen assoziiert (Gunnar, 2000; Heim und Nemeroff, 2001), die dann ihrerseits wieder das Risiko für somatische und emotionale Gesundheitsprobleme erhöhen (Gunnar und Quevedo, 2007). So führten bspw. frühe aversive Eltern-Kind-Beziehungen bei Vorschulkindern zu erhöhten Cortisol-Werten, die ihrerseits spätere emotionale und Verhaltensprobleme bei den Kindern vorhersagten (Essex, Klein, Cho und Kalin, 2002). In einer anderen Studie zeigten sicher gebundene Kleinkinder keinen Anstieg in ihrer Cortisol-Reaktion während eines Stresstests, wohingegen unsicher gebundene Kinder einen signifikanten Anstieg zeigten. Die Autoren folgerten, dass sichere Bindungen in Stresssituationen präventiv auf die physiologische Stressreaktion wirken (Gunnar und Donzella, 2002). Experimentelle Studien, die einen direkten Zusammenhang bspw. zwischen elterlicher Feindseligkeit/Kritik und psychiatrischer Symptomausprägung zeigen, stehen bislang allerdings noch aus. In psychophysiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass High Expressed Emotion (HEE; siehe 2.3), d. h. Kritik, Feindseligkeit und emotionales Überengagement psychosoziale Stressoren sind, die sich in spezifischen physiologischen Reaktionen widerspiegeln wie bspw. erhöhten Erregungsmustern (Tarrier, Vaughn, Lader und Leff, 1979; Sturgeon, Kuipers, Berkowitz, Turpin und Leff, 1981; Valone, Goldstein und Norton, 1984; Hooley, 1985). Bei Patienten mit ADHS wiederum zeigten sich physiologische Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (siehe 2.4), wenngleich diese Befunde z. T. sehr heterogen und zudem durch das Vorliegen komorbider Symptome beeinflusst waren (King, Barkley und Barrett, 1998; Kaneko, Hoshino, Hashimoto, Okano und Kumashiro, 2000; Hong, Shin, Lee, Oh und Noh, 2003; Lackschewitz, Hüther und Kröner-Herwig, 2008; Randazzo, Dockray und Susman, 2008).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass über die vereinfachte schematische Darstellung des biopsychosozialen Störungsmodells hinaus (siehe Abb. 1) die kindliche ADHS-Symptomatik durch eine Vielzahl von Faktoren bestimmt wird. So wird die genetische Prädisposition durch verschiedenste Umweltfaktoren (siehe Tabelle 1) beeinflusst, und epigenetische Mechanismen wirken wiederum auf die Genexpression (siehe Abb. 2). Indirekte Ketteneffekte wirken auf die dargestellten Umweltfaktoren und Moderatoren, wie z. B. lerntheoretische Mechanismen, und können zur Aufrechterhaltung spezifischer Interaktionsmuster beitragen; kognitiv/affektive Verarbeitungsmechanismen beeinflussen

ebenfalls Eltern-Kind-Interaktionen und die Eltern-Kind-Beziehung scheint sich zentral auf Stressreaktionen auszuwirken. Komorbide Störungen, z. B. des Sozialverhaltens, werden mit Veränderungen in der Genetik in Zusammenhang gebracht (siehe 2.2.1) und wirken ihrerseits spezifisch auf Umweltfaktoren, wie z. B. die Qualität der Eltern-Kind-Beziehung. Und alle Faktoren zusammen können sich je nach Entwicklungsphase des Kindes anders auswirken. So scheinen sich z. B. physiologische Stressreaktionen besonders negativ auf das sich entwickelnde Gehirn auszuwirken (Gunnar, 2000), und frühe Störungen der Eltern-Kind-Interaktion führen zu veränderten kindlichen Stressreaktionen (Spangler und Schieche, 1998).

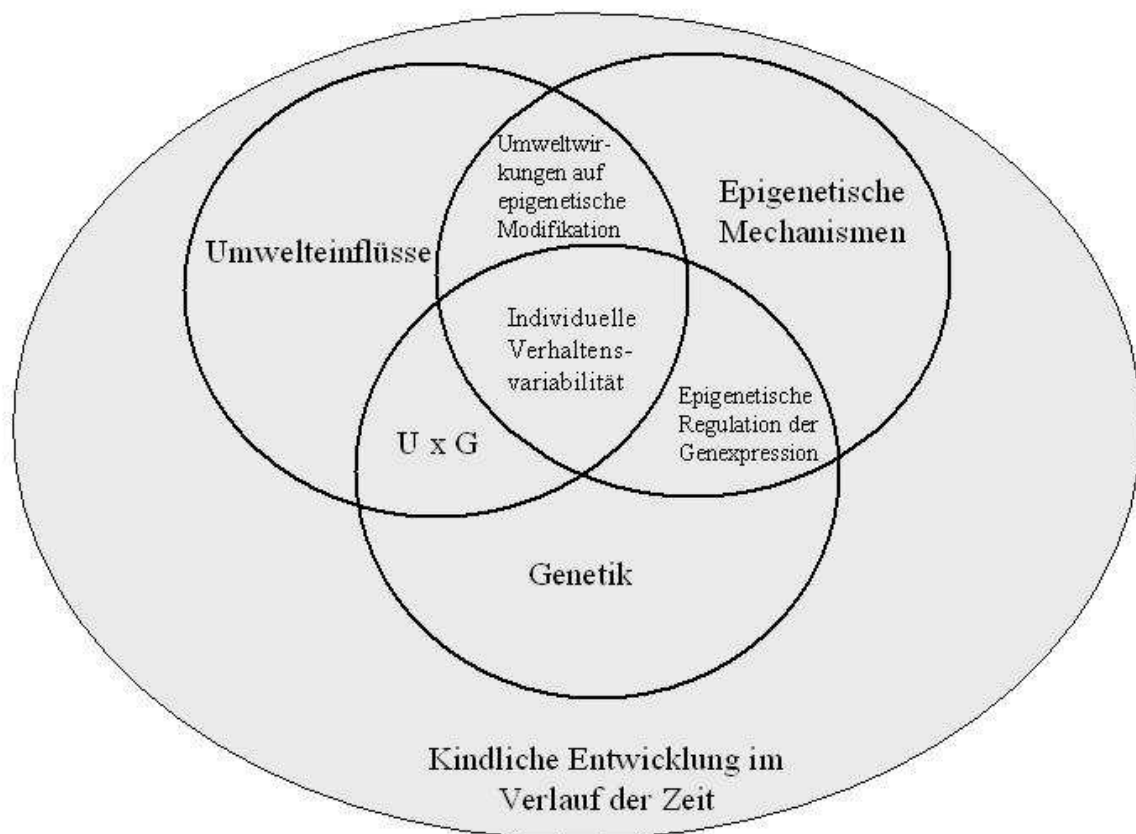


Abbildung 2: Modell zur Symptomausprägung der ADHS (in Anlehnung an O’Connell, Boat & Warner, 2009)

Zur Überprüfung der Befunde aus den angeführten Zwillings- und Familienstudien untersucht der vorliegende Kumulus mit einer großen, multizentrisch angelegten Studie ADHS mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens. Da bislang systematisch nur wenig Störungscluster untersucht wurden, sollen spezifische relative Risiken (RR) für „reine“ ADHS und ADHS+CP berechnet werden, um zu prüfen, ob es sich um eine eigenständige Störungskategorie handelt. In einer zweiten Studie wird der Einfluss relevanter Umweltfaktoren, elterliche HEE, auf das Vorliegen komorbider Störungen bei ADHS

überprüft. Die bisherige Forschung fokussiert den Zusammenhang zwischen HEE und Störungen des Sozialverhaltens, wenngleich internalisierende komorbide Störungen bei ADHS ebenfalls häufig sind (s. u., 2.2), so dass in dieser Studie sowohl externalisierende als auch internalisierende komorbide Störungen durch elterliche HEE vorhergesagt werden. Die Wirkung des bedeutsamen Umweltfaktors HEE wird in einer dritten Studie experimentell überprüft, indem die psychophysiologischen Stressreaktionen auf evozierte HEE bei ADHS und oppositionellem Verhalten gemessen werden. Im Folgenden werden deshalb kurz Befunde zu diesen Fragestellungen dargestellt und zwar: ADHS und komorbide Störungen (2.2); Expressed Emotion und ADHS (2.3) und ADHS, Expressed Emotion und psychophysiologische Veränderungen (2.4).

2.2 Komorbide Störungen bei ADHS

ADHS tritt nur selten singular auf. Bis zu zwei Drittel der Patienten weisen weitere komorbide Störungen auf (Richters et al., 1995; Biederman, Newcorn und Sprich, 1991), insbesondere Verhaltensstörungen (Kadesjö, Hagglof, Kadesjö und Gillberg, 2003). In verschiedenen Studien wurden hohe Prävalenzraten für andere externalisierende Störungen, Substanzmissbrauch, Lernstörungen, affektive und Angststörungen gefunden (Döpfner, 2000; Bush et al., 2002; Kessler, 2004). Besonders hohe Komorbiditätsraten ergeben sich für ADHS und Störungen des Sozialverhaltens. So erhielten in einer Stichprobe von 131 Kindern mit ADHS im Alter von drei bis sieben Jahren 60% die Diagnose einer Störung des Sozialverhaltens (Kadesjö, Hagglof, Kadesjö und Gillberg, 2003). Die Prävalenz für die Komorbidität mit internalisierenden Störungen fällt mit etwa 10-20% dagegen geringer aus, wobei gleichzeitig auch mehrere Störungen komorbid vorliegen können (Acosta, Arcos-Burgos und Muenke, 2004). Bei den Störungen des Sozialverhaltens muss hinsichtlich der Komorbidität mit ADHS zwischen zwei Symptomgruppen unterschieden werden: der Conduct Disorder (CD; DSM-IV: 312.8) und der Oppositional Defiant Disorder (ODD; DSM-IV: 313.81). Der ersten Gruppe entsprechen im ICD-10 die Störungen des Sozialverhaltens, die auf den familiären Rahmen beschränkt sind (F91.0) bzw. bei fehlenden (F91.1) oder vorhandenen sozialen Bindungen (F91.2) auftreten. Der zweiten Gruppe entspricht die Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten (F91.3). Komorbide ODD können CD vorangehen, aber nicht immer zeigte sich im Vorfeld einer CD auch eine ODD (Lahey et al., 2000). Komorbiditätsraten für ADHS und ODD fallen mit 30-45% höher aus als für ADHS und CD mit ca. 20% (Acosta, Arcos-Burgos und Muenke, 2004). Da es sich bei CD um die schwerere Störung handelt, sind die Auswirkungen auf bspw. Eltern-Kind-

Interaktionen gravierender (siehe 2.1.2) und es werden unterschiedliche genetische Modelle für die komorbide Störung diskutiert (siehe unten).

Diesen deskriptiven Daten zum Zusammenhang von ADHS mit anderen psychiatrischen Störungen stehen bislang nur wenige Studien gegenüber, die die komorbiden Symptomcluster systematisch untersuchen. In einer Studie von Neuman et al. (2001) wurden die ADHS-Subtypen (ADHS-C, ADHS-U, ADHS-H/T) hinsichtlich ihrer Komorbiditäten mittels einer Latenten Klassenanalyse (LCA) untersucht. Als hoch komorbid und gemeinsam vererbt erwiesen sich der vorwiegend unaufmerksame und der kombinierte Subtyp jeweils mit oppositionellen Störungen (ODD). Eine dritte latente Klasse stellte der vorwiegend unaufmerksame Subtyp ohne komorbide Störungen dar. Systematisch wurden psychiatrische Symptomcluster bei ADHS auch in einer großen Zwillingsstudie (N = 1616) von Volk, Neuman und Todd (2005) untersucht. Es zeigten sich durchweg höhere Komorbiditäten (ODD, CD und Depression) für den kombinierten ADHS-Subtyp, gefolgt vom vorwiegend hyperaktiv-impulsiven und unaufmerksamen Subtyp. Die Konkordanzraten für die komorbiden Störungsgruppen (ADHS+ODD, ADHS+ODD/CD, ADHS+ODD/CD/Depression) waren ebenfalls erhöht und wiesen auf ein erhöhtes Erblichkeitsrisiko hin. Differentielle Cluster für internalisierende und externalisierende Störungen bei ADHS wurden in der Studie nicht signifikant. In einer aktuellen Studie von Connor und Doerfler (2008) zu Kindern mit ADHS und komorbiden CD/ODD gab es hohe Raten für depressive und Angststörungen, wobei wie bei Volk, Neuman und Todd (2005) hinsichtlich der Verteilung der internalisierenden Störungen keine signifikanten Unterschiede über die Gruppen hinweg gefunden wurden. In der Studie von Connor und Doerfler (2008) wurden zudem Unterschiede zwischen „reiner“ ADHS und ADHS mit CD oder ODD systematisch untersucht. Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Schweregrades und des Elternverhaltens. Kinder mit „reiner“ ADHS wiesen die geringste Symptombelastung auf, Kinder mit ADHS und CD die schwerste und Kinder mit ADHS und ODD lagen zwischen den beiden anderen Gruppen. Diese Symptombelastung spiegelte sich auch im Inanspruchnahmeverhalten wider, d. h. Kinder mit komorbider ODD und CD erhielten signifikant häufiger medikamentöse und psychosoziale Behandlungen als Kinder mit „reiner“ ADHS. Die Eltern der Kinder mit ADHS+CD und ADHS+ODD zeichneten sich zudem durch negativeres Erziehungsverhalten aus. Eltern von Kindern mit ADHS+CD waren auch in einer Studie von Drabick, Gadow und Sprafkin (2006) feindseliger, inkonsequenter und weniger zugewandt gegenüber ihren Kindern als Eltern von Kindern ohne CD. Dieser Befund, dass Eltern von Kindern mit ADHS sich durch weniger Wärme und

Kritik/Feindseligkeit auszeichnen (siehe 2.3 und 2.4), insbesondere bei komorbiden Störungen des Sozialverhaltens, gilt mittlerweile als gut repliziert (Taylor, 1999; Daley, 2006). In einer Längsschnittstudie konnten Taylor, Chadwick, Heptinstall und Danckaerts (1996) nachweisen, dass geringe Erziehungsfähigkeiten und hohe Feindseligkeit/Kritik auf Seiten der Eltern die Entwicklung komorbider Störungen des Sozialverhaltens bei Kindern mit ADHS im Alter von 17 Jahren vorhersagten.

Taylor und Kollegen (1991; 1998) stellten die These auf, dass ADHS-Symptome zu Veränderungen im elterlichen Erziehungsverhalten führen, die wiederum zur Entwicklung komorbider Störungen, insbesondere Störungen des Sozialverhaltens beitragen. Diese entwicklungstheoretische Annahme bedeutsamer Umwelteinflüsse wird durch die bereits genannten Befunde aus genetischen und Familienstudien ergänzt, die außer einer familiären Belastung bei ADHD+CD/ODD, d. h. erhöhten Raten von delinquentem, aggressivem Verhalten in Familien mit ADHD+CD/ODD (siehe z. B. Stewart, DeBlois und Cummings, 1980; Lahey, Piacentini, McBurnett, Stone, Hartdagen und Hynd, 1988; Frick, Lahey, Christ, und Green, 1991; Faraone, Biederman, Keenan und Tsuang, 1991; Faraone, Biederman und Monuteaux, 2000b; Szatmari, Boyle und Offord, 1993; Faraone und Biederman, 1997a; Faraone, Biederman, Jetton und Tsuang, 1997b) davon ausgehen, dass ADHS+CD auch eine extremere Variante hinsichtlich der genetischen und Symptombelastung darstellt (Thapar, Harrington und McGuffin, 2001; Vierikko, Pulkkinen, Kaprio und Rose, 2004). Wie dargestellt (s. o., 2.1.2) gehen aktuelle genetische Modelle von hoher Ererblichkeit der ADHS aus (Thapar, Holmes, Poulton und Harrington, 1999; Faraone, Biederman und Friedman, 2000a; Willcutt, Pennington und DeFries, 2000; Faraone, Perlis, Doyle, Smoller, Goralnick, Holmgren und Sklar, 2005b) und mehr oder weniger ausgeprägten Umwelteinflüssen bei der Entwicklung komorbider Störungen wie ODD/CD. So erwies sich bspw. eine komorbid schwer ausgeprägte Störung des Sozialverhaltens (CD) als stärker von Umwelteinflüssen beeinflusst als eine weniger schwere Symptomatik (ähnlich ODD). Letzere hingegen hatte eine höhere Wahrscheinlichkeit, gemeinsam mit ADHS vererbt zu werden (Levy, Bennett, Hartman, Hay und Sergeant, 2006).

Bislang stehen Studien, die diese Modelle und gegenseitigen Einflüsse bspw. in pfadanalytischen Modellen prüfen noch aus, wie auch experimentelle Studien, die z. B. spezifische Umweltbedingungen systematisch manipulieren. Mit der vorliegenden Arbeit sollen mögliche Wirkwege zwischen ADHS und komorbiden Störungen, insbesondere Störungen des Sozialverhaltens, Angst und Depression weiter aufgeklärt werden. Dazu werden insbesondere familiäre Umwelteinflüsse, wie in Tabelle 1 dargestellt, berücksichtigt.

2.3 Expressed Emotion und ADHS

Wie unter 2.1.2 dargestellt und in Tabelle 1 zusammengefasst, ist die Eltern-Kind-Interaktion eine bedeutsame familiäre Umweltvariable. Diese ist in Familien mit ADHS oftmals dysfunktional verändert (s. o., Johnston und Mash, 2001). Ein bekanntes Maß zur Messung dysfunktionaler Interaktionen sind Expressed Emotion (EE), wobei sich High Expressed Emotion (HEE), d. h. Feindseligkeit, Kritik und emotionales Überengagement von Angehörigen gegenüber Patienten, als gut replizierter psychosozialer Prädiktor für psychiatrische Rückfälle erwiesen hat (Hooley und Campbell, 2002). Patienten mit Angehörigen, die High Expressed Emotion-Werte (HEE) erlangen, sind stärker rückfallgefährdet als Patienten mit Angehörigen, die Low Expressed Emotion-Werte (LEE) aufweisen (Kuipers, 1979; Hooley, 1985; Kavanagh, 1992; Remschmidt, 2000).

Obschon das Konzept der EE aus der Schizophrenieforschung stammt (Brown, Birley und Wing, 1972; Vaughn und Leff, 1976), erwiesen sich HEE auch für andere Störungen als relevanter Prädiktor für Rückfallraten wie bspw. depressive Störungen (Hooley, 1986; Hooley, Orley und Teasdale, 1986), affektive Störungen (Miklowitz und Goldstein, 1997), Adipositas (Fischmann-Havsted und Marston, 1984) und auch für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters (Baker, Heller und Henker, 2000; Schimmelman, Meng, Koch, Karle, Preuss und Schulte-Markwort, 2003). Bei letzteren hängen elterliche EE und Rückfallraten allerdings nicht so eindeutig zusammen wie bei den Störungen im Erwachsenenalter. Der Forschungsüberblick zu EE und Störungen des Kindes- und Jugendalters von Schimmelman, Meng, Koch, Karle, Preuss und Schulte-Markwort (2003) zeigt, dass die prädiktive Bedeutung für Ess- und depressive Störungen relativ gut belegt ist, für den Verlauf von externalisierenden Verhaltensstörungen wie ADHS hingegen nicht eindeutig ist, und Studien zu EE und Angststörungen sowie juveniler Schizophrenie fast vollständig fehlen.

Die bislang wenigen und zugleich aktuellen Studien zum Zusammenhang zwischen EE und ADHS konnten allerdings wiederholt zeigen, dass sich Eltern von Kindern mit ADHS durch größere Feindseligkeit, hohe Kritik und geringe Wärme gegenüber ihren Kindern auszeichnen (Baker, Heller und Henker, 2000; Daley, Sonuga-Barke und Thompson, 2003; Psychogiou, Daley, Thompson und Sonuga-Barke, 2007), wobei allerdings nicht zwischen Vätern und Müttern differenziert wird und in der Regel die Mütter untersucht wurden. In einer Längsschnittstudie mit 91 Kindern untersuchten Peris und Baker (2000) den Zusammenhang zwischen EE und DSM-IV-Diagnosen. Sie konnten nachweisen, dass elterliche HEE, insbesondere hohe Kritik/Feindseligkeit im Kindergartenalter eine ADHS-

Diagnose vier Jahre später vorhersagte. In ihrer Studie wiesen Baker, Heller und Henker (2000) nach, dass emotionales Überengagement (EOI) für kindliche Störungen kaum relevant ist und sich internalisierende Probleme durch EE nur schlecht vorhersagen ließen, wohingegen externalisierende Verhaltensstörungen und EE im Längsschnitt eng zusammenhingen.

Taylor, Chadwick, Heptinstall und Dackaerts (1996) nehmen an, dass ADHS-Symptome feindselige und kritische EE in Eltern hervorrufen, die wiederum die ADHS-Symptomatik verstärken und zudem das Risiko für komorbide Störungen wie ODD und CD erhöhen. In der Ost-Londoner epidemiologischen Längsschnittstudie wurden Jungen mit ADHS im Alter von sieben und 17 Jahren untersucht (Taylor, Sandberg, Thorley und Giles, 1991; Taylor, Chadwick, Heptinstall und Danckaerts, 1996). Hinsichtlich elterlicher Variablen zeigte sich, dass insuffiziente Bewältigungsstrategien und kritische/feindselige EE einen schwereren Störungsverlauf sowie das Auftreten komorbider Störungen des Sozialverhaltens vorhersagten (Taylor, 1999). Diese Annahme bestätigt eine Studie von Peris und Hinshaw (2003) an Mädchen mit ADHS und komorbiden Störungen des Sozialverhaltens. In dieser hingen HEE sowohl mit ADHS als auch mit aggressivem Verhalten zusammen. In anschließenden Kovarianzanalysen zeigte sich jedoch, dass bei Herauspartialisierung der Aggression der Zusammenhang zwischen ADHS und HEE erhalten blieb, wohingegen der Zusammenhang mit Aggressivität nicht standhielt, wenn ADHS als Kovariate eingegeben wurde.

Elterliche Wärme hingegen scheint sich protektiv auf die ADHS-Symptomatik auszuwirken. Schachar, Taylor, Wieselberg, Thorley und Rutter (1987) wiesen in einer frühen Studie nach, dass mütterliche Wärme zu- und Kritik/Feindseligkeit abnahmen, wenn ADHS-Symptome erfolgreich mit Methylphenidat behandelt wurden. Dies zeigte sich auch in der Studie von Taylor (1999): bei den Eltern, deren Kinder im Verlauf weniger ADHS-Symptome aufwiesen, nahmen auch Kritik und Feindseligkeit ab. In der bereits erwähnten Studie von Tully, Arseneault, Caspi, Moffitt und Morgan (2004) konnte gezeigt werden, dass Kinder mit geringem Geburtsgewicht ein verringertes Risiko für die Entwicklung von ADHS hatten, wenn die Mütter sich durch viel Wärme auszeichneten. In ihrer interkulturellen Übersichtsarbeit zu EE und psychischen Störungen stellen Bhugra und McKenzie (2003) fest, dass Kritik/Feindseligkeit sich kulturunabhängig auszuwirken scheint und dass die protektive Wirkung von Wärme und positiver Aufmerksamkeit über Länder und Studien hinweg vernachlässigt wird.

Wenig Aufmerksamkeit wird bislang auch der Informationsquelle für HEE geschenkt. In der Regel wird EE vornehmlich über die Bezugspersonen erfasst, wenngleich die EE-Einschätzung durch die betroffenen Patienten ebenso valide ist (Hooley, 1990). Die Messung der EE-Wahrnehmung durch Kinder ist in keiner der vorliegenden Studien vorgenommen worden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in Quer- und Längsschnittstudien der Zusammenhang zwischen HEE und externalisierenden Störungen, insbesondere ADHS, gut nachgewiesen werden konnte und sich HEE als signifikanter Prädiktor für ADHS erwies (s. o.), wobei in der Regel HEE der Mütter erfasst wurde und Studien zur Wirkung von Expressed Emotion der Väter sowie Wahrnehmung von EE durch die Kinder ausstehen. HEE sagten außerdem längsschnittlich in zwei Studien die Entwicklung komorbider Störungen des Sozialverhaltens bei ADHS bis zu einem Zeitraum von zehn Jahren vorher (Taylor, Chadwick, Heptinstall und Danckaets, 1996; Peris und Hinshaw, 2003). Das Submaß Emotional Overinvolvement (EOI) erwies sich in den bislang vorliegenden Studien als nicht relevant für die Vorhersage von kindlichen Störungen, und insgesamt lassen sich internalisierende Störungen durch HEE schlechter vorhersagen als externalisierende. Die Forschung zur Wirkung von elterlicher Wärme/positiver Zuwendung steckt noch in den Kinderschuhen, wenngleich es erste Hinweise auf protektive Effekte gibt (Tully, Arseneault, Caspi, Moffitt und Morgan, 2004).

2.4 Zusammenhang von Expressed Emotion, physiologischen Veränderungen, ADHS und komorbiden Störungen

Da angenommen wird, dass es sich bei HEE um einen psychosozialen Stressor handelt, wurde innerhalb der EE-Forschung versucht, das Konzept auf Grundlage psychophysiologischer Stresstheorien zu validieren. Tarrier, Vaughn, Lader und Leff (1979) demonstrierten, dass die spontane Fluktuation des Hautleitwiderstands ein Maß ist, das sehr gut zwischen schizophrenen Patienten von HEE- oder LEE-Angehörigen diskriminiert. Das Erregungsniveau von Patienten mit LEE-Angehörigen habituierte schnell in Anwesenheit der Angehörigen, wohingegen es für Patienten in Gegenwart ihrer HEE-Angehörigen hoch blieb (Tarrier, Vaughn, Lader und Leff, 1979; Sturgeon, Kuipers, Berkowitz, Turpin und Leff, 1981). Anders als ihre nicht-psychotischen Verwandten ersten Grades, zeigten psychotische Patienten einen Anstieg in Plasma Cortisol und Homovanillinsäure in einer Studie von Marcelis, Cavalier, Gielen, Delespaul und Van Os, (2004). Die Autoren folgerten, dass es sich

dabei um einen krankheitsbezogenen Effekt handelte, der die Sensitivierung neuroendokriner Systeme durch wiederholte Umweltstressoren abbilde. Valone, Goldstein und Norton (1984) untersuchten die psychophysiologische Reaktivität von Eltern und Kindern mit Verhaltensauffälligkeiten im direkten Kontakt. Kinder von HEE-Eltern zeigten in Antizipation eines direkten Kontakts mit diesen Eltern insgesamt höhere Erregungsniveaus als Kinder von LEE-Eltern; und auch die HEE-Eltern wiesen höhere Erregungsniveaus auf als die LEE-Eltern. Eine inverse Beziehung zwischen EE und spontanen Fluktuationen des Hautleitwiderstands zeigte sich für Kinder mit disruptiven Störungen verglichen mit zwangsgestörten Kindern und gesunden Kontrollkindern (Hibbs, Zahn, Hamburger, Kruesi und Rapoport, 1992).

Psychophysiologische Studien zu ADHS und EE liegen bislang nicht vor, wenngleich Unterschiede hinsichtlich der psychophysiologischen Erregung auch für Patienten mit ADHS berichtet werden (s. u.). Diese Befunde sind zum Teil allerdings recht heterogen. Bspw. werden Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) für Kinder mit schwer ausgeprägter ADHS-Symptomatik angenommen. Diese zeigten im Vergleich zu remittierten ADHS-Kindern eine verringerte psychophysiologische Reaktion auf einen Stressor (Prä-Post-Vergleich von morgendlichem Speichelcortisol; King, Barkley und Barrett, 1998). In einer Studie von Kaneko, Hoshino, Hashimoto, Okano und Kumashiro (2000) dagegen zeigten zwar 56,7% der Kinder mit schwerer ADHS-Symptomatik einen abnormen zirkadianen Cortisol-Verlauf nach einem Dexamethason-Suppressionstest (DST), aber über 40% der Kinder wiesen völlig normale Reaktionen auf. In einer aktuellen Studie zu Erwachsenen mit ADHS zeigten sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verringerte Herzrate nach einem Stresstest, aber keine signifikanten Unterschiede im Speichelcortisol (Lackschewitz, Hütthe und Kröner-Herwig, 2008). Eine Post-Stressor Dysregulation der HPA-Achse konnten Randazzo, Dockray und Susman (2008) für die Subgruppe der ADHS-Patienten mit geringen Unaufmerksamkeitssymptomen nachweisen, wohingegen ADHS-Patienten mit schwereren Beeinträchtigungen und gesunde Kontrollpersonen keine Veränderungen zeigten. Hong, Shin, Lee, Oh und Noh (2003) berichten von geringer Speichelcortisolkonzentration im Anschluss an einen Aufmerksamkeitstest für die ADHS-Patienten, die mehr Impulsfehler machten. Die Autoren folgern daraus, dass eine verringerte HPA-Achsen-Aktivität bei Patienten mit ADHS direkt mit dem Ausmaß der Impulsivität zusammenhängt.

Bei Berücksichtigung komorbider Störungen des Sozialverhaltens und psychophysiologischen Reaktionen sind die vorhandenen Befunde ähnlich heterogen. Alle

Teilnehmer in der Studie von King, Barkley und Barrett (1998) wurden zusätzlich als aggressiv klassifiziert, aber Unterschiede hinsichtlich der Cortisol-Reaktion gingen ausschließlich auf den Schweregrad der ADHS-Symptomatik zurück. In Studien von Kruesi, Schmidt, Donnelly, Hibbs und Hamburger (1989) und Schulz, Halperin, Newcorn, Sharma und Gabriel (1997) zeigten sich für ADHS-Patienten mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens oder aggressiver Symptomatik keine Unterschiede im Plasma-Cortisol oder freiem Harncortisol verglichen mit ADHS-Patienten ohne komorbide Störungen. Hingegen wiesen ADHS-Patienten mit ODD in einer Studie von Kariyawasam, Zaw und Handley (2002) verringerte Cortisol-Reaktionen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe auf. Da in dieser Studie allerdings keine Patienten mit ADHS ohne komorbide Störungen untersucht wurden, bleibt unklar, ob dieser Unterschied in der Cortisolreaktion auf die ADHS-Symptomatik oder die komorbiden Störungen des Sozialverhaltens zurückgeht. Allerdings berichten Snoek, van Goozen, Matthys, Buitelaar und van Engeland (2004) verringerte Cortisol-Reaktionen für ADHS-Patienten mit ODD, verglichen mit reinen ADHS-Patienten und gesunden Kontrollkindern. Eine Studie von Fairchild et al. (2008), welche eine Cortisol-Hyporeaktivität für Kinder mit Störungen des Sozialverhaltens nachwies, bestätigt diese Ergebnisse. Einen weiteren Einfluss scheint zudem die Art der Störung des Sozialverhaltens auszuüben. So zeigte sich, dass aggressive Symptome im Rahmen einer Störung des Sozialverhaltens mit niedrigeren Cortisol-Konzentrationen zusammenhingen, wohingegen Kinder mit Störungen des Sozialverhaltens ohne Aggressivität diesen Befund nicht aufwiesen (Oosterlaan, Geurts, Knol und Sergeant, 2005). Yang, Shin, No und Stein (2007) konnten nachweisen, dass ADHS-Patienten mit komorbider Aggressivität einen Anstieg in ihrer Cortisolreaktion nach einem Stresstest dann zeigten, wenn die Reaktivität der HPA-Achse erhalten war, und schlussfolgerten, dass eine erhaltende Cortisolreaktivität sich protektiv auf aggressives Verhalten auswirken kann.

Festzuhalten ist: 1) HEE ist ein psychosozialer Stressor, der sich u. a. in einem Anstieg des Erregungsniveaus zeigt; 2) psychophysiologische Studien zum Zusammenhang von ADHS und EE fehlen bislang; 3) psychophysiologische Studien zu Stressreaktionen und ADHS liefern uneinheitliche Ergebnisse, die u. a. von der Symptomausprägung und dem Vorliegen komorbider Störungen des Sozialverhaltens beeinflusst sind; 4) insgesamt weisen die psychophysiologischen Studien zu ADHS mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens eher auf eine verringerte psychophysiologische Stressreaktion hin, aber auch hier wirkt sich die Schwere der komorbiden Störung auf die Stressreaktion aus; 5) experimentelle Nachweise

zum Zusammenhang von HEE, psychophysiologischen Stressreaktionen und psychiatrischer Symptomausprägung bei ADHS fehlen bislang.

In einer eigenen Studie soll die Speichelcortisolreaktion in Reaktion auf eine Manipulation der EE mit dem Emotions-Provokations-Test (Hooley, Campbell, Scott, Hiller und Yurgelun-Todd, 2005) bei Kindern mit ADHS und gesunden, parallelisierten Kontrollkindern gemessen werden. Anschließend wird die Wirkung der Stressreaktion auf den Zusammenhang von EE und oppositionellem Verhalten überprüft.

3. Fragestellungen

3.1 Ableitung der Fragestellungen

Alle Studien dieses Kumulus sind querschnittlich angelegt und basieren auf korrelativen Ergebnissen.

Der **erste Artikel** dieses Kumulus (Christiansen et al., 2008) prüft die dargestellten konkurrierenden Thesen der Familien- und Zwillingsstudien, nämlich ob ADHS mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens eine ätiologisch und genetisch eigenständige Störung (Befunde Familienstudien) oder einen schwereren Störungstyp darstellt (Befunde Zwillingsstudien). Dazu werden die relativen Risiken für Geschwister von Kindern mit „reiner“ bzw. komorbider ADHS für die Entwicklung von ADHS allein, ADHS mit Störungen des Sozialverhaltens und Störungen des Sozialverhaltens allein berechnet. Da die epidemiologischen Studien einen Anstieg der Prävalenzraten für ADHS mit zunehmendem Lebensalter nachweisen, wird die Stichprobe in zwei Gruppen aufgeteilt und zwar Kinder jünger/älter als elf Jahre. Mit multivariaten Varianzanalysen wird geprüft, ob jüngere Kinder eine geringere Symptombelastung aufweisen als ältere. Für beide Altersgruppen wird zudem die Symptombelastung bei „reiner“ bzw. komorbider ADHS überprüft, da Studien wiederholt zeigten (siehe 2.2), dass die komorbiden Störungen mit einer höheren Symptombelastung einhergehen (Zwillingsstudien).

Der **zweite Artikel** dieses Kumulus (Psychogiou et al., submitted) untersucht, ob negative elterliche Expressed Emotion (NEE) komorbide Störungen bei ADHS vorhersagen. Es wird zunächst geprüft, ob und wie mütterliche und väterliche NEE zusammenhängen. In einem zweiten Schritt werden mit mütterlicher und väterlicher NEE komorbide Störungen der Kinder vorhergesagt. Abschließend werden mögliche kulturelle Unterschiede der NEE mit Bezug auf die Stichproben der einzelnen Länder der International Multicenter Genetic Study (IMAGE) analysiert.

Der **dritte Artikel** dieses Kumulus (Christiansen, Oades, Psychogiou, Hauffa und Sonuga-Barke, submitted) vergleicht EE bei Kindern mit ADHS und gesunden Kontrollkindern. Es wird geprüft, ob und wie elterliche und kindliche EE-Maße zusammenhängen und welche EE-Maße am besten oppositionelles Verhalten vorhersagen. Die Wirkung physiologischer Stressreaktionen auf den Zusammenhang von High Expressed Emotion und oppositionellem Verhalten wird experimentell überprüft. Dazu werden die Eltern-Kind-Interaktionen mit dem Emotions-Provokations-Test von Hooley, Gruber, Scott, Hiller und Yurgelun-Todd (2005) manipuliert, und es wird Speichel Cortisol gemessen.

3.2 Zusammenfassung der abgeleiteten Fragestellungen

- 1) *Stellt ADHS mit Störungen des Sozialverhaltens einen von alleiniger ADHS unabhängigen Subtyp dar?*
 - Gibt es Unterschiede in der Symptombelastung für Kinder jünger/älter als elf Jahre?
 - Geht die komorbide Störung mit einer größeren ADHS-Symptombelastung einher?
- 2) *Sagt negatives Erziehungsverhalten komorbide Störungen (Störungen des Sozialverhaltens, Angst, Depression) voraus?*
 - Hängen mütterliche und väterliche negative EE (NEE) zusammen?
 - Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Prädiktion von mütterlicher und väterlicher NEE auf die komorbiden Störungen der Kinder?
 - Gibt es kulturelle Unterschiede der NEE?
- 3) *Wirkt sich HEE auf komorbide oppositionelle Störungen bei ADHS aus und wird dieser Zusammenhang durch eine physiologische Stressreaktion auf HEE beeinflusst?*
 - Hängen elterliche HEE und deren Wahrnehmung durch die Kinder zusammen?
 - Welche elterlichen EE-Maße sagen oppositionelles Verhalten voraus?
 - Lassen sich EE experimentell manipulieren und wie wirkt sich eine solche Manipulation physiologisch aus?
 - Beeinflusst die physiologische Stressreaktion den Zusammenhang zwischen EE und oppositionellem Verhalten?

4. Zusammenfassung der Studien und ihre Ergebnisse

4.1 Co-transmission of conduct problems with attention-deficit/hyperactivity disorder: familial evidence for a distinct disorder.

[Christiansen, H., Chen, W., Oades, R.D., Asherson, P., Taylor, E.A., Lasky-Su, J., Zhou, K., Banaschewski, T., Buschgens, C., Franke, B., Gabriels, I., Manor, I., Marco, R., Müller, U.C., Mulligan, A., Psychogiou, L., Rommelse, N.N.J., Uebel, H., Buitelaar, J., Ebstein, R.P., Eisenberg, J., Gill, M., Miranda, A., Mulas, F., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J.A., Sonuga-Barke, E.J.S., Steinhausen, H.-C., Thompson, M. und Faraone, S.V. (2008). *Journal of Neural Transmission*, 115: 163-175]

Theoretischer Hintergrund. Um die Frage zu prüfen, ob es sich bei ADHS mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens um eine schwerere Form der Störung mit einer gemeinsamen genetischen Anlage (Befunde Zwillingsstudien, s. o.) oder um eine ätiologisch und genetisch eigenständige Störung (Befunde Familienstudien, s. o.) handelt, wurden im Rahmen der multizentrischen Internationalen ADHS-Genetik-Studie (IMAGE) Kinder mit ADHS sowie deren Eltern und Geschwister (Quartette) untersucht.

Methode. Insgesamt wurden 3229 Kinder (ADHS-Patienten = 1401 und deren Geschwister = 1828; Alter fünf bis 17 Jahre) aus acht Ländern (Belgien, Deutschland, Niederlande, Irland, Israel, Spanien, Schweiz, England) untersucht. Einschlusskriterium war eine DSM-IV-basierte ADHS-Diagnose (kombinierter Subtyp); Ausschlusskriterien waren Autismus, Epilepsie, IQ unter 70, hirnorganische Störungen und genetische oder sonstige medizinische Störungen, die mit externalisierenden Störungen, die ADHS ähneln, assoziiert sind. Diagnosen basierten auf dem Parental Accounts of Children's Symptoms (PACS). Dieses ist ein semi-strukturiertes Interview zur detaillierten Erfassung kindlichen Verhaltens, mit Fokus auf ADHS, Störungen des Sozialverhaltens und internalisierenden Störungen. Zusätzlich wurden die Conners' Fragebögen (CPRS-R: L und CTRS-R: L) und der Fragebogen zu Stärken und Schwächen (SDQ-P/T) jeweils den Eltern und Lehrern vorgegeben. Zur Erfassung der Störungen bei den Geschwisterkindern wurden ausschließlich Fragebögen verwendet. Konkurrente Validität der SDQ- und Conners-Skalen zur Erfassung sozialer Verhaltensprobleme wurde mit den DSM-IV-basierten Oppositional Defiant Disorder (ODD) und Conduct Disorder (CD) Diagnosen des PACS-Interviews der Patienten berechnet. Anschließend wurden Diskriminanzanalysen (DA) und Receiver-Operating-Characteristics (ROC) berechnet, um eine Skala sozialer Verhaltensprobleme (CP) zu berechnen. ADHS bei den Geschwisterkindern wurde über die DSM-IV-basierten Conners' Skalen erfasst.

Ergebnisse. Es gelang, aus den SDQ- und Conners-Skalen ein valides Maß für soziale Verhaltensprobleme (Conduct Problems: CP) zu konstruieren, das hoch mit den DSM-IV-Diagnosen ODD/CD korrelierte. Auf diese Weise konnten die Geschwister der ADHS-Patienten valide in die Gruppen „keine Störung“, „nur ADHS“, „nur CP“ und „ADHS+CP“ eingeteilt werden. Es wurde dann eine multinomiale logistische Regression mit Huber-Korrektur (für korrelierte Familiendaten) berechnet, um das relative Risikoverhältnis für die verschiedenen Störungskategorien für die Geschwisterkinder zu bestimmen. Folgende relativen Risiken (RR) ergaben sich für Geschwisterkinder: nur ADHS: 2.93; nur CP: 3.05; ADHS+CP: 4.49. Anschließend wurde mit MANOVAS der Schweregrad der ADHS-Symptome für die Gruppen und der Alterseinfluss (jünger/älter als elf Jahre) überprüft. Sowohl Patienten als auch Geschwisterkinder mit ADHS+CP zeigten signifikant mehr und schwerere Symptome als Kinder mit nur ADHS oder CP. Ältere Kinder waren insgesamt schwerer beeinträchtigt als jüngere, wenngleich die Effekte zwar signifikant, aber gering waren.

Schlussfolgerungen. Für Geschwister von Patienten mit ADHS+CP ist das Risiko, ebenfalls ADHS+CP aufzuweisen, fast fünffach erhöht. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen aus Familienstudien, die davon ausgehen, dass die Wahrscheinlichkeit, Gene gemeinsam zu vererben, bei ADHS+CP erhöht ist (s. o., 2.1.3). Allerdings ist für diese Geschwisterkinder auch das Risiko, nur ADHS aufzuweisen, fast dreifach erhöht. Dies weist auf die hohe Heritabilität von ADHS hin. Es konnte zudem gezeigt werden, dass ADHS+CP – ohne Berücksichtigung der Symptomausprägung der komorbiden Störung – mit einer höheren ADHS-Symptomausprägung insgesamt einhergeht und somit einen klinisch stärker beeinträchtigten Typ darstellt als „reine“ ADHS; dies gilt über die untersuchten Altersstufen hinweg und bestätigt die Befunde aus Zwillingsstudien, die annehmen, dass ADHS und CP gemeinsame zugrundeliegende genetische und Umwelteinflüsse teilen und ADHS+CP einen schwereren Störungstyp darstellt. Insofern bringt diese Studie die Annahmen dieser zwei Ansätze miteinander in Einklang, wenngleich weiterhin unklar bleibt, ob es sich nun tatsächlich um qualitativ unterschiedliche Genotypen handelt.

Ausblick: Das erhöhte relative Risiko für CP allein weist darauf hin, dass Umwelteinflüsse ebenfalls eine Rolle spielen. Einige molekulargenetische Studien zeigen bislang Zusammenhänge zwischen dem DRD4 7-Repeat Allel und ADHS mit ODD. In weiteren Studien sollten dieser Zusammenhang sowie mögliche Umwelteinflüsse, insbesondere in Hinblick auf die Schwere der komorbiden Störungen des Sozialverhaltens, geklärt werden.

4.2 Parental expressed emotion and comorbid disorders in children with ADHD: Effects by parent gender.

[Psychogiou, L., Thompson, M., Christiansen, H., Chen, W., Buitelaar, J., Banaschewski, T., Ebstein, R., Gill, M., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Asherson, P., Faraone, S., Taylor, E. und Sonuga-Barke, E.; eingereicht bei European Child und Adolescent Psychiatry].

Theoretischer Hintergrund. Um zu überprüfen, ob negatives Erziehungsverhalten, d. h. negative Expressed Emotion (NEE), komorbide Störungen bei Kindern mit ADHS im Querschnitt vorhersagt, wurde eine Teilstichprobe der bereits in Studie 1 untersuchten IMAGE-Stichprobe untersucht. Da es bislang keine Studien gibt, die die differentiellen Effekte mütterlicher und väterlicher NEE untersuchen, wird dieser Zusammenhang analysiert und geprüft, ob es Unterschiede hinsichtlich der Prädiktion von mütterlicher und väterlicher NEE auf die komorbiden Störungen der untersuchten Kinder gibt. Abschließend wird der kulturelle Einfluss des Herkunftslandes auf die Effekte überprüft.

Methode. Für die Studie wurden 979 Kindern im Alter von fünf bis 17 Jahren (Mittelwert = 10.89, 87% Jungen) untersucht, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme keine kontinuierliche Medikation mit Psychostimulanzien aufwiesen und für die Expressed Emotion-Maße für einen aktuellen und unmedizierten Zeitraum vorlagen. Folgende, auf den DSM-IV-Forschungskriterien basierende komorbide Störungen lagen für diese Teilstichprobe vor: Oppositional Defiant Disorder (ODD, 62,2%), Conduct Disorder (CD, 24,6%), Angststörungen (44%) und Depressive Störungen (17,2%). EE wurde mit zwei verschiedenen Maßen erhoben. Zum einen erfolgte erstmals die Beurteilung elterlicher Wärme und Kritik im Anschluss an das Parental Accounts of Children's Symptoms (PACS; s. o. Studie 1) mit einer Einschätzung der EE hinsichtlich der Anzahl kritischer/positiver Äußerungen, Tonfall und emotionalen Überengagements (EOI) am Ende des Interviews. Da dieses EE-Maß bislang nicht evaluiert ist, wurde diese Einschätzung mit dem Five Minute Speech Sample (FMSS), einem weit verbreiteten und gut validierten Instrument zur Erfassung von EE, validiert.

Ergebnisse. Es wurde ein kombiniertes Maß zur Erfassung von EE berechnet, negative EE (NEE), welches aus den Faktoren Wärme und Kritik besteht. Mütterliche und väterliche NEE hingen eng zusammen ($r = .71$, $p < .0001$). Zur Vorhersage komorbider CD, ODD, Depression und Angst im Querschnitt wurden logistische Regressionen mit den folgenden Prädiktoren gerechnet: sozioökonomischer Status, Alter, Geschlecht und NEE. Bei Kontrolle dieser demographischen Variablen, hingen väterliche und mütterliche NEE signifikant mit CD und ODD zusammen sowie mütterliche NEE und Angst/Depression und

väterliche NEE und Angst. Mütterliche und väterliche NEE wurden in einem zweiten Schritt gemeinsam in die Regression eingegeben, um zu prüfen, welches Elternteil einen stärkeren Einfluss auf die komorbide Symptomatik ausübt. Es zeigte sich, dass mütterliche NEE das Risiko für komorbide ODD/CD erhöhte, nicht aber väterliche NEE. Hingegen zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen mütterlichen NEE und Depression und väterlichen NEE und Angststörungen. Zwischen den Gruppen aus den acht verschiedenen Ländern der IMAGE-Studie bestanden große Unterschiede. Spanische Eltern erzielten insgesamt die niedrigsten NEE Werte, wenngleich sich diese Unterschiede nicht signifikant auf die Ergebnisse der Regressionsanalysen auswirkten.

Schlussfolgerungen. In dieser Querschnittsstudie hingen mütterliche und väterliche NEE eng zusammen und sagten externalisierende und internalisierende komorbide Störungen bei Kindern mit ADHS voraus. Mütterliche NEE führte zu einem signifikant erhöhten Risiko für ODD/CD und depressive Störungen, wohingegen väterliche NEE zu einem erhöhten Risiko für Angststörungen führte. Diese Ergebnisse erwiesen sich als unabhängig von der nationalen und kulturellen Herkunft, so dass Kulturunabhängigkeit angenommen werden kann.

Ausblick: Diese differentiellen Effekte, insbesondere die Rolle des Vaters für die Entwicklung kindlicher Störungen, sollten in weiteren Studien und möglichst im Längsschnitt untersucht werden, um die Effekte abzusichern und mögliche Ursachen zu identifizieren. Zukünftige Studien sollten prüfen, ob sich elterliche Wärme/Zuwendung protektiv auswirken kann und mögliche Korrelate wie bspw. psychophysiologische Reaktionen berücksichtigen.

4.3 Does stress reactivity mediate the link between expressed emotion and oppositional behavior in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder?

[Christiansen, H., Oades, R.D., Psychogiou, L., Hauffa, B.P. und Sonuga-Barke, E.; eingereicht bei Psychological Medicine]

Theoretischer Hintergrund. Diese querschnittlich angelegte Studie verfolgt folgende Ziele: 1) den Nachweis des Zusammenhangs von elterlichen High Expressed Emotion und ihrer Wahrnehmung durch die Kinder (gemessen mit der Perceived Criticism Scale), da die vorliegenden Studien diese Frage bislang völlig außer Acht gelassen haben; 2) den Nachweis einer protektiven Wirkung von elterlicher Wärme/positiver Zuwendung auf komorbide oppositionelle Verhaltensweisen, da auch dieser Aspekt bislang kaum untersucht wurde; 3) die experimentelle Manipulation von HEE und deren Auswirkung auf die psychophysiologische Stressreaktion sowie deren mögliche Auswirkung auf den Zusammenhang von EE und komorbidem oppositionellen Verhalten bei ADHS.

Methode. Insgesamt nahmen 62 Kinder mit ADHS und 61 gesunde Kontrollkinder und ihre jeweiligen Eltern an der Studie teil. Die Kinder wurden hinsichtlich Alter und Geschlecht parallelisiert, mit einem mittleren Alter von zehn Jahren und einem Anteil Jungen von 80%. ADHS-Diagnosen gründeten auf einem DSM-IV-basierten semistrukturierten Interview zur Erfassung von ADHS und komorbider Störungen. Zusätzlich wurden die Eltern- und Lehrerfragebögen nach Conners (CPRS-R:L und CTRS-R:L) zur Absicherung der Diagnose und weiteren Erfassung komorbider Probleme eingesetzt. Expressed Emotion wurde mit dem Five Minute Speech Sample (Magana, Goldstein, Karno, Miklowitz, Jenkins und Falloon, 1986) und der Perceived Criticism Skala (PC; Hooley und Teasdale, 1989) erfasst. Zur Stressinduktion wurde der Emotions-Provokations-Test von Hooley, Campbell, Scott, Hiller und Yurgelun-Todd (2005) unter einer positiven und einer negativen Bedingung eingesetzt. Die psychophysiologische Stressreaktion darauf wurde über Speichelcortisol mit insgesamt fünf Proben gemessen. Alle Messungen fanden am frühen Vormittag statt, um tageszeitliche Veränderungen der Cortisolreaktion auszuschließen.

Ergebnisse. Im Vergleich zu den Eltern der Kontrollkinder zeichneten sich Eltern von Kindern mit ADHS durch signifikant mehr Feindseligkeit/Kritik und weniger Wärme, nicht aber mehr Emotional Overinvolvement gegenüber ihren Kindern aus. Diese Ergebnisse des FMSS korrelierten signifikant mit der von den Kindern wahrgenommenen Kritik (Perceived Criticism). Für die Gruppe der ADHS-Kinder zeigte sich darüberhinaus, dass viel elterliche Wärme niedrigere Werte auf der Conners' Skala für „oppositionelles Verhalten“ vorhersagte. Induzierter psychosozialer Stress führte zu einem Anstieg in der Cortisol Reaktion, ebenfalls

nur für die Gruppe der Kinder mit ADHS. In der positiven Bedingung und in der Kontrollgruppe in beiden Bedingungen zeigte sich die erwartete zirkadiane Abnahme der Cortisol-Reaktion. Mit Hilfe eines Mediatormodells konnte nachgewiesen werden, dass sich experimentell induzierter psychosozialer Stress signifikant auf den Zusammenhang von EE und oppositionellem Verhalten auswirkt.

Schlussfolgerungen. Eltern von Kindern mit ADHS weisen im Vergleich zu den Eltern der Kontrollgruppenkinder signifikant mehr HEE auf, und elterliche und kindliche EE-Maße hängen eng zusammen. Elterliche Wärme reduziert das Auftreten von komorbid oppositionellem Verhalten bei ADHS, nicht aber bei den Kontrollkindern. Der Emotions-Provokations-Test von Hooley, Campbell, Scott, Hiller und Yurgelun-Todd (2005) konnte erfolgreich repliziert werden mit differentiellen Reaktionen auf die unterschiedlichen Stressoren in der Gruppe der Kinder mit ADHS. Wie erwartet, führte hoher psychosozialer Stress zu einem Anstieg der Cortisol-Reaktion. Diese veränderte Stressreaktion beeinflusste den Zusammenhang zwischen EE und oppositionellem Verhalten signifikant in dem Sinne, dass die protektive Wirkung von positiven/warmen EE auf oppositionelles Verhalten verringert wurde.

Ausblick: Diese Befunde sollten weiter überprüft werden. Da sich EE als experimentell gut manipulierbar erwiesen, könnte die Wirkung der potentiell protektiven Faktoren Wärme/positive Zuwendung im Experiment genauer untersucht werden. Insbesondere sollte geprüft werden, wie psychophysiologische Stressreaktionen im Längsschnitt die ADHS-Symptomatik und vorliegende komorbide Störungen beeinflussen. Die mögliche protektive Wirkung elterlicher Wärme/Zuwendung sollte bei therapeutischen Interventionen Berücksichtigung finden.

5. Diskussion und Zusammenfassung

Auf Basis der Artikel dieses Kumulus konnten verschiedene positive Ergebnisse erzielt werden.

Hinsichtlich *ADHS und komorbiden Störungen des Sozialverhaltens* unterstützen die Ergebnisse des ersten Artikels die Annahme, dass ADHS mit komorbiden Störungen des Sozialverhaltens einen von alleiniger ADHS unabhängigen Subtyp darstellt, wie er im ICD-10 in der Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (F90.1) konzeptualisiert ist und sich in verschiedenen Studien nachweisen ließ (Faraone und Biederman, 1998, Faraone, Biederman und Friedman, 2000a; Zhou et al., 2008b). Geschwister von ADHS-Patienten mit Conduct Problems (CP) wiesen ein um fast das Fünffache erhöhtes Risiko für ADHS+CP auf. Gleichwohl zeigten deren Geschwister aber auch ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für alleinige ADHS. Dies entspricht den hohen Heritabilitätsraten von ADHS (siehe 2.1.2) und unterstützt Befunde, die annehmen, dass ADHS+CP auch eine schwerere Störung darstellt (Thapar, Harrington und McGuffin, 2001). Für eine allerdings sehr kleine Gruppe der Geschwisterkinder (n = 49) zeigte sich unerwartet ein erhöhtes Risiko für CP allein. Dies könnte ein Hinweis auf gemeinsame Risikofaktoren sein, die wahrscheinlich umweltbedingt sind. Eine Bestätigung dieses Befundes in weiteren Studien würde die Konzeption des DSM-IV, dass ADHS und Störungen des Sozialverhaltens unabhängige Störungen mit hoher Überlappung sind, unterstützen. Zur besseren Differenzierung der Befunde sollten Folgestudien nach Möglichkeit auf eine ausgewogenere Verteilung in den verschiedenen Zellen (nur ADHS, ADHS+CP, nur CP) achten sowie auf die Geschlechterverteilung. Eine Berücksichtigung der elterlichen Psychopathologie könnte ebenfalls zu weiterem Aufschluss hinsichtlich genetischer Mechanismen führen.

Zu beachten ist, dass das verwendete Maß der Conduct Problems zwar eng mit den Interviewratings von ODD und CD zusammenhing und gut zwischen den Gruppen mit und ohne CP diskriminierte, insgesamt aber ein Maß ist, welches eher ODD als CD erfasst. In der Studie von Levy, Bennett, Hartman, Hay und Sergeant (2006) erwiesen sich mildere Störungen des Sozialverhaltens als wahrscheinlicher gemeinsam mit ADHS vererbt als schwere. Die vorliegenden Befunde bestätigen somit dieses Ergebnis und werfen gleichzeitig die Frage auf, ob die ICD-10-Kategorisierung der Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (F90.1) um eine etwas mildere Variante, wie z. B. eine Hyperkinetische Störung mit Verhaltensproblemen, ergänzt werden sollte.

Weitere Analysen zeigten außerdem, dass ADHS+CP die gegenüber alleiniger ADHS schwerere Störung darstellt, d. h. die Symptombelastung insgesamt höher war. Dieser Effekt zeigte sich über Altersgruppen hinweg, wenngleich die Symptombelastung für Kinder älter als elf Jahre nochmals höher war. Dieser Befund würde der Konzeption einer unabhängigen Störungskategorie allerdings nicht widersprechen, da bei prinzipiell allen psychischen Störungen davon auszugehen ist, dass die komorbide Störung immer auch mit stärkeren Belastungen und Beeinträchtigungen einhergeht.

Je schwerer die Störung bzw. die Symptomausprägung, desto stärker ist auch die Eltern-Kind-Interaktion beeinträchtigt (Taylor, 1999; Schachar, Taylor, Wieselbert, Thorley und Rutter, 1987). Diese Interaktionsstörung spiegelt sich u.a. in den elterlichen Expressed Emotion, die ihrerseits relevant für das Störungsausmaß und die Ausprägung komorbider Störungen sind (siehe 2.1.2 und Abbildung 2), wobei die Richtung unklar bleiben muss.

Zur Untersuchung des *Zusammenhangs von ADHS, Expressed Emotion und komorbiden Störungen* wurden zwei Studien durchgeführt. In der Studie von Psychogiou et al. (submitted) wurden insgesamt 979 Kinder mit ADHS der IMAGE-Studie untersucht. Kinder, deren Eltern sich durch geringe Wärme und ausgeprägte Kritik auszeichneten, hatten ein höheres Risiko für internalisierende und externalisierende Störungen. Es zeigte sich, dass mütterliche und väterliche negative EE hoch signifikant miteinander korrelieren, aber zu unterschiedlichen Vorhersagen hinsichtlich komorbider Störungen bei den Kindern führen. Mütterliche negative EE (NEE) sagten ein erhöhtes Risiko für ODD und CD voraus, väterliche hingegen trugen nicht zur Verbesserung der Vorhersage bei. Hinsichtlich der internalisierenden Störungen zeigte sich, dass mütterliche NEE signifikant mit komorbiden depressiven Störungen zusammenhing und väterliche NEE signifikant mit Angststörungen. Diese Ergebnisse bestätigen Studien, die zeigen, dass elterliche Zurückweisung/Kritik ein bedeutsamer Prädiktor für die Entwicklung kindlicher depressiver (McLeod, Weisz und Wood, 2007) und Angststörungen ist und zur Entwicklung negativer Selbstschemata mit Gefühlen der Hilflosigkeit auf Seiten der Kinder führen kann (Kaslow, Deering und Racusin, 1994). Obschon unklar ist, warum in dieser Studie differentielle Effekte für väterliche und mütterliche NEE erzielt wurden, zeigt dies Ergebnis doch die Relevanz von Vater-Kind-Interaktionen, die bislang in der kinder- und jugendpsychiatrischen Forschung nur wenig Beachtung finden. Diese differentielle Betrachtung könnte auch die Ergebnisse der beschriebenen Studien von Connor und Dörfler (2008) und Volk, Neuman und Todd (2005) erklären (siehe 2.2), in denen sich die Verteilung internalisierender Störungen bei Kindern mit ADHS als unabhängig vom Vorliegen komorbider Störungen des Sozialverhaltens erwies. Je

nach Vorliegen väterlicher und/oder mütterlicher EE könnte dies zu Unterschieden internalisierender Komorbiditäten führen.

Im interkulturellen Vergleich zeigte sich, dass spanische Eltern sich durch signifikant weniger NEE auszeichnen als belgische, deutsche, holländische, irische, israelische, schweizer oder englische Eltern. Allerdings wirkten sich diese nationalen Unterschiede nicht signifikant auf die berichteten Ergebnisse aus, so dass diese als international generalisierbar angesehen werden können. Da es sich aber um eine Querschnittstudie handelt, sollten diese Effekte auch im Längsschnitt untersucht werden, insbesondere auch die langfristige Auswirkung niedriger EE auf die Symptomatik, den Verlauf und komorbide Störungen. Um zu überprüfen, wie positive Zuwendung und Wärme ADHS und komorbide Störungen beeinflussen, wurden in der *zweiten Studie* zu ADHS, Expressed Emotion und komorbiden Störungen alle EE-Maße, auch potentiell protektive, zur Vorhersage komorbider Verhaltensauffälligkeiten genutzt und psychophysiologische Reaktionen auf kurzfristig induzierte EE gemessen.

Die Studie bestätigte die unter 2.3 aufgeführten Befunde: Eltern von Kindern mit ADHS zeichnen sich durch signifikant höhere EE aus gegenüber Eltern von Kindern ohne ADHS. Wie in der Studie von Baker, Heller und Henker (2000) erwies sich emotionales Überengagement dabei nicht als bedeutsam, sondern Unterschiede in HEE gingen fast ausschließlich auf hohe Kritik/Feindseligkeit und geringe Wärme bei den Eltern der ADHS-Kinder zurück. Elterliche EE, gemessen über das FMSS, und vom Kind wahrgenommene Kritik (Perceived Criticism) korrelierten signifikant miteinander, so dass davon ausgegangen werden kann, dass Kinder elterliche HEE bewusst wahrnehmen.

Spezifisch für ADHS-Kinder sagte hohe mütterliche Wärme eine geringe Ausprägung oppositioneller Störungen voraus. Dies bestätigt die Befunde von Tully, Arseneault, Caspi, Moffitt und Morgan (2004). Diese protektive Wirkung sollte in weiteren Studien v. a. auch längsschnittlich untersucht werden, um genaueren Aufschluss über den Einfluss von Wärme/positiver Zuwendung auf die ADHS-Kernsymptomatik, den Verlauf sowie komorbide Störungen zu gewinnen.

In Anlehnung an die Studie von Hooley, Campbell, Scott, Hiller und Yurgelun-Todd (2005) konnten wir HEE erfolgreich experimentell bei Kindern mit ADHS manipulieren. Induzierter psychosozialer Stress führte nicht zu der normalerweise erwarteten zirkadianen Abnahme der Speichelcortisolreaktion, sondern zu einem Anstieg und ausbleibendem Abfall. Diese Reaktion zeigte sich nur für die ADHS-Kinder und auch bei denen nur für die in der

Bedingung mit hohem psychosozialen Stress. ADHS-Kinder, die keinem psychosozialen Stress ausgesetzt waren, zeigten eine normale zirkadiane Abnahme der Speichelcortisol-Reaktion und wiesen einen ähnlichen Verlauf wie die Kontrollkinder auf. Bei letzteren führte induzierter psychosozialer Stress nicht zu einem physiologischen Reaktionsanstieg. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei den gesunden Kontrollkindern die Coping-Mechanismen für kurzfristige Stressoren, die die Eltern-Kind-Beziehung nicht grundlegend in Frage stellen, intakt sind, so dass sich erwartungsgemäß keine psychophysiologische Reaktion zeigt, bzw. die erwartete zirkadiane Abnahme. Bei Kindern mit ADHS hingegen aktiviert diese psychosoziale Stressinduktion aversive Interaktionsmuster, die zu einem Stressanstieg führen. Unsicher gebundene Kleinkinder zeigten anders als sicher gebundene einen Anstieg ihrer Cortisol-Reaktion in Reaktion auf einen Stressor (Gunnar und Quevedo, 2007), so dass angenommen werden kann, dass die physiologische Reaktion der Kinder mit ADHS auf die psychosoziale Stressreaktion ein Hinweis auf eine sehr grundlegende Störung der Eltern-Kind-Beziehung ist. Diese Annahme findet in einer aktuellen Studie von Freitag, Häning, Palmason, Meyer, Wüst und Seitz (2009) Bestätigung, die zeigen konnten, dass aversive familiäre Umstände zu einem Anstieg der Cortisol-Awakening-Response bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern führen. In einer aktuellen Studie von Hirvikoskia, Lindholm, Nordenströma, Nordströmc und Lajica (2009) zeigten auch erwachsene Patienten mit ADHS einen signifikanten Cortisolanstieg in Reaktion auf subjektive alltägliche Stressoren bei sonst normalem zirkadianen Cortisol-Rhythmus, so dass angenommen werden kann, dass Patienten mit ADHS auch im Entwicklungsverlauf physiologische Veränderungen in Reaktion auf psychosoziale Stressoren zeigen.

Die Stressreaktion erwies sich außerdem als signifikanter Mediator für den Zusammenhang zwischen EE (positive Kommentare) und oppositionellem Verhalten. Das heißt, dass die psychophysiologische Stressreaktion des Kindes die protektive Wirkung von positiven/warmen EE auf oppositionelles Verhalten verringert. Dieser Befund sollte in Längsschnittstudien repliziert und mögliche Wirkketten sollten zur Ableitung möglicher Kausalzusammenhänge untersucht werden. Daraus ließen sich dann auch effektive Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen ableiten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten:

- 1) Der Untersuchung von Störungsclustern sollte zukünftig mehr Bedeutung zukommen als der Erforschung „reiner“ Psychopathologien. Zum einen liegen bei der Mehrzahl der psychischen Störungen, wie auch bei ADHS, komorbide Störungen vor, zum anderen mehrten sich die Hinweise, dass

diesen Störungsclustern bestimmte ätiologische Mechanismen zugrunde liegen, die sich auf allen Ebenen (siehe Abbildung 2) bedeutsam auswirken, sowohl was gemeinsame, unterschiedliche und gegenseitige Einflüsse anbelangt.

- 2) Längsschnittstudien können nicht nur Aufschluss über Wirkzusammenhänge und somit kausale Erklärungen liefern, sondern auch Veränderungen im Verlauf der Entwicklung abbilden. Dies ist besonders für kindliche Störungen relevant, da sich im Verlauf der Entwicklung körperliche Veränderungen ergeben, die auf die Symptomatik und den Verlauf zurückwirken, und sich zum anderen die Umwelt im Verlauf signifikant verändert (siehe Tabelle 1).
- 3) Die Bedeutung der Väter für die Symptomentwicklung und -ausprägung ist bislang nicht ausreichend erforscht. Die Vater-Kind-Beziehung sollte stärker in das Blickfeld der Forschung rücken und differentielle Effekte hinsichtlich der Vater-Mutter-Kind-Interaktionen erforscht werden.
- 4) High Expressed Emotion erweisen sich als bedeutsamer Prädiktor für komorbide Störungen bei ADHS, aber die protektive Wirkung positiver Zuwendung und Wärme sowie kulturelle Unterschiede sind unzureichend erforscht.
- 5) Mögliche Moderator- (z. B. EE in Familien mit ADHS) und Mediatorvariablen (z. B. psychophysiologische Stressreaktion) und deren Auswirkungen (z. B. auf therapeutische Interventionen) sollten weiter erforscht werden, um Wirkzusammenhänge und -ketten zu explizieren.

5.1. Einschränkungen

Alle drei Studien haben einige Einschränkungen zu verzeichnen. So liegen für Geschwisterkinder und gesunde Kontrollkinder keine ausführlichen klinischen Interviews (PACS) für eine DSM-IV-basierte Differentialdiagnostik vor. ADHS-Symptome und komorbide Störungen wurden stattdessen über Fragebögen erfasst, die allerdings gute Hinweise auf eine valide Messung der Symptome liefern (Goodman, Renfrew und Mullick, 2000a; Goodman, Ford, Simmons, Gatward und Meltzer, 2000b; Forbes, 2001; Loughran, 2003; Neiderhofer, Hackenberg, Stier, Lanzendörfer, Kemmler und Lechner, 2003).

Vorliegende elterliche Psychopathologie wurde ebenfalls nicht erfasst, obwohl auf Grund der Studienlage die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen elterlicher ADHS-Symptome (Rothenberger, Banaschewski und Uebel, 2004) und ein Einfluss dieser auf kindliches Verhalten hoch ist (Psychogiou, Daley, Thompson und Sonuga-Barke, 2008), und sich auch andere Störungen, wie bspw. antisoziale Persönlichkeitsstörungen (Faraone, Biederman, Chen, Milberger, Warburton und Tsuang, 1995; Burt, McGue, Krueger und Iacono, 2005) signifikant auswirken können.

Zwar wurde eine Medikation mit Psychostimulanzien oder anderen Präparaten in allen drei Studien kontrolliert, nicht aber erfolgte oder bestehende psychotherapeutische Interventionen, so dass eine Kontrolle der Effekte diesbezüglich nicht erfolgte. Um mögliche Wirkungen einschätzen zu können, sollten Folgestudien dies mit erfragen und in ihren Berechnungen berücksichtigen, gerade auch in Hinsicht auf Expressed Emotion.

Im Rahmen der IMAGE-Studie wurden zudem keine unabhängigen gesunden Kontrollfamilien zur weiteren Absicherung rekrutiert. Die Zahl der Geschwisterkinder, die in die logistische Regression der ersten Studie eingingen, war zum Teil sehr unterschiedlich ($n = 1078$ bis 49 ; in Zelle CP-only von ADHD-only-Geschwistern nur $n = 4$), was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte. Zwar wurden die entsprechenden statistischen Korrekturen durchgeführt, doch sollten Folgestudien nach Möglichkeit ausbalancierte Zellumfänge anstreben – was allerdings aufgrund der geforderten Symptome mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden sein kann.

Die Stichproben aller drei Studien waren sehr jungenlastig. Anzustreben wäre entweder ein ausgewogeneres Verhältnis oder eine geschlechtshomogene Gruppe. Allerdings entsprechen die in den Studien angetroffenen Geschlechterverhältnisse in etwa der Verteilung in der Bevölkerung (siehe 2.1.1 Prävalenz).

Die Rekrutierung der Patienten der IMAGE-Studie war heterogen. So wurden in einigen Fällen Selbsthilfegruppen und Erziehungsberatungsstellen angesprochen, in der Mehrzahl der Zentren die Rekrutierung allerdings über Kinder- und Jugendpsychiatrien vorgenommen. Dort erfolgte die Rekrutierung allerdings auch nicht konsekutiv, sondern Familien, die die Voraussetzungen für die Studie erfüllten (Quartette aus beiden Eltern und zwei Kindern), wurden angesprochen. Ein Rekrutierungsbias ist wahrscheinlich, da Familien, die durch die Symptome sehr belastet sind, u. U. die Bürde einer zeitaufwändigen Untersuchung nicht auf sich genommen haben. Zudem wurde den teilnehmenden Familien in

allen drei Studien eine kleine finanzielle Aufwandsentschädigung gezahlt, die u. U. ebenfalls zu einem Selektionsprozess geführt haben könnte.

Eine weitere Einschränkung der Arbeit liegt in der ausschließlichen Verwendung von Querschnittsdaten in allen drei Studien. Somit sind keine Ursache-Wirkungsaussagen möglich, sondern es konnten nur korrelative Zusammenhänge festgestellt werden. Weitere Studien sollten in jedem Fall längsschnittlich angelegt sein, um genaueren Aufschluss über die beschriebenen Zusammenhänge zu erhalten. Zudem könnten mit Pfadanalysen direkte und indirekte kausale Beziehungen zwischen Variablen dargestellt werden.

5.2 Ausblick

Für zukünftige Forschungsvorhaben ergeben sich aus den Studien einige Anregungen. Bislang fokussiert die Forschung aversive psychosoziale Stimuli bei ADHS. Dabei gibt es einige Anhaltspunkte, dass positives Elternverhalten, insbesondere elterliche Wärme, protektiv hinsichtlich der Ausprägung der Symptomatik und auch komorbider Störungen wirken kann (Tully, Arseneault, Caspi, Moffitt und Morgan, 2004). Diese protektive Wirkung und Variablen, die dazu beitragen, wie bspw. gute elterliche Erziehungsfähigkeiten oder positives Coping, sollten in zukünftigen Studien untersucht werden auch in Hinblick auf differentielle Effekte von Vätern und Müttern. Und auch hier wäre es von großem Interesse zu untersuchen, ob und wenn ja wie sich diese positiven Verhaltensweisen auf die Genexpression der ADHS auswirken können.

Wie dargestellt, beeinflusst nicht nur die Genexpression unser Verhalten, sondern, da die Expression vieler Gene auch durch die Aktivität des Nervensystems reguliert ist (Fischbach, deCovet und Hofbauer, 1998), sollten die Hinweise, dass aversive psychosoziale Umstände zur Expression von ADHS beitragen können (Sonuga-Barke et al.; 2008), in jedem Fall in weiteren Studien untersucht werden. Gerade hinsichtlich der Auswirkung kritischer/feindseliger Expressed Emotion und ADHS wäre dies von großem Interesse mit relevanten Implikationen für therapeutische Interventionen. Die Analyse bedeutsamer Mediatorvariablen, wie bspw. die physiologische Stressreaktion, wäre dabei ebenfalls relevant.

Zur weiteren Aufklärung genetischer Zusammenhänge und epigenetischer Wirkungen von ADHS und komorbiden Störungen muss eine stärkere Binnendifferenzierung angestrebt werden. Dazu sollten die ADHS-Subtypen (unaufmerksam, hyperaktiv/impulsiv und kombiniert) Berücksichtigung finden, und des Weiteren in Beziehung zu Störungsclustern (z. B. internalisierende, externalisierende, Lernstörungen) gesetzt werden, um gegebenenfalls

weitere genetische Subtypen zu identifizieren. Denkbar wäre z. B. ein Zusammenhang zwischen dem vorwiegend unaufmerksamen ADHS-Subtyp mit Lese-Rechtschreib-Störungen oder auch Autismussymptomen (Grigorenko, 2003; Mulligan et al., 2008). Da sich in der Studie von Levy, Bennett, Hartman, Hay und Sergeant (2006) zeigte, dass der Schweregrad der komorbiden Störung für das Ausmaß der Vererbung relevant ist, sollte dies mitberücksichtigt werden. Kombiniert werden könnten solche Forschungsansätze z. B. durch die Erhebung der Qualität der Eltern-Kind-Interaktion und Prädiktion von EE.

Diese Vorschläge sind erste Anregungen, die allerdings nicht die Komplexität der Zusammenhänge vollständig erfassen. Wie in den einleitenden Kapiteln dargelegt, führt eine Vielzahl von Faktoren auf verschiedenen Ebenen zu komplexen Wechselwirkungen und Wirkketten, deren Bedeutung für die Entwicklung, die Symptomausprägung und den Verlauf psychischer Störungen relevant, aber bislang nur in Teilen bekannt sind. In Tabelle 1 sind allein auf der Umweltebene verschiedenste Faktoren zusammengetragen, die die kindliche Entwicklung negativ beeinflussen können. Ebenso wäre es möglich, eine Übersicht über mögliche protektive Mechanismen zusammenzustellen. Kinder sind in Familien nie ausschließlich nur Risikofaktoren ausgesetzt und Resilienz- sowie protektive Faktoren können ganz unterschiedlich ausgeprägt sein und je nach Kombination zu verschiedenen Wirkungen führen bzw. Wirkketten auslösen. Beeinflusst werden diese Faktoren von individuellen Merkmalen, wie bspw. der kognitiv/affektiven Verarbeitung oder der Lerngeschichte, die allerdings auch in Rückkoppelung zu den genannten Faktoren stehen. Wie in Abbildung 2 dargestellt, interagieren diese Faktoren zudem mit der genetischen Anlage und epigenetischen Mechanismen. Die technische Entwicklung hat in den letzten Jahren zu einem enormen Fortschritt in der genetischen Forschung geführt (The Human Genome Project; http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml). Gleichzeitig wird deutlich, dass psychischen Störungen keine einfachen genetischen Mechanismen zugrunde liegen, sondern dass es sich in der Regel um kleine, polygentische Veränderungen handelt und Gen-Gen-Interaktionen und komorbide Störungen für genetische Effekte relevant und bislang unzureichend erforscht sind (Gabriela et al., 2009). Epigenetische Mechanismen führen außerdem zu Veränderungen, die nicht gleich beobachtbar sind, und auf alle Faktoren gemeinsam wirkt die Entwicklung im zeitlichen Verlauf. In seinem aktuellen Überblicksartikel fordert Rutter (2009) dann auch, dass nicht nur eine Forschungsstrategie, sondern eine ganze Reihe verschiedener Strategien zum Einsatz kommen müssen: Gen-Umwelt-Interaktionsstudien, Moderator- und Mediatoranalysen und die Berücksichtigung von Entwicklungsfaktoren und biologischer Anpassung. Nur so sei es möglich zu differenzieren,

ob korrelative Befunde bspw. auf einen durch Umweltfaktoren vermittelten kausalen Effekt zurückgehen und über welche Mechanismen dieser in Gang gesetzt wird. So könnte zukünftige Forschung zeigen, wie genetische Anlagen „nach außen“ gelangen (durch Gen-Umwelt-Korrelationen und Interaktionen) und wie die Umwelt „unter die Haut“ gelangt (epigenetische Prozesse; Rutter, 2009).

6. Literatur

AACAP (2002). Practice Parameter for the Use of Stimulant Medications in the Treatment of Children, Adolescents and Adults. *Journal of the American Academy for Child and Adolescent Psychiatry* 41, 26-49.

Acosta, M.T., Arcos-Burgos, M., Muenke, M. (2004). Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): complex phenotype, simple genotype? *Genetics in Medicine*, 6, 1-15.

Adam, C., Döpfner, M., Lehmkuhl, G. (2002). Der Verlauf von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen im Jugend- und Erwachsenenalter. *Kindheit und Entwicklung*, 11, 73-81.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, text-revision. Washington, DC, American Psychiatric Association.

Arcos-Burgos, M., Castellanos, F.X., Konecki, D., Lopera, F., Pineda, D., Palacio, J.D. (2004). Pedigree disequilibrium test (PDT) replicates association and linkage between DRD4 and ADHD in multigenerational and extended pedigrees from a genetic isolate. *Molecular Psychiatry*, 9, 252-259.

Asherson, P., Zhou, K., Anney, R.J., Franke, B., Buitelaar, J., Ebstein, R., Gill, M., Altink, M., Arnold, R., Boer, F., et al. (2008). A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtypeADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Molecular Psychiatry* 13, 514–521.

Baker, B.L., Heller, T.L., Henker, B. (2000). Expressed Emotion, Parenting Stress, and Adjustment in Mothers of Young Children with Behaviour Problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 41, 907-915.

Bakker, S.C., van der Meulen, E.M., Buitelaar, J.K., Sandkuijl, L.A., Pauls, D.L., Monsuur, A.J. van't S.R., Minderaa, R.B., Gunning, W.B., Pearson, P.L., et al. (2003). A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: Suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1251–1260.

Barkley, R.A., Edelbrock, C.S., Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by reasearch criteria: II. Academic, attentional and neuropsychological status. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 580-588.

Bhugra, D., McKenzie, K. (2003). Expressed emotion across cultures. *Advances in Psychiatric Treatment*, 9, 342-348.

Biederman, J., Newcorn, J., Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148, 564-577.

Biederman, J. (2005). Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A selective overview. *Biological Psychiatry*, 57, 1215-1220.

Brookes, K., Xu, X., Chen, W., Zhou, K., Neale, B., Lowe, N., Anney, R., Franke, B., Gill, M., Ebstein, R., Buitelaar, J. et al. (2006). The analysis of 52 candidate genes in DSM-VI

combined subtype attention deficit hyperactivity disorder: Association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Molecular Psychiatry*, 11, 934-953.

Brown, G. W., Birley, J. L. T. und Wing, J. K. (1972). Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. *British Journal of Psychiatry*, 121, 241-258.

Burt, S.A., McGue, M., Krueger, R.F., Iacono, W.G. (2005) Sources of covariation among the child-externalizing disorders: informant effects and the shared environment. *Psychological Medicine*, 35, 1133–1144

Bush, B., Biederman, J., Cohen, L.G., Sayer, J.M., Monuteaux, M.C., Mick, E. et al., (2002). Correlates of ADHD among children in pediatric and psychiatric clinics. *Psychiatric Services*, 53, 1103-1111.

Caspi, A., Moffitt, E., Kim-Cohen, J, Polo-Tomas, M., Morgan, J., Rutter, M., Taylor, A., Arseneault, L., Tully, L., Jacobs, C. (2004). Maternal Expressed Emotion Predicts Children's Antisocial Behavior Problems: Using Monozygotic-Twin Differences to Identify Environmental Effects on Behavioral Development. *Developmental Psychology*, 2, 149-161.

Christiansen, H., Chen, W., Oades, R.D., Asherson, P., Taylor, E.A., Lasky-Su, J., Zhou, K., Banaschewski, T., Buschgens, C., Franke, B. et. al. (2008). Co-transmission of Conduct Problems with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: familial evidence for a distinct disorder. *Journal of Neural Transmission*, 115, 163-175.

Conners, C.K., Erhardt, D., Sparrow, E.P. (1999). *Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS)*. Multi-Health Systems: North Tonawanda.

Connor, D.F., Doerfler, L.A. (2008). ADHD with comorbid Oppositional Defiant Disorder or Conduct Disorder. Discrete or Nondistinct Disruptive Behavior Disorders? *Journal of Attention Disorders*, 12, 126-134.

Costello, E.J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 60, 837-844.

Daley, D., Sonuga-Barke, E., Thompson, M. (2003). Assessing Expressed Emotion in Mothers of Preschool AD/HD children: Psychometric Properties of a Modified Speech Sample. *British Journal of Clinical Psychology*, 42, 53-67.

Daley, D. (2006). Attention deficit hyperactivity disorder: a review of the essential facts. *Child: care, health and development*, 32, 193-204.

Davidson, M.A. (2008). ADHD in Adults. A Review of the Literature. *Journal of Attention Disorders*, 11, 628-41.

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. (2005). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien* (5. Aufl.). Göttingen: Hans Huber.

Döpfner, M. (2000). Hyperkinetische Störungen. In F. Petermann (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie und -psychotherapie* (4. Aufl., S. 151-186). Göttingen: Hogrefe.

- Döpfner, M., Wolff Metternich, T. (2006). Hyperkinetische Störungen und oppositionelle Verhaltensstörungen. In: F. Mattejat (Ed.), *Lehrbuch der Psychotherapie für die Ausbildung zum Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten und für die ärztliche Weiterbildung. Band 4, Verhaltenstherapie mit Kindern, Jugendlichen und ihren Familien*, S. 493-506, München: CIP-Medien.
- Drabick, D.A.G., Gadow, K.D., Sprafkin, J. (2006). Co-occurrence of conduct disorder and depression in a clinic-based sample of boys with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 766–774.
- DuPaul, G.J., Barkley, R.A., Connor, D.F. (1998). Stimulants. In: R.A. Barkley (Ed.), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment*, pp. 510-551, New York: Guilford Press.
- Essex, M.J., Klein, M., Cho, E., Kalin, N.H. (2002). Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: effects on cortisol and behaviour. *Biological Psychiatry*, 52, 776-84.
- Fairchild, G., van Goozen, S.H.M., Stollery, S.J., Brown, J., Gardiner, J., Herbert, J., Goodyer, I.M., (2008). Cortisol Diurnal Rhythm and Stress Reactivity in Male Adolescents with Early-Onset or Adolescence-Onset Conduct Disorder. *Biological Psychiatry*, 64, 599-606.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Keenan, K., Tsuang, M.T. (1991) Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients. *Psychological Medicine*, 21, 109–121.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Chen, W.J., Milberger, S., Warburton, R., Tsuang, M.T. (1995). Genetic heterogeneity in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): gender, psychiatric comorbidity, and maternal ADHD. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 334–345.
- Faraone, S.V., Biederman, J. (1997a). Do attention deficit hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 533–541.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Jetton, J.G., Tsuang, M.T. (1997b). Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychological Medicine*, 27, 291–300.
- Faraone, S.V., Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 44, 951-958.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Friedman, D. (2000a). Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit=hyperactivity disorder: a family study perspective. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 300–307.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Monuteaux, M.C. (2000b). Attention-deficit disorder and conduct disorder in girls: evidence for a familial subtype. *Biological Psychiatry*, 48, 21–29.
- Faraone, S.V. (2004). Etiology and pathophysiology of adult attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Primary Psychiatry*, 11, 28-34.

- Faraone, S.V., Asherson, P., Image Consortium (2005a). The molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder: a view from the IMAGE project. *Psychiatric Times*, August, 21–23.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A., Sklar, P. (2005b). Molecular genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313–1323
- Faraone, S.V., Doyle, A.E., Lasky-Su, J., Sklar, P.B., D'Angelo, E., Gonzalez-Heydrich, J., Kratochvil, C., Mick, E., Klein, K., Rezac, A.J., Biederman, J. et al. (2008). Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 147B, 1387-91.
- Fischbach, K.F., deCovet, H.G., Hofbauer, M. (1998). Neurogenetik. In: W. Seyffart (Ed.), *Lehrbuch der Genetik*, Kapitel 34. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag.
- Fisher, S.E., Francks, C., McCracken, J.T., McGough, J.J., Marlow, A.J., MacPhie, I.L., et al. (2002). A genome-wide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Human Genetics*, 70, 1183-1196.
- Fischmann-Havsted, L., Marston, A.R. (1984). Weight Loss Maintenance as an Aspect of Family Emotion and Process. *British Journal of Clinical Psychology*, 23, 265-271.
- Fleitlich-Bilyk, B., Goodman, R. (2004). Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 727-734.
- Forbes, G.B. (2001). A comparison of the Conners' Parent und Teacher Rating Scales, the ADD-H Comprehensive Teacher's Rating Scale, and the Child Behavior Checklist in the clinical diagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorder*, 5, 25-40.
- Ford, T., Goodman, R., Meltzer, H. (2003). The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 1203-1211.
- Freita, C.M., Häning, S., Palmason, H., Meyer, J., Wüst, S., Seitz, C. (2009). Cortisol awakening response in healthy children and children with ADHD: Impact of comorbid disorders and psychosocial risk factors. *Psychoneuroendocrinology* [Epub ahead of print].
- Frick, P.J., Lahey, B.B., Christ, M.G., Green, S. (1991). History of childhood behavior problems in biological relatives of boys with attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. *Journal of Clinical Child Psychology*, 20, 445–451.
- Gabriela, M.L., John, D.G., Magdalena, B.V., Ariadna, G.S., Francisco de L.P., Liz, S.M., Lino, P.C., Josefina, R.G., Ernesto, R.Z., Carlos, C.F. (2009). Genetic interaction analysis for DRD4 and DAT1 genes in a group of Mexican ADHD patients. *Neuroscience Letters*, 451, 257-260.
- Goodman, R., Renfrew, D. Mullick, M. (2000a). Predicting type of psychiatric disorder from Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) scores in mental health clinics in London and Dhaka. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 9, 129-134.

- Goodman, R., Ford T., Simmons, H., Gatward, R., Meltzer, H. (2000b). Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *British Journal of Psychiatry*, 177, 534-539.
- Grigorenko, E.L. (2003). The first candidate gene for dyslexia: Turning the page of a new chapter of research. *PNAS*, 100, 11190-11192.
- Gunnar, M., Donzella, B. (2002). Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 199-220.
- Gunnar, M., Quevedo, K. (2007). The Neurobiology of Stress and Development. *Annual Review of Psychology*, 58, 145-73.
- Gunnar, M. (2000). Early adversity and the development of stress reactivity and regulation. In C.A. Nelson (Ed.), *The Effects of Adversity on Neurobehavioural Development. The Minnesota Symposia on Child Psychology*, 163-200. Erlbaum: Mahwah, N.J.
- Hebebrand, J., Dempfle, A., Saar, K., Thiele, H., Herpertz-Dahlmann, B., Linder, M., Kiefl, H., Remschmidt, H., Hemminger, U., Warnke, A., et al. (2006). A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Molecular Psychiatry* 11, 196–205.
- Heim, C., Nemeroff, C.B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49, 1023-39.
- Hibbs, E.D., Zahn, T.P., Hamburger, S.D., Kruesi, M., Rapoport, J. (1992). Parental Expressed Emotion and Psychophysiological Reactivity in Disturbed and Normal Children. *British Journal of Psychiatry*, 160, 504-510.
- Hirvikoskia, T., Lindholm, T., Nordenströma, A., Nordströmc, A.L., Lajica, S. (2009). High self-perceived stress and many stressors, but normal diurnal cortisol rhythm, in adults with ADHD. *Hormones and Behavior*, 55, 418-424.
- Hong, H.J., Shin, D.W., Lee, E.H., Oh, Y.H., Noh, K.S. (2003). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Reactivity in Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Yonsei Medical Journal*, 44, 608-614.
- Hooley, J.M. (1985). Expressed Emotion: A Review of the Critical Literature. *Clinical Psychology Review*, 5, 119-139.
- Hooley, J.M. (1986). Expressed Emotion and Depression: Interactions between Patients and high- versus low-EE Spouses. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, 237-246.
- Hooley, J.M., Orley, J., Teasdale, J.D. (1986). Levels of Expressed Emotion and Relapse in Depressed Patients. *British Journal of Psychiatry*, 148, 642-647.
- Hooley, J.M. (1990). Expressed Emotion and Depression. In G.I. Keitner (Ed.), *Depression and Families: Impact and Treatment*, pp. 57-83, Washington, D.C.: American Psychiatry Press.
- Hooley, J.M., Campbell, C. (2002). Control and Controllability: An Examination of Beliefs and Behavior in High and Low Expressed Emotion Relatives. *Psychological Medicine*, 32, 1091-1099.

Hooley, J.M., Gruber, S.A., Scott, L.A., Hiller, J.B., Yurgelun-Todd, D.A. (2005). Activation in Dorsolateral Prefrontal Cortex in Response to Maternal Criticism and Praise in Recovered Depressed and Healthy Control Participants. *Biological Psychiatry*, 57, 809-812.

Huss, M., Hölling, H., Kurth, B.M., Schlack, R. (2008). How often are German children and adolescents diagnosed with ADHS? Prevalence based on the judgment of health care preofessionals: results of the German health and examination survey (KiGGS). *European Child and Adolescent Psychiatry*, 17, 52-8.

Jensen, P.S., Hinshaw, S.P., Kraemer, H.C., Lenora, N., Newcorn, J.H., Abikoff, H.B., March, J.S., Arnold, L.E., Cantwell, D.P., Conners, C.K. et al. (2007). ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2, 147-58.

Johnston, C., Mash, E. J. (2001). Families of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Review and Recommendations for Future Research. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 4, 183-207.

Kadesjö, C., Hagglof, B., Kadesjö, B., Gillberg, C. (2003). Attention-deficithyperactivity disorder with and without oppositional defiant disorder in 3- to 7- year-old children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45, 693-699.

Kahn, R.S., Khoury, J., Nichols, W.C., Lanphear, B.P. (2003). Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Journal of Pediatrics*, 143, 104-110.

Kaneko M, Hoshino Y, Hashimoto S, Okano T, Kumashiro H (2000). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 59-65.

Kariyawasam, S.H., Zaw, F., Handley, S.L. (2002). Reduced Salivary Cortisol in Children with Comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Oppositional Defiant Disorder. *Neuroendocrinology Letters*, 23, 45-48.

Kaslow, N., Deering, G., Racusin, G. (1994). Depressed children and their families. *Clinical psychology review*, 14, 39-59.

Kavanagh, D. J. (1992). Recent developments in expressed emotion and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 160, 601-620.

Kessler, R.C. (2004). *The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R)*. Abstract presented at the American Psychological Association meeting. Honolulu, Hawaii.

King, J.A., Barkley, R.A., Barrett, S. (1998). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and the Stress Response. *Biological Psychiatry*, 44, 72-74.

Kruesi, M.J., Schmidt, M.E., Donnelly, M., Hibbs, E.D., Hamburger, S.D. (1989). Urinary free cortisol output and disruptive behaviour in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 441-443.

Kuipers, L. (1979). Expressed Emotion: A Review. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 18, 237-243.

- Lackschewitz, H., Hüther, G., Kröner-Herwig, B. (2008). Physiological and Psychological Stress Responses in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psychoneuroendocrinology*, 33, 612-624.
- Lahey, B.B., Piacentini, J., McBurnett, K., Stone, P., Hartdagen, S., Hynd, G. (1988). Psychopathology in the parents of children with conduct disorder and hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 163–170.
- Lahey, B.B., Schwab-Stone, M., Goodman, S.H., Waldman, I.D., Canino, G., Rathouz, P.J., Miller, T.L., Dennis, K.D., Bird, H., Jensen, P.S. (2000). Age and gender differences in oppositional behavior and conduct problems: a cross-sectional household study of middle childhood and adolescence. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 488-503.
- Lauth, G.W., Schlottke, P.F. (2002). *Training mit aufmerksamkeitsgestörten Kindern*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Levy, F., Bennett, K.S., Hartman, C.A., Hay, D.A., Sergeant, J.A. (2006). A twin study of conduct disorder and ADHD: is extreme conduct disorder different? In: R. D. Oades (Ed.), *Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and the hyperkinetic syndrome (HKS): current ideas and ways forward*, pp 23–34, Hauppauge, NY: Nova Science Publishing Inc.
- Loughran, S. B. (2003). Agreement and Stability of Teacher Rating Scales for Assessing ADHD in Preschoolers. *Early childhood Education Journal*, 30, 247-253.
- Magana, A.B., Goldstein, M.J., Karno, M., Miklowitz, D.J., Jenkins, J., Falloon, I.R.H. (1986). A Brief Method for Assessing Expressed Emotion in Relatives of Psychiatric Patients. *Psychiatry Research*, 17, 203-212.
- Marcelis, M., Cavalier, E., Gielen, J., Delespaul, P., van Os, J. (2004). Abnormal response to metabolic stress in schizophrenia: marker of vulnerability or acquired sensitization? *Psychological Medicine*, 34, 1103-11.
- McLeod, B., Weisz, J., Wood, J. (2007). Examining the association between parenting and childhood depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 27, 986-1003.
- Miklowitz, D.J., Goldstein, M.J. (1997). *Bipolar Disorder: A Family-Focused Approach*. New York : Guilford Press.
- Mulligan, A., Anney, R. J. L., O'Regan, M., Chen, W., Butler, L., Fitzgerald, M., Buitelaar, J. K., Steinhausen, H-C., Rothenberger, A., Minderaa, R. B., et al. (2009). Autistic symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a familial trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 197-209.
- Neiderhofer, H., Hackenberg, B., Stier, R., Lanzendörfer, K., Kemmler, G., Lechner, T. (2003). Features in families of boys with hyperkinetic and emotional disorders. *Psychological reports*, 92, 849-852.
- Neuman, R.J., Heath, A., Reich, W., Bucholz, K.K., Madden, P.A.F., Sun, L., Todd, R.D., Hudziak, J.J. (2001). Latent class analysis of ADHD and comorbid symptoms in a population sample of adolescent female twins. *Journal of child psychology and psychiatry*, 42, 933-42.

O'Connell, M.E., Boat, T., Warner, K.E. (2009). *Committee on the Prevention of Mental Disorders and Substance Abuse among children, youth and young adults: Research Advances and Promising Interventions*. Institute of Medicine, National Research Council.

Ogdie, M.N., Bakker, S.C., Fisher, S.E., Francks, C., Yang, M.H., Cantor, R.M., Loo, S.K., van der M.E., Pearson, P., Buitelaar, J., et al. (2006). Pooled genome-wide linkage data on 424 ADHD ASPs suggests genetic heterogeneity and a common risk locus at 5p13. *Molecular Psychiatry*, 11, 5–8.

Oosterlaan, J., Geurts, H.M., Knol, D., Sergeant, J.A. (2005). Low basal salivary cortisol is associated with teacher-reported symptoms of conduct disorder. *Psychiatry Research*, 134, 1–10.

Peris, T.S., Baker, B.L. (2000). Applications of the Expressed Emotion Construct to Young Children with Externalizing Behavior: Stability and Prediction over Time. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 41, 457–62.

Peris, T.S., Hinshaw, S.P. (2003). Family Dynamics and Preadolescent Girls with ADHD: the Relationship between Expressed Emotion, ADHD Symptomatology, and Comorbid Disruptive Behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 44, 1177–1190.

Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horat, B.L., Biederman, J., Rohde, L.A. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942–948.

Psychogiou, L., Daley, D.M., Thompson, M.J., Sonuga-Barke, E.J. (2007). Mothers' Expressed Emotion toward their School-Aged Sons. Associations with Child and Maternal Symptoms of Psychopathology. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 16, 458–464.

Psychogiou, L., Daley, D.M., Thompson, M.J., Sonuga-Barke, E.J. (2008). Do Maternal Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Exacerbate or Ameliorate the Negative Effect of Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms on parenting? *Development and Psychopathology*, 20, 121–137.

Randazzo, W.T., Dockray, S., Susman, E.J., (2008). The Stress Response in Adolescents with Inattentive Type ADHD Symptoms. *Child Psychiatry and Human Development*, 39, 27–38.

Remschmidt, H. (2000). Schizophrene Störungen. In H. Remschmidt (Hrsg.), *Kinder- und Jugendpsychiatrie. Eine praktische Einführung*, S. 183–195, Stuttgart: Thieme-Verlag.

Rice, F., Harold, G.T., Boivin, J., Hay, D.F., van den Bree, M., Thapar, A. (2009). Disentangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design. *PNAS*, 106, 2464–2467.

Richters, J.E., Arnold, L.E., Jensen, P.S., Abikoff, H., Conners, C.K., Greenhill, L.L., et al. (1995). NIMH collaborative multisite treatment study of children with ADHD: I. Background and rationale. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 987–1000.

Röhrle, B. (2001). Soziale Netzwerke. In D. H. Rost (Hrsg.), *Handwörterbuch Pädagogische Psychologie*, S. 657–662, Weinheim: Verlags Union.

Romanos, M., Freitag, C., Jacob, C., Craig, D.W., Dempfle, A., Nguyen, T.T., Halperin, R., Walitza, S., Renner, T.J., Seitz, C., et al. (2008). Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: Novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Molecular Psychiatry* 13, 522–530.

Rothenberger, A., Banaschewski, T., Uebel, H. (2004). Neurobiologische Grundlagen eines pathophysiologischen Erklärungsmodells. In: Schulte-Markwort und Zinke (Hrsg.), *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Fortschritte in der Diagnose und Therapie*, S. 12-17, Berlin u.a.: Springer.

Rowland, A.S., Lesesne, C.A. Abramowitz, A.J. (2002). The epidemiology of attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD): A public health view. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8, 162-170.

Rutter, M., Quinton, D. (1977). Psychiatric disorder – ecological factors and concepts of causation. In: H. McGurk (Ed.), *Ecological Factors in Human Development*, 173-187, Amsterdam: North-Holland.

Rutter, M. (1999). Psychosocial adversity and child psychopathology. *British Journal of Psychiatry*, 174, 480-493.

Rutter, M. (2009). Understanding and testing risk mechanisms for mental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 44-52.

Ryffel, M. (2003). Langzeiterfahrungen mit Stimulanzien bei ADHS: Empfehlungen für die Praxis. *Forum der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 13, 27-47.

Schachar, R., Taylor, E., Wieselberg, M., Thorley, G., Rutter, M. (1987). Changes in Family Function and Relationships in Children who respond to Methylphenidate. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 728-732.

Schimmelmann, B.G., Meng, H., Koch, E., Karle, M., Preuss, U., Schulte-Markwort, M. (2003). Expressed Emotion im Verlauf kinder- und jugendpsychiatrischer Störungen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 71, 517-526.

Schöning, S., Steins, G., Berek, M. (2002). Das Selbstkonzept von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) und dessen Veränderung mit Methylphenidat. *Kindheit und Entwicklung*, 11, 38-47.

Schulz, K.P., Halperin, J.M., Newcorn, J.H., Sharma, V., Gabriel, S. (1997). Plasma Cortisol and Aggression in Boys with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 605-9.

Snoek, H., van Goozen, S.H., Matthys, W., Buitelaar, J.K., van Engeland, H. (2004). Stress responsivity in children with externalizing behaviour disorders. *Development and Psychopathology*, 16, 389-406.

Sonuga-Barke, E., Lasky-Su, J., Neale, B.M., Oades, R.D., Chen, W., Franke, B., Buitelaar, J., Banaschewski, T., Ebstein, R., Gill, M., Anney, R., Miranda, A., Mulas, F., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Thompson, M., Asherson, P., Faraone, S.V. (2008). Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? An exploration using a genome wide association scan. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 147B, 1359-1368.

- Spangler, G., Schieche, M. (1998). Emotional and adrenocortical responses of infants to the strange situation: the differential function of emotional expression. *International Journal of Behavioural Development*, 22, 681-706.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D., und Griffin, S. (1996). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 409-432.
- Steinhausen, H.C., Drechsler, R., Foeldenyi, M., Imhof, K., und Brandeis, D. (2003). Clinical course of attention-deficit/ hyperactivity disorder from childhood toward early adolescence. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 1085-1092.
- Stewart, M.A., DeBlois, C.S., Cummings, C. (1980) Psychiatric disorder in the parents of hyperactive boys and those with conduct disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 21, 283-292.
- Sturgeon, D., Kuipers, L., Berkowitz, R., Turpin, G., Leff, J. (1981). Psychophysiological Responses of Schizophrenic Patients to High and Low Expressed Emotion Relatives. *British Journal of Psychiatry*, 138, 40-45.
- Szatmari, P., Boyle, M., Offord, D. (1993). Familial aggregation of emotional and behavioral problems of childhood in the general population. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1398-1403.
- Tarrier, N., Vaughn, C., Lader, M.H., Leff, J.P. (1979). Bodily Reactions to People and Events in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 36, 31-315.
- Taylor E. A., Sandberg, S., Thorley, G., Giles, S. (1991). *The epidemiology of childhood hyperactivity*. Oxford: Oxford University Press.
- Taylor, E., Chadwick, O., Heptinstall, E., Danckaerts, M. (1996). Hyperactivity and Conduct Problems as Risk Factors for Adolescence Development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1312-1226.
- Taylor, E., Sergeant, J., Döpfner, M., Gunning, B., Overmeyer, S., Mobius, H.J., Eisert, H.G. (1998). Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 7, 184-200.
- Taylor, E. (1999). Developmental Neuropsychopathology of Attention Deficit and Impulsiveness. *Development and Psychopathology*, 11, 607-28.
- Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C., Zuddas, A. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 13, 17-30.
- Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K., Harrington, R. (1999). Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *British Journal of Psychiatry* 174, 105-111.
- Thapar, A., Harrington, R., McGuffin, P. (2001). Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design. *British Journal of Psychiatry*, 179, 224-229.

Thapar, A., Harold, G., Rice, F., Ge, X., Boivin, J., Hay, D., van den Bree, M., Lewis, A. (2007). Do intrauterine or genetic influences explain the foetal origins of chronic disease? A novel experimental method for disentangling effects. *BMC medical research methodology*, 22, 25.

Tully, L.A., Arseneault, L., Caspi, A., Moffitt, T.E., Morgan, J. (2004). Does Maternal Warmth Moderate the Effects of Birth Weight on Twins' Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms and Low IQ? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72, 218-226.

Valone, K., Goldstein, M.J., Norton, J.P. (1984). Parental Expressed Emotion and Psychophysiological Reactivity in an Adolescent sample at risk for Schizophrenia Spectrum Disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 93, 448-457.

Vaughn, C., Leff, J. (1976). The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. *British Journal of Psychiatry*, 129, 125-137.

Vierikko, E., Pulkkinen, L., Kaprio, J., Rose, R.J. (2004) Genetic and environmental influences on the relationship between aggression and hyperactivity-impulsivity as rated by teachers and parents. *Twin Research*, 7, 261-274

Volk, H.E., Neuman, R.J., Todd, R.D. (2005). A Systematic Evaluation of ADHD and Comorbid Psychopathology in a Population-Based Twin Sample. *Journal of the American Academy for Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 768-775.

WHO (1999). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien*. H. Dilling, W. Mombour, M. H. Schmidt (Hrsg.). 3. Aufl., unveränd., Bern u.a.: Huber.

Willcutt, E.G., Pennington, B.F., DeFries, J.C. (2000). Etiology of inattention and hyperactivity-impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 149-159.

Yang, S.J., Shin, D.W., No, K.S., Stein, M.A. (2007). Cortisol is inversely correlated with aggression for those boys with attention deficit hyperactivity disorder who retain their reactivity to stress. *Psychiatry Research*, 153, 55-60.

Zhou, K., Dempfle, A., Arcos-Burgos, M., Bakker, S.C., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J., Castellanos, F.X., Doyle, A., Ebstein, R.P. et al. (2008a). Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 147B, 1392-1398.

Zhou, K., Chen, W., Buitelaar, J., Banaschewski, T., Oades, R.D., Franke, B., Sonuga-Barke, E., Ebstein, R., Eisenberg, J., Gill, M. et al. (2008b). Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1481-1487.

7. Anhang

7.1 Manuskript 1:

Co-transmission of conduct problems with attention-deficit/hyperactivity disorder: familial evidence for a distinct disorder

H. Christiansen^{1,*}, W. Chen^{2,*}, R. D. Oades¹, P. Asherson³, E. A. Taylor³, J. Lasky-Su⁴, K. Zhou³, T. Banaschewski^{5,13}, C. Buschgens⁶, B. Franke^{6,15}, I. Gabriels⁷, I. Manor⁸, R. Marco⁹, U. C. Müller¹⁰, A. Mulligan¹¹, L. Psychogiou², N. N. J. Rommelse¹², H. Uebel¹³, J. Buitelaar⁶, R. P. Ebstein¹⁴, J. Eisenberg¹⁴, M. Gill¹¹, A. Miranda⁹, F. Mulas⁹, H. Roeyers⁷, A. Rothenberger¹³, J. A. Sergeant¹², E. J. S. Sonuga-Barke², H.-C. Steinhausen¹⁰, M. Thompson², S. V. Faraone⁴

¹ Clinic for Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

² School of Psychology, University of Southampton, Southampton, UK

³ MRC Social Genetic Developmental and Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, London, UK

⁴ Departments of Psychiatry, Neuroscience and Physiology, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA

⁵ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, J 5, Mannheim, Germany

⁶ Department of Psychiatry, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

⁷ Department of Experimental Clinical and Health Psychology, Ghent University, Ghent, Belgium

⁸ Geha MHC, Petach-Tikva, Israel

⁹ Department of Developmental and Educational Psychology, University of Valencia, Valencia, Spain

¹⁰ Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Zürich, Zürich, Switzerland

¹¹ Department of Psychiatry, School of Medicine, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

¹² Department of Clinical Neuropsychology, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

¹³ Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Göttingen, Göttingen, Germany

¹⁴ Department of Psychology, Hebrew University, Jerusalem, Israel

¹⁵ Department of Human Genetics, University of Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Received 7 August 2007; Accepted 3 October 2007; Published online 16 January 2008

© Springer-Verlag 2008

Summary. Common disorders of childhood and adolescence are attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD). For one to two cases in three diagnosed with ADHD the disorders may be comorbid. However, whether comorbid conduct problems (CP) represents a separate disorder or a severe form of ADHD remains controversial. We investigated familial recurrence patterns of the pure or comorbid condition in families with at least two children and one definite case of DSM-IV ADHDct (combined-type) as part of the International Multicentre ADHD Genetics Study (IMAGE). Using case diagnoses (PACS, parental account) and symptom ratings (Parent/Teacher Strengths and Difficulties [SDQ], and Conners Questionnaires [CPTRS]) we studied 1009 cases (241 with ADHDonly and 768 with ADHD + CP), and their 1591 siblings. CP was defined as ≥ 4 on the SDQ conduct-subscale, and $T \geq 65$, on Conners' oppositional-score. Multinomial logistic regression was used to ascertain recurrence risks of the pure and comorbid conditions in the siblings as predicted by the status of the cases. There was a higher relative risk to develop ADHD + CP for siblings of cases with ADHD + CP

(RRR = 4.9; 95%CI: 2.59–9.41); $p < 0.001$) than with ADHDonly. Rates of ADHDonly in siblings of cases with ADHD + CP were lower but significant (RRR = 2.9; 95%CI: 1.6–5.3, $p < 0.001$). Children with ADHD + CP scored higher on the Conners ADHDct symptom-scales than those with ADHDonly. Our finding that ADHD + CP can represent a familial distinct subtype possibly with a distinct genetic etiology is consistent with a high risk for cosegregation. Further, ADHD + CP can be a more severe disorder than ADHDonly with symptoms stable from childhood through adolescence. The findings provide partial support for the ICD-10 distinction between hyperkinetic disorder (F90.0) and hyperkinetic conduct disorder (F90.1).

Keywords: ADHD; conduct problems; conduct disorder; comorbidity; diagnosis; oppositional defiant disorder; relative risk

Abbreviations

ADHD	Attention-deficit/hyperactivity disorder
ADHDct	ADHD-combined type
CD	Conduct disorder
CP	Conduct problems
CP/TRS	Conners Parent/Teacher Rating Scale
DSM-IV	Diagnostic and statistical Manual of the American Psychiatric Association, 4th version

* The first two authors contributed equally to this paper.

Correspondence: Robert D. Oades, Clinic for Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, The University of Duisburg-Essen, Virchowstr. 174, 45147 Essen, Germany
e-mail: robert.oades@uni-due.de

<i>ICD-10</i>	International Classification of Diseases, 10th version
<i>IMAGE</i>	International Multicentre ADHD Genetics Study
<i>ODD</i>	Oppositional defiant disorder
<i>PACS</i>	Parental account of children's symptoms
<i>SDQ</i>	Strengths and Difficulties Questionnaire

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), characterized by the symptom clusters of hyperactivity, inattention, and impulsivity, develops in early childhood and frequently leads to social, academic, and occupational impairments. ADHD, conduct disorder (CD) and oppositional defiant disorder (ODD) are three common behavioral disorders in childhood. The syndromes occur separately but can be comorbid. Both genetic and environmental factors contribute to the expression of the single diagnosis and their aggregation in families with attention deficit (Thapar et al. 2001; Nadder et al. 2002) and antisocial disorders (Faraone et al. 1995; Burt et al. 2005). Yet it remains controversial, whether the co-occurrence of the disorders in individuals (e.g., ADHD + CD) aggregates in families, and represents a separate heritable entity.

Taylor and colleagues (1991) proposed that comorbid ADHD + CD may be a separate condition arising mainly out of poor impulse control, and exacerbated by high parental expressed emotion. More recently Drabick et al. (2006) also reported hostile, inconsistent, and detached parenting to be associated with CD symptoms in ADHD children. Consistent with this Hurtig et al. (2007) reported that adolescents with comorbid CD exhibited more severe symptoms of ADHD than those without CD, and were more likely to come from nonintact families with disaffected mothers. On the other hand the clinical findings of Schachar and Wachsmuth (1990) indicated that forms of ADHD with and without aggression were separate and distinct. Halperin (1991) supported this viewpoint with a description of separate neuropsychological correlates for the two forms. The purely hyperactive type was more inattentive and the mixed hyperactive/aggressive type was more impulsive. Taylor (1998) however accommodated these findings by suggesting that they represent alternative trajectories leading to aggressive ADHD children or children with combined type ADHD.

ADHD is a highly heritable behavioral condition for which recent estimates suggest a 4–8 fold increase in risk for the condition in first-degree relatives of ADHD cases compared to those in the general population (Faraone et al. 2000a; Willcutt et al. 2000). Numerous studies of parent- and teacher-rated symptoms in twins demonstrate the predominant role of genetic factors on the familial prevalence

for ADHD symptoms with heritability estimates of 60–90% (Thapar et al. 1999; Faraone et al. 2005b).

ODD, like ADHD, typically has an onset in early childhood, but is characterized by temper tantrums, irritability, spiteful attitudes, frequent arguments, anger, defiance of adults' authority, and excessive blaming and intentional annoyance of others (Dick et al. 2005). ODD cases differ from those with comorbid CD in their social impairment and the prevalence of mood disorders (Greene et al. 2002). CD usually develops later than ODD, and is characterized by antisocial behaviors covering the symptoms of four domains (e.g., theft, lying, truancy, threatening and aggressive behavior towards people and animals, fire setting, and destruction of property (Nock et al. 2006)). ODD often precedes CD as children reach adolescence, but not all those with CD have a history of ODD (Lahey et al. 2000). Prevalence rates for CD (7–12% in males) approximate those for ADHD (Kratzer and Hodgins 1997; Faraone et al. 2003; Nock et al. 2006), but heritability estimates (about 40%) are more modest than for ADHD (Ehringer et al. 2006).

Previous studies of whether there are separate or overlapping etiologies for the disorder of ADHD with oppositionality (ODD and/or CD) from ADHD only have used familial aggregation, longitudinal, and genetic designs to clarify the patterns of comorbidity found in clinical data. We outline briefly the most relevant findings.

Family studies suggest that ADHD + CD represents a specific subtype of disorder with familial risk factors independent of ADHD alone (Stewart et al. 1980; Lahey et al. 1988; Frick et al. 1991; Faraone et al. 1991, 2000b; Szatmari et al. 1993; Faraone and Biederman 1997). August and Stewart (1983) found that, among hyperactive children, a family history of antisocial behavior predicted more CD symptoms in the child and a greater risk of CD to siblings. In contrast those without a family history of antisocial problems showed attentional difficulties, but not symptoms of CD and did not have siblings with CD symptoms. August et al. (1983) also found in a four-year follow-up that baseline childhood CD symptoms predicted the degree of CD shown in early adolescent hyperactive boys. Thus longitudinal data support the predictive validity of the classification of a distinct subtype.

Lahey et al. (1988) also reported higher rates of antisocial disorders, depression and substance abuse among relatives of ADHD + CD cases compared to cases of ADHD only. In another study, the mothers of ADHD + CD children were found to have higher rates of psychopathology than the mothers of children with ADHD only (Lahey et al. 1989). Similarly Frick et al. (1991) noted that

parents of ADHD + CD children had higher rates of childhood hyperactivity, CD and substance abuse than parents of children with ADHD only. Faraone et al. (1991) compared families with Attention Deficit Disorder (ADD) cases with those of normal controls. They found an increased risk for antisocial disorders among the relatives of DSM-III ADD cases with CD and ODD, but not among the relatives of those with only ADD. In the families of ADD + CD cases, ADD and CD co-segregated. These results suggested ADD + CD might be distinct from ADD without CD.

Twin studies

Early twin studies of juvenile delinquency found a low heritability with substantial but similar concordance rates for identical and fraternal twins, that were only marginally higher for the monozygotic twin (McGuffin and Gottesman 1985). More recent twin studies suggest that the comorbidity of CD/ODD with ADHD is not only extensive (Simonoff et al. 1997), but it defines a more severe form of ADHD in terms of genetic loading (Silberg et al. 1996; Thapar et al. 2001; Dick et al. 2005).

The Virginia twin study (Silberg et al. 1996) found that the genes influencing variation in scores of hyperactivity were also responsible for the variation in conduct problems (CP), accounting for 76–88% of the correlation between scores (confirmed by Nadder et al. 2002). Thapar et al. (2001) examined categories of ADHD and CP based on parental ratings of symptoms in the DSM-III-R, ICD-10 and Rutter-A scales in 2082 twin-pairs. On the basis of a heritability estimate for CP of 47% and a shared environmental contribution of 36% they concluded that ADHD + CP represents a more extreme variant of ADHD in terms of genetic loading and clinical severity. The report from Vierikko et al. (2004) supports this position. They performed bivariate analyses on hyperactivity and aggression traits in a Finnish twin sample, and found that, in addition to significant genetic and environmental influences specific to each behavior, aggression and hyperactivity-impulsivity shared a common genetic and environmental etiology. Both studies imply that comorbidity represents a more severe form of ADHD.

The Minnesota study of 1782 11 year-old twins (Burt et al. 2005), though in partial agreement, went even further. On the basis of bivariate analyses of hyperactivity and aggression traits, they reported a substantial shared environmental factor with only marginal genetic contributions to the etiology. However, this result varied significantly with the source of the information analyzed (i.e., children's self-ratings vs. ratings by the mother). These twin studies pro-

vide some support for the proposal that ADHD + CP is a distinct subtype, but vary quite widely on the heritable or environmental contribution.

The CP distinction

Several studies suggested that apart from a positive family history, the *severity* of antisocial behavior plays a major role in correlations of ADHD with comorbid externalizing behavior. For example, chronic CP was differentiated from persistent low CP by risk factors in child, parenting, and family domains (Shaw et al. 2005). This affects whether ADHD + CP is accepted as a more severe variant of ADHD than ADHD only, as widely advocated (Jensen et al. 1997; Kuhne et al. 1997; Banaschewski et al. 2003; Levy et al. 2006).

The validity of the CP dimension in the present study depends in part on it being a modest reflection of the category of CD. There is in fact evidence that the degree of CD is under separate environmental and familial influences. Levy et al. (2006) differentiated CD into the expression of symptoms to a mild (like ODD), moderate (modest CD: e.g., lying) or extreme degree (severe CD: e.g., fire-setting). They studied ADHD + CD in the Australian twin study and found a best fit for the 3-level model of CD in terms of additive genetic, shared and non-shared environmental factors (ACE-model). Extreme CD was found to have a very high common environment factor, and a negligible effect of heredity. This indicates that growing-up in the same family has a strong influence on the development of extreme CD, but not so much on the appearance of ADHD or milder forms of CD. Also, the extreme form of CD (as compared to mild or moderate CD) was much less correlated with the expression of inattention and hyperactivity/impulsivity. Indeed, in a nontwin study based on 68 subjects with CD or ADHD + CD diagnoses, the canonical correlation analysis of Mathias et al. (2007) describes an association for the less-than-extreme expression of CP with inattention and hyperactivity. Together these results imply that extreme CD is a disorder distinct from mild and moderate CD. Importantly, milder conduct problems (CP) are more likely to be comorbid with ADHD and have a common biological etiology.

The present study

To test these competing hypotheses, a large sample of ADHD combined-type cases and their siblings from the IMAGE study were investigated. The combined type of ADHD is more prevalent than the inattentive or hyperac-

Table 1. *Hypotheses on the familial association between ADHD and CP*

Hypothesis	Case diagnosis	Siblings recurrence risks				Co-segregation
		No disorder	ADHD only	ADHD + CP	CP only	
1. ADHD + CP etiologically independent, i.e. chance co-occurrence	ADHDOnly	–	++	–	–	no
	ADHD + CP	–	+	+	+	
2. ADHD + CP as a distinct condition from ADHD only, i.e., “cosegregated” pattern	ADHDOnly	–	+++	–	–	yes
	ADHD + CP	–	+	+++	–	
3. ADHD + CP as an extreme severe variant of ADHD i.e., common genetic etiology	ADHDOnly	–	+	–	–	no
	ADHD + CP	–	++	+++	–	
4. ADHD + CP share common environmental risk factors	ADHDOnly	–	++	–	–	no
	ADHD + CP	–	+	++	++	

“++”/“+” = high/intermediate risk for disorder, and “–” = no increased risk for disorder, vs. controls.

ADHD Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD + CP = ADHD with CP conduct problems; ADHDOnly = ADHD without CP.

tive-impulsive forms, and manifests comorbidity with CP more frequently than the other forms (Eiraldi et al. 1997). The sample consisting only of combined-type ADHD therefore minimizes the effects of confounding factors present in a sample of mixed ADHD subtypes. It is therefore particularly suitable to test these competing hypotheses. Our aim was to test whether cases of ADHD + CP should be regarded as an etiologically and heritably separate condition, as endorsed by the ICD-10 classification.

Different hypotheses could account for the co-occurrence of ADHD and ODD/CD (see Table 1: evidence for each proposal is discussed in Schachar and Tannock 1995; Faraone et al. 1997; Greene et al. 2002). However, diagnostic interviews (PACS) were not available for all siblings. As a category referring to CP was required for the whole sample of cases and siblings, we first validated the questionnaire ratings (e.g., Conners, Strengths and Difficulties) that were available for all subjects for representing an adequate measure of the behavioral problems related to CD/ODD across the sample. Here the term CP is thus a broad category that allows for the occurrence of CD and ODD. Having operationally defined and validated CP (see results), we sought to resolve predictions arising from the four principle proposals (Table 1) with a study of a large population of families with cases of ADHD and unaffected siblings recruited by the IMAGE genetics consortium (Asherson and the Image Consortium 2004).

We would predict *Proposal 2*. This suggests that comorbid CP and ADHD, represented by ADHD + CP, is a distinct disorder: cases with ADHDOnly will tend to have siblings with ADHDOnly, while cases with ADHD + CP will likely have siblings with ADHD + CP. But if ADHD + CP is merely an extreme variant of ADHD (*Proposal 3*), then cases with comorbid ADHD + CP will have many siblings with ADHDOnly, but also many siblings with ADHD + CP. However, one can conceive ADHD and CP

to be separate entities. If they share environmental risk factors (*Proposal 4*) then ADHDOnly cases should have many siblings with ADHDOnly, many ADHD + CP cases will have siblings with ADHD + CP, and there should also be a high number of siblings with only CP. If however, ADHD and CP are etiologically independent with only a chance concordance (*Proposal 1*), then the distribution of the disturbances of siblings of cases with ADHD + CP will be lower and evenly distributed across the subgroups compared to a more marked likelihood of ADHDOnly cases having siblings with ADHDOnly. The outcome of the analysis has nosological implications. The American Psychiatric Association maintains these disorders as separate entities (DSM-IV, 1994: ADHD 314.x, CD 312.8, ODD 313.8), while the World Health Organization recognizes a distinct subtype of “hyperkinetic conduct disorder” (ICD10, 1991: F90.1) separate from “simple attention-deficit/hyperactivity disorder” (F90.0) and CD (F91.x).

In summary, to support the concept of ADHD + CP as a distinct condition, we predict finding (i) a specific pattern of ADHD + CP recurrence in siblings related to cases with ADHD + CP (*Proposal 2*, reflecting cosegregation); (ii) there is no support for a shared environmental effect, as shown by the absence of an increased rate of CPonly in siblings of ADHD + CP cases (*Proposal 4*); and (iii) there is no evidence of increased ADHD loadings in siblings, as indicated by the absence of an increased rate of ADHDOnly in the siblings of ADHD + CP cases (*Proposal 3*).

Methods and materials

Participants

This study is based on 3229 offspring from 1187 fathers and 1341 mothers. Entry criteria for the cases included a diagnosis of DSM-IV “combined subtype” of ADHD (ADHDct) and having one or more full siblings available for the ascertainment of clinical information and without a diagnosis of ADHD. This restricted the analysis to 1401 cases with diagnostic informa-

Table 2. *Characteristics of the sample (percentages and standard deviations in parentheses)*

Group	Subgroup	N	Age (years)	IQ	Gender (males)	Socio-Economic Scale (SES)
ADHD N = 1401 [#]	ADHDonly	241 (17.2%)	10.8 (2.7)	101.5 (15.3)	204 (84.6%)*	3.8 (1.0)
	ADHD + ODD	202 (14.4%)	10.8 (2.4)	102.5 (16.4)	175* (86.6%)	3.9 (1.0)
	ADHD + CD	11 (0.8%)	13.0 (3.2)	103.8 (17.1)	11* (100%)	4.2 (0.7)
	ADHD + ODD + CD	44 (3.1%)	10.2 (2.8)	99.0 (16.4)	40* (90.9%)	3.7 (1.1)
	ADHD + CP	768 (54.8%)	11.0 (2.8)	98.6 (15.5)	671* (87.3%)	3.7 (1.1)
Siblings N = 1828 [#]	no disorder	1123 (61.4%)	10.8 (3.4)	102.8 (13.7)	522 (46.4%)	3.5 (1.3)
	ADHDonly	252 (13.8%)	10.7 (3.1)	101.1 (15.0)	136 (53.9%)	3.9 (1.0)
	ADHD + CP	233 (12.7%)	10.6 (3.2)	96.7 (15.3)	142* (60.9%)	3.4 (1.0)
	CPonly	49 (2.7%)	10.6 (3.0)	103.6 (13.8)	36* (73.4%)	data missing on 48 subjects

There were no group differences except for gender* where there were predominantly more males (MANOVA: $p < 0.0001$). [#] From the original sample data were missing for 135 cases (9.6%) and 171 siblings (9.4%).

tion. Symptom ratings were available for these cases and 1828 siblings. The families constitute a subsample of those who were recruited for the International Multi-Center ADHD Genetics Study (IMAGE: Faraone et al. 2005a) from 12 specialist clinics in Belgium, Germany, Holland, Ireland, Israel, Spain, Switzerland and United Kingdom. At all 12 centers an agreed study protocol in accord with the criteria of the Declaration of Helsinki was reviewed and approved by the local institutional review board. Verbal and written information was prepared for the children and the parents who provided written consent.

All children were aged from 5 to 17 years (cases: mean 10.9 years, SD 2.8; siblings: mean 10.9 years, SD 3.4), and were of European Caucasian descent. They had an IQ of >70 (cases: mean 100.1, SD 15.7; siblings: mean 101.8, SD 14.3) on the short version of the WISC (information, picture arrangement, similarities and block-design: Sattler 1992). Among the cases 86.5% and among the siblings 50.2% were male. Exclusion criteria for both cases and siblings included autism, epilepsy, general learning difficulties, brain disorders and any genetic or medical disorder associated with externalizing behavior that mimics ADHD. Table 2 shows the characteristics of the sample (gender, age, IQ, and socio-economic status).

Clinical measures

Diagnoses were based on a standardized, semi-structured interview with the parents (Parental Account of Childhood Symptoms, [PACS]; Taylor et al. 1991; Chen and Taylor 2006). Interviewers, who had received formal training in London, obtained detailed descriptions of the child's typical behavior in a range of specified situations defined by the context (e.g., play) or the behavior shown (e.g., crying). Items that had occurred in the previous week and in the previous year were rated on a 4-point scale for frequency and severity. PACS includes 4 subscales: hyperactivity (attention span, fidgetiness and restlessness), defiance (e.g., tantrums, disobedience and destructiveness), emotionality (e.g., misery, worries, fears) and comorbid disorders (autistic spectrum, attachment, mania, substance-abuse, psychotic symptoms, obsessive-compulsive symptoms, and other specific developmental and neurological conditions). An age adjustment for symptom thresholds is built into the PACS algorithm for diagnosis. Situational pervasiveness is captured by the different situations investigated within the PACS interview as well as the presence of at least one symptom in each domain reported by teachers using the Conners CTRS ADHD sub-scales (see below).

Inter-rater reliability was high with product-moment correlations for pairs of interviewers ranging from 0.79 to 0.96. A mean kappa coefficient across all the sites of 0.88 (range 0.71–1.00) and an average agreement percentage of 96.6% (range 78.6–100) were obtained. Concurrent validity of PACS diagnosis was confirmed by the biserial correlation between PACS diagnosis of ADHDct with Conners Teacher N-scale (18 DSM-items) scores at 0.68 and with Conners' Parent N-scale scores at 0.78.

ADHD symptoms in both cases and siblings were rated with the long version of Conners' parent and teacher rating scales (CPRS-R:L; CTRS-R:L; Conners 2002), and the parent and teacher versions of the Strengths and Difficulties Questionnaires (SDQ; Goodman 1997; Woerner et al. 2004). The SDQ has 25 items on 5 scales relating to emotionality, conduct, hyperactivity/inattention, peer-problems, and pro-social behavior. The N-scale of the CPRS and CTRS combines 18 items, compatible with the DSM-IV checklist, from 9 inattentive (subscale L) and 9 hyperactive-impulsive items (subscale M). Missing subscale data were prorated if 7 or more from 9 items were present. T-scores (standardized for age and gender) for the CPRS and CTRS were based on published data (Conners 2002), and for the SDQ a comparable procedure was based on tables from R. Goodman (personal communication).

As PACS information was not available for all siblings, the CP/TRS and SDQ ratings were used to define the "presence" of ADHD and CP symptoms in these children who otherwise had no diagnosis. ADHD was recorded as present for a T-score of ≥ 65 (1.5 standard deviations over the mean) on the CPRS and CTRS 18 item DSM-IV scales. Concurrent validity for Conners and clinical assessments have been reported (Conners et al. 1998a, b; Kuntsi and Stevenson 2001). The ADHD criterion was shown by 485 siblings. CP was recorded as present on the basis of conduct items from CPRS and CTRS oppositional subscales and the SDQ conduct scale in all children. The SDQ items (rated 0–2) concern temper tantrums, obedience, arguing a lot, lying and stealing, and the CP/TRS items (rated 0–3) include anger-resentment, fighting or arguing with adults, loss of temper, irritability, defiant or not compliant with adult requests, easily annoyed, blaming others for own misbehavior, intentional annoyance of others and spiteful-vindictive behavior.

To exclude autism spectrum disorders that might confound the analysis of ADHD, both cases and siblings were screened using the Social Communication Questionnaire (≥ 15) in conjunction with the pro-social scale from the SDQ (≤ 4). Those falling outside these thresholds were further evaluated with the autism spectrum disorder section of the PACS interview.

Statistical analyses

All raw data were stored on a database at the London site with the ratings controlled for consistency by entry and re-entry of the data at two time points. Data reduction and analyses were carried out using the statistical package STATA version 9 and SPSS 14.0.

As PACS data were not available for all siblings we evaluated initially the concurrent validity of the CP/TRS and SDQ oppositional scales against the PACS diagnosis of CD/ODD found in the cases to reduce the likelihood of misclassification. First, point-serial correlations (after Pearson) were computed between the ODD/CD PACS status and the CP/TRS and SDQ scales. Second, linear discriminant analyses were used to assess which scales (or

combination of scales) provided the best prediction of ODD/CD cases. The sensitivity and specificity of the composite construct of conduct problems (CP) against the PACS diagnoses was calculated. Lastly receiver operating characteristics (ROC) were plotted to show the rate of the true positive rate against the false positive one for the chosen scales.

In the second stage of the main analysis, a multinomial logistic regression to ascertain the pattern of recurrence risks of ADHD and comorbid conditions amongst siblings was used. More specifically, we tested whether there was a specific pattern in the siblings' recurrence risks as predicted by the status of the cases as ADHDOnly or ADHD + CP consistent with cosegregation. Thus all cases were used as predictors (independent variables) and all siblings as criterion (dependent variables). As the predictions above are based on related groups (the cases and their siblings are statistically not independent), we applied Huber's bootstrap corrections, as implemented in STATA to correct for correlated family data (see Faraone et al. 2000b).

In a last step, MANOVAS were calculated to assess the severity of symptoms for the different subgroups (i.e., ADHDOnly, ADHD + CP, and for siblings additionally CPonly, and no disorder). CPRS and CTRS ratings of the DSM-IV based ADHDct were entered into the MANOVA as measures of symptom severity. Analyses were repeated for both cases and siblings younger and older than 11 years, in order to see if the prevalence of the comorbid condition increased with age or remained stable. The choice of 11 years reflects the median onset age of 11.6y reported by Nock et al. (2006), who also described an age-dependent increase of CD prevalence.

Results

Psychometric validity of rating scales

Correlation coefficients were calculated to show the degree of concordance between different informants (teacher, parent) on the CPRS-R: L, CTRS-R: L, SDQ (and their oppositional or CP subscales), and PACS ratings for ODD and CD for cases only (Table 3).

There were strong correlations for both sets of parental ratings with the diagnostic assessments of ODD and CD from the PACS. The correlations for teacher ratings were weaker yet remained highly significant. Importantly, the

Table 3. Correlations for Conners and SDQ Parent and Teacher Rating-Scales with PACS assessments of ADHD, with/without ODD and CD

ADHD groups	Conners parent oppositional	Conners teacher oppositional	SDQ parent conduct problems	SDQ teacher conduct problems
ADHD only (<i>n</i> = 1009*)	−0.454	−0.117	−0.420	−0.183
+ODD (<i>n</i> = 202)	+0.448	+0.117	+0.407	+0.182
+CD (<i>n</i> = 11)	+0.331	+0.115	+0.424	+0.171
+ODD + CD (<i>n</i> = 44)	+0.345	+0.114	+0.418	+0.161

All positive and negative correlations were significant (Point serial correlations after Pearson, two-way $p < 0.0001$). * Cases were defined from PACS assessments).

ODD and CD diagnoses derived from PACS diagnoses of cases correlated positively with parent and teacher ratings on the Conners and SDQ oppositional scales, whereas the group of cases with ADHDOnly defined by PACS showed negative correlations with the CP. Thus, concurrent validity for CP items is apparent.

To examine further potential informant effects, parent and teacher ratings of oppositional behavior or putative CP, as measured by the Conners and SDQ scales, were entered into a stepwise linear discriminant analysis (LDA). Parents' ratings of CP items on the CPRS and SDQ oppositional scales yielded the best discrimination of ADHDOnly, CD, ODD groups defined by PACS. They correctly classified 70.4% of all cases; 69.6% of cases with ADHDOnly (specificity) and 73.2% of cases with ADHD + ODD + CD (sensitivity).

Lastly, ROC-curves for the parental ratings on both the Conners and SDQ oppositional subscales and for the com-

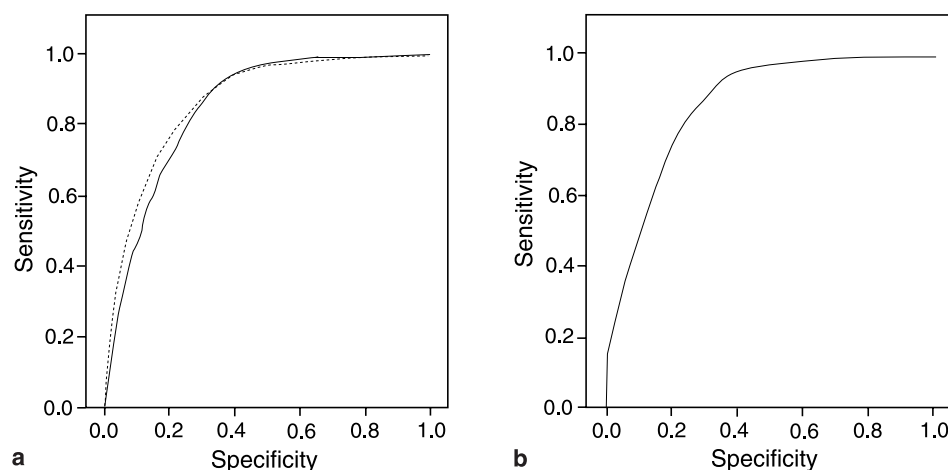


Fig. 1a. Receiver operating characteristic (ROC) – curves and areas under the curve for parental ratings of oppositional behavior based on Conners and SDQ scales: The area under the curve for the CPRS oppositional scale is .847 and for the parent SDQ is 0.865. (b) The ROC curve for the combined parental (CP) ratings of oppositional behavior: the area under the curve is 0.860

bined CP scale were plotted (Fig. 1). The closer the curve follows the left-hand border and the larger the area under the curve, the better is the prediction. The closer the curve comes to the 45-degree diagonal of the ROC space, the less accurate is the prediction. Each ROC-curve in Fig. 1a and b followed the left-hand and then the top border, and thus showed a high accuracy for the scales. The areas under both curves (SDQ and CPRS ratings) indicated a high degree of correspondence between the CP construct and DSM-IV CD diagnosis (0.84 and 0.86, respectively) as did the combined CP-Scale (0.86). Thus, the findings confirmed with three different analyses that the composite of parent SDQ conduct and Conners' oppositional items is a sensitive and specific measure for differentiating between individuals with and without CP.

To reduce the potential for misclassification of siblings further, the ROC-curve was used to identify the best cut-off point for identifying CP. The findings show CP was best defined by a composite of the CPRS and SDQ subscales scoring $T=65$ and more on the CPRS (1.5 standard deviations above a mean of 50) and scoring ≥ 4 on the SDQ Parent conduct scale. This corresponds to a cut-off above the 85th percentile in both rating scales. This analysis was based on data derived from 498 cases with available PACS and rating scale data. Thus all further analyses of CP in ADHD cases and siblings relied on this combination of measures for identifying CP and resulted in the identification of 768 cases and 282 siblings with CP.

Patterns of familial co-transmission

A multinomial logistic regression (MLR) was conducted to test the hypotheses in Table 1 by ascertaining the siblings recurrence risks for "no disorder", "ADHDonly", "CP-

only" and "ADHD + CP" subgroups (Table 4). This prediction of the pattern of symptoms recorded in the siblings was based on using cases with ADHDonly and ADHD + CP as independent variables, and subgroup membership for the siblings as the dependent variable. (The regression was confined to this comparison as the IMAGE sample did not include an unrelated control group without diagnoses of ADHD or ratings of CP. To control for the relationship between groups, Huber's correction was applied.)

Table 4 illustrates the pattern of co-transmission of "ADHD + CP". Based on 267 siblings of 241 cases with ADHDonly, 4.9% of the siblings were rated as showing ADHD + CP symptoms. This proportion increased by 11.4% on examination of 1324 siblings of 768 cases with ADHD + CP. Comparing these ratios, the relative risk for concordance was 4.5, and rose to 4.9 after taking socioeconomic status and gender into consideration (see Table 1, Proposal 2). However, the relative risk for a discordant status in siblings (ADHDonly) of cases with ADHD + CP also rose significantly, albeit to a lesser extent (6.2%: see Proposal 3). The prevalence of CPonly in siblings of cases with ADHD + CP also rose significantly (by 1.9%), but is less firmly based on the relatively few subjects in the analysis (see Proposal 4).

Severity of symptoms

We examined whether cases and siblings show more ADHD symptoms when CP is also present, to see if ADHD + CP may be considered as a more severe disorder than ADHDonly. Differences in ADHD severity across diagnostic subgroups were calculated from the means of the 18 DSM-IV ADHDct symptom scores in the CP/TRS. They were entered into a MANOVA comparing all cases

Table 4. Results of the multinomial linear regression predicting presence/absence of ADHD, ADHD + CP or CP status in siblings from the status of combined-type ADHD cases with or without CP

Case status	Sibling status				Total
	No disorder	ADHDonly	ADHD + CP	CPonly	
ADHDonly (241*)	230 (86.1%)	20 (7.5%)	13 (4.9%)	4 (1.5%)	267
ADHD + CP (768)	848 (64.1%)	216 (16.3%)	215 (16.2%)	45 (3.4%)	1324
Relative risk ratio ¹ (95% CI)		2.93, $p < 0.001$ (1.7–5.0)	4.49, $p < 0.001$ (2.6–7.8)	3.05, $p < 0.034$ (1.1–8.5)	
Adjusted relative risk ratio ² (95% CI)		2.92, $p < 0.001$ (1.6–5.3)	4.93, $p < 0.001$ (2.6–9.4)	5.67, $p = 0.019$ (1.3–24.2)	
Total	1078 (67.8%)	236 (14.8%)	228 (14.3%)	49 (3.1%)	1591 (100%)
Pearson's Wald Chi ² (9) = 49.55, $Pr < 0.001$					

¹ RRR Relative risk ratio is computed as the ratio of risk in siblings of ADHDonly cases (as the comparison group) to those of ADHD + CP cases.

² Data adjusted for gender and parental SES Socio-Economic Status.

* Sample numbers are based on PACS diagnosis of ADHD with (ADHDonly) and without (ADHD + CP) CP scores based on CPRS and SDQ ratings.

Table 5. MANOVA comparing ratings of severity (T-scores) on the Conners' scales in subgroups of cases and siblings (means and standard deviations)

DSM-IV Combined type (Conners' ratings)	Cases			Siblings		
	ADHDOnly	ADHD + CP	No disorder	ADHDOnly	ADHD + CP	CPonly
Parent						
Mean	72.1	79.8	46.8	69.0	77.0	54.9
SD	11.0	8.9	6.8	9.8	9.2	5.5
Teacher						
Mean	68.9	70.0	52.0	61.4	65.0	56.2
SD	10.5	12.2	11.9	12.8	14.3	11.5
Multivariate Wilks lambda						
F	19.6			496.6		
df	33.0			10.0		
P	0.0001			0.0001		
η^2	0.114			0.454		

T-scores of >70 are 2 SD above the mean of 50.

(ADHDOnly, ADHD + CP) and all siblings (no disorder, ADHDOnly, ADHD + CP, CPonly: see Table 5).

The ADHD + CP subgroup showed the more severe symptom scores in both parent and teacher ratings, for both cases and siblings. The siblings with no disorder or CPonly were the least disturbed. Multivariate tests were highly significant between groups (cases: ADHDOnly vs. ADHD + CP; siblings: no disorder, ADHDOnly, ADHD + CP, CPonly) with effect sizes accounting for 11% and 45% of the differences, respectively.

Age comparisons

Analyses were repeated for cases and siblings 11 years and younger and those over 11 years, in order to examine whether the distinct comorbid ADHD + CP subtype is stable across the age span studied, or if an increasing prevalence is a feature of increasing age. There were overall fewer children older than 11 years for cases and siblings.

As above, parent and teacher ratings for the Conners DSM-IV ADHDct scale were entered into a MANOVA (cases with ADHDOnly, or ADHD + CP, and siblings with no disorder, ADHDOnly, ADHD + CP, or CPonly). The ADHD + CP cases showed more symptoms overall across the age span (except for teacher ratings of younger ADHDOnly cases), and the older cases showed more symptoms than the younger ones (Table 6a). Both main effects (for age and CP) were significant, but accounted for only 2 and 5% of the variance, respectively. The interaction between age and CP was also significant, but accounted for only 0.5% of the variance.

A similar pattern emerged for the siblings (Table 6b). Siblings with ADHD + CP showed more symptoms in both parent and teacher ratings than the other conditions, regardless of age. Further, the symptom ratings were more severe

Table 6. (a) MANOVA comparing Conners' severity ratings (T-scores: DSM-IV ADHD combined type) for younger (≤ 11 y) and older subjects (> 11 y) in ADHDOnly and ADHD + CP cases; (b) MANOVA comparing Conners' severity ratings (T-scores: DSM-IV ADHD combined type) for younger (≤ 11 y) and older subjects (> 11 y) in 4 groups of siblings (No disorder, ADHDOnly, ADHD + CP, CPonly)

(a) Cases	Younger (≤ 11 y)		Older (> 11 y)	
	Conners (parent)	Conners (teacher)	Conners (parent)	Conners (teacher)
ADHDOnly				
Mean	72.1	68.5	72.2	69.4
SD	9.4	9.2	13.3	12.4
ADHD + CP				
Mean	78.2	67.2	82.0	72.9
SD	8.5	11.0	9.1	12.8
Main effects	F	df	p	η^2
Age	14.2	2.0	0.0001	0.021
\pm CP	37.8	4.0	0.0001	0.054
Interaction	3.5	4.0	0.008	0.005
(b) Siblings	Younger (≤ 11 y)		Older (> 11 y)	
	Conners (parent)	Conners (teacher)	Conners (parent)	Conners (teacher)
No disorder				
Mean	47.4	51.0	45.9	53.4
SD	5.8	9.6	7.9	14.4
ADHDOnly				
Mean	67.5	59.9	71.2	63.6
SD	9.7	10.8	9.5	15.1
ADHD + CP				
Mean	76.3	62.8	78.1	68.4
SD	8.9	13.8	9.6	14.4
CPonly				
Mean	55.5	54.6	54.1	58.2
SD	5.3	11.4	5.7	11.7
Main effects	F	df	p	η^2
Age	9.4	2.0	0.0001	0.011
Disorder	321.1	8.0	0.0001	0.438
Interaction	4.4	8.0	0.0001	0.011

for children older than 11 years. Both main effects (age and disorder) were significant, accounting for 1 and 43% of the variance, respectively. The interaction (age \times disorder) was small (1% explained variance), but significant.

Discussion

There are two key findings in this study. First, in a family with a case of ADHDct with conduct problems (ADHD + CP) there was a nearly 5-fold increased risk of the sibling showing ADHD + CP over the likelihood of this status if the case was diagnosed with ADHDct only. The recurrence of the risk for ADHD + CP in siblings suggests that ADHD + CP often has a prevalence consistent with co-segregation and may thus often constitute a distinct familial disorder (Proposal 2, Table 1). However, the evidence also suggests that this is not always so. The second finding shows that, if cases have CP along with a diagnosis of ADHD, then there is a nearly 3-fold increased likelihood that the ADHD part of their disturbance will also be shown by their siblings. This supports the widely reported high heritability for ADHD, and perhaps a genetic contribution to the etiology of ADHD (Proposal 3). The implication is that the ADHD + CP condition represents a more severe disturbance than ADHD alone.

Indeed, this ADHD + CP subtype manifested more severe symptoms of ADHD than those classified as having ADHDonly or CPonly. This characteristic is detected in both younger and older subjects, with a tendency towards a more marked expression in adolescents than in children. In other words, this feature of severity supports the distinction of ADHD + CP from other subtypes in both the younger and the older individuals. Thus, there is familial, and a certain degree of predictive validity for ADHD + CP as a distinct subtype.

The strength of these results is emphasized by the demonstration of the validity of the definition of CP based on parent and teacher ratings on two symptom assessment scales (Conners' scales and the SDQ) against the diagnosis of comorbid ODD and CD in ADHD cases resulting from the PACS.

However, there was a third less robust finding. There were comparatively few siblings of ADHD + CP cases who showed CPonly. Nonetheless there was an increased risk of siblings showing CPonly if the cases had ADHD + CP rather than ADHDonly. The increased perception of CP in these siblings tentatively points to shared common risk factors that were likely to be of an environmental nature (Proposal 4). But, two features may be considered as potentially influencing this and the main result above. First,

the parent's perception and ratings of CP in the siblings may be "sensitized" by the severity of the ADHD + CP status of the case in the family. Second, this feature could be compounded by the number of families in which there were several siblings of the ADHD + CP case.

Psychometric validity

The CP construct used here has been validated against CD and ODD diagnostic categories based on PACS, a research diagnostic instrument. Biseria correlations confirmed strong associations between PACS ratings of ODD/CD and the oppositional rating scales used. Correlations also showed the expected concurrent and discriminant validity, as indicated by positive correlations for cases with ODD/CD and negative ones for cases with ADHDonly. Discriminant analyses identified parental oppositional ratings for SDQ and CPRS as the best predictors of cases with and without ODD/CD according to PACS. Teacher ratings showed lower correlations and did not contribute as much to the discrimination of groups as the parent ratings. ROC-curves confirmed the high accuracy for both parental measures. Thus the psychometric properties of the CP construct defined here have been robustly tested and validated.

Support for the proposals and consistency with other findings

The findings help to reconcile in part the previously divergent research findings reported by family studies (Faraone et al. 1991; Faraone and Biederman 1997; Faraone et al. 2000a) and twin studies (Thapar et al. 2001; Vierikko et al. 2004). Both directions receive some support. Findings from family studies (Faraone et al. 1991; Faraone and Biederman 1997; Faraone et al. 2000) largely support the co-segregation of ADHD + CP amongst relatives, and that this subtype is a distinct familial condition (Proposal 2). Twin studies (Thapar et al. 2001; Vierikko et al. 2004) on the other hand support the model that ADHD and CP share common underlying genetic and environmental influences; and that the ADHD + CP subtype merely represents a severe variant of a continuous ADHD trait with a corresponding genetic loading (Proposal 3). It is therefore not a distinct disorder. We show an increased risk for both etiologies, although the relative risk for the former is much higher.

Certainly, "ADHD + CP" is often a distinct familial disorder characterized by severe symptoms that maintain the differentiation from other groups across the 5–17 year age-span studied. There is familial, concurrent and predictive

validity in the postulate of “ADHD + CP” being a distinct condition. The findings therefore combine and reconcile Proposals 2 and 3 in so far as: ADHD + CP can be a distinct familial subtype, and is then characterized by more severe ADHD symptoms. Similarly in a recent study of 457 adolescents with and without ADHD, Hurtig et al. (2007) reported that those with comorbid CD and ODD showed more ADHD symptoms than others with ADHD only. Our finding milder and more severe variants of ADHD cases concurs with others from Latent Class Analyses, which have consistently identified distinctive “moderate-ADHD” and “severe-ADHD” subtypes across twin samples in the USA, (Todd et al. 2002), Brazil (Rohde et al. 2001) and Australia (Rasmussen et al. 2002). However, Latent Class Analysis has not so far identified severe-ADHD associated with ODD or CD (Volk et al. 2006), although the canonical correlation analysis by Mathias et al. (2007) described an association of impulsive-conduct problems with inattentive and hyperactive components of ADHD and that impulsivity was the common construct underlying ADHD and CD.

Overall, cases and siblings with ADHD + CP showed more severe hyperactivity, impulsivity, and inattention on the Conners DSM-IV ADHD scale (both parent and teacher ratings) compared to those with ADHD only, CP only, or no disorder. The severity of these symptoms increased in cases and siblings older than 11 years of age compared to the younger participants. These results are in accord with Nock et al. (2006) who also reported more severe symptoms for children with ADHD and CD who were older than 11 years. These findings thus also agree with studies proposing that ADHD + CP is a more severe disorder, distinct from ADHD only (Faraone et al. 1991, 1997, 2000a; Thapar et al. 2001). Recently this could also be shown for adults with ADHD with and without ODD (Gadow et al. 2007).

Against our predictions, our findings offer some support for the DSM-IV nosological paradigm that ADHD + CP represents an overlap of two independent conditions for ADHD and CP. But this overlap would be more embodied in Proposal 4, which emphasizes shared environmental risk factors, than in Proposal 1 that suggests co-occurrence by chance. But the findings are based on too few subjects to test reliably the shared “toxic environment” hypothesis (exemplified by Proposal 4: Taylor et al. 1991; Drabick et al. 2006). However, the implication is that a shared exposure to the same pathogenic features of the environment could be a contributor in some instances, for there were increased rates of all 3 disturbances assessed in the siblings of cases with ADHD + CP.

Levy et al. (2006) identified heterogeneity of CD in their Australian twin study. Their analysis decomposed CD into three categories: that is, those expressing mild, moderate and severe symptoms (see introduction). On their ACE analysis severe CD had a very high common environment factor, and a negligible effect of heritability: (i.e. growing-up in the same family has a strong influence on the development of extreme CD, but far less on the appearance of ADHD or milder forms of CD). Further, extreme CD (compared to mild or moderate CD) was much less correlated with the expression of the main domains of ADHD and seemed distinct from mild and moderate CD. Importantly, they reported that milder conduct problems (CP) are more likely to be comorbid with ADHD (and have a common biological etiology). This scheme is broadly compatible with the present results. The construct of ADHD + CP bears resemblance to the milder form of CD defined by Levy et al. and is here more closely associated with ADHD. However, the present data do not allow a meaningful analysis of variants of CP stratified by severity.

Molecular genetic studies have started to identify contributions to a potential genetic etiology of ADHD + CP as implicated by specific risk alleles associated with the comorbid variant. Kirley et al. (2004) observed significant association between DRD4 7-repeat allele transmission and ADHD children with comorbid ODD. The DRD4 7-repeat allele was also significantly associated with positive family history of ADHD. Rowe et al. (1998) found that paternal DRD4 7-repeat risk allele was closely associated with the ADHD and conduct symptoms, while the maternal DAT1 10/10 repeat risk allele associated with inattention symptoms (Rowe et al. 1998; Kirley et al. 2004). Further genetic analyses of this nature are in progress with the IMAGE sample and will help elucidate the molecular basis for the risk of transmission.

Limitations to the study

There are several limitations to this study. First, no independent healthy controls were recruited. Therefore statements of risk for ADHD and CP symptoms among siblings relate not to the population at large, but are relative between cases of ADHD with and without CP. Secondly, PACS data were not available for the all siblings. Original recruitment instructions required a sibling without a diagnosis of ADHD, and therefore PACS was ascertained only for persons where there were clinical reasons to doubt the absence of the condition. Thus, the classification of sibling groups could only be based on information derived from questionnaire data. However, validity and psychometric

properties of the scales used have been well validated (e.g., Goodman 1997; Conners et al. 1998a; Kunsti and Stevenson 2001; Woerner et al. 2004). Thus misclassification due to false information is unlikely to provide a substantial bias to the results. It could be argued that the significant difference in size between the correlations for parent and teacher ratings with PACS assessments (Table 3) undermines the reliability of the CP designation. However, we note first that correlations from both information sources were highly significant ($p < 0.0001$), and second that correlations for parent Conners and SDQ ratings with PACS scores would likely be higher as parents were also the information source for the PACS assessments. Thirdly, this does not represent a meaningful bias as the correlations were highly significant between both the parent and teacher ratings of Conners' oppositional ($r = 0.21$, $p < 0.01$, 2-tail) and those for SDQ oppositional features ($r = 0.33$, $p < 0.01$).

The number of siblings in the logistic regression varied considerably and the procedure would have benefited from data from independent controls. However, as there were large numbers for the groups central to the analysis, the multivariate procedures used were adequate. Nevertheless, future studies should confirm our findings in larger and more balanced samples. In the current sample, male cases with ADHD outnumbered females, whereas the gender ratio was almost equal for siblings of cases. Since ADHD and ADHD + CP affect more boys than girls, the results on ADHD + CP could also reflect a general gender bias. However, this seems unlikely for an increased representation of female siblings would not favor the high proportion of ADHD + CP siblings recorded.

A developmental question arises over the predictive validity of ADHD + CP as a distinct subtype. CD itself does not necessarily persist in older cohorts. Longitudinal data will be needed to demonstrate conclusively if there is a similar pattern for ADHD + CP, and whether ADHD and CP are distinct components or multiple explanations are required for the developmental course of separate and combined phenocopies. Further, this issue overlaps with an increasing awareness of pleiotropic effects. We have already noted above that there may be a common genetic influence on hyperactivity and CP in a twin study (Silberg et al. 1996). Recently, Jain et al. (2007) provided evidence in a linkage analysis for a common inheritance pattern for the cosegregation of ADHD with disruptive behaviors. While such evidence for pleiotropy supports evidence presented here for a distinct ADHD + CP subtype the role of maturation in the expression of a gene or of several genes will only be resolved with longitudinal data.

Lastly we should mention that a potential limit of the current study lies with the possibility for bias in the ascertainment of cases. The research protocol of the IMAGE project was strict and complex. The informed consent procedures required parents reading extensive written information. This may have incurred lower participation rates by families with social disadvantage and a higher problem burden, such as having children with ADHD and CP. Related to this, the requirement for the availability of the biological parents in the IMAGE study may also have reduced the proportion of families participating from disadvantaged backgrounds.

Thus future work should focus on ADHD and CD/ODD as defined by DSM-IV and ICD-10 with regard to the nature of recruitment and referral (Smith and Taylor 2006), the environment in which the children are raised (e.g., rural vs. urban: Goodman and Stevenson 1989), take account of the apparent gender differences that will also influence outcome (Kratzer and Hodgins 1997) and relate the results to an independent age-matched control or comparison group.

Conclusions

The results support the frequent occurrence of ADHD + CP as a distinct disorder, based on the nearly 5-fold increased risk of recurrence in siblings of the same "comorbid" disturbance compared to the appearance of ADHD + CP symptoms in siblings of cases with ADHD only. However, a 2- to 3-fold increased relative risk for the ADHD or CP components to appear separately in siblings of ADHD + CP cases suggests both that ADHD + CP can also be a more severe variant of the ADHD diagnosis and that the environment can exert an influence on the development of the condition. These conclusions are supported by ratings of the increased severity of symptoms expressed in youngsters with ADHD + CP compared to ADHD only, and the relative stability of this expression, with symptoms becoming moderately more severe with age.

Nonetheless the evidence that for some families there is an increased risk of prevalence for ADHD in siblings of cases with ADHD + CP supports the DSM-IV view of the disturbances representing variants of a single disorder. In contrast, for other families the familial nature and predictive validity of ADHD + CP support the maintenance of this entity in the ICD-10 category of hyperkinetic conduct disorder (F90.1). But, this ICD-10 category explicitly refers to CD, a more severe form of CP and not ODD. In our and other studies ADHD + CP resembles a slightly different category with the milder symptoms of CP more closely related to ODD. As neither DSM-IV nor ICD-10 recog-

nizes this nosological entity, the placement of this category along the dimension of oppositional behavior remains a topic for further study.

Acknowledgements

This work was funded by NIMH Grant ROIMH062873 to S. V. Faraone. Additional sources of financial support for data collection reported in this paper included the Medical Research Council (London; Kuntsi); Economic and Social Research Council, Southampton Primary Care Trust, HOPE and the University of Southampton (Southampton; Sounga-Barke and Thompson); Catherijne Foundation and the UMC St Radboud (Nijmegen; Buitelaar). We thank all the families that have generously provided clinical information for this research.

References

- Asherson P, Image Consortium (2004) Attention Deficit Hyperactivity Disorder in the post-genomic era. *Eur Child Adolesc Psychiat* 13: 50–66
- August GJ, Stewart MA (1983) Familial subtypes of childhood hyperactivity. *J Nerv Ment Dis* 171: 362–368
- August GJ, Stewart MA, Holmes CS (1983) A four-year follow-up of hyperactive boys with and without conduct disorder. *Br J Psychiat* 143: 192–198
- Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Brunner E, Rothenberger A (2003) Association of ADHD and conduct disorder – brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. *J Child Psychol Psychiat* 44: 356–376
- Burt SA, McGue M, Krueger RF, Iacono WG (2005) Sources of covariation among the child-externalizing disorders: informant effects and the shared environment. *Psychol Med* 35: 1133–1144
- Chen W, Taylor EA (2006) Parental account of children's symptoms (PACS), ADHD phenotypes and its application to molecular genetic studies. In: Oades RD (ed) *Attention-deficit/hyperactivity disorder and the hyperkinetic syndrome: current ideas and ways forward*. Nova Science Publishing Inc, Hauppauge, NY, pp 3–20
- Conners CK (2002) *Manual for Conners' rating scales*. Multi-Health Systems Inc, N. Tonoawanda, NY
- Conners CK, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN (1998a) Revision and restandardization of the Conners' teacher rating scale (CTRS-R): factor structure, reliability and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 26: 279–291
- Conners CK, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN (1998b) The revised Conners' parent rating scale (CPRS-R): factor structure, reliability and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 26: 257–268
- Dick DM, Viken RJ, Kaprio J, Pulkkinen L, Rose RJ (2005) Understanding the covariation among childhood externalizing symptoms: genetic and environmental influences on conduct disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and oppositional defiant disorder symptoms. *J Abnorm Child Psychol* 33: 219–229
- Drabick DAG, Gadow KD, Sprafkin J (2006) Co-occurrence of conduct disorder and depression in a clinic-based sample of boys with ADHD. *J Child Psychol Psychiat* 47: 766–774
- Ehringer MA, Rhee SH, Young S, Corley R, Hewitt JK (2006) Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: a study of twins and their siblings. *J Abnorm Child Psychol* 34: 1–17
- Eiraldi RB, Power TJ, Nezu CM (1997) Patterns of comorbidity associated with subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder among 6- to 12-year old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 36: 503–514
- Faraone SV, Asherson P, Image Consortium (2005a) The molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder: a view from the IMAGE project. *Psychiatric Times* (August), pp 21–23
- Faraone SV, Biederman J (1997) Do attention deficit hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors? *J Nerv Ment Dis* 185: 533–541
- Faraone SV, Biederman J, Chen WJ, Milberger S, Warburton R, Tsuang MT (1995) Genetic heterogeneity in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): gender, psychiatric comorbidity, and maternal ADHD. *J Abnorm Psychol* 104: 334–345
- Faraone SV, Biederman J, Friedman D (2000a) Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: a family study perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 39: 300–307
- Faraone SV, Biederman J, Jetton JG, Tsuang MT (1997) Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 27: 291–300
- Faraone SV, Biederman J, Keenan K, Tsuang MT (1991) Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients. *Psychol Med* 21: 109–121
- Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC (2000b) Attention-deficit disorder and conduct disorder in girls: evidence for a familial subtype. *Biol Psychiat* 48: 21–29
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005b) Molecular genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiat* 57: 1313–1323
- Faraone SV, Sergeant JA, Gillberg C, Biederman J (2003) The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2: 104–113
- Frick PJ, Lahey BB, Christ MG, Green S (1991) History of childhood behavior problems in biological relatives of boys with attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. *J Clin Child Psychol* 20: 445–451
- Gadow KD, Sprafkin J, Schneider J, Nolan EE, Schwartz J, Weiss MD (2007) ODD, ADHD, versus ODD + ADHD in clinic and community adults. *J Atten Disord* (in press)
- Goodman R (1997) The strengths and difficulties questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiat* 38: 581–586
- Goodman R, Stevenson J (1989) A twin study of hyperactivity – I. An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires. *J Child Psychol Psychiat* 30: 671–689
- Greene RW, Biederman J, Zerwas S, Monuteaux MC, Goring JC, Faraone SV (2002) Psychiatric comorbidity, family dysfunction, and social impairment in referred youth with oppositional defiant disorder. *Am J Psychiat* 159: 1214–1224
- Halperin JM (1991) The clinical assessment of attention. *Int J Neurosci* 58: 171–182
- Hurtig T, Ebeing H, Taanila A, Miettunen J, Smalley SL, McGough J, Järvelin M-R, Moilanen I (2007) ADHD and comorbid disorders in relation to family environment and symptom severity. *Eur Child Adolesc Psychiat* 16: 362–369
- Jain M, Palacio LG, Castellanos FX, Palacio JD, Pineda D, Restrepo MI, Munoz JF, Lopera F, Wallis D, Bailey-Wilson JE, Arcos-Burgos M, Muenkje M (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders: evidence of pleiotropy and new susceptibility loci. *Biol Psychiat* 61: 1329–1339
- Jensen PS, Martin D, Cantwell DP (1997) Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 36: 1065–1079
- Kirley A, Lowe N, Mullins C, McCarron M, Daly G, Waldman ID, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z (2004) Phenotype studies of the DRD4 gene polymorphisms in ADHD: association with oppositional defiant disorder and positive family history. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 131: 38–42

- Kratzer L, Hodgins S (1997) Adult outcomes of child conduct problems: a cohort study. *J Abnorm Child Psychol* 25: 65–81
- Kuhne M, Schachar RJ, Tannock R (1997) Impact of comorbid oppositional or conduct problems on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 36: 1715–1725
- Kuntsi J, Stevenson J (2001) Psychological mechanisms in hyperactivity: II The role of genetic factors. *J Child Psychol Psychiat* 42: 211–219
- Lahey BB, Piacentini J, McBurnett K, Stone P, Hartdagen S, Hynd G (1988) Psychopathology in the parents of children with conduct disorder and hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 27: 163–170
- Lahey BB, Russo MF, Walker JL (1989) Personality characteristics of the mothers of children with disruptive disorders. *J Consult Clin Psychol* 57: 512–515
- Lahey BB, Schwab-Stone M, Goodman SH, Waldman ID, Canino G, Rathouz PJ, Miller TL, Dennis KD, Bird H, Jensen PS (2000) Age and gender differences in oppositional behavior and conduct problems: a cross-sectional household study of middle childhood and adolescence. *J Abnorm Psychol* 109: 488–503
- Levy F, Bennett KS, Hartman CA, Hay DA, Sergeant JA (2006) A twin study of conduct disorder and ADHD: is extreme conduct disorder different? In: Oades RD (ed) *Attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) and the hyperkinetic syndrome (HKS): current ideas and ways forward*. Nova Science Publishing Inc, Hauppauge, NY, pp 23–34
- Mathias CW, Furr RM, Daniel SS, Marsh DM, Shannon EE, Dougherty DM (2007) The relationship of inattentiveness, hyperactivity, and psychopathy among adolescents. *Person Individ Diff* 43: 1333–1343
- McGuffin P, Gottesman II (1985) Genetic influences on normal and abnormal development. In: Rutter M, Hersov L (eds) *Child and adolescent psychiatry: modern approaches*, 2nd edn. Blackwell Scientific, Oxford, pp 17–33
- Nadder TS, Rutter M, Silberg JL, Maes HH, Eaves LJ (2002) Genetic effects on the variation and covariation of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional-defiant disorder/conduct disorder (ODD/CD) symptomatology across informant and occasion of measurement. *Psychol Med* 32: 39–53
- Nock MK, Kazdin AE, Hiripi E, Kessler RC (2006) Prevalence, subtypes, and correlates of DSM-IV conduct disorder in the national comorbidity survey replication. *Psychol Med* 36: 699–710
- Rasmussen ER, Neuman RJ, Heath AC, Levy F, Hay DA, Todd RD (2002) Replication of the latent class structure of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes in a sample of Australian twins. *J Child Psychol Psychiat* 43: 1018–1028
- Rohde LA, Barbosa G, Polanczyk G, Eizirik M, Rasmussen ER, Neuman RJ, Todd RD (2001) Factor and latent class analysis of DSM-IV ADHD symptoms in a school sample of Brazilian adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 40: 711–718
- Rowe DC, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID (1998) Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiat* 3: 419–426
- Sattler JM (1992) *Assessment of children: behavioral and clinical applications*. J.M. Sattler Publ. Inc, San Diego
- Schachar RJ, Tannock R (1995) Tests of four hypotheses for the comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 34: 639–648
- Schachar RJ, Wachsmuth R (1990) Oppositional disorder in children: a validation study comparing conduct disorder, oppositional disorder and normal control children. *J Child Psychol Psychiat* 31: 1089–1102
- Shaw DS, Lacourse E, Nagin DS (2005) Developmental trajectories of conduct problems and hyperactivity from ages 2 to 10. *J Child Psychol Psychiat* 46: 931–942
- Silberg JL, Rutter M, Meyer J, Maes H, Hewitt J, Simonoff E, Pickles A, Loeber R, Eaves L (1996) Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. *J Child Psychol Psychiat* 37: 803–816
- Simonoff E, Pickles A, Meyer JM, Silberg JL, Maes HH, Loeber R, Rutter M, Hewitt JK, Eaves LJ (1997) The Virginia twin study of adolescent behavioral development. Influences of age, sex, and impairment on rates of disorder. *Arch Gen Psychiat* 54: 801–808
- Smith AB, Taylor EA (2006) Response inhibition and hyperactivity in clinical and non-clinical populations: a meta-analysis using the stop task. In: Oades RD (ed) *Attention-deficit/hyperactivity disorder and the hyperkinetic syndrome: current ideas and ways forward*. Nova Science Publishing Inc, Hauppauge, NY, pp 203–225
- Stewart MA, De Blois CS, Cummings C (1980) Psychiatric disorder in the parents of hyperactive boys and those with conduct disorder. *J Child Psychol Psychiat* 21: 283–292
- Szatmari P, Boyle M, Offord D (1993) Familial aggregation of emotional and behavioral problems of childhood in the general population. *Am J Psychiat* 150: 1398–1403
- Taylor EA (1998) Clinical foundations of hyperactivity research. *Behav Brain Res* 94: 11–24
- Taylor EA, Sandberg S, Thorley G, Giles S (1991) *The epidemiology of childhood hyperactivity*. Oxford University Press, Oxford, UK
- Thapar A, Harrington R, McGuffin P (2001) Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design. *Br J Psychiat* 179: 224–229
- Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R (1999) Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiat* 174: 105–111
- Todd RD, Sitdhiraksa N, Reich W, Ji TH-C, Joyner CA, Heath AC, Neuman RJ (2002) Discrimination of DSM-IV and latent class attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes by educational and cognitive performance in a population-based sample of child and adolescent twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 41: 820–828
- Vierikko E, Pulkkinen L, Kaprio J, Rose RJ (2004) Genetic and environmental influences on the relationship between aggression and hyperactivity-impulsivity as rated by teachers and parents. *Twin Res* 7: 261–274
- Volk HE, Henderson C, Neuman RJ, Todd RD (2006) Validation of population-based ADHD subtypes and identification of three clinically impaired subtypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B: 312–318
- Willcutt EG, Pennington BF, DeFries JC (2000) Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *J Abnorm Child Psychol* 28: 149–159
- Woerner W, Becker A, Rothenberger A (2004) Normative data and scale properties of the German parent SDQ. *Eur Child Adolesc Psychiat* 13: 3–11

7.2 Manuskript 2:

Parental expressed emotion and comorbid disorders in children with ADHD: Effects by parent gender.

Lamprini Psychogiou¹, Margaret Thompson², Hanna Christiansen³, Wai Chen², Jan Buitelaar⁴, Tobias Banaschewski⁵, Richard Ebstein⁶, Michael Gill⁷, Ana Miranda⁸, Robert D. Oades³, Herbert Roeyers⁹, Aribert Rothenberger¹⁰, Joseph Sergeant¹¹, Hans Christoph Steinhausen¹², Philip Asherson¹³, Stephen Faraone¹⁴, Eric Taylor¹³ and Edmund Sonuga-Barke^{2,9,13}.

Addresses:

1. Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK
2. Developmental Brain-Behaviour Laboratory, University of Southampton, Southampton, UK
3. University Clinic for Child and Adolescent Psychiatry, Essen, Germany
4. Department of Psychiatry, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands
5. Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, University of Mannheim, Mannheim, Germany
6. Herzog Memorial Hospital, Jerusalem, Israel
7. Department of Psychiatry, Trinity Centre for Health Sciences, St. James's Hospital, Dublin, Ireland
8. Department of Developmental and Educational Psychology, University of Valencia, Spain
9. Ghent University, Dunantlaan, Ghent, Belgium
10. Child and Adolescent Psychiatry, University of Gottingen, Gottingen, Germany
11. Vrije Universiteit, De Boelelaan, Amsterdam, The Netherlands
12. Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Zurich, Switzerland
13. MRC Social Genetic Developmental and Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, London, UK
14. Child and Adolescent Psychiatry Research, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, New York

Address for correspondence: Edmund J S Sonuga-Barke, Developmental Brain-Behaviour Laboratory, School of Psychology, University of Southampton, Southampton, SO17 1BJ, UK
Email: ejb3@soton.ac.uk
Phone: +44 (0)2380 594604, Fax: +44 (0)2380 592606

Abstract

Background: Parents' negative attitudes and emotions expressed about, and towards, their children with ADHD are associated with increased risk of comorbid conduct problems. The current study aimed to extend this analysis to internalising problems and assess the relative contribution of maternal and paternal negative expressed emotion (NEE).

Methods: A total of 979 children (aged from 5 to 17 years; Mean age=10.89 years; 87% males) with a diagnosis of DSM-IV combined ADHD participated in the *International Multicentre ADHD Genetics* (IMAGE) study. Measures of maternal and paternal NEE were available for 901 and 424 patients respectively. NEE and the presence of child co-morbid disorders were established by independent observers during a clinical interview.

Results: Mothers' and fathers' NEE were significantly associated with both internalising and externalising comorbidity even after controlling for severity of ADHD symptoms and background factors. The effects were strongest for oppositional defiant and conduct disorders. When included in the same analysis, maternal NEE made the predominant contributions to child's comorbidity.

Conclusion: Our data support an association between NEE and comorbidity in children with ADHD, which generalized across the different national groupings.

Keywords: ADHD, Expressed Emotion, comorbid, mothers, fathers

Introduction

Up to fifty percent of children and adolescents with ADHD display severe oppositional defiant disorder (ODD) and conduct problems (CD) and up to twenty-five percent have anxiety (ANX) and depression (DEP) [1, 6, 25, 39]. Externalising disorders can lead to peer rejection, academic underachievement [19] and criminal activity [26]. Internalising problems are linked to school and social difficulties [8] and low self-esteem [39, 7].

Different models of the relationship between ADHD and ODD/CD have been proposed [36]. Hyperactivity/impulsivity is one of the most robust early predictors of ODD and CD (e.g., [25]). ADHD in the child is hypothesized to elicit negative, hostile parental reactions which subsequently create the context for the development of ODD and CD [40, 5]. There is also a possible role for negative parental attitudes and behaviour in the development of DEP and ANX [27, 28, 47]. Both over-protectiveness and negative parenting predict ANX [31] and lack of consistent management of child's behaviour and poor monitoring predict DEP in children with ADHD [29].

The aim of the current study was to explore the relationship between comorbidity in ADHD and Expressed Emotion (EE; [45]). This is a measure of criticism, hostility or emotional over-involvement that relative expresses when speaking about a family member with psychopathology [3, 15, 32]. In normal populations, EE predicts children's internalising and externalising problems [46] and in clinical populations it predicts poorer outcomes and relapse for depression [2], anxiety disorders [20], and disruptive behaviour [38]. EE, when expressed towards children with pervasive hyperactivity, led to comorbid conduct problems in adolescents [40].

A second aim of the study was to explore the relative impact of maternal and paternal EE. Investigators have largely overlooked the role of paternal EE on child psychopathology. However, fathers may exert an increasingly large influence on child development in many countries [17]. Father- and mother-child relationships are different in type. Fathers encourage competitiveness and independence [30]. They spend more time in playful and physically stimulating interactions with their children [16]. Consequently, fathers may have a stronger influence on certain aspects of child development. Despite this, mother's parenting may still have a stronger impact on child development given their overall greater investment [21].

For the current paper our key predictions were;

1. Negative EE (NEE) would be associated with CD, ODD, ANX and DEP for children with ADHD and this association would persist even when levels of ADHD symptom severity were controlled for statistically.
2. When both mothers' and fathers' NEE are considered together, mother's NEE would have a stronger influence than father's NEE on child's comorbid problems.

Methods

Participants

The original sample consisted of 1,306 children with an ADHD diagnosis recruited through 11 specialist ADHD clinics in eight countries: Belgium, Germany, Netherlands, Ireland, Israel, Spain, Switzerland, and the United Kingdom as part of the NIMH-funded International Multi-centre ADHD Genetics (IMAGE) project [9]. The current sample was restricted to those children who, at the time of testing, were not being treated continuously with medication and where the assessment of EE was based on a recent period when the individual was un-medicated ($n=979$). All ADHD children (mean age 10.89 years ($SD = 2.83$); 87% male) were of European/Caucasian origin and between the ages of 5 to 17 years at the time of entry into the study. Entry criteria for ADHD cases were a clinical diagnosis of DSM-IV combined-subtype ADHD. Exclusion criteria applied were autism, epilepsy, $IQ < 70$, brain disorders, and any genetic or medical disorder associated with externalising behaviours that might mimic ADHD. In the current sample, 62.2% had comorbid ODD, 24.6% CD, 44.0% anxiety, and 17.2% depression.

Measures

Clinical Evaluation: Research diagnoses of ADHD, ODD, CD, ANX and DEP were carried out on the basis of the data from the Parental Accounts of Children's Symptoms (PACS) interview [42]. This is a semi-structured interview used to collect parent-derived detailed information on children's behaviour. It is divided into four sections: Mood Disorders, ADHD/Hyperkinetic Disorder, Disruptive Behaviour Problems and additional problems. In the ADHD/Hyperkinetic Disorder section, the interviewer asks parents to describe their child's behaviour in different settings. The interviewer then rates the severity and frequency of the behaviour according to previously defined criteria. The settings were selected to represent common unstructured, semi-structured and structured daily life situations. In this study, parents were asked to focus on

examples of their children's behaviour during the most recent medication-free period (48 hours before the PACS).

A standardised diagnostic algorithm based on the DSM-IV criteria was applied to the information from PACS and from the teacher rated ADHD subscale from Conners' Teacher Rating Scale (CTRS-R:L; [13]). The algorithm included behavioural symptoms, age of onset, situational pervasiveness and clinical impairment. PACS also provides a CD, ODD, ANX and DEP diagnosis. The interviewer rates the severity and frequency of CD behaviours; such as lying, bullying, fighting, setting fire, ODD behaviours; such as arguing, annoying others, being spiteful, angry, touchy etc; frequency and severity of worries and misery; and anxiety/fears of animals, objects that can cause damage, dirt, dark, strangers etc. Previous studies have shown high inter-rater reliability for PACS product-moment correlations between .76 and .96; [10, 41, 43, 44]).

Parental Negative Expressed Emotion: Assessment of mothers' and fathers' expressed criticism and warmth was made using codings derived from the Camberwell Family Interview on the basis of parental responses during the clinical assessment. Warmth was assessed by the tone of voice, spontaneity, sympathy, and/or empathy toward the child. *A great deal of expressed warmth (0)* was coded when there was definite warmth, enthusiasm, interest in, and enjoyment of the child. *Quite a lot of demonstration of warmth (1)* was coded when there was definite understanding, sympathy, and concern but only limited warmth of tone. *Moderate demonstration of warmth (2)* was coded when there was a detached and rather clinical approach, with little or no warmth of tone, but moderate understanding, sympathy, and concern. *Little warmth (3)* was coded when there was only a slight amount of understanding, sympathy, or concern or enthusiasm or interest in the child or when parents did not display any of the qualities of warmth described above. Inter-rater reliability has been satisfactory, ranging from .78 to .91 [37].

Criticism was assessed by statements which criticised or found fault with the child based on tone of voice and critical phrases. *A lot of expressed criticism (4)* was coded when the parent mentioned critical comments indicating that the respondent dislikes, resents, disapproves of, or is angered or annoyed by the child's behaviour or characteristics. High criticism was also based on harsh tone of voice, even if the statement did not meet the content criteria. For a statement to be considered critical, the inflection, pitch, and/or rate of speech had to be dramatically different from the baseline. The tone had to indicate resentment and/or anger about the topic being discussed. *Quite a lot of expressed criticism (3)* was coded when there were indications that the parent did not like or approve of the child's behaviour. *Some criticism (2)* was coded when there

were statements of dissatisfaction indicating that the parent was bothered, irritated or upset by the child's behaviour or characteristics. *Very little expressed criticism (1)* *no expressed criticism (0)* were coded when there was no evidence during the interview that the parent disapproves or dislikes the child's behaviour. Inter-rater reliability has been satisfactory; ranging from .79 to .86 [37].

We tested the validity of the warmth and criticism measures by examining their correlations with EE measured using an alternative and more standard methodological approach in one site (Southampton; N=77). The Five Minutes Speech Sample is a well validated and widely used measure of EE and it consists of the following categories: Initial statement, warmth, relationship, critical comments, and positive comments. The results showed that PACS warmth was correlated with FMSS warmth ($r=.25, p<.05$), while PACS criticism was correlated with FMSS low warmth ($r=.26, p<.05$) and negative relationship ($r=.21, p=.054$). Although low these figures suggest overlap between the EE construct as measured using the PACS and the FMSS.

Social class was assessed by parents' report of occupation.

Results

Table 1 shows the levels of mothers' and fathers' NEE,

ODD, CD, ANX, DEP and demographic characteristics for each of the national/linguistic groups. Interviewer ratings of criticism and lack of warmth were strongly correlated for both mothers ($r=.52, p <.01$) and fathers ($r=.60, p <.01$). The z-scores of criticism and warmth were combined to create a single NEE variable for mothers and fathers separately (M-NEE and F-NEE respectively). Warmth and criticism were equally weighted in this score. M- and F-NEE were highly correlated ($r=.71, p <.0001$).

Logistic regression analyses were conducted with the PACS diagnosis of CD, ODD and DEP, and ANX as the outcome variables. Socio-economic status, child's gender and age, and NEE were the independent variables. SES, child's gender and age were entered in Step 1, frequency count of ADHD symptoms in Step 2, and NEE in step 3. The results for M-NEE and F-NEE respectively are presented in Tables 2 and 3. After controlling for background variables and child's ADHD, there was a significant association between both M-NEE and F-NEE respectively and child CD and ODD. There were also significant associations between M-NEE and DEP and ANX, and between F-NEE and ANX.

To examine whether mother's or father's NEE had the stronger associations with ODD, CD, ANX, and DEP, we entered both M-NEE and F-NEE in the same regression models (Table 4). The results showed that M-NEE increased the odds of having an ADHD child with comorbid ODD and CD after controlling for other factors. These associations were not significant for F-NEE. The pattern of results for the internalising disorder was rather different. For ANX, the association was significant for F-NEE, and for DEP, the association was significant for M-NEE. There were large differences between the regional groups in M-NEE and F-NEE (Table 1) with post-hoc analyses showing that Spain had a significantly lower level than all other groups ($ps < .002$). However, taking into account national grouping did not affect the pattern of results reported above.

Discussion

The current findings provide support for a role for parental NEE in the association between ADHD and ODD, CD, DEP and ANX. Children whose parents lacked warmth and were critical were at an increased risk of having significantly higher levels of internalising and externalising problems. Confidence in the findings is increased because of the very large sample, and the fact that it was found quite consistently across cultural and national settings.

The associations between NEE and ODD/CD were equally strong for mothers and fathers when looked at in separate analyses. However, we know that F-NEE and M-NEE are strongly correlated in this study and so the association of F-NEE to externalising problems may be the result of a common association between M-NEE and ODD/CD rather than playing a causal role itself. This was confirmed in the case of ODD and CD where including M-NEE and F-NEE in the same model showed no independent effect of F-NEE. The findings for internalising problems were rather different as M-NEE predicted DEP and F-NEE ANX. Previous studies have also shown that parental rejection contributes significantly to childhood depression [27] and anxiety by promoting a sense of helplessness, the development of negative self-schemas [18, 24] and reinforcing biases in the perceptions of events - promoting the sense that they are out of one's control [11]. It is not clear why M-NEE and F-NEE predicted different internalising outcomes. However, the findings highlight the importance of considering the role of father's in child development at least with regard to internalising problems [35].

It must be acknowledged that although the results are significant, the increase in risk associated with NEE is small. This suggests that parental NEE is only one of a number of other factors (genetic and non-genetic) that might increase the risk of co-morbidity. ADHD and

comorbid internalising and externalising problems may co-occur for both developmental and non-developmental reasons. Additional factors may moderate the outcomes for children with ADHD [5]. These might include structural family factors such as family composition and family breakdown [14] as well as school [4] and peer-related influences [22]. Such influences may be specific to children with ADHD but also may represent general risks for the population as a whole. Alternatively, it may be that ADHD children are differentially exposed to these common risks because of the impact of their ADHD on family life, peer relations and school performance [4, 23].

These data, cross-sectional as they are, cannot, address the issue of direction of causation. It therefore remains possible that the lower warmth and the higher levels of criticism are a reaction to already existing internalising and externalising problems rather than being instrumental in their development over time. Further limitations of the study should be also addressed. First, NEE was limited to two constructs and did not include a code for emotional over involvement. Second, the data were cross sectional and therefore limited the extent to which we could make causal inference. Fourth, the study did not assess adult psychopathology, which acts as a risk factor for child psychopathology [12, 33, 34].

Table 1 Descriptive statistics for each regional group

	<u>Group 1</u> England/ Ireland	<u>Group 2</u> Netherlands/ Belgium	<u>Group 3</u> Germany/ Swiss	<u>Group 4</u> Israel	<u>Group 5</u> Spain
N	295	323	123	175	63
%	30.1	33.0	12.6	17.9	6.4
Boys (%)	87.1	84.5	87	86.9	92.1
Age					
<i>M</i>	11.65	11.01	10.34	10.36	9.21
<i>SD</i>	2.95	2.68	2.46	2.86	2.46
SES					
<i>Professional</i> (%)	4.1	0.3	.09	1.9	0.0
<i>Clerk</i> (%)	10.0	13.4	6.4	2.5	33.3
<i>Sales</i> (%)	35.3	36.9	20.0	10.1	17.5
<i>Labourer</i> (%)	14.0	25.8	35.5	25.8	30.2
<i>Other</i> (%)	36.7	23.5	37.3	59.7	19.0
Comorbidity					
<i>ODD</i> (%)	73.0	56.1	57.8	61.3	54.0
<i>CD</i> (%)	34.9	22.9	29.3	12.1	11.1
<i>ANX</i> (%)	43.4	53.4	45.8	31.8	28.6
<i>DEP</i> (%)	18.8	26.6	5.9	9.8	3.2
M-NEE					
<i>N</i>	276	303	111	148	63
<i>M</i>	3.08	3.37	3.49	3.21	2.21
<i>SD</i>	1.57	1.41	1.26	1.49	2.16
<i>F value</i>	F(4, 896)=9.13, p<.001				
F-NEE					
<i>N</i>	142	172	48	37	25
<i>M</i>	2.79	3.23	3.21	2.73	1.92
<i>SD</i>	1.70	1.29	1.35	1.50	1.93
<i>F value</i>	F(4, 419)=5.42, p<.001				

Note: NEE=Negative Expressed Emotion; ANX=Anxiety; DEP=Depression; ODD=Oppositional defiant disorder; CD=Conduct disorder

Table 2 Logistic regression analysis showing the association of SES, child gender and age and mother's and father's NEE and child's ODD and CD.

	MATERNAL			PATERNAL		
	OR	CI	P	OR	CI	P
ODD						
<i>STEP 1</i>						
SES	1.04	.91-1.19	.609	.99	.81-1.23	.986
Gender	.92	.59-1.43	.701	.65	.33-1.27	.206
Age	1.02	.96-1.07	.580	1.03	.95-1.11	.477
<i>STEP 2</i>						
SES	1.09	.95-1.25	.244	1.02	.83-1.26	.828
Gender	.97	.62-1.51	.877	.65	.33-1.29	.220
Age	1.04	.98-1.10	.168	1.05	.97-1.14	.214
ADHD	1.37	1.21-1.55	.000	1.39	1.17-1.66	.000
<i>STEP 3</i>						
SES	1.10	.95-1.27	.201	1.04	.84-1.30	.705
Gender	.85	.53-1.35	.487	.623	.30-1.28	.196
Age	1.03	.97-1.09	.323	1.03	.94-1.12	.560
ADHD	1.38	1.22-1.60	.000	1.40	1.17-1.67	.000
NEE	1.41	1.27-1.57	.000	1.39	1.20-1.62	.000
CD						
<i>STEP 1</i>						
SES	.94	.81-1.09	.408	.91	.72-1.14	.405
Gender	1.08	.67-1.76	.745	1.17	.55-2.47	.684
Age	1.07	1.01-1.13	.024	1.07	.98-1.16	.132
<i>STEP 2</i>						
SES	.96	.82-1.11	.563	.92	.73-1.16	.492
Gender	1.11	.68-1.81	.669	1.19	.56-2.54	.647
Age	1.08	1.02-1.15	.011	1.09	.99-1.18	.066
ADHD	1.15	.99-1.33	.056	1.32	1.05-1.65	.017
<i>STEP 3</i>						
SES	.96	.83-1.12	.639	.93	.74-1.17	.531
Gender	.99	.60-1.62	.955	1.16	.54-2.49	.703
Age	1.07	1.01-1.14	.024	1.07	.98-1.17	.132
ADHD	1.15	.99-1.33	.062	1.31	1.05-1.64	.019
NEE	1.37	1.23-1.53	.000	1.21	1.03-1.43	.021

Note: OR=Odds Ratio; CI=Confidence Interval; NEE=Negative Expressed Emotion; ODD=Oppositional defiant disorder; CD=Conduct disorder

Table 3 Logistic regression showing the association of SES, child gender and age and mother's and father's NEE and child's ANX and DEP

	MATERNAL			PATERNAL		
	OR	CI	P	OR	CI	P
ANX						
<i>STEP 1</i>						
SES	1.02	.89-1.16	.783	1.03	.84-1.25	.807
Gender	1.54	1.00-2.36	.049	1.18	.60-2.31	.625
Age	1.04	.98-1.09	.189	1.05	.97-1.13	.217
<i>STEP 2</i>						
SES	1.03	.90-1.17	.711	1.03	.85-1.26	.755
Gender	1.55	1.01-2.38	.045	1.19	.61-2.33	.613
Age	1.04	.99-1.09	.155	1.05	.98-1.14	.169
ADHD	1.05	.93-1.18	.435	1.10	.93-1.29	.256
<i>STEP 3</i>						
SES	1.03	.90-1.18	.661	1.04	.85-1.28	.673
Gender	1.50	.96-2.28	.076	1.18	.59-2.33	.642
Age	1.03	.98-1.09	.217	1.04	.96-1.20	.341
ADHD	1.05	.93-1.18	.462	1.09	.93-1.29	.291
NEE	1.15	1.04-1.26	.005	1.21	1.06-1.40	.007
DEP						
<i>STEP 1</i>						
SES	.94	.80-1.12	.485	.99	.77-1.27	.924
Gender	1.93	1.18-3.17	.009	2.16	1.04-4.46	.039
Age	1.15	1.08-1.23	.000	1.05	.96-1.15	.333
<i>STEP 2</i>						
SES	.95	.81-1.13	.591	.99	.77-1.27	.946
Gender	1.98	1.20-3.25	.007	2.16	1.05-4.48	.038
Age	1.16	1.08-1.24	.000	1.05	.96-1.15	.304
ADHD	1.10	.94-1.29	.223	1.05	.86-1.30	.619
<i>STEP 3</i>						
SES	.96	.81-1.14	.609	.99	.78-1.27	.961
Gender	1.84	1.11-3.05	.018	2.15	1.04-4.45	.040
Age	1.15	1.08-1.24	.000	1.04	.95-1.15	.375
ADHD	1.10	.94-1.28	.255	1.05	.85-1.29	.639
NEE	1.24	1.10-1.41	.001	1.08	.91-1.28	.379

Note: OR=Odds Ratio; CI=Confidence Interval; NEE=Negative Expressed Emotion; ANX=Anxiety; DEP=Depression

Table 4 Logistic regression showing the association of SES, child gender and age and both mother's and father's NEE and child's ODD and CD, ANX and DEP.

	OR	CI	P	OR	CI	P
	ODD			CD		
STEP 1						
SES	1.01	.81-1.26	.922	.92	.73-1.17	.495
Gender	.75	.36-1.54	.429	1.18	.54-2.59	.683
Age	1.02	.94-1.11	.636	1.07	.98-1.16	.157
STEP 2						
SES	1.04	.83-1.29	.752	.93	.74-1.19	.576
Gender	.74	.35-1.55	.425	1.19	.54-2.62	.669
Age	1.04	.96-1.13	.346	1.08	.99-1.18	.088
ADHD	1.37	1.14-1.64	.001	1.28	1.02-1.60	.034
STEP 3						
SES	1.07	.86-1.35	.539	.96	.75-1.22	.729
Gender	.66	.31-1.43	.296	1.10	.49-2.47	.821
Age	1.01	.93-1.10	.835	1.06	.96-1.16	.241
ADHD	1.36	1.13-1.63	.001	1.25	.99-1.57	.051
MNEE	1.24	.99-1.54	.061	1.36	1.08-1.70	.009
FNEE	1.17	.94-1.46	.155	.99	.79-1.24	.909
	ANX			DEP		
STEP 1						
SES	1.01	.82-1.24	.959	1.09	.84-1.40	.535
Gender	1.21	.59-2.48	.606	1.73	.78-3.84	.175
Age	1.05	.98-1.14	.180	1.04	.94-1.14	.444
STEP 2						
SES	1.01	.82-1.25	.917	1.09	.84-1.41	.512
Gender	1.21	.59-2.48	.605	1.74	.78-3.85	.173
Age	1.06	.98-1.15	.147	1.04	.95-1.15	.399
ADHD	1.08	.92-1.28	.353	1.07	.87-1.33	.525
STEP 3						
SES	1.04	.84-1.28	.751	1.11	.86-1.45	.428
Gender	1.17	.56-2.42	.682	1.65	.74-3.69	.225
Age	1.04	.96-1.13	.302	1.02	.93-1.13	.662
ADHD	1.08	.91-1.28	.362	1.05	.85-1.31	.643
MNEE	.96	.79-1.18	.716	1.29	1.02-1.63	.036
FNEE	1.25	1.02-1.53	.033	.95	.75-1.21	.692

Note: OR=Odds Ratio; CI=Confidence Interval; NEE=Negative Expressed Emotion; ANX=Anxiety; DEP=Depression; ODD=Oppositional defiant disorder; CD=Conduct disorder

References

1. Angold A, Costello E, Erklani A (1999) Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 40:57-87
2. Asarnow J, Goldstein M, Tompson M, Guthrie D (1993) One-year outcomes of depressive disorders in child psychiatric in-patients: evaluation of the prognostic power of a brief measure of expressed emotion. *J Child Psychol Psychiatry* 34:129-137
3. Baker BL, Heller TL, Henker B (2000) Expressed emotion, parenting stress, and adjustment in mothers of young children with behaviour problems. *J Child Psychology Psychiatry* 41:907-915
4. Barbaresi W, Katusic S, Colligan R, Weaver A, Jacobsen S (2007) Long-term outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based perspective. *J Dev Behav Pediatr* 28:265-273
5. Barkley R (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. Guildford, New York
6. Biederman J (2005) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A selective overview. *Biol Psychiatry* 57:1215-1220
7. Biederman J et al (2008) New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:426-434
8. Biederman J, Newcorn J, Sprich S (1991) Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 148:564-577
9. Brookes K et al (2006) The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 11:934-953
10. Chen W, Taylor, E (2006) PACS interview and genetic research of ADHD. In Oades R (ed) Attention Deficit/Hyperactivity Disorder HKS: Current ideas and ways forward 1 ed. New York, Nova Science Publishers, pp 3-20
11. Chorpita B, Barlow D (1998) The development of anxiety: The role of control in the early environment. *Psychol Bulletin* 124:3-21
12. Chronis A et al (2007) Maternal depression and early positive parenting predict future conduct problems in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Developmental Psychology* 43:70-82
13. Conners C (2003) Conners' Rating Scales-Revised: Technical Manual. Sixth Printing MHS
14. Counts C, Nigg J, Stawicki J, Rappley M, Von Eye A (2005) Family adversity in DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes and associated disruptive behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:690-698
15. Daley D, Sonuga-Barke E, Thompson M (2003) Assessing expressed emotion in mothers of preschool AD/HD children: Psychometric properties of a modified speech sample. *Br J Clin Psychol* 42:53-67
16. DeKlyen M, Speltz M, Greenberg M (1998) Fathering and early onset conduct problems: positive and negative parenting. *Clin Child Family Psychol Review* 1:3-21
17. Flouri E (2008) Fathering and adolescents' psychological adjustment: the role of fathers' involvement, residence and biology status. *Child Care Health Dev* 34:152-161

18. Garber J, Flynn C (2001) Vulnerability to depression in childhood and adolescence. In Ingram RE, Price JM (eds) *Vulnerability to psychopathology: Risk across the lifespan* New York: The Guildford Press, pp 175-225
19. Hinshaw SP (1999) Psychosocial intervention for childhood ADHD: Etiologic and developmental themes, comorbidity and integration with pharmacotherapy. In Cicchetti D, Toth SL (eds) *Rochester Symposium on Developmental Psychopathology vol 9. Developmental approaches to prevention and intervention*. Rochester NY: University of Rochester Press, pp 221-270
20. Hirshfield D, Biederman J, Brody L, Faraone S, Rosenbaum J (1997) Associations between expressed emotion and child behavioural inhibition and psychopathology: A pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:205-212
21. Hossain Z, Anziano M (2008) Mothers' and fathers' involvement with school-age children's care and academic activities in Navajo Indian families. *Cult Div Ethnic Min Psychol* 14:109-117
22. Hoza B et al (2005) What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Consult Clin Psychol* 73:411-423
23. Johnston C, Mash E (2001) Families of children with attention deficit/hyperactivity disorder: Review and recommendations for future research. *Clin Child Family Psychol Rev* 4:183-207
24. Kaslow N, Deering G, Racusin G (1994) Depressed children and their families. *Clin Psychol Rev* 14:39-59
25. Lahey B, McBurnett K, Loeber R (2000) Are attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder developmental precursors to conduct disorder? In Sameroff A, Lewis M, Miller S (eds) *Handbook of developmental psychology* 2nd edn. New York: Plenum Press, pp 431-446
26. Lynam D (1996) Early identification of chronic offenders: who is the fledgling psychopath? *Psychol Bull* 120:209-234
27. McLeod B, Weisz J, Wood J (2007) Examining the association between parenting and childhood depression: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 27:986-1003
28. McLeod B, Wood J, Weisz J (2007) Examining the association between parenting and childhood anxiety: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 27:155-172
29. Ostrander R, Herman K (2006) Potential cognitive, parenting, and developmental mediators of the relationship between ADHD and depression. *J Consult Clin Psychol* 74:89-98
30. Paquette D (2004) Theorizing the father-child relationship: mechanisms and developmental outcomes. *Hum Dev* 47:193-219
31. Piffner L, McBurnett K (2006) Family correlates of comorbid anxiety disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 34:725-735
32. Psychogiou L, Daley D, Thompson M, Sonuga-Barke E (2007) Mothers' Expressed Emotion toward their school-aged sons: Associations with child and maternal symptoms of psychopathology. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16:458-464
33. Psychogiou L, Daley D, Thompson M, Sonuga-Barke E (2008) Do maternal attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms exacerbate or ameliorate the negative effect of child attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms on parenting? *Dev Psychopathology* 20:121-137

34. Psychogiou L, Daley D, Thompson M, Sonuga-Barke E (2008) Testing the interactive effect of parent and child ADHD on parenting in mothers and fathers: A further test of the similarity-fit hypothesis. *Br J Dev Psychol* 25:419-433
35. Ramchandani P, Psychogiou L (in press) Paternal Psychiatric Disorder and Children's Health and Development, *Lancet*
36. Schachar R, Tannock R (1995) Test of four hypotheses for the comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:639-648
37. Schachar R, Taylor E, Wieselberg M, Thorley G, Rutter M (1987) Changes in family function and relationships in children who respond to methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:728-732
38. Stubbe D, Zahner G, Goldstein M, Leckman J (1993) Diagnostic specificity of a brief measure of expressed emotion: A community study of children. *J Child Psychol Psychiatry* 34: 139-154
39. Tannock R (2000) Attention-deficit/hyperactivity disorder with anxiety disorders. In TE Brown (ed) *Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents, and adults*. Washington DC: American Psychiatric Press, pp 125-170
40. Taylor E, Chadwick O, Heptinstal, E, Danckaerts M (1996) Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescence development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1312-1226
41. Taylor E, Everitt B, Thorley G, Schachar R, Rutter M, Wieselberg M (1986) Conduct disorder and hyperactivity: II. A cluster analytic approach to the identification of a behavioral syndrome. *Br J Psychiatry* 149:768-777
42. Taylor E, Sandberg S, Thorley G, Giles S (1991) *The epidemiology of childhood hyperactivity*. Oxford, Oxford University Press
43. Taylor E, Schachar R, Thorley G, Wieselberg M (1986) Conduct disorder and hyperactivity: I. Separation of hyperactivity and antisocial conduct in British child psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 149:760-767
44. Taylor E, Schachar R, Thorley G, Wieselberg H, Everitt B, Rutter M (1987) Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behavior. *Psychol Med* 17:121-143
45. Vaughn C, Leff J (1976) The measurement of Expressed Emotion in families of psychiatric patients. *Br J Social Clin Psychol* 15:157-165
46. Vostanis P, Nicholls J (1992) Expressed emotion in parents of non-referred children aged 6 to 11 years from two school populations: a pilot study. *Child Care Health Dev* 18:249-257
47. Wood J, McLeod B, Sigman M, Hwang W, Chu B (2003) Parenting and childhood anxiety: Theory, empirical findings, and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 44:134-151

7.3 Manuskript 3:

Does stress reactivity mediate the link between expressed emotion and oppositional behavior in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder?

Running Title: Provoking expressed emotion and cortisol responses in ADHD

Hanna Christiansen^{1*}, Robert D. Oades¹, Lamprini Psychogiou², Berthold P. Hauffa³, Edmund Sonuga-Barke^{4, 5, 6}

Addresses

¹ Clinic for Child und Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Duisburg-Essen, Germany

² Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK

³ University Children's Hospital, Dept. of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Essen, Germany

⁴ Developmental Brain-Behaviour Unit, University of Southampton, Southampton, UK

⁵ Ghent University, Dunantlaan, Ghent, Belgium

⁶ MRC Social Genetic Developmental and Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, London, UK

*** corresponding author and current address:** Hanna Christiansen

Department of Clinical Psychology, Philipps-University Marburg, Germany, Gutenbergstr. 18, 35037 Marburg; Email: christih@staff.uni-marburg.de

Phone: 0049 (0) 6421-282-3706

Fax: 0049 (0) 6421-282-4281

Word count: 3572 words

Summary (182 words).

Background: Expressed Emotions (EE) is associated with conduct problems (CP) in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Although evidence exists that EE is linked to altered stress responses generally, nothing is known about this in ADHD. Here we test the hypothesis that the presence of CP in ADHD is mediated by altered stress reactivity to EE.

Methods: Two groups of children (62 with and 61 without ADHD) and their respective parents were randomly assigned to two different conditions and participated in a novel emotion provocation task (Hooley et al., 2005). Parents' EE, their ratings of their children's oppositionality and their children's salivary cortisol levels (baseline, during, and after a stress-inducing task) were measured.

Results: Low parental warmth was associated with oppositional behaviour in ADHD. Parental EE elicited a higher cortisol response. In children with ADHD, stress reactivity mediated the EE-oppositionality link.

Conclusion: High EE is a highly salient stressor for ADHD children which leads to higher cortisol levels and greater oppositionality. We provide the first evidence that the development of oppositionality in ADHD might be mediated by the response stress linked to EE.

Key Words: ADHD, Conduct Problems, Expressed Emotions, Cortisol response

Introduction

Expressed Emotion (EE; i.e., hostility, criticism, low warmth) directed by a caregiver towards a psychiatric patient, predicts relapse (Hooley, 1985; Hooley and Campbell, 2002) and is associated with depression (Hooley, 1986; Hooley et al., 1986) and bipolar affective disorder (Miklowitz and Goldstein, 1997) and a range of child and adolescent disorders (Baker et al., 2000; Schimmelmann et al., 2003). EE is also associated with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), a chronic disorder with childhood onset marked by inattention, hyperactivity, and impulsiveness (Taylor and Sonuga-Barke, 2008). In cross-sectional as well as longitudinal studies, parents of ADHD children were more hostile, critical, and less warm (Baker et al., 2000; Daley et al., 2003; Psychogiou et al., 2007; Peris and Hinshaw, 2003). Taylor et al. (1996) found that EE increases the risk for the development of conduct problems (CP). Consistent with this view comorbid Oppositional Defiant Disorder (ODD) and Conduct Disorder (CD) in ADHD children is significantly predicted by mothers and fathers negative EE (Sonuga-Barke et al., in press; Psychogiou et al., submitted) with effects generalizing across national and cultural settings.

The mechanism linking EE and comorbid conduct problems remains unclear. Taylor (1999) has suggested that child ADHD evokes EE and inefficient parental coping with both contributing to the development of CP. In the current paper we explore the alternative hypothesis that altered stress reactivity in children with ADHD might mediate the link between EE and CP. There are a number of elements that encourage such a hypothesis.

First, EE may alter stress-related arousal patterns. Tarrier et al. (1979) demonstrated that arousal of patients from low EE homes quickly habituated in the presence of their relatives, whereas arousal levels of patients with HEE relatives remained high (Tarrier et al., 1979; Sturgeon et al., 1981). Valone et al. (1984) found that adolescents from high EE backgrounds had greater arousal anticipating an encounter with relatives, than did adolescents from low EE families. Hibbs et al. (1992) found that in children with disruptive behaviour disorders maternal EE was inversely related to spontaneous fluctuations in skin conductance response. A sensitization of neuroendocrine systems by repeated psychosocial stressors was reported in a study by Marcelis et al. (2004) on psychotic patients. Vitaliano et al. (1993) were able to show that among other variables EE explained physiological reactivity in response to an emotional task.

Second, physiological responses to stress may be altered in ADHD. Children with persistent ADHD showed a blunted response to a stressor (i.e., comparison of pre- and post-

test morning salivary samples of cortisol; King et al., 1998). Kaneko et al. (2000) found they had abnormal diurnal cortisol rhythm (56.7%) and an altered dexamethasone suppression test response (53.3%). In adults with ADHD, Lackschewitz et al. (2008) found an attenuated heart rate, but no alteration in cortisol, in response to a stress task. A dysregulation of the HPA axis was found by Randazzo et al. (2008), but only in ADHD patients with minor inattentive symptoms.

Third, patients with CP and ADHD may be particularly likely to show altered physiological reactivity (but see King et al., 1998; Schulz et al., 1997; Kruesi et al., 1989). Snoek et al. (2004) found weaker cortisol responses in patients with ADHD and ODD compared to patients with ADHD only and normal controls. Aggressive symptoms of CD were more clearly related to low cortisol concentrations than non-aggressive CP in a study by Oosterlaan et al. (2005). ADHD patients with comorbid CP who retained their HPA axis reactivity showed an increase in cortisol concentration in response to stress compared to those with ADHD and aggression who did not retain their reactivity (Yang et al., 2007).

Despite these encouraging effects there has been no investigation of EE effects on HPA axis activity or whether such effects might predict the development of CP. In the current paper we investigate this hypothesis making the following predictions: (1) EE in ADHD is associated with oppositional behavior; (2) ADHD children respond differently in terms of cortisol levels in psychosocially stressful experimental conditions in which parents are critical of their children's performance; (3) altered stress reactivity, as indicated by altered cortisol responses in this setting, mediates the link between maternal EE and the presence of oppositional behavior in ADHD children.

Methods and Materials

Participants

Participants were 62 children with ADHD, their parents, and 61 healthy controls and their parents (see table 1). A power analysis established that these numbers gave more than 85 percent power to test for group effects. ADHD Children were recruited from a University Clinic for Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy. ADHD diagnosis was based on DSM-IV criteria based on the Parental Account of Childhood Symptoms (PACS); a semi-structured, standardized, trained investigator-based (first author) interview that has good inter-rater reliability ($r = 0.79 - 0.96$; Chen and Taylor, 2006). Exclusion criteria for both cases and controls included autism, epilepsy, general learning difficulties, brain disorders and any

genetic or medical disorder associated with externalizing behavior that mimics ADHD. Additionally, parent/teacher ratings (Conners-Scales DSM-IV ratings ≥ 65) were used to assess oppositional behaviour. 37.1% of cases were on regular stimulant medication, but were off medication for 48 hours prior to participation. A study protocol in accord with the criteria of the Declaration of Helsinki was reviewed and approved by the local institutional review board and verbal and written consent was obtained. Groups were matched for age and gender (see table 1 for sample characteristics). Children's age ranged from 5 to 17 years; parental age ranged from 29 to 52 years. All children had IQ >70 (short version of the WISC ; information, picture arrangement, similarities and block-design: Sattler, 1992). There were more male children than females and more mothers than fathers.

Please insert table 1 about here

Measures

ADHD symptoms and oppositional scores: These were rated with the long version of the Conners' parent and teacher rating scales (CPRS-R:L; CTRS-R:L; Conners, 2002). The questionnaires assess symptoms on 14 scales including DSM-IV based ADHD scales (based on 9 inattention and 9 hyperactive/impulsive symptoms), and oppositional behaviour (Christiansen et al., 2008). T-scores were calculated for all scales (Conners, 2002).

Expressed Emotion was measured using the Five Minute Speech Sample (FMSS: Magana et al., 1986; for the German adaptation see Leeb et al., 1991). Trained interviewers (first author) asked the accompanying parent to talk for five minutes about the child. Ratings, based on the number of critical and/or positive comments, as well as tone, were available for the following five categories: initial statement, high/low EE, emotional over involvement (EOI), warmth, and hostility. The tapes were coded by two independent raters (interrater agreement Cohen's Kappa = .83, average agreement of 97.2%). Additionally, all children were asked how critical their mum/dad is of them (perceived criticism: Hooley and Teasdale; 1989), a measure that correlates highly with EE outcomes (Hooley and Teasdale, 1989; Hooley, 1990).

Social Stress Reactivity

Induction of social stress: We used a novel experimental attitude priming task (APT), to create a psychosocially stressful situation, which was predicted to affect cortisol responses.

Before the APT, all children rated perceived criticism (PC, baseline measure) in the absence of their parents. Then parents were asked to say either three positive or negative things about their child with the child listening (face to face). This procedure was based on the emotion provocation task by Hooley et al. (2005), in which subjects hear audiotapes of critical (negative task) and praising (positive task) remarks about them by their own mothers. To further enhance the emotional provocation, parents either praised all the hits the child made on a short computer task (positive condition) or criticized all errors (negative condition). After this task the child gave a final PC rating.

Cortisol stress response: Saliva samples of cortisol were used as a marker for the acute response to stress in both parents and children. Over the period of one hour, five samples were taken. The first one (T1) served as baseline measure. The second one (T2) was taken while the child worked on the computer (during stress task); the third one (T3) was taken immediately after the stress task; T4 and T5 were taken 30 and 60 minutes after the baseline measures, that is 15 respectively 30 minutes after the stress task. For the detection of unelicited cortisol response, saliva samples were subjected to standard techniques. Briefly, participants were asked to place a cotton wool swab into the mouth for two minutes. The swab was subsequently placed into a prepared tube, which was stored at room temperature until collection of all five samples. Tubes were then centrifuged for 10 min and stored at -20°C prior to analysis. Samples were inspected for blood contamination before further analysis. All samples yielded clear saliva of low viscosity. Saliva flow was determined by weighing the tubes before and after saliva sampling. Cortisol concentration in saliva was measured using a commercially available, coated-tube radioimmunoassay (validated for that matrix (Tunn et al., 1992)). Measurements were performed in duplicate. Intra- and inter-assay variability (CV %), as calculated by the Rodbard method (Rodbard, 1974), were 5.35 and 12.24 at a physiologic concentration range (0.28 – 0.52 µg/dL), 2.09 and 3.67 at a high concentration range (0.798 – 1.30 µg/dL), and 1.64 and 2.92 at very high concentrations (2.06 – 3.36 µg/dL). Acute and chronic health problems, regular medication, current stress, time of getting up and breakfast were controlled to avoid contamination of the saliva samples. All participants were asked not to eat or drink (except water) during the experiment.

Procedure

All children and their parents arrived at 8 a.m. to ensure, that no activities except breakfast and the trip to the clinic occurred that could influence early morning free cortisol levels

(Pruessner et al., 1997; Schmidt-Reinwald et al., 1999). After a relaxation exercise, the baseline cortisol sample was taken (T1) at 9 a.m. Participants were divided into two subgroups according to the experimental conditions described above and then performed a ten minute stop-signal task during and after which four further measures of salivary cortisol were taken over a one hour period (till 10 a.m.).

Statistical Analyses

Data reduction and analyses were carried out using the statistical package SPSS 15.0. Preliminary analysis examined the relationship between medication status, Conners ratings, and cortisol. Correlations between FMSS measures and PC were calculated to validate those two EE measures. In the main analysis FMSS ratings for ADHD children and controls, were compared using an ANOVA with oppositionality entered as covariate. The main analysis had three stages. First we predicted oppositional behaviour with FMSS measures. Second, case-control differences were examined using separate multivariate designs to compare FMSS and cortisol secretion across the day with oppositional behaviour as a covariate.

Third, within the two groups we examined the mediating effect of cortisol level on the relationship between stress and CP using linear regressions models followed by the Sobel test. According to this, four steps have to be taken: First, the predictor-criterion correlation must be significant and meaningful. Second, the predictor must show a significant association with the putative mediator. Third, the mediator must be associated with the criterion measure, and finally, the predictor-criterion correlation must be attenuated when the mediator variable is entered into the mix (Hinshaw, 2007; Baron and Kenny, 1986). Thus according to our hypothesis, a measure of EE must be significantly correlated with oppositional behaviour and also with cortisol response. The mediator cortisol response must be correlated with oppositional behaviour and finally, the link between EE and oppositional behaviour should be reduced if cortisol response is included in the regression.

Results

Preliminary analyses

There were no influences of medication status on any of the measures taken. Neither cortisol levels ($\mu\text{g/dL}$) at baseline ($r = -.011$, $p = .469$) or on the following four measures (T2 $r = .110$, $p = .226$; T3 $r = .045$, $p = .379$; T4 $r = -.005$, $p = .486$; T5 $r = -.099$, $p = .247$) nor Conners' parent ($r = .081$, $p =$

.283) or teacher ($r = .06$, $p = .340$) ratings of the DSM-IV ADHD-combined type correlated significantly with medication status. There were no differences in FMSS ratings for children with or without medication ($F(1,50) = .049$, $p = .826$). Assessment of PC ratings suggested that ADHD children perceived criticism expressed by their parents. Correlations between PC ratings at both times (baseline and final) and parental hostility ratings derived from the FMSS were significant (see table 2). Warmth and PC were negatively correlated for ADHD cases. For the controls PC and hostility did not correlate, but PC and warmth correlated negatively.

Please insert table 2 about here

Case-control differences in EE

Fifty nine tapes from parents of ADHD children, and 58 tapes from parents of control children could be scored. An ANOVA revealed significant differences in EE ratings with parents of ADHD children showing more EE than those of control parents (Mean of Squares = 17.527, $F(1,116) = 13.422$, $p = .000$, $\eta^2 = .105$). When entered as covariate, ODD ratings removed significant differences ($F(1,107) = 0.008$, $p = .929$). Of the parents with ADHD children, 28.6% were High EE critical 6.3% showed EOI, and 4.8% showed both High EE and EOI, whereas 54% showed Low EE (see above for EE submeasures). In comparison, parents of control children showed mostly Low EE (83.3%); 5% were highly critical and 8.3% showed EOI. Effects were due to higher criticism/hostility ($d = 1.066$) and reduced warmth ($d = -.835$) in parents of ADHD children, but not to EOI. A stepwise linear regression with all FMSS measures was used to predict oppositionality in cases and controls. A significant prediction could only be obtained for ADHD children with the EE submeasure of high warmth predicting low oppositionality ratings ($R = .271$, $F(1,56) = 4.45$, $p = .039$).

Are there case-control differences in cortisol response to social stress?

To answer this questions a series of comparisons was conducted. First baseline cortisol levels (T1) were compared that revealed no differences between cases and controls: ADHD: mean = .182, SD = .098; controls: mean = .210, SD = .117; $F(1,120) = 2.14$, $p = .146$. Thus no general differences between ADHD and control children in cortisol response influenced cortisol samples taken during and after the stress task. Then a multivariate analysis with repeated measures compared cortisol responses over time for both groups of children and the two conditions (negative vs. positive) with a significant three way interaction (time x

condition x group: $F(16,892) = 2.04$, $p = .009$, $\eta^2 = .035$). Adding oppositional ratings as a covariate removed the significant difference in cortisol response ($F(4,219) = .479$, $p = .751$, $\eta^2 = .009$). As can be seen in figure 1 a und b, control children showed the expected decrease over time without marked differences according to the two conditions (see figure 1b) whereas the effects were different for ADHD children. ADHD children in the negative condition did not show a decrease in cortisol levels, but ADHD children in the positive condition did.

Please insert figures 1a and b about here

Does a dysregulation in cortisol response (as shown in the experimental setting) mediate the link between a history of EE and oppositional behaviour?

Parent and teacher oppositional ratings from the Conner's questionnaires were collapsed into one measure to avoid bias in either direction. A stress-index that reflects decreases in cortisol levels from baseline (T1) to the final measure (T5) was used as the mediator variable. This was based on cortisol responses in the control group, since they showed the expected circadian decrease in cortisol response across the day with levels decreasing by 86.5% from T1 to T5 averaged over both conditions. Relative to this decreases in cortisol levels for ADHD children differed according to condition with children in the positive condition showing a decrease of 69%, and children in the negative condition one of only 12.7%. Figure 2 shows the mediator model to be tested.

Please insert figure 2 about here

We then conducted a multiple linear regression with all FMSS measures predicting oppositional behaviour. The sub-measure positive comments emerged as a significant predictor and the direct path between this EE measure and oppositional behaviour resulted in a significant medium correlation ($R .433$, $p = .000$). The link between EE (positive comments) and the mediator variable, cortisol stress index, is also significant ($R .319$, $p = .000$), as well as the link between the mediator and the dependent variable ($R .244$, $p = .008$). In a second step, regressions with the independent variable predicting the mediator, and with the independent and mediator variables predicting the dependent variable were calculated to obtain test values for the Sobel-test ($t_a = 3.614$, $t_b = -4.988$). The Sobel-test (2.926) did reach significance ($p .000$) and indicated that the mediator stress-response carries the influence of

the independent variable EE (positive comments) to the dependent variable oppositional behaviour.

Discussion

The current study tested the hypothesis that altered stress reactivity to psychosocial situations mediates the link between EE and oppositional behavior in children with ADHD. First we established that both elements of FMSS and cortisol response were altered in ADHD. Second, we confirmed that parental warmth in ADHD children's parents (but not controls) predicted oppositional behaviour scores. This confirms existing studies on EE and oppositional behaviour in ADHD children. Alongside with poor coping, and hostile EE, low warmth longitudinally predicted comorbid conduct disorder in a sample of ADHD children in a study by Taylor (1999). Further, in a recent study by Psychogiou et al. (submitted), ADHD children whose parents were highly critical and lacked warmth had significantly higher levels of ODD and CD. Recently, moderating effects of family environment, especially with respect to EE, have also been found in gene-environment interaction studies for ADHD, CD, and EE (Sonuga-Barke et al., 2008) suggesting that maternal expressions of warmth and hostility may act together with genetic factors in altering the severity of ADHD (Sonuga-Barke et al., 2008). Third, a psychosocially stressful experimental condition led to a change in cortisol response for children with ADHD but not controls. Only they showed a specific response pattern to an experimental manipulation of EE, with an increase in salivary cortisol in the negative feedback condition whereas ADHD in the positive condition and controls both showed the expected decrease of cortisol response. In two intriguing studies, effects of emotional states on saliva cortisol responses could be demonstrated for situations encountered in daily life (Adam, 2006a; Adam et al., 2006b). In both studies, emotions of loneliness, sadness, and anger, as assessed with diary reports, were associated with specific cortisol patterns. Depressive symptoms led to a decrease of basal cortisol levels and higher cortisol levels were observed for moments adolescents were alone rather than with others, and for trait anger. Responses to the negative condition by ADHD children suggest an emotional stress response maybe similar to feelings of anger/annoyance. ADHD children did perceive the criticism expressed by their parents, but this was independent of the experimental condition, since no significant correlations between the final perceived criticism rating and condition could be obtained (see table 2) for ADHD children. Thus, apparently, children with ADHD do not explicitly perceive an acute emotional stressor, but rather respond to it on a physiological

level, whereas control children do show an explicit reaction to the priming condition, but this is not reflected in a physiological response.

Fourth, in agreement with the findings from our first hypothesis (see above), we showed that positive EE were significantly linked to the psychosocial stress response which in turn attenuated the direct path between EE and oppositionality (mediation). Our results support the important role of positive/warm interactions between parent and child showing that this reduces the risk for oppositional behaviour. High psychosocial stress on the other hand, as shown experimentally, results in increases of cortisol response and felt tension. This in turn might lead to feelings of stress/anger that are expressed in oppositional behaviour as described in behavioural models on ADHD and comorbid CP (Petermann and Petermann, 2005). Since the emotion provocation task seems to be very useful in manipulating EE response, future studies should further explore the association of ADHD and CP with respect to HEE.

Limitations to the study

First, for ethical reasons, we were not able to obtain blood samples from the participating families. Due to this, we were unable to assess the critical ACTH component of the HPA-axis. We also did not measure other stress variables such as heart rate or skin conductance response that could have confirmed the cortisol stress responses.

Second, the range of children's ages was fairly large. It is well known that ADHD symptoms change over time, and for children reaching adolescence a reduction in impulsive/hyperactive behaviour is often found (Döpfner and Wolff Metternich, 2006).

Third, oppositional behaviour was solely assessed with the Conners Rating Scales. A more thorough assessment of this comorbid condition, especially with respect to the differentiation between ODD and CD might contribute to more specific results.

Fourth, the cross-sectional study design did not allow us to determine the direction of effects. Future studies should report path models that show the structural relations between the variables analysed.

Clinical Implications

As shown in this and several other studies, parental High EE is a highly salient psychosocial stressor and proves to be relevant for comorbid CP in ADHD patients. Approaches focusing

on the reduction of parental hostility and the enhancement of warmth should be a target for therapeutic interventions to reduce or even prevent comorbid disorders such as CP. Even though most behaviour therapy programs include sessions on positive parent-child interactions their premises need to be further explored and might lead to an improvement of behavioral therapy elements.

Abbreviations: ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; CD, Conduct Disorder; CFI, Camberwell Family Interview; CP/TRS, Conners parent/teacher rating scale; DSM-IV, CP, Conduct Problems; Diagnostic and statistical Manual of the American Psychiatric Association, 4th version; EE, Expressed Emotion; FMSS, Five Minute Speech Sample; HPA, hypothalamo-pituitary-adrenal axis; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th version; ODD, Oppositional Defiant Disorder; PC, Perceived Criticism

Acknowledgements

We thank Kristina van Leewen, who was in charge of the experiments, and we are grateful to all the families that have generously provided clinical information for this research.

Role of Funding Source

This work was partly funded by NIMH Grand RO 1MH062873 to S.V. Faraone and by Sarstedt, who supplied the Salivettes for the study. The NIMH and Sarstedt had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

References

- Adam EK** (2006a). Transactions among Adolescent Trait and State Emotion and Diurnal and Momentary Cortisol Activity in Naturalistic Settings. *Psychoneuroendocrinology*, **31**, 664-679.
- Adam EK, Hawkley L.C, Kudielka BM, Cacioppo JT** (2006b). Day-to-Day Dynamics of Experience-Cortisol Associations in a Population based Sample of Older Adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 17058-17063.
- American Psychiatric Association** (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, text-revision. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Baker BL, Heller TL, Henker B** (2000). Expressed Emotion, Parenting Stress, and Adjustment in Mothers of Young Children with Behaviour Problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, **41**, 907-915.
- Baron R M, Kenny D A** (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, **51**, 1173-1182.
- Chen W, Taylor EA** (2006). Parental Account of Children's Symptoms (PACS), ADHD Phenotypes and its Application to Molecular Genetic Studies. In Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Hyperkinetic Syndrome: Current Ideas and Ways forward (Ed. R.D. Oades), pp. 3-20. Nova Science Publishing Inc, Hauppauge: NY.
- Christiansen H, Chen W, Oades RD, Asherson P, Taylor EA, Lasky-Su J, Zhou K, Banaschewski T, Buschgens C, Franke B, Gabriels I, Manor I, Marco R, Müller U, Mulligan A, Psychogiou L, Rommelse N, Uebel H, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Thompson M, Faraone SV**, (2008). Co-transmission of Conduct Problems with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: familial evidence for a distinct disorder. *Journal of Neural Transmission*, **115**, 163-175.
- Conners CK** (2002). *Manual for Conners' rating scales*. Multi-Health Systems Inc: N. Tonoawanda, NY.
- Daley D, Sonuga-Barke E, Thompson M** (2003). Assessing Expressed Emotion in Mothers of Preschool AD/HD children: Psychometric Properties of a Modified Speech Sample. *British Journal of Clinical Psychology*, **42**, 53-67.
- Döpfner M, Wolff Metternich T** (2006). Hyperkinetische Störungen und oppositionelle Verhaltensstörungen. In *Lehrbuch der Psychotherapie für die Ausbildung zum Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten und für die ärztliche Weiterbildung. Band 4, Verhaltenstherapie mit Kindern, Jugendlichen und ihren Familien*. (Ed. F. Mattejat), pp. 493-506 CIP-Medien: München.
- Hibbs ED, Zahn TP, Hamburger SD, Kruesi M, Rapoport J** (1992). Parental Expressed Emotion and Psychophysiological Reactivity in Disturbed and Normal Children. *British Journal of Psychiatry*, **160**, 504-510.
- Hinshaw SP** (2007). Moderators and Mediators of Treatment Outcome for Youth With ADHD: Understanding for Whom and How Interventions Work. *Journal of Pediatric Psychology*, **32**, 664-675.
- Hooley JM, Campbell C** (2002). Control and Controllability: An Examination of Beliefs and Behavior in High and Low Expressed Emotion Relatives. *Psychological Medicine*, **32**, 1091-1099.

- Hooley JM** (1985). Expressed Emotion: A Review of the Critical Literature. *Clinical Psychology Review*, **5**, 119-139.
- Hooley JM** (1986). Expressed Emotion and Depression: Interactions between Patients and high- versus low-EE Spouses. *Journal of Abnormal Psychology*, **95**, 237-246.
- Hooley JM, Orley J, Teasdale JD** (1986). Levels of Expressed Emotion and Relapse in Depressed Patients. *British Journal of Psychiatry*, **148**, 642-647.
- Hooley JM, Teasdale JD** (1989). Predictors of relapse in unipolar depressives: Expressed emotion, marital distress, and perceived criticism. *Journal of Abnormal Psychology*, **98**, 229-235.
- Hooley JM** (1990). Expressed Emotion and Depression. In *Depression and Families: Impact and Treatments* (Ed. G.I. Keitner), pp. 57-83. . American Psychiatry Press: Washington, DC.
- Hooley JM, Gruber SA, Scott LA, Hiller JB, Yurgelun-Todd DA** (2005). Activation in Dorsolateral Prefrontal Cortex in Response to Maternal Criticism and Praise in Recovered Depressed and Healthy Control Participants. *Biological Psychiatry*, **57**, 809-812.
- WHO** (1999). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien* (Übersetzt und hrsg. H. Dilling, W. Mombour, M. H. Schmidt). 3. Aufl., unveränd. Huber: Bern u.a .
- Kaneko M, Hoshino Y, Hashimoto S, Okano T, Kumashiro H** (2000). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **23**, 59-65.
- King JA, Barkley RA, Barrett S** (1998). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and the Stress Response. *Biological Psychiatry*, **44**, 72-74.
- Kruesi MJ, Schmidt ME, Donnelly M, Hibbs ED, Hamburger SD** (1989). Urinary free cortisol output and disruptive behaviour in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **28**, 441-3.
- Lackschewitz H, Hüther G, Kröner-Herwig B** (2008). Physiological and Psychological Stress Responses in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psychoneuroendocrinology*, **33**, 612-624.
- Leeb B, Hahlweg K, Goldstein MJ, Feinstein E, Mueller, U, Dose M, Magana-Amato A** (1991). Cross-National Reliability, Concurrent Validity, and Stability of a Brief Method for Assessing Expressed Emotion. *Psychiatry Research*, **39**, 25-31.
- Magana AB, Goldstein MJ, Karno M, Miklowitz DJ, Jenkins J, Falloon IRH** (1986). A Brief Method for Assessing Expressed Emotion in Relatives of Psychiatric Patients. *Psychiatry Research*, **17**, 203-212.
- Marcelis M, Cavalier E, Gielen J, Delespaul P, Van Os J** (2004). Abnormal response to metabolic stress in schizophrenia: marker of vulnerability or acquired sensitization? *Psychological Medicine*, **34**, 1103-11.
- Miklowitz DJ, Goldstein, MJ** (1997). *Bipolar Disorder: A Family-Focused Approach*. Guilford Press: New York.
- Oosterlaan J, Geurts HM, Knol D, Sergeant JA** (2005). Low basal salivary cortisol is associated with teacher-reported symptoms of conduct disorder. *Psychiatry Research*, **134**, 1-10.
- Peris TS, Hinshaw SP** (2003). Family Dynamics and Preadolescent Girls with ADHD: the Relationship between Expressed Emotion, ADHD Symptomatology, and Comorbid

Disruptive Behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, **44**, 1177-90.

Petermann F, Petermann U (2005). *Training mit aggressiven Kindern*. Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C (1997). Free Cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, **61**, 2539-49.

Psychogiou L, Daley DM, Thompson MJ, Sonuga-Barke EJ (2007). Mothers' Expressed Emotion toward their School-Aged Sons. Associations with Child and Maternal Symptoms of Psychopathology. *European Child and Adolescent Psychiatry*, **16**, 458-64.

Psychogiou L, Thompson M, Christiansen H, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Asherson P, Faraone S, Taylor E, Sonuga-Barke E. Parental expressed emotion and comorbid disorders in children with ADHD: Effects by parent gender and cultural setting. Submitted.

Randazzo WT, Dockray S, Susman EJ, (2008). The Stress Response in Adolescents with Inattentive Type ADHD Symptoms. *Child Psychiatry and Human Development*, **39**, 27-38.

Rodbard D (1974). Statistical Quality Control and Routine Data Processing for Radioimmunoassays and Immunoradiometric Assays. *Clinical Chemistry*, **20**, 1255-1270.

Sattler JM (1992). *Assessment of children: behavioral and clinical applications*. J.M. Sattler Publ. Inc: San Diego.

Schimmelmann BG, Meng H, Koch E, Karle M, Preuss U, Schulte-Markwort M (2003). Expressed Emotion im Verlauf kinder- und jugendpsychiatrischer Störungen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, **71**, 517-526.

Schmidt-Reinwald A, Preussner JC, Hellhammer DH, Federenko I, Rohleder N, Schürmeyer TH, Kirschbaum C (1999). The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sciences*, **64**, 1653-1660.

Schulz KP, Halperin JM, Newcorn JH, Sharma V, Gabriel S (1997). Plasma Cortisol and Aggression in Boys with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **36**, 605-9.

Snoek H, Van Goozen SH, Matthys W, Buitelaar JK, van Engeland H (2004). Stress responsivity in children with externalizing behaviour disorders. *Development and Psychopathology*, **16**, 389-406.

Sonuga-Barke E, Lasky-Su J, Neale BM, Oades RD, Chen W, Franke B, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Anney R, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Thompson M, Asherson P, Faraone SV (2008). Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? An exploration using a genome wide association scan. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*. 2008 **147B**, 1359-1368.

Sturgeon D, Kuipers L, Berkowitz R, Turpin G, Leff J (1981). Psychophysiological Responses of Schizophrenic Patients to High and Low Expressed Emotion Relatives. *British Journal of Psychiatry*, **138**, 40-45.

Tarrier N, Vaughn C, Lader MH, Leff JP (1979). Bodily Reactions to People and Events in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, **36**, 31-315.

- Taylor E, Chadwick O, Heptinstall E, Danckaerts M** (1996). Hyperactivity and Conduct Problems as Risk Factors for Adolescence Development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **35**, 1312-1226.
- Taylor E** (1999). Developmental Neuropsychopathology of Attention Deficit and Impulsiveness. *Development and Psychopathology*, **11**, 607-28.
- Taylor EA, Sonuga-Barke EJS** (2008). Disorders of attention and activity. In *Rutter's Child und Adolescent Psychiatry (5th Edition)*. (ed. M. Rutter, D. Bishop, D. Pine, S. Scott, J.S. Stevenson, E.A. Taylor, and A. Thapar), pp. 521-542. Wiley-Blackwell: U.K.
- Tunn S, Möllmann H, Barth J, Derendorf H, Krieg M** (1992). Simultaneous Measurement of Cortisol in Serum and Saliva after Different Forms of Cortisol Administration. *Clinical Chemistry*, **38**, 1491-1494.
- Valone K, Goldstein MJ, Norton JP** (1984). Parental Expressed Emotion and Psychophysiological Reactivity in an Adolescent sample at risk for Schizophrenia Spectrum Disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, **93**, 448-457.
- Vitaliano P, Russo J, Bailey SL, Young HM, McCann B** (1993). Psychosocial Factors Associated with Cardiovascular Reactivity in Older Adults. *Psychosomatic Medicine*, **55**, 164-177.
- Yang SJ, Shin DW, No KS, Stein MA** (2007). Cortisol is inversely correlated with aggression for those boys with attention deficit hyperactivity disorder who retain their reactivity to stress. *Psychiatry Research*, **153**, 55-60.

Table 1:

Characteristics of the sample (standard deviations and percentages in parentheses)

	N	Age	Males	IQ
Cases with ADHD	62	10.6 (2.8)	50 (80.6%)	102.8 (14.4)
Control children	61	10.5 (2.7)	49 (80.3%)	110.6 (12.6)
Parents of cases with ADHD	62	39.2 (4.6)	3 (4.8%)	not assessed
Parents of control children	61	41.2 (5.1)	5 (8.2%)	not assessed

Table 2:

Correlations between PC-ratings (baseline/follow-up), FMSS ratings, and experimental condition (p-values in parentheses).

		Perceived Criticism baseline measure	Perceived Criticism final measure
Children with ADHD	Condition (positive/negative)	-.196 (.063)	-.111 (.195)
	FMSS hostility rating	.248* (.030)	.237* (.037)
	FMSS warmth rating	-.067 (.308)	-.104 (.218)
	Perceived Criticism baseline	1	.840**(.000)
Control Children	Condition (positive/negative)	.209 (.056)	.232* (.037)
	FMSS hostility rating	.191 (.074)	.190 (.075)
	FMSS warmth rating	-.312**(.008)	-.298* (.011)
	Perceived Criticism baseline	1	.934**(.000)

Pearson Correlations

* one-tailed test, significance 0.05

** one-tailed test, significance 0.01

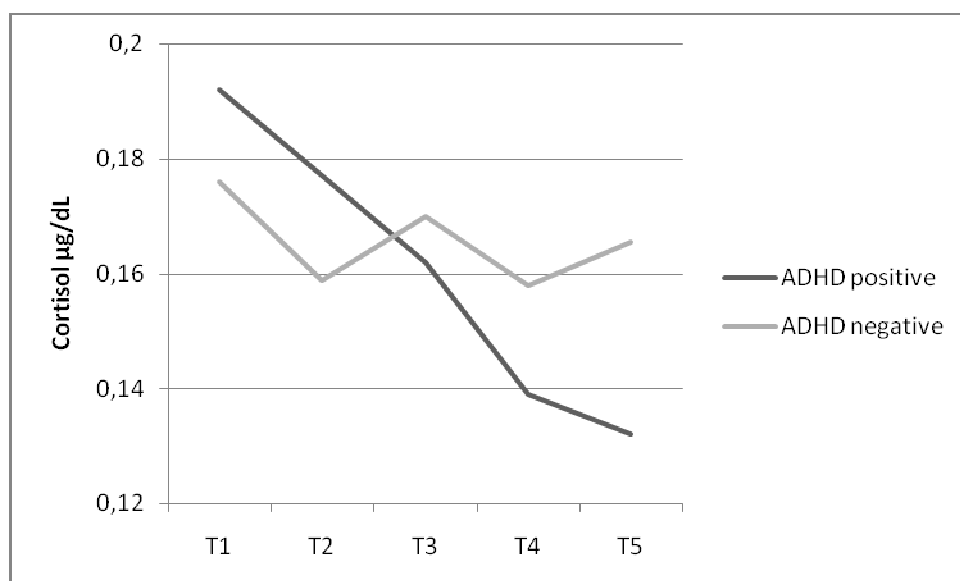


Figure 1a: Distribution of Cortisol means for children with ADHD

Positive: positive priming + parental reinforcement for hits during computer-task

Negative: negative priming + parental criticism for errors during computer-task

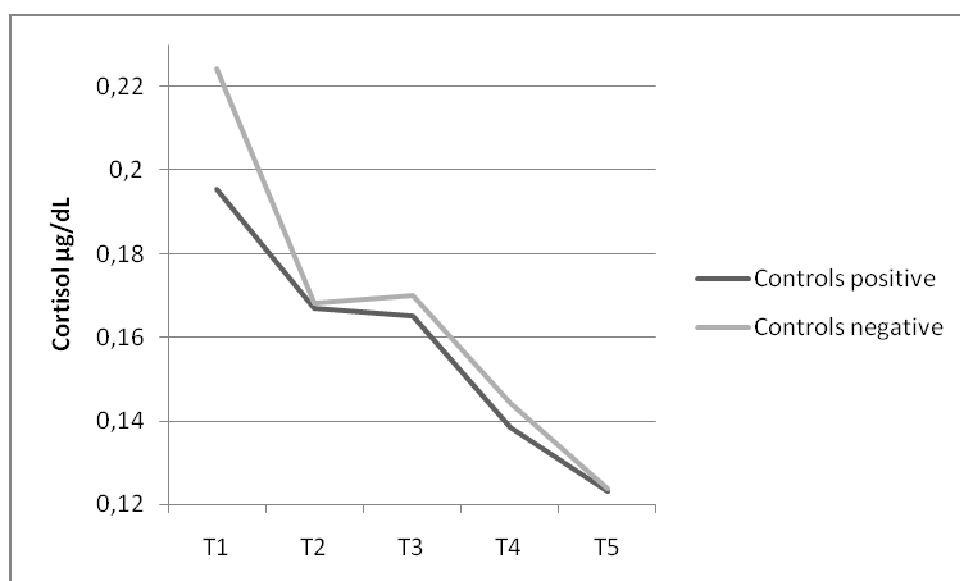


Figure 1b: Distribution of Cortisol means for control children

MANOVA: main effect cortisol: $F(4,220) = 27.14$, $p = .000$, $\eta^2 = .33$

Interaction cortisol x condition x group: $F(16,892) = 2.04$, $p = .009$, $\eta^2 = .035$

Cohens d comparing T5 for ADHD pos./neg. = .40

Cohens d comparing T5 for Controls pos./neg. = .008

Cohens d comparing T5 for ADHD pos. with Controls pos. = .15

Cohens d comparing T5 for ADHD neg. with Controls neg. = .50

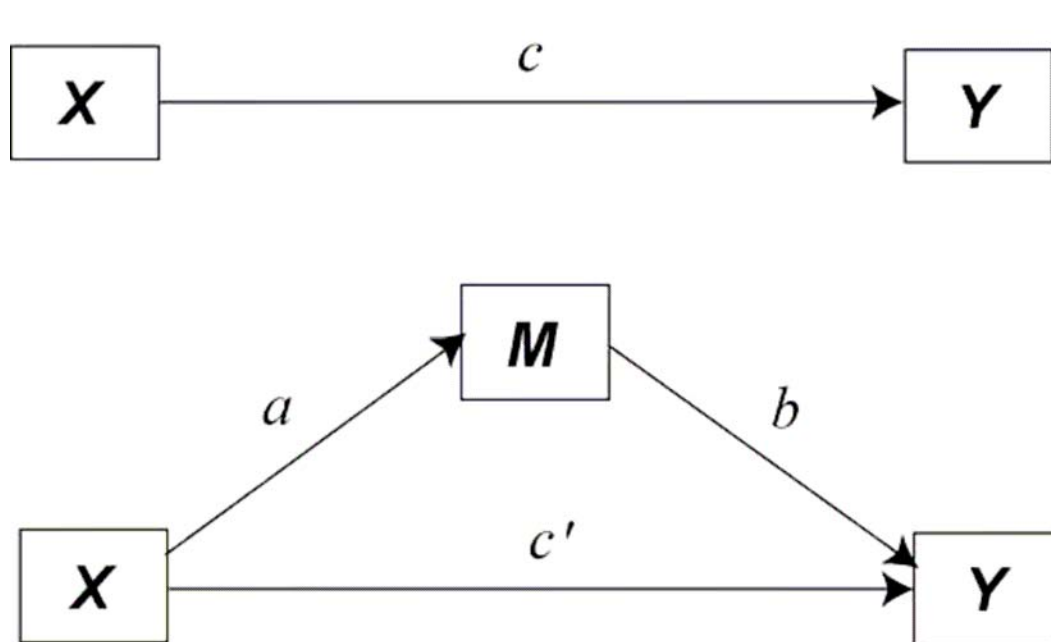


Figure 2: Mediator-Model, where X is the independent variable expressed emotion, Y is the dependent variable oppositional behaviour, and M is the mediator variable cortisol stress index.

8. Lebenslauf

Berufliche Tätigkeiten

Seit 04/2008	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg, AG Klinische Psychologie
Seit 10/2007	Lehrbeauftragte mit Prüfungsberechtigung im Fach Klinische Psychologie an der Universität Duisburg-Essen
01/2005 – 03/2008	Klinische Psychologin in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Rheinischen Kliniken Essen, Universität Duisburg-Essen
03/2003 – 09/2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Chief Investigator im International Multi-Center ADHD Gene Project (IMAGE). Rheinische Kliniken Essen, Universität Duisburg-Essen

Weiterbildung und Zusatzqualifikation

Seit 10/2008	Ausbildung am Instituts für Psychotherapieausbildung Marburg (IPAM) zur Psychologischen Psychotherapeutin
11/2007	Approbation zur Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeutin
03/2004	Auswertung zur Interrater-Reliabilität des Parental Account of Childrens Symptoms (PACS) der IMAGE-Zentren und Training zur ADHS-Diagnostik an der Universität von Valencia, Spanien
02/2002 und 05/2003	Training zur Diagnostik von ADHS am Institute of Psychiatry, London unter Leitung von Prof. Dr. Eric Taylor
03/2001 – 12/2002	Therapieausbildung (Basiscurriculum) in Transaktionsanalyse

Hochschulausbildung

08/2003	Beginn der Dissertation bei Prof. Dr. B. Röhrle; Thema: Komorbide Störungen bei ADHS unter Berücksichtigung des Einflusses von Expressed Emotion
09/2002	Diplom im Fach <i>Psychologie</i> mit einer Arbeit zur Suchtprävention
1994 – 2002	Studium an der Philipps-Universität Marburg Doppelstudium: Psychologie und Neuere deutsche Literatur und Medien

Publikationen

Arbeiten in Fachzeitschriften (peer-reviewed)

Christiansen, H. und Oades, R.D. (2009). Negative priming within a Stroop task in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), their siblings and independent controls. *Journal of Attention Disorders*, 2009 Mar 11. [Epub ahead of print]

Marco, R., Miranda, A., Schlotz, W., Melia, A., Mulligan, A., Mueller, U., Andreou, P., Butler, L., **Christiansen, H.**, Gabriels, I., Medad, S., Uebel, H., Asherson, P., Banaschewski, T., Gill, M., Kuntsi, J., Manor, I., Mulas, F., Oades, R.D., Roeyers, H., Steinhausen, H.C., Faraone, S.V., Sonuga-Barke, E.J.S. (2009). Delay and reward choice in ADHD: An experimental test of the role of delay aversion. *Neuropsychology*, 23, 367-380.

Mulligan, A., Anney, R. J. L., O'Regan, M., Chen, W., Butler, L., Fitzgerald, M., Buitelaar, J. K., Steinhausen, H-C., Rothenberger, A., Minderaa, R. B., Nijmeijer, J., Hoekstra, P. J., Oades, R. D., Roeyers, H., Buschgens, C. J. M., **Christiansen, H.**, Franke, B., Gabriels, I., Hartman, C., Kuntsi, J., Marco, R., Meidad, S., Mueller, U., Psychogiou, L., Rommelse, N. N. J., Thompson, M., Uebel, H., Banaschewski, T., Ebstein, R. P., Eisenberg, J., Manor, I., Miranda, A., Mulas, F., Sergeant, J. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Asherson, P., Faraone, S. V. und Gill, M. (2009). Autistic symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a familial trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 197-209.

Oades, R. D., Lasky-Su, J., **Christiansen, H.**, Faraone, S.V., Sonuga-Barke, E.J., Banaschewski, T., Chen, W., Anney, R.J.L., Buitelaar, J.K., Ebstein, R.P., Franke, B., Gill, M., Miranda, A., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J.A., Steinhausen, H.C., Taylor, E.A., Thompson, M., Asherson, P. (2008). The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis. *Behavioral and Brain Functions*. 2008 Oct 20;4:48. [Epub ahead of print]

Anney, R., Lasky-Su, J., ÓDúshláine, C., Kenny, E., Neale, B., Mulligan, A., Franke, B., Zhou, K., Chen, W., **Christiansen, H.**, Arias-Vásquez, A., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Ebstein, R., Miranda, A., Fernando M., Oades, R. D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C., Asherson, P., Faraone, S., Gill, M. (2008). Conduct Disorder and ADHD: Evaluation of Conduct Problems as a Categorical and Quantitative Trait in the International Multicentre ADHD Genetics Study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1369-78.

Christiansen, H., Chen, W., Oades, R.D., Asherson, P., Taylor, E.A., Lasky-Su, J., Zhou, K., Banaschewski, T., Buschgens, C., Franke, B., Gabriels, I., Manor, I., Marco, R., Müller, U., Mulligan, A., Psychogiou, L., Rommelse, N., Uebel, H., Buitelaar, J., Ebstein, R., Eisenberg, J., Gill, M., Miranda, A., Mulas, F., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C., Thompson, M. und Faraone, S.V. (2008). Co-transmission of Conduct Problems with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: familial evidence for a distinct disorder. *Journal of Neural Transmission*, 115, 163-175.

Asherson, P., Zhou, K., Anney, R. J. L., Franke, B., Buitelaar, J., Ebstein, R., Gill, M., Sham, P., Altink, M., Arnold, R., Bistakou, P., Boer, F., Brookes, K-J., Buschgens, C., Butler, L., Campbell, D., Chen, W., **Christiansen, H.**, Feldman, L., Fleischman, K., Fliers, E., Howe-Forbes, R., Goldfarb, A., Heise, A., Gabriels, I., Johansson, L., Lubetzki, I., Marco, R., Medad, S., Minderaa, R.B., Mulas, F., Müller, U., Mulligan, A., Rabin, K., Rommelse, N., Sethna, V., Sorohan, J., Uebel, H., Psychogiou, L., Weeks, A., Barrett, R., Xu, X., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E. J. S., Eisenberg, J., Manor, I., Miranda, A., Oades, R. D.,

Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J.A., Steinhausen, H.-C., Taylor, E.A., Thompson, M., und Faraone, S.V. (2008). A high density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies replicated linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Molecular Psychiatry*, 13, 514-521.

Zhou, K., Asherson, P., Sham, P., Anney, R. J. L. Franke B., Buitelaar, J., Ebstein, R., Gill, M., Brookes, K.-J., Buschgens, C., Campbell, D., Chen, W., **Christiansen, H.**, Fliers, E., Gabriels, I., Johansson, L., Marco, R., Mulas, F., Müller, U., Mulligan, A., Neale, B. M., Rijdsdijk, F., Rommelse, N. N. J., Uebel, H., Psychogiou, L., Xu, X., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E.J.S., Eisenberg, J., Manor, I., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J.A., Steinhausen, H.-C., Taylor, E.A., Thompson, M., und Faraone, S.V. (2008). Linkage to Chromosome 1p36 for Attention Deficit Hyperactivity Disorder Traits in School and Home Settings. *Biological Psychiatry*, 64, 571-6.

Oades, R.D. und **Christiansen, H.** (2008). Cognitive switching processes in young people with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 21-32.

Chen, W., und IMAGE consortium [Zhou, K., Sham, P., Cambell, D., Boholst, M. J., Knight, J., Andreou, P., Arnold, R., Boer, F., Buschgens, C., Butler, L., **Christiansen, H.**, Feldman, L., Fleischman, K., Fliers, E., Howe-Forbes, R., Goldfarb, A., Heise, A., Isabel, G., Kuntsi, J., Lubetzki, I., Marco, R., Medad, S., Müller, U., Mulligan, A., Rabin, K., Rommelse, N., Sethna, V., Sorohan, J., Uebel, H., Craig, I., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E., Buitelaar, J., Eisenberg, J., Ebstein, R., Gill, M., McGuffin, P., Manor, I., Miranda, A., Mulas, F., Oades, R., Plomin, R., Roeyers, H., Rothenberger, A., Steinhausen, H.-C., Sergeant, J., Taylor, E., Thompson, M., Faraone, S., und Asherson, P.] (2008). DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetics part B*, 147B, 1450-60.

Edmund J.S. Sonuga-Barke, E.J.S., Brookes K.-J., Buitelaar, J. Anney, R., Bitsakou, P., Baeyens, D., Buschgens, C., Chen, W., **Christiansen, H.**, Eisenberg, J., Kuntsi, J., Manor, I., Meliá, A., Mulligan, A., Rommelse, N., Müller, U.C., Uebel, H., Banaschewski, T., Ebstein, R., Franke, B., Gill, M., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Thompson, M., Taylor, E., Asherson, P., Faraone, S.V. (2008). Intelligence in DSM-IV combined type attention-deficit/hyperactivity disorder is not predicted by either dopamine receptor/transporter genes or other previously identified risk alleles for attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147, 316-319.

Andreou, P., Neale, B.M., Chen, W., **Christiansen, H.**, Gabriels, I., Heise, A., Meidad, S., Müller, U.C., Uebel, H., Banaschewski, T., Manor, I., Oades R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sham, P., Steinhausen, H.-C., Asherson, P. und Kuntsi, J. (2007). Reaction time performance in ADHD: improvement under fast-incentive condition and familial effects. *Psychological Medicine*, 37, 1703-1716.

Schimmelmann, B.G., Friedel, S., **Christiansen, H.**, Dempfle, A., Hinney, A. und Hebebrand, J. (2006). Genetic findings in Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD). *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 34, 425-433.

Brookes, K., Xu, X., Chen, W., Zhou, K., Neale, B., Lowe, N., Anney, R., Franke, B., Gill, M., Ebstein, R., Buitelaar, J., Sham, P., Campbell, D., Knight, J., Andreou, P., Altink, M., Arnold, R., Boer, F., Buschgens, C., Butler, L., **Christiansen, H.**, Feldman, L., Fleischman, K., Fliers, E., Howe-Forbes, R., Goldfarb, A., Heise, A., Gabriels, I., Korn-Lubetzki, I., Johansson, L., Marco, R., Medad, S., Minderaa, R., Mulas, F., Müller, U., Mulligan, A., Rabin, K., Rommelse, N., Sethna, V., Sorohan, J., Uebel, H., Psychogiou, L., Weeks, A.,

Barrett, R., Craig, I., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E., Eisenberg, J., Kuntsi, J., Manor, I., McGuffin, P., Miranda, A., Oades, R.D., Plomin, R., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.-C., Taylor, E., Thompson, M., Faraone, S.V. und Asherson, P. (2006). The analysis of 51 genes in SDM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Molecular Psychiatry*, 11 (10), 934-53.

Oades, R. D. und **Christiansen, H.** (2005). ADHD theories still need to take more on board: Serotonin and pre-executive variability. Commentary* on "A dynamic developmental theory of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes" by T. Sagvolden, E. B. Johansen, H. Aase and V. A. Russell. *Behavioral and Brain Sciences*, 28, 397-454(438*).

Buchbeiträge

Röhrle, B. und **Christiansen, H.** (2009). Psychische Gesundheit – Essstörungen, internalisierende, externalisierende Verhaltens- und Lernstörungen. In: E.M. Bitzer, U. Walter, H. Lingner und F.-W. Schwartz (Hrsg.), *Kindergesundheit stärken*, S. 168-200, Berlin u.a.: Springer.

Röhrle, B. und **Christiansen, H.** (2009). Psychische Erkrankung eines Elternteils. In: A. Lohaus und H. Domsch (Hrsg.), *Psychologische Förder- und Interventionsprogramme für das Kindes- und Jugendalter*, S. 259-269. Heidelberg: Springer.

Christiansen, H., Frötscher, F., Plack, K. und Röhrle, B. (im Druck). Wirksame Komponenten in der Suchtprävention: ausgesuchte Studien und Ergebnistrends. In: R. Hanewinkel und B. Röhrle (Hrsg.), *Prävention und Gesundheitsförderung. Band IV: Prävention von Sucht und Substanzmissbrauch*, Tübingen: DGVT.

Eingereichte Publikationen

Buderath, P., Gärtner, K., Frings, M., **Christiansen, H.**, Schoch, B., Konczak, J., Gizewski, E.R., Hebebrand, J. und Timmann, D. (accepted). Postural and gait performance in children with attention-deficit-hyperactivity-disorder. *Gait and Posture*, 29, 249-54.

Uebel, H., Albrecht, B., Asherson, P., Börger, N.A., Butler, L., Chen, W., **Christiansen, H.**, Heise, A., Kuntsi, J., Schäfer, U., Andreou, P., Manor, I., Marco, R., Meidad, S., Miranda, A., Mulligan, A., Oades, R.D., van der Meere, J., Faraone, S.V., Rothenberger, A., Banaschewski, T. (accepted). Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD

Christiansen, H., Oades, R.D., Psychogiou, L., Hauffa, B.P. und Sonuga-Barke, E. (submitted). Does stress reactivity mediate the link between expressed emotion and oppositional behavior in Attention/Deficit/Hyperactivity Disorder?

Buschgens C.J.M., Sonuga-Barke, E., van Nieuwenhuijzen, M., van Aken, M.A.G., Altink, M.E., **Christiansen, H.**, Fliers, E.A., Lambregts-Rommelse, N.J., Psychogiou, L., Asherson, P., Oades, R.D., Sergeant, J.A., Faraone, S.V., Buitelaar, J.K. (submitted). Parental ADHD and Expressed Emotions: mediating effects of child ADHD and comorbid problems.

Psychogiou, L., Thompson, M., **Christiansen, H.**, Chen, W., Buitelaar, J., Banaschewski, T., Ebstein, R., Gill, M., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J.,

Steinhausen, H.C., Asherson, P., Faraone, S., Talyor, E., und Sonuga-Barke, E. (submitted). Parental expressed emotion and comorbid disorders in children with ADHD: Effects by parent gender and cultural setting.

Frings, M., Gaertner, K., Buderath, P., Gerwig, M., **Christiansen, H.**, Schoch, B., Gizewski E.R., Hebebrand, J., Timmann, D. (submitted). Timing of conditioned eyeblink responses is impaired in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Xu, X., Aysimi, E., Anney, R., Brookes, K.J., Franke, B., Zhou, K., Bitsakou, P., Baeyens, D., Buschgens, C., Chen, W., **Christiansen, H.**, Eisenberg, J., Manor, I., Meliá, A., Mulligan, A., Rommelse, N., Müller, U., Uebel, H., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Ebstein, R., Sonuga-Barke, E., Eisenberg, J., Gill, M., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Taylor, E., Faraone, S.V. und Asherson, P. (submitted). Association study of serotonin transporter gene polymorphisms in Attention-Deficit/Hyperactivity disorder.

Xu, X., Brookes, K.J., Anney, R., Franke, B., Zhou, K., Bitsakou, P., Baeyens, D., Buschgens, C., Chen, W., **Christiansen, H.**, Eisenberg, J., Manor, I., Meliá, A., Mulligan, A., Rommelse, N., Müller, U., Uebel, H., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Ebstein, R., Sonuga-Barke, E., Eisenberg, J., Gill, M., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Taylor, E., Faraone, S.V. und Asherson, P. (submitted). Short Report: Replication of association between a genetic variation of the noradrenergic transporter gene and ADHD

Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften

Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie

Übersetzungen

Christiansen, H., Schimmelmann, B.G., Oades, R.D. und Hebebrand, J. (2007). Conners' Adult ADHD Rating Scales Self-Rating (CAARS-S: L). Multi-Health Systems Inc.

Christiansen, H., Schimmelmann, B.G., Oades, R.D. und Hebebrand, J. (2007). Conners' Adult ADHD Rating Scales Observer-Rating (CAARS-O: L). Multi-Health Systems Inc.

Vorträge

01/2007 Vortrag auf dem ADHS-Symposium der Rheinischen Kliniken Essen „Wenn der Zappelphilipp groß wird“: Nicht-pharmakologische (psychotherapeutische) Behandlungsansätze bei ADHS im Erwachsenenalter und Elterntrainings bei Kindern mit ADHS.

10/2006 Vortrag auf dem 17. Treffen des European Network on Hyperkinetic Disorders (Eunethydis) in Brügge, Belgien: Expressed Emotion, stress coping, cortisol and the child: an experiment.

03/2003 Vortrag auf dem Tübinger Symposium zur Prävention 2003 an der Eberhard-Karls Universität Tübingen. Suchtprävention in der Schule. Entwicklung, Durchführung und Evaluation eines peer-leader gestützten Trainings gegen den Substanzmissbrauch.

Poster-Präsentationen

Christiansen, H., Mattejat, F., Behner, C., Röhrle, B. (2009). Interventionen zur Verbesserung von Erziehungsfertigkeiten und Lebenskompetenzen für Familien mit psychisch kranken Eltern. 6. Workshopkongress für Klinische Psychologie und Psychotherapie; 27. Symposium der Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Zürich, Switzerland, 21. bis 23. Mai 2009.

Wood, A.C., Rijdsdijk, F., Andreou, P., **Christiansen, H.**, Gabriels, I., Marco, R., Meidad, S., Mueller, U., Mulligan, A., Uebel, H., van der Meere, J.J., Banaschewski, T., Gill, M., Manor, I., Miranda, A., Mulas, F., Oades, R., Roeyers, H., Rothenberger, A., Steinhausen H.C., Faraone, S., Asherson, P., und Kuntsi, J. (2009). Familial factors underlying ADHD and cognitive task performance. 2nd International Congress on ADHD, Vienna, Austria May 21st-24th 2009.

Christiansen, H., Röhrle, B., Hauffa, B. und Oades, R.D. (2008). Social Problems, adrenal physiology and medication in ADHD: focus on dehydroepiandrosterone (DHEA). 19th Meeting of the European Network on Hyperkinetic Disorders (Eunethydis) in Mannheim, Germany.

Kuntsi, J., Wood, A.C., Rijdsdijk, F., Andreou, P., **Christiansen, H.**, Gabriels, I., Marco, R., Meidad, S., Mueller, U., Mulligan, A., Uebel, H., van der Meere, J.J., Banaschewski, T., Gill, M., Manor, I., Miranda, A., Mulas, F., Oades, R., Roeyers, H., Rothenberger, A., Steinhausen, H.C., Faraone, S., Asherson, P. (2008). The independent vs shared etiology of cognitive and energetic processes associated with ADHD: multivariate model fitting on a large sample of ADHD and control sibling pairs. 19th Meeting of the European Network on Hyperkinetic Disorders (Eunethydis) in Mannheim, Germany.

Christiansen, H., Kalla, K., Dembski, N., Schimmelmann, B. und Schölmerich, A. (2007). Differences between verbal and performance components in the Hamburg-Wechsler-Intelligence Scale for children – a typical pattern for children with attention-deficit/hyperactivity disorder? 1st International Congress on ADHD from childhood to adult disease, Würzburg, Germany.

Marco, R., Melia, A., Mulligan, A., Sonuga-Barke, E.J.S., Mueller, U., Kuntsi, J., Miranda, A., Uebel, H., a. the IMAGE neuropsychology group, Andreou, P., Medad, S., Gabriels, I., **Christiansen, H.**, Gill, M., Steinhausen, H.C., Banaschewski, T., Roeyers, H. und Oades, R.D. (2007). Delay aversion in ADHD: a large scale assessment of the impact of pre- and post-reward delay on choice behavior. 1st International Congress on ADHD from childhood to adult disease, Würzburg, Germany.

Christiansen, H., Röhrle, B., Hauffa, B. und Oades R.D. (2007). Expressed Emotion, stress coping, cortisol and the child: an experiment. 49. Tagung experimentell arbeitender Psychologen, Trier, Germany.

Gärtner, K., Buderath, P., Frings, M., **Christiansen, H.**, Schoch, B., Dimitrova, A., Gizewski, E.R., Hebebrand, J. und Timmann, D. (2006). Motor dysfunction in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuro-Visionen 4 – Perspektiven in Nordrhein-Westfalen. Symposium der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften 2006, Düsseldorf, Germany.

Christiansen, H., Röhrle, B., Hauffa, B. und Oades R.D. (2006). Expressed Emotion, stress coping, cortisol and the child: an experiment. Neuro-Visionen 4 – Perspektiven in Nordrhein-

Westfalen. Symposium der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften 2006, Düsseldorf, Germany.

Faraone, S., Chen, W., **Christiansen, H.**, Taylor, E., Oades, R. D., Uebel, H., und Banaschewski, T., + IMAGE Consortium und Asherson P. (2005). Co-transmission of Conduct Problems with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: familial evidence for a distinct disorder? 52nd Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Toronto, Canada.

Lehre

Philipps-Universität Marburg

SoSe 2009: Fallseminar Kinder- und Jugendliche

WS 2008/09: Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter

SoSe 2008: Einführung in die Klinisch-psychologische Diagnostik

Universität Duisburg-Essen

SoSe 2008: Einführung in die klinische Psychologie

WS 2007/2008: Einführung in die klinische Psychologie

Laufende und abgeschlossene Diplomarbeiten

Nathalie Treis: Response Inhibition bei ADHS (laufend; Philipps-Universität Marburg).

Andrea Rückels und Bastian Schrott: Intervention und Follow-up für Teilnehmer der Intervention „Kinder von Eltern mit ADHS“ (laufend; Philipps-Universität Marburg).

Martin Schmidt und Andrea Tölle-Nolting: Intervention und Follow-up für Teilnehmer der Intervention „Kinder depressiv erkrankter Eltern“ (laufend; Philipps-Universität Marburg).

Miriam van der Ven und Jana Anding: Prävention bei Kindern von Eltern mit ADHS. Entwicklung und Durchführung eines Interventionstrainings (laufend; Philipps-Universität Marburg).

Desiree Schweiger und Katharina Kraft: Prävention bei Kindern von Eltern mit depressiven Störungen. Replikation des Programms Children D-Prevent (laufend; Philipps-Universität Marburg).

Ann-Kathrin Bangert: Selbstkonzept und Soziale Unterstützung bei Kindern mit ADHS und deren Eltern (laufend; Philipps-Universität Marburg).

Anne Jäkel und Anne Weidlich: Zusammenhänge zwischen ADHS-Kernsymptomen bei Eltern mit ADHS und deren Kindern (laufend; Philipps-Universität Marburg).

Björn Brüggemann: Verhaltenstherapie mit aggressiven Kindern im Grundschulalter unter Einbeziehung der Eltern (abgeschlossen; Universität Duisburg-Essen).

Melanie Henneck und Alexander Panczuk: Validierung der Conners Adult ADHD Rating Scales für den deutschen Sprachraum (abgeschlossen; Heinrich-Heine Universität Düsseldorf).

Nikolai Dembski: HAWIK-Leistungsprofil bei ADHS: Differentieller Beitrag der Connors-Skalen (abgeschlossen 2007; Ruhr-Universität Bochum).

Kerstin Kalla: Differenzen zwischen Handlungs- und Verbalteil des HAWIK-III bei ADHS diagnostizierten Kindern (abgeschlossen 2007; Ruhr-Universität Bochum).

Anika König: Mediatorentraining zur Prävention der ADHS: Entwicklung, Durchführung und Evaluation eines multimodalen, universellen, kindergartenbasierten Präventionsprogramms gegen die ADHS mit den Komponenten Mediatorentraining der Erzieher, Einsatz verhaltenstherapeutischer Techniken und Selbstinstruktion (abgeschlossen 2007; Philipps-Universität Marburg).

Barbara Hamacek: Entwicklungsrisiko AD(H)S: Vermittlung des Grundwissens (abgeschlossen 2005; Ruhr-Universität Bochum).

Florian Frötscher: Suchtprävention in der Schule: Evaluation mittelfristiger Effekte eines Lebenskompetenzprogramms unter besonderer Berücksichtigung der Wirkungen auf die Mediatoren (abgeschlossen 2004; Philipps-Universität Marburg).

Aktuelle Forschungsprojekte

Durchführung einer Validierungsstudie zu den Connors' Adult ADHD-Rating Scales (CAARS-S: L, CAARS-O:L) (gemeinsam mit Prof. Dr. J. Hebebrand und den Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitäten Duisburg-Essen und Freiburg).

Durchführung einer Validierungsstudie zum Qb-Test, einem computerbasierten Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssymptomen (gemeinsam mit Prof. Dr. J. Hebebrand).

Systematic Review zur Prävention bei Kindern psychisch kranker Eltern sowie Entwicklung eines Präventionsprogramms.

German Adaptation and Standardization of the Connors 3rd Edition (CPRS-R: L/CTRS-R: L) in Kooperation mit der Kinderklinik der Universität Tübingen (Frau Dr. Lidzba).

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation *Komorbide Störungen bei der Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung unter Berücksichtigung des Einflusses von Expressed Emotion* selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, 20.05.2009

Hanna Christiansen