

**Aus dem Zentrum für Psychische Erkrankungen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau**

**Korrelation psychometrischer Daten und
Konzentration der Neurometaboliten bei gesunden Probanden
in Bezug auf ADHS und dessen Komorbiditäten –
Eine MR-Spektroskopiestudie**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

Vorgelegt 2016

von Stephan Backenecker

geboren in Mülheim an der Ruhr

Dekanin: Prof. Dr. Kerstin Krieglstein
1. Gutachter: PD Dr. med. Evgeniy Perlov
2. Gutachter: PD Dr. med. Andreas Joos

Meiner Frau und meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
---------------------------------	------------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IX
-----------------------------------	-----------

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	XII
-----------------------------------	------------

1 EINLEITUNG	1
---------------------------	----------

1.1 Ursprung der Arbeit	1
--------------------------------------	----------

1.2 ADHS im Erwachsenenalter	1
---	----------

1.2.1 Geschlechterunterschiede	2
--------------------------------------	---

1.2.2 Ätiologie	6
-----------------------	---

1.2.3 Neurobiologie	7
---------------------------	---

1.2.3.1 Genetische Faktoren	7
-----------------------------------	---

1.2.3.2 Neuroanatomie	8
-----------------------------	---

1.2.3.3 Neurophysiologie.....	13
-------------------------------	----

1.2.3.4 Metabolite	16
--------------------------	----

1.3 Klinik.....	19
------------------------	-----------

1.4 Diagnostik	20
-----------------------------	-----------

1.5 Komorbiditäten	21
---------------------------------	-----------

1.5.1 Substanzmissbrauch.....	22
-------------------------------	----

1.5.2 Affektive Störungen.....	23
--------------------------------	----

1.5.3 Angsterkrankungen	23
-------------------------------	----

1.5.4 Persönlichkeitsstörungen	23
--------------------------------------	----

1.5.5 Dissoziales Verhalten	24
-----------------------------------	----

1.6	Grundlagen der Bildgebung.....	25
1.6.1	Magnetresonanztomografie (MRT)	25
1.6.2	Magnetresonanzspektroskopie (MRS).....	26
1.6.3	Relevanz der MRS bei psychiatrischen Erkrankungen	28
1.7	Zielsetzung.....	29
2	PROBANDEN UND METHODEN.....	31
2.1	Studiendesign und Stichprobe	31
2.2	Psychometrie	35
2.2.1	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest nach Lehrl (1995)	35
2.2.2	Das Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.).....	35
2.2.3	Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTND).....	36
2.2.4	Beck-Depressionsinventar (BDI) II.....	36
2.2.5	Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)	37
2.2.6	Wender Utah Rating Scale (WURS-k).....	39
2.2.7	Conners' Adult ADHD Rating Scales-S:L (CAARS)	40
2.2.8	ADHS-Checkliste und ADHS-Diagnosecheckliste	41
2.2.9	MRS-Datensätze.....	42
2.2.10	Lokalisation des MRS-Voxels in der linken Cerebellum-Hemisphäre	43
2.2.11	Lokalisation des MRS-Voxels im anterioren cingulären Kortex.....	44
2.2.12	Quantifizierung der Metabolite	44
2.3	Statistik.....	45
3	ERGEBNISSE	47
3.1	Probandendaten	47
3.1.1	Alter und Geschlecht.....	47
3.1.2	Soziodemografische Daten.....	48
3.2	Psychometrische Daten.....	49
3.3	Metaboliten-Konzentrationen im ZNS	53

3.3.1	Anteriorer cingulärer Cortex (ACC).....	53
3.3.2	Cerebellum.....	56
3.4	Korrelationen der Metaboliten	58
3.4.1	Anteriorer cingulärer Cortex (ACC).....	58
3.4.1.1	Soziodemografische Daten	58
3.4.1.2	Psychometrische Daten	61
3.4.2	Cerebellum.....	63
3.4.2.1	Soziodemografische Daten	63
3.4.2.2	Psychometrische Daten	64
3.4.3	Geschlechtsspezifische Korrelationen.....	67
4	DISKUSSION	69
4.1	Methodik.....	70
4.1.1	Probanden.....	70
4.1.2	Magnetresonanztomographie (MRS).....	72
4.2	Ergebnisse	72
4.2.1	Psychometrische Daten	72
4.2.2	Metabolitenkonzentrationen im anterioren cingulären Cortex (ACC)	74
4.2.3	Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum (links).....	82
4.2.4	Faktor Zigarettenrauchen.....	90
4.3	Schlussfolgerungen und Ausblick	92
5	ZUSAMMENFASSUNG	94
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	95
7	ANHANG.....	117

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Geschlechtsunterschiede bei gesunden MRS-Probanden	5
Tab. 2: Übersicht funktioneller und volumetrischer MRI-Studien	9
Tab. 3: Leitlinie für ADHS im Erwachsenenalter	21
Tab. 4: Parameter für Voxelmessungen im ACC und Cerebellum	43
Tab. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung (Gesamtkollektiv)	47
Tab. 6: Alter- und Geschlechtsverteilung ACC vs. Cerebellum	48
Tab. 7: Höchster Schulabschluss der Studienteilnehmer	49
Tab. 8: Psychometrische Daten (Probanden mit ACC-Messungen)	50
Tab. 9: Psychometrische Daten (Probanden mit Cerebellum-Messungen)	51
Tab. 10: Psychometrische ADHS-Variablen (Gesamtgruppe)	52
Tab. 11: Psychometrische ADHS-Variablen (Männer).	53
Tab. 12: Psychometrische ADHS-Variablen (Frauen).	53
Tab. 13: Mittlere Metaboliten-Konzentrationen im anterioren cingulären Cortex (ACC)...54	
Tab. 14: Einfluss der Kovariaten auf die Metabolitenkonzentration (multivariate Ebene)..54	
Tab. 15: Univariate Effekte der Kovariate Alter auf die einzelnen Metaboliten	55
Tab. 16: Mittlere Metaboliten-Konzentrationen im Cerebellum.	56
Tab. 17: Einfluss der Kovariaten auf die Metabolitenkonzentration (multivariate Ebene)..56	
Tab. 18: Univariate Effekte des Geschlechts auf die einzelnen Metaboliten.....	57
Tab. 19: Korrelationen zwischen Metaboliten (im anterioren cingulären Cortex) und sozio-demografischen Patientendaten	58
Tab. 20: Korrelationen zwischen Metaboliten (im anterioren cingulären Cortex) und psychometrischen Patientendaten.	62
Tab. 21: Korrelationen zwischen Metaboliten (im Cerebellum) und sozio-demografischen Patientendaten.....	64
Tab. 22: Korrelationen zwischen Metaboliten (im Cerebellum) und psychometrischen Patientendaten.....	65

Tab. 23: Korrelation zwischen WURS-k und den Metaboliten im anterioren cingulären Cortex (ACC). Vergleich Männer vs. Frauen.....	67
Tab. 24: Korrelation zwischen WURS-k und den Metaboliten im Cerebellum. Vergleich Männer vs. Frauen.....	68

Abkürzungsverzeichnis

AC	Anteriore Commissur
ACC	Anteriorer Cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	Beck-Depressionsinventar
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BPD	Borderline Persönlichkeitsstörung
CAARS	Conners Adult ADHD Rating Scale
Cho	Cholin
Cr	Creatin
CSF	Liquor Cerebrospinalis (cerebrospinal fluid)
CSI	Chemical Shift Imaging
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DAT	Dopamin-Transporter
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
DRD4	Dopaminrezeptor D4
DRD5	Dopaminrezeptor D5
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektroenzephalographie
FEW	Familywise Error
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie (functional magnetic resonance imaging)
FTND	Fagerström-Test for Nicotine Dependence
FTQ	Fagerström Tolerance Questionnaire
FOV	Field of View
GABA	γ -Aminobuttersäure (Gamma-Aminobutyric Acid)
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
Glx	Glutamat $\pm$ Glutamin
GM	Graue Substanz
HF-Puls	Hochfrequenzpuls

HT1B	Serotoninrezeptor 1B (5-Hydroxytryptaminrezeptor 1B)
5-HTT	Serotonintransporter (5-Hydroxytryptamintransporter)
ICD	International Classification of Diseases
ICV	Intrakranielles Volumen
IPL	Inferiorer Parietallappen
IP3	Inositol-1,4,5-Triphosphat
IU	Institutional Units
IQ	Intelligenz Quotient
LCModel	Linear Combination of Model Spectra
L-Dopa	Levodopa
MI	Myo-Inositol
M.I.N.I.	Mini Internationales Neuropsychiatrisches Interview
MPRAGE	Magnetization-Prepared-Rapid-Acquisition-Gradient-Echo
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NAA	N-Acetylaspartat
NAAG	N-Acetylaspartylglutamat
PFC	Präfrontaler Kortex
PC	Posteriore Commissur
PCC	Posteriorer Cingulärer Kortex
PCr	Phosphocreatin (Kreatinphosphat)
PET	Positronenemissionstomographie
ppm	Parts Per Million
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
ROI	Region of Interest
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SNAP-25	Synaptosomal-Assoziiertes Protein
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM-8	Statistical Parametric Mapping (Version 8)
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Method
SVS	Single Voxel Spektroskopie
T	Tesla
TBV	Total Brain Volume

TE	Echozeit (echo time)
TR	Repetitionszeit (repetition time)
WM	Weiße Substanz
WURS	Wender-Utah-Rating-Scale
VBM	Voxel basierte Morphometrie
VMPFC	Ventromedialer Präfrontaler Kortex

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Afferente (schwarze Pfeile) und efferente (graue Pfeile) Verbindungen des Cerebellums	12
Abb. 2: Modell der dopaminergen-glutamatergen Interaktion in frontobasalen Schleifensystemen (Carlsson, Hansson, et al., 1999; van Elst et al., 2005).	14
Abb. 3: ATP-abhängiger neuronaler Glutamat/Glutamin-Zyklus.....	17
Abb. 4: Heinrich Hoffmanns Zappelphillip (Hoffmann, 1983).....	20
Abb. 5: MRS – Single Voxel Spektroskopie des ACC	28
Abb. 6: Erläuterung der ACC-Stichprobe	32
Abb. 7: Erläuterung der Cerebellum-Stichprobe.....	33
Abb. 8: Voxel-Lokalisation in der linken Cerebellum-Hemisphäre	43
Abb. 9: Voxel-Lokalisation im prägenualen ACC.....	44
Abb. 10: Altersgruppenverteilung der Studiengruppe.....	47
Abb. 11: Creatin im ACC in Abhängigkeit vom Alter der Probanden	59
Abb. 12: Cholin im ACC in Abhängigkeit vom Alter der Probanden.....	59
Abb. 13: Cholin im ACC in Abhängigkeit vom Bildungsgrad der Probanden	60
Abb. 14: Mittleres Alter in Abhängigkeit vom Bildungsgrad der Probanden	61
Abb. 15: Korrelation zwischen Myo-Inositol-Konzentration im ACC und ADHS Checklist Summenscore ($\rho = 0,23$; $p = 0,045$)	63
Abb. 16: Korrelation zwischen Myo-Inositol-Konzentration im Cerebellum und ADHS Checklist Summenscore ($\rho = 0,27$; $p = 0,021$)	66
Abb. 17: Korrelation zwischen N-Acetylaspartat-Konzentration im Cerebellum und ADHD-Index ($\rho = 0,25$; $p = 0,029$).....	66
Abb. 18: Korrelation zwischen Glx-Konzentration im ACC und WURS-k bei Frauen ($\rho = -0,34$; $p = 0,027$)	68

1 Einleitung

1.1 Ursprung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen einer Multicenter-Studie (ADHS-BMBF, 01GV0606), die psychotherapeutische sowie medikamentöse Behandlung und die Neuroanatomie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter untersuchte mit dem Titel: "Vergleich einer strukturierten störungsspezifischen Gruppenpsychotherapie plus Placebo oder Methylphenidat versus einer psychiatrischen Beratung plus Placebo oder Methylphenidat bei ADHS im Erwachsenenalter – eine erste randomisierte Multicenter-Studie".

An dieser Studie war die Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik unter der Leitung von Hr. Prof. Mathias Berger im Wesentlichen beteiligt.

Es wurden bildgebende Untersuchungen wie Volumetrie-, Konnektivitäts- und neurochemische (Magnetresonanz-Spektroskopie = MRS)-Messungen, unter der Berücksichtigung der psychometrischen Daten bei ADHS-Patienten und gesunden Kontrollen, durchgeführt.

Die aktuelle Studienlage bietet nur wenige orientierende Vergleichsparameter gesunder Kontrollen in adulten ADHS-Studien, obwohl diese häufig für Vergleichsstudien benötigt werden. Aus diesem Gedanken entwickelte sich die vorliegende Arbeit mit der Frage nach neuen Erkenntnissen bezüglich der neurometabolischen Zusammenhänge unter der Berücksichtigung der psychometrischen Daten bei gesunden Kontrollen. Hierbei hat die Hypothese eines möglichen Geschlechterunterschiedes eine zentrale Rolle gespielt.

1.2 ADHS im Erwachsenenalter

ADHS wurde lange Zeit als Kinderkrankheit angesehen. Es wurde angenommen, dass sich die Symptome wie Aufmerksamkeitsstörung und/oder motorische Überaktivität und impulsives Verhalten mit zunehmendem Alter auswachsen würden. Erstmals erwähnt wurden die typischen Symptome bei Kindern im Jahr 1902 (Still, 1902).

In den 70er- und 80er-Jahren zeigten Verlaufsstudien eine Persistenz von ADHS-Symptomen im Erwachsenenalter (Borland & Heckman, 1976; Weiss, Hechtman, Milroy, & Perlman, 1985). 1998 wurde das Krankheitsbild in einer Übersichtsarbeit erstmalig der breiten Fachwelt präsentiert (Krause, Krause, & Trott, 1998). Im Jahre 2003 wurde mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) eine Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter ausgearbeitet (Ebert, Krause, & Roth-Sackenheim, 2003).

Sucht man in der Literatur nach der Prävalenz im Erwachsenenalter, so findet man eine große Schwankungsbreite von 0,3 bis 7,5 Prozent (Barbaresi et al., 2004; Barkley, 1997; Das, Cherbuin, Butterworth, Anstey, & Easteal, 2012; S V Faraone et al., 2004; Kessler et al., 2006; Shaffer, 1994). Interessant ist ferner die große Schwankungsbreite der Persistenz im Erwachsenenalter. Biederman und Faraone (2005) berichten über 5 bis 66 Prozent. Weitere Studien belegen dies ebenfalls (Mannuzza, Klein, Bessler, Malloy, & LaPadula, 1993, 1998; Rasmussen & Gillberg, 2000; Yan, 1996). Die Schwankungsbreiten ergeben sich unter anderem aus den Problemen im Bereich der Diagnostik.

Es existieren verschiedene Kriterien schon aus diesem Grund ergeben sich verschiedene "ADHS-Populationen" (Kap. 1.4).

Dazu kommt noch die Wandlung der Symptome im Erwachsenenalter, die eine persistierende ADHS verkennen lassen; so geht beispielsweise die Hyperaktivität mit zunehmenden Alter verloren (Biederman, Mick, & Faraone, 2000). Eindeutig zeigte sich eine Abnahme der Nachweisbarkeit einer ADHS mit zunehmendem Alter (S. V. Faraone et al., 2006).

1.2.1 Geschlechterunterschiede

Man beobachtet eine Androtropie (3:1 bis 4:1) (Paul H. Wender, 1995). Es muss jedoch erwähnt werden, dass Frauen häufig den vorwiegend unaufmerksamen Subtyp zeigen und daher seltener auffallen bzw. diagnostiziert werden (Biederman, Faraone, Monuteaux, Bober, & Cadogen (2004). Somit relativiert sich die vorwiegende Belastung des männlichen Geschlechts (Biederman et al., 2002; P. H. Wender, Wolf, & Wasserstein, 2001).

In einer psychometrischen Studie von Retz-Junginger, Rosler, Jacob, Alm und Retz (2010) fanden sich bei gesunden ADHS-Kontrollen geschlechtsspezifische Persönlichkeitszüge (Überreaktion, Impulsivität), die sich bei den Patienten nicht replizieren ließen. Es fanden sich keine psychopathologische geschlechtsspezifische Unterschiede in der ADHS-Gruppe. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass durch ADHS geschlechtsspezifische Unterschiede ausgeglichen werden. Es stellt sich die Frage, ob bei gesunden Probanden geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich Psychometrie und neurochemischen Metaboliten bestehen. Dies ist von entscheidender Bedeutung für die Interpretation von zukünftigen Kontroll-Probanden-Studien. Betrachtet man MRS-Studien, findet man häufig Kontrollgruppen, die nach Geschlecht „gematcht“-angeglichen werden. Die Auswirkungen des Geschlechts auf neurochemische Metabolite bei Gesunden und Kranken sind bisher nur ungenügend untersucht worden und die Ergebnisse sind kontrovers (Safriel, Pol-Rodriguez, Novotny, Rothman, & Fulbright, 2005). Soweit hier im Hinblick auf das ADHS vereinzelt Daten vorliegen, sind diese im Kapitel 'Diskussion' ausführlich dargestellt. Im Hinblick auf anderweitige psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen oder bipolare Störungen konnten im Zuge der ausführlichen Recherchen in Pubmed [Suchalgorithmus: (depression* OR bipolar*) AND (metabolite* OR cholin* OR creatin* OR glutamate* OR glutamin* OR N-Acetylaspartat* OR Myo-Inositol*) AND (brain* OR central nervous system) AND (gender* OR sex*)] keine Studien gefunden werden, in denen bezüglich von ZNS-Metaboliten geschlechtsspezifische Differenzen untersucht wurden. Lediglich in Bezug auf die Schizophrenie liegen zwei Studien vor. In der Studie von Riehemann et al. aus dem Jahr 1999 konnten hierbei allerdings keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (Riehemann et al., 1999). In einer späteren Untersuchung wurde jedoch festgestellt, dass im Anterioren Cingulären Cortex (ACC) der männlichen Patienten die Konzentration von Glutamin (Glu) signifikant höher war als bei den weiblichen. In den Basalganglien hingegen waren die Konzentrationen von Cr (Creatin) und NAA (N-Acetylaspartat) bei den männlichen Patienten vermindert (Tayoshi et al., 2009).

Die Tatsache, dass gemessene Metabolitenkonzentrationen in Patienten oftmals lediglich minimal verändert sind, macht das Vorhandensein der aussagekräftigen Vergleichsparameter essenziell (Maudsley, Govind, & Arheart, 2012). Doelken et al. sowie Safriel et al. fanden keine signifikanten neurochemischen Geschlechtsunterschiede in den von ihnen untersuchten Gehirnarealen (Doelken et al., 2009; Safriel

et al., 2005). Für Cholin in der grauen Substanz des Parietallappens ($M > F$; $p = 0,001$) stellten Chang, Jiang und Ernst (2009) eine signifikante geschlechtsspezifische Verteilung dar, für NAA im Frontallappen (graue Substanz) zeigte sich ein Trend ($M > F$, $p = 0,1$) nach einer Re-Analyse mit einer größeren Population. In den Basalganglien fand sich eine signifikante NAA-Verteilung ($M > F$; $p = 0,01$). Für Glutamat fand die Arbeitsgruppe eine altersbezogene Geschlechtsspezifität in den Basalganglien ($M > F$; $p < 0.0001$) sowie in der weißen Substanz des Frontallappens ($M > F$; $p = 0.02$). Maudsley et al. (2012) fanden hingegen im Frontal- und im Temporallappen eine signifikant verschiedene Verteilung für NAA, Cho und für Cre ($F > M$; $p < 0,05$), allerdings in der weißen Substanz. In der grauen Substanz des Parietal- und Temporallappens hatten Frauen signifikant höhere Werte für NAA und Cho in Bezug auf Kreatin. Bezüglich des Cerebellums beobachteten Maudsley et al. (2012) eine signifikant stärkere spektrale Linienbreite ($M > F$; $p < 0,0001$) von 1 Hz (Hertz). Ebenso konnten Einflüsse der Metabolitenverteilung durch Alter und Gewicht beobachtet werden. Bezüglich Cho und NAA (bezogen auf Creatin) konnten Ostojic et al. (2011) im rechten Frontalcortex (inkl. ACC) eine höhere Konzentration bei Männern im Vergleich zu Frauen detektieren ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,05$). Ähnliche Ergebnisse im ACC fanden sich in der Arbeit von Hädel, Wirth, Rapp, Gallinat und Schubert (2013) ($M > F$; $p < 0.00001$). Die Verteilung von Glu und Gln wurde nur in zwei Studien untersucht, die kontroverse Ergebnisse erbrachten. Doelken et al. (2009) fanden in keinem der untersuchten Gehirnareale einen Hinweis auf eine geschlechtsspezifische Verteilung. Hädel et al. (2013) detektierten ein stärkeres Glutamatvorkommen im linken Hippocampus bei gesunden Frauen ($p = 0,0001$). Insgesamt kann gesagt werden, dass bisher nur wenige Studien durchgeführt wurden, die geschlechtsspezifische Unterschiede bei gesunden Probanden spektroskopisch untersuchten (Tab. 1).

Tab. 1: Geschlechtsunterschiede bei gesunden MRS-Probanden

Autor Metabolite	Region	Bildge- bung	Population	Resultat
Safriel et al. 2005 NAA/Cr Cho/Cr	Graue Substanz: Frontal-, Tem- poral-, Parietal-, Okzipitallappen Basalganglien, Thalamus Weiße Substanz (WS) Frontal-, Parietal- appen Pons, Cerebellum	MRS- PRESS Technik	Erwachsene 32 Männer 40 Frauen Mittleres Alter: 27 ± 6 Jahre	Keine signifikanten Ge- schlechtsunterschiede
Chang et al. 2009 NAA, Cr, Cho, Glu	Graue Substanz: Frontal-, Parietal- appen, Ba- salganglien, Weiße Substanz: Frontallappen	MRS- PRESS Technik	Erwachsene 39 Männer 23 Frauen Alter nicht ange- geben	Parietallappen (GS): Cho- lin M > F (p = 0,04) Frontallappen (GS): NAA (Tendenz) M > F (p = 0,10) Cr F > M (p = 0,08) Basalganglien: NAA M > F (p = 0,01) Altersbezogene Ge- schlechtsunterschiede Frontallappen (WS): Glu M > F (p = 0,02) Basalganglien: Glu M > F (p < 0,0001)
Doelken et al. 2009 NAA, Cr, Cho, MI, Glx	Graue Substanz: Frontal-, Parietal- appen Weiße Substanz: Frontal-, Parietal- appen Hippocampus, Basalganglien, in- sulärer Cortex, Cingulum, Precu- neus	MRS- PRESS Technik	Erwachsene 13 Männer 16 Frauen Mittleres Alter: 29 Jahre	Keine signifikanten Ge- schlechtsunterschiede
Ostojic et al. 2011 Cho/Cr NAA/Cr NAA/Cho	Graue Substanz: Frontal-, Para- central-, Parietal- appen Weiße Substanz:	MRS- PRESS Technik	Erwachsene 24 Männer 26 Frauen Mittleres Alter: 48 Jahre	Rechter frontaler parafal- ciner Cortex (ACC inkl.) Cho/Cr: M > F (p = 0,001) NAA/Cr: M > F (p = 0,050)

	Frontal-, Para-central-, Parietallappen			
Maudsley et al. 2012 NAA, Cr, Cho NAA/Cr Cho/Cr	Graue Substanz: Frontal-, Temporal-, Parietal-, Okzipitallappen Weiße Substanz: Frontal-, Temporal-, Parietal-, Okzipitallappen Cerebellum	MRS-PRESS Technik	Erwachsene 63 Männer 77 Frauen Mittleres Alter: 36 Jahre	Okzipitallappen (WS): NAA, Cr M > F (p < 0,05) Frontal-, Temporallappen (WS): NAA, Cr, Cho F > M (p < 0,05) Parietallappen (GS): NAA/Cr F > M (p < 0,05) Temporallappen (GS): Cho/Cr F > M (p < 0,05) Cerebellum (increased spectral linewidth): M > F (p < 0,001)
Hädel et al. 2013 NAA, Cholin, Cr, Glu, Gln	ACC und linker Hippocampus	MRS-PRESS Technik	Erwachsene 59 Männer 59 Frauen Mittleres Alter: 32,2 ± 8,8 Jahre	ACC: Cholin M > F (p < 0,00001) Linker Hippocampus: Glutamat F > M (p = 0,0001)

1.2.2 Ätiologie

Was die Genese des ADHS anbelangt, so werden verschiedene Konzepte diskutiert. Eine multifaktorielle Genese wird angenommen. Sowohl neurobiologische als auch konstitutionelle Merkmale spielen eine wichtige Rolle. Es sei vermerkt, dass neurobiologische Funktionsstörungen nicht zwangsläufig als grundlegende Ursache angesehen werden dürfen, sondern als Folge oder Begleiterscheinung in Betracht gezogen werden müssen (S. V. Faraone & Doyle, 2001). Molekulargenetische Analysen deuten auf eine Beteiligung funktioneller Polymorphismen des Dopamin- und des Noradrenalin-Metabolismus hin (S. V. Faraone & Mick, 2010; S. V. Faraone et al., 2005). Ebenso haben psychosoziale Faktoren einen Einfluss auf Ausprägung und Verlauf der Erkrankung (Döpfner, 2002). Des Weiteren werden Nahrungsmittelzusätze, fetales Alkoholsyndrom, Geburtskomplikationen und Nikotinabusus in

der Schwangerschaft verdächtigt, in der Pathogenese der ADHS eine Rolle zu spielen (Mick, Biederman, Prince, Fischer, & Faraone, 2002; Wolf, Tost, Ruf, Schmidt, & Ende, 2005).

1.2.3 Neurobiologie

1.2.3.1 Genetische Faktoren

Beobachtungen zufolge, dass Eltern und Verwandte von Kindern mit ADHS anamnestisch über ähnliche Symptome berichten, lässt die Hypothese einer genetischen Disposition entstehen (Biederman, Faraone, Keenan, Knee, & Tsuang, 1990). Bereits in den 70er-Jahren bestätigten Adoptionsstudien, dass biologische Eltern häufiger ADHS-Symptome aufweisen als Adoptiveltern. Somit scheint eine hereditäre Komponente vorzuliegen (Morrison & Stewart, 1973; Safer, 1973). Zwillingsstudien beschreiben Konkordanzraten von 66 Prozent für monozygote und 28 Prozent für heterozygote Zwillinge (Gjone, Stevenson, & Sundet, 1996; Levy, Hay, McStephen, Wood, & Waldman, 1997). Die Heritabilität wird auf 50 bis 98 Prozent geschätzt (Hawi et al., 2001). Vor circa 20 Jahren nahm man eine autosomal dominante Vererbung von ADHS an (S. V. Faraone et al., 1993), heute geht man von komplexen Gen-Umwelt-Interaktionen aus. Es wird angenommen, dass multiple genetische Faktoren die individuelle Vulnerabilität für Umweltereignisse beeinflussen (Caspi et al., 2003).

Der Vergleich von Kandidaten-Genstudien weist auf sieben Suszeptibilitätsgene mit statistisch signifikanter Evidenz für Assoziationen mit ADHS hin: Dopamin-D4-Rezeptor (DRD4) (S. V. Faraone, Doyle, Mick, & Biederman, 2001), Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH) (Smith et al., 2003), Dopamin-D5-Rezeptor (DRD5) (Lowe et al., 2004), Dopamin-Transporter (DAT) (Maher, Marazita, Ferrell, & Vanyukov, 2002), Serotonin-1B-Rezeptor (5-HT1B) (Quist et al., 2003; Smoller et al., 2006), Serotonin-Transporter (5-HTT) (Manor et al., 2001) und synaptosomalassoziiertes Protein 25 Gen (SNAP-25) (Mill et al., 2005). In einer Meta-Analyse werden die Ergebnisse multipler Genanalysen, welche verschiedene Verdachtsloci auf den Chromosomen 4q13.2, 16p13 und 17p11 identifizieren, als nicht konklusiv beurteilt (S. V. Faraone et al., 2005). Bisher ist davon auszugehen, dass einzelne Gene nicht

mit großen Auswirkungen auf die Ätiologie der ADHS einhergehen (Biederman & Faraone, 2005).

1.2.3.2 Neuroanatomie

Bereits die neuroanatomischen Studien von Alexander et al. (Alexander, DeLong, & Strick, 1986) konnten zeigen, dass der Präfrontale Kortex (PFC) und die Basalganglien in Form von sogenannten Schleifensystemen miteinander verbunden sind. Anhand dieses Konzeptes kann zum Beispiel erklärt werden, dass eine Läsion in unterschiedlichen Strukturen zu denselben Ausfallsymptomen führen kann und verschiedene Läsionen entlang eins und derselben Schleifensysteme zu den gleichen Symptomen führen.

Wenn man das Aufmerksamkeitssystem betrachtet, wird es in der Literatur in ein vorderes und hinteres System unterteilt (Posner, 1994). Das vordere System besteht aus dem Cingulum und dem PFC. Dieser Bereich ist zuständig für Arbeitsgedächtnis, ungerichtete Aufmerksamkeit, Reizhemmungsmechanismen und ausführende Funktionen wie Organisation, Prioritätensetzung und Selbstkontrolle.

Der Parietallappen, die Colliculi Superiores und das Pulvinar sind die Gebiete des hinteren Systems. Funktionell wird ihm das Erkennen neuer Stimuli zugeschrieben.

Die modernen Bildgebungsverfahren, wie zum Beispiel die functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Diffusion Tensor Imaging (DTI), Voxel Based Morphometry (VBM), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und Positron Emission Tomography (PET), ermöglichen es, diese Gehirnareale zu untersuchen. Anhand mehrerer Bildgebungsstudien konnte zahlreichen Bezirken eine pathologische Auffälligkeit zugeschrieben und mit ADHS und dessen Komorbiditäten in Zusammenhang gebracht werden. Im Folgenden sind stellvertretend einige volumetrische und funktionelle MRI-Studien tabellarisch aufgeführt, um relevante Gehirnareale darzustellen (Tabelle 2).

Tab. 2: Übersicht funktioneller und volumetrischer MRI-Studien

Auffälligkeiten bei Patienten vs. Gesunden	Bildgebung	Population	Studie
Kleineres Volumen: gesamtes Gehirn rechter Globus pallidus rechtes ACC (anteriorer cingulärer Cortex) Cerebellum	VBM	Kinder (Patienten n = 57, Kontrollen n = 55)	Castellanos et al. (1996)
Kleineres Volumen: gesamtes Gehirn Cerebellum striatale subkortikale Strukturen	VBM	Erwachsene und Kinder (Patienten n = 152, Kontrollen n = 139)	Castellanos et al. (2002)
Verminderte Aktivierung dorsales ACC	fMRI	Review: Bush, Valera, & Seidman (2005)	
		Erwachsene (Patienten n = 8, Kontrollen n = 8)	Bush et al. (1999)
		Erwachsene (Patienten n = 7, Kontrollen n = 9)	(Rubia et al., 1999)
		Erwachsene (Patienten n = 10, Kontrollen n = 12)	(Tamm, Menon, Ringel, & Reiss, 2004)
Verminderte Aktivierung linkes Caudatum		Erwachsene (Patienten n = 7, Kontrollen n = 9)	(Rubia et al., 1999)
		Kinder (Patienten n = 7, Kontrollen n = 7)	(Durston, 2003)
Vermehrte Aktivierung VLPFC (ventrolateraler präfrontaler Cortex)		Erwachsene (Patienten n = 8, Kontrollen n = 8)	Bush et al. (1999)
Vermehrte Aktivierung Perigenuales ACC		Erwachsene (Patienten n = 10, Kontrollen n = 9) (Patienten n = 10, Kontrollen n = 12)	(Schulz et al., 2004; Tamm et al., 2004)
Verminderte Aktivierung: Rechtes ACC (alerting) Fronto-striatal (executive) Vermehrte Aktivierung: Fronto-striatal-insulär (reorienting)	fMRI	Kinder (Patienten n = 16, Kontrollen n = 16)	Konrad, Neufang, Hanisch, Fink, & Herpertz-Dahlmann (2006)

Auffälligkeiten bei Patienten vs. Gesunden	Bildgebung	Population	Studie
Kleineres Volumen Caudatum links Größeres Volumen DLPC (dorsolateraler präfrontaler Cortex) IPL (inferiorer Parietallappen)	VBM	Erwachsene (Patienten n = 74, Kontrollen n = 54)	Seidman et al. (2011)
Kleineres Volumen: gesamtes Gehirn rechter Globus pallidus rechtes Putamen Caudatum bilateral rechtes ACC	VBM	Kinder (Patienten n = 175, Kontrollen n = 173) (Patienten n = 218, Kontrollen n = 227) Erwachsene (Patienten n = 145, Kontrollen n = 115)	Frodl & Skokauskas (2012) (Metaanalyse)
Folgende Regionen bei Männern größer: ICV 12 % TBV 10,8 % Cerebrum 9,8 % Graue Substanz 9,4 % Weiße Substanz 12,9 % CSF 11,5 % Cerebellum 8,6 %		Erwachsene n = 14.957 (weibl. 48 %) n = 2.532 (weibl. 50 %) n = 1.851 (weibl. 54 %) n = 7.934 (weibl. 52 %) n = 7.515 (weibl. 52 %) n = 4.484 (weibl. 50 %) n = 1.842 (weibl. 51 %)	Ruigrok et al. (2014) (Metaanalyse)

VBM = Voxel Based Morphometry; fMRI = functional Magnetic Resonance Imaging; ICV = intracranielles Volumen; TBV = Total Brain Volume; CSF = Cerebrospinal Fluid.

Eine neuere Meta-Analyse von Frodl und Skokauskas (2012) befasste sich mit der Auswertung von 19 Studien, stammend aus einem Zeitraum von 1994 bis 2011. Insgesamt wurden 538 Patienten (Erwachsene und Kinder) und deren Kontrollen (n = 515) auf morphologische Abweichungen untersucht. Die gefundenen Auffälligkeiten sind in Tab. 2 dargestellt. Aufgeführte Basalganglienveränderungen konnten hauptsächlich bei Kindern gezeigt werden. Zudem fanden sich Hinweise auf Veränderungen im ACC bei Kindern ohne medikamentöse Therapie, wobei interessanterweise bei den Kindern, die unter pharmakologischer Behandlung standen, Hinweise auf eine Verbesserung dieser strukturellen Defizite existierten. Dies könnte auf eine protektive Eigenschaft der Psychostimulantien hindeuten (Frodl & Skokauskas,

2012), kann aber auch auf einen schnelleren Reifungsprozess unter medikamentöser Therapie hinweisen. Auch bei den Erwachsenen mit persistierenden ADHS-Symptomen konnten signifikante Veränderungen des rechten ACC beschrieben werden. In der Arbeit von Seidman et al. (2011), die sich ebenfalls in der Meta-Analyse von Frodl und Skokauskas (2012) wiederfindet, befasste man sich mit VBM-Daten von 74 erwachsenen ADHS-Patienten und deren Kontrollen ($n = 54$). Es wurden sechs ROIs analysiert (DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, ACC = anteriorer cingulärer Cortex, Caudatum, Putamen, IPL = inferiorer Parietallappen und Cerebellum). In allen sechs Regionen fanden sich morphologische Unterschiede, die sich nach einer familywise error-Korrektur (FWE; $p < 0.05$), abgesehen vom Caudatum, nicht signifikant unterschieden haben. Das Caudatum der linken Hemisphäre war im Vergleich zu den Kontrollen signifikant verkleinert ($p < 0,013$).

Des Weiteren finden sich in der Literatur zunehmend Hinweise auf eine besondere Rolle des Cerebellums. Es wird vermutet, dass das Cerebellum bei vielen psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolare Störungen, unipolare Depression, Angststörungen und ADHS Veränderungen aufweist (Bugalho, Correa, & Viana-Baptista, 2006; Schmahmann, Weilburg, & Sherman, 2007).

Betrachtet man die klinischen Symptome bei cerebellären Läsionen, so entdeckt man einige Parallelen zum Symptomenkomplex des ADHS. Untersuchungen an Patienten mit cerebellären Läsionen unterschiedlicher Genese, wie zum Beispiel, kongenitale Läsionen, Schlaganfall, Tumor, Entzündung und neurodegenerative Erkrankungen wiesen neuropsychiatrische Symptome wie Ablenkbarkeit, Aufmerksamkeitsstörung, Impulsivität, Ängstlichkeit, Aggressivität auf (Golla, Thier, & Haarmeier, 2005; Schmahmann et al., 2007). Diese Erkenntnisse untermauerten Schmahmanns et al. "Dysmetria of thought theory" (1998). Sie besagt, dass das Cerebellum einen modulierenden Einfluss, sowohl auf motorischer als auch auf kognitiver und emotionaler Ebene haben kann. Die Regulation findet auf einer unterbewussten Ebene statt (Schmahmann, 2004, 2010). Golla et al. (2005) konnten anhand einer Läsionsstudie ähnliche Beobachtungen machen. Mehrere Studien belegen eine modulierende Funktion des Cerebellums auf andere Gehirnbereiche (Andreasen & Pierson, 2008; Ribas, 2007; Schmahmann et al., 2007). Auch die von Ito (2008) formulierte Theorie beinhaltet eine Einflussnahme auf die Regulation von Bewegung, Verhalten, Affekt und Kognition. Massao Ito postulierte die Funktion des Cerebellums als eine Art internen Modulator. Entsprechend seiner Konzeption

gleicht das Cerebellum die motorischen und nicht motorischen Verhaltensweisen mit den abgespeicherten Verhaltensmustern situativ ab. Dies führt dazu, dass über das Verhalten in den meisten Situationen unbewusst entschieden wird. Dies beschleunigt die Verhaltensreaktionen und macht deren Abläufe reibungsloser („smoother“). Wolf et al. (2005) zeigten in einer fMRI Studie cerebelläre Veränderungen bei ADHS-Patienten während der Durchführung kognitiver Aufgaben. Des weiteren zeigten Valera, Faraone, Murray und Seidman (2007) eine verminderte Aktivität in der linken Cerebellum-Hemisphäre bei erwachsenen ADHS-Patienten während der Durchführung von Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis betrafen. Die anatomische Grundlage für diese Annahme bietet die Existenz von kortiko-ponto-cerebellären und cerebelläro-thalamo-corticalen Schleifensystemen. Diese Systeme verknüpfen das Kleinhirn nicht nur mit dem Motorkortex, sondern auch mit dem Assoziationskortex und den paralimbischen Regionen (Botez, Gravel, Attig, & Vezina, 1985; Kelly & Strick, 2003; Middleton & Strick, 1994; Schmahmann, 1991, 1996; Schmahmann & Pandya, 1989, 1997; Voogd & Glickstein, 1998). Die folgende Abbildung soll die Konnektivität des Cerebellums mit anderen Gehirnarealen veranschaulichen (Abb. 1).

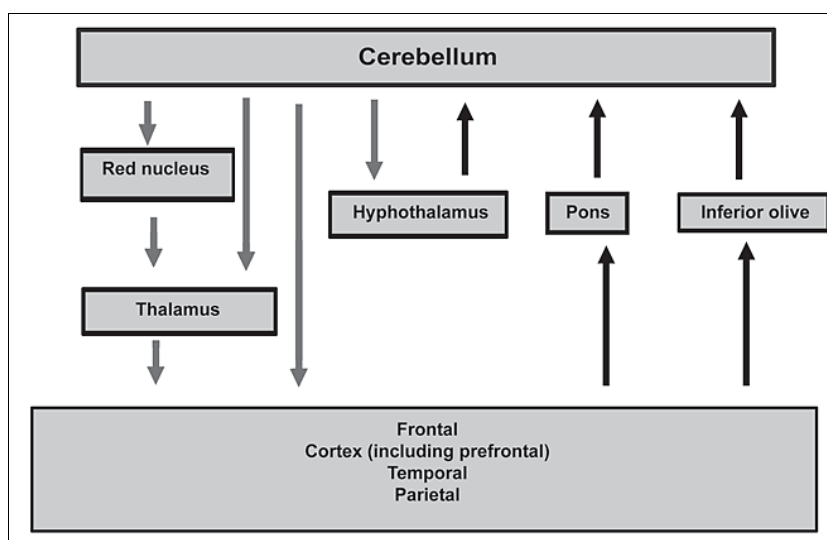


Abb. 1: Afferente (schwarze Pfeile) und efferente (graue Pfeile) Verbindungen des Cerebellums

Quelle: Baldacara, Borgio, Lacerda und Jackowski (2008)

1.2.3.3 Neurophysiologie

Neurochemische Hypothesen gehen von einer Störung in der Metabolisierung der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin aus (S. V. Faraone & Biederman, 1998; Trott, 1993). Diese Deutung wurde lange Zeit durch die erstmals von Bradley (1937) beobachtete Wirksamkeit der Psychostimulanzien auf Symptome des ADHS begründet. Heute geht man aufgrund der breiten Zahl wirksamer Pharmaka sowie der Interaktion verschiedener Gene von einer komplexen Störung im Katecholaminhaushalt aus. Dopamin wird eine zentrale Rolle bei Antrieb und Motivation, Noradrenalin bei Aufmerksamkeitsleistungen und Serotonin bei der Impulssteuerung zugesprochen (J. Krause & Krause, 2005). Neue Techniken ermöglichen die Untersuchung und den Nachweis von Funktionsänderungen des Zentralen Nervensystems (ZNS). Nuklearmedizinische Untersuchungen zeigten bei Personen mit ADHS, im Vergleich zu Gesunden, eine verminderte Dopa-Decarboxylase-Aktivität im präfrontalen Kortex. Dies interpretierten Ernst, Zametkin, Matochik, Jons und Cohen (1998) als sekundären Effekt eines primären subkortikalen dopaminergen Defizits. Ebenso können Dopamintransporter (DAT) im Gehirn von erwachsenen Patienten mit ADHS spezifisch dargestellt werden. Eine Erhöhung der DAT im Striatum findet sich sowohl beim hyperaktiv-impulsiven und gemischten Typen als auch beim unaufmerksamen Typen (J. Krause & Krause, 2005). Spencer et al. konnten in einer single photon emission computed tomography (SPECT)-Studie eine erhöhte DAT-Aktivität bei ADHS-Patienten versus Kontrollprobanden ebenfalls bestätigen (Spencer et al., 2007). Eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Studie zeigte eine verminderte D2/D3-Rezeptoraktivität im Caudatum und möglicherweise auch im Hippocampus und Amygdala (Volkow et al., 2007). SPECT ermöglichte erstmals, bei Patienten mit ADHS die Korrektur des gestörten Stoffwechsels durch die dopaminerge und adrenerge Substanz Methylphenidat nachzuweisen. Unter Gabe von dreimal 5 mg täglich fand sich nach vier Wochen bei allen Patienten eine deutliche Reduktion der DAT-Konzentrationen (Dresel et al., 2000; K. H. Krause, Dresel, Krause, Kung, & Tatsch, 2000).

In den letzten Jahren hat die MRS zunehmende Bedeutung in der Forschung psychiatrischer Erkrankungen erlangt (siehe hierzu Kap. 1.6.3). Abgesehen von der tragenden Rolle des dopaminergen Systems gewinnt das glutamaterge System,

welches mit dem dopaminergen System im präfrontalen, striatalen und mesencephalen Gehirnarealen interagiert und somit ebenso einen Einfluss auf Affektkontrolle, Kognition und Aufmerksamkeit hat, zunehmend an Bedeutung (Sesack, Carr, Omelchenko, & Pinto, 2003). Die gegenseitige Steuerung dieser Transmittersysteme ist für den Einfluss auf zahlreiche psychiatrische Erkrankungen, insbesondere im Falle der Schizophrenie, bekannt (Carlsson, Hansson, Waters, & Carlsson, 1999; Carlsson, Waters, & Carlsson, 1999; Olbrich et al., 2008; van Elst et al., 2005). Es lassen sich vermehrt Hinweise finden, welche die Abnormalitäten im glutamatergen System in Verbindung mit ADHS bringen. Wenn man MRS-Studien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS betrachtet, so finden sich vermehrt Ergebnisse mit erhöhten Glutamat/Glutamin (Glx)-Signalen im PFC und Striatum (Adams et al., 2004; Carrey, MacMaster, Sparkes, Khan, & Kusumakar, 2002; Lehigh, Kellaway, & Russell, 2004; MacMaster, Carrey, Sparkes, & Kusumakar, 2003; Moore et al., 2006; Turic et al., 2004).

Die folgende Abbildung nach Carlson et al. (1999) und van Elst (2005) veranschaulicht den komplexen Zusammenhang der erwähnten Transmittersysteme (Abb. 2).

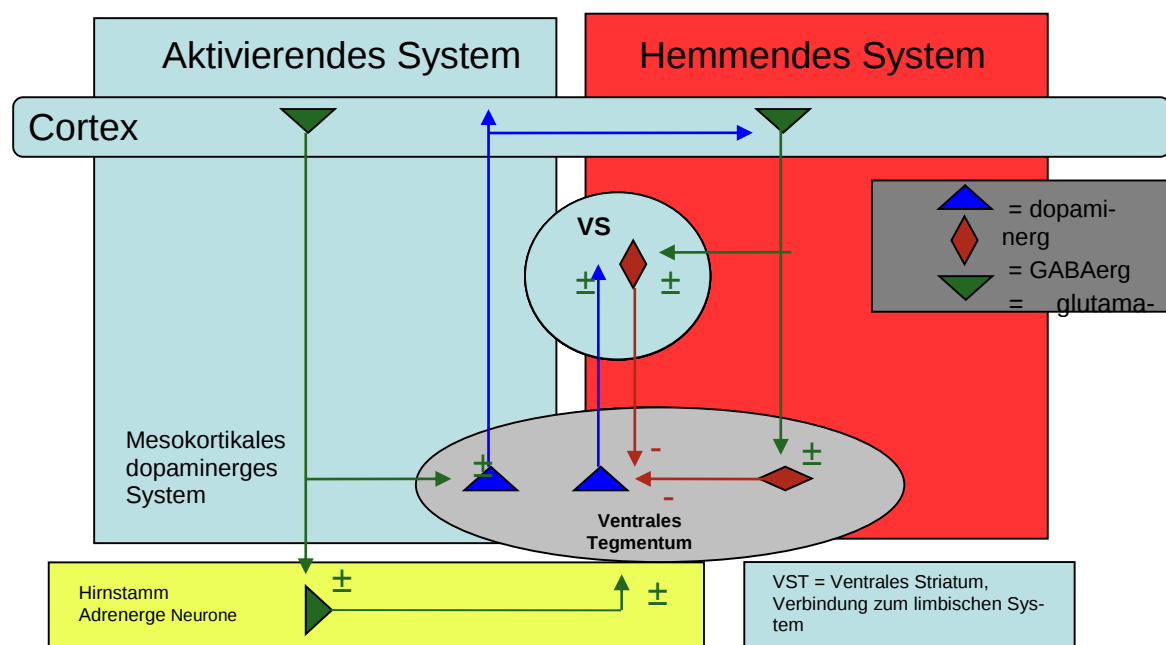


Abb. 2: Modell der dopaminergen-glutamatergen Interaktion in frontobasalen Schleifensystemen (Carlsson, Hansson, et al., 1999; van Elst et al., 2005).

Entsprechend diesem Modell wird angenommen, dass die glutamatergen Neuronen des PFC einen direkten exzitatorischen und indirekten (über GABAerge Neuronen) inhibitorischen Einfluss auf dopaminerge Neuronen (dunkelblau dargestellt) im Mittelhirn ausüben. Gleichzeitig sind die dopaminergen Neuronen des Mesencephalons in der Lage, eine Rückmeldung an die glutamatergen Neuronen des Cortex zu geben. Somit scheint ein Regelkreis vorhanden zu sein, der das empfindliche Gleichgewicht der Transmittersysteme reguliert.

Perlov et al. fanden in einer MRS-Studie bei 28 erwachsenen ADHS-Patienten versus 28 gematchten Kontrollpersonen eine signifikante Reduktion des Glutamins/Glutamins (Glx) zu Creatin Ratios im rechten ACC, einem Bestandteil des PFC (Perlov et al., 2007). Dieses Ergebnis könnte die Konsequenz einer primären reduzierten dopaminergen Aktivität sein. Ebenso würde eine primäre dopaminerge Dysfunktion eine resultierende defizitäre präfrontale Funktion erklären, da der Cortex primär durch glutamaterge Netzwerke reguliert wird (Sagvolden, Johansen, Aase, & Russell, 2005).

Alternativ könnte man auch die Hypothese aufstellen, dass primär eine Störung im glutamatergen System vorliegt, der eine Unterstimulation der mesolimbischen dopaminergen Neuronen zur Folge hat (Perlov et al., 2007). Diese Unterschiede könnten den unterschiedlichen Phenotyp zwischen Kindern und Erwachsenen mit ADHS erklären, da die Hyperaktivität mit zunehmendem Alter tendenziell abnimmt. Es muss im Verlauf der Erkrankung von einem Wandel des glutamatergen Systems im PFC ausgegangen werden (Perlov et al., 2007). Diese verschiedenen Ansätze weisen darauf hin, dass in Zukunft noch Bedarf an Studien auf diesem Gebiet besteht.

Das Forschungsinteresse beschränkt sich nicht nur auf den PFC, viele weitere Hirnareale gilt es zu ergründen. So stehen auch striatale subcorticale Strukturen und das Cerebellum zunehmend im Fokus (Bush et al., 2005; Castellanos et al., 1996; Castellanos et al., 2002; Ito, 2008; Konrad et al., 2006; Perlov et al., 2010; Schmahmann et al., 2007).

Es wird vermutet, dass das Cerebellum bei vielen psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolaren Störungen, Unipolaren Depression, Angststörungen und ADHS Veränderungen aufweist (Bugalho et al., 2006; Schmahmann et al., 2007).

Aufgrund der erwähnten relevanten Gehirnareale, wurden in dieser Arbeit das ACC und das Cerebellum als ROI für die Bestimmung der Metabolite gewählt.

1.2.3.4 Metabolite

Die ^1H -MRS ermöglicht die nicht invasive In-vivo-Bestimmung einiger Neurometabolite, wie zum Beispiel NAA, Glx, Cr, Cho und Myo-Inositol (MI).

N-Acetylaspartat (NAA):

NAA gilt als Marker für die neuronale und axonale Integrität. Es hat den höchsten Peak bei 2,02 ppm (parts per million). Neben NAA trägt außerdem NAAG (ca. 20 %) zum MR-Signal bei (Hajek & Dezortova, 2008).

Es wird ein Zusammenhang bei Erkrankungen mit Neuronenverlust wie zum Beispiel Gliomen, Insult und Demenz beobachtet, ebenso bei Erkrankungen mit Untergang von Axonen bzw. weißer Substanz, wie zum Beispiel Multiple Sklerose. Es findet sich überwiegend im Cerebellum (Ross & Bluml, 2001).

NAA wird aus Aspartat und Acetyl-CoA gebildet. Von dort gelangt es in Oligodendrozyten, in denen es durch Aspartocyclase zu Aspartat und Acetat abgebaut wird. Die Acetylgruppe dient dem cerebralen Fettstoffwechsel, somit auch bei der Myelinisierung, und die Aspartylgruppe spielt eine Rolle in der Neurotransmittersynthese.

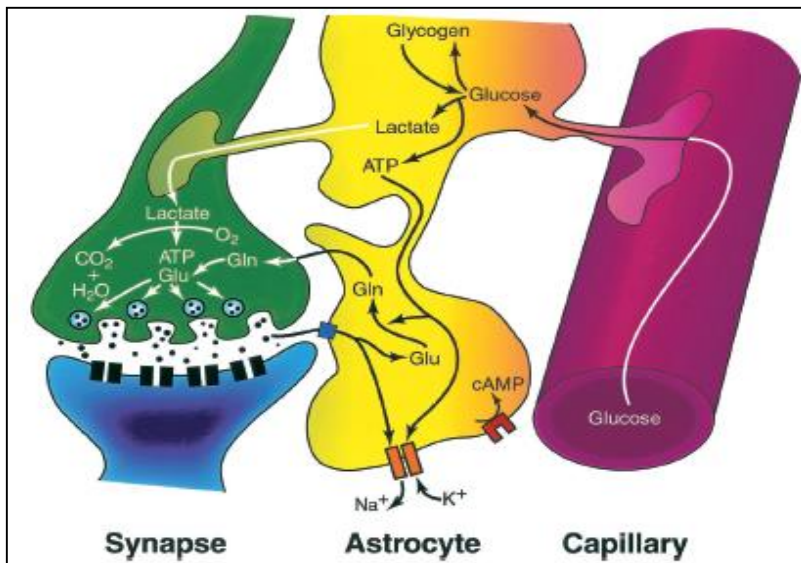
NAA steigt mit zunehmender cerebraler Entwicklung an und erreicht erst ab einem Alter von etwa 16 Jahren die Konzentration eines Erwachsenen (Imamura, 2003).

Glutamat & Glutamin (Glx):

Glutamat (Glu) kommt eine große Bedeutung in der Neurobiologie zu. Es handelt sich um einen wichtigen exzitatorischen Transmitter, der im Gehirn quantitativ am stärksten vertreten ist. Es findet sich besonders stark im Kortex (Novotny, Fulbright, Pearl, Gibson, & Rothman, 2003; van Elst et al., 2005).

Nach Interaktion mit postsynaptischen Rezeptoren wird das Glutamat über Glutamat-Transporter von den umgebenden Astrozyten aufgenommen und zu Glutamin (Gln) umgewandelt. Gln gelangt letztendlich in präsynaptische Vesikel, in denen es

Im Frequenzspektrum finden sich die Signale bei 2,2 bis 2,4 und 3,6 bis 3,8 ppm (Ross & Bluml, 2001). Da sich die "Peaks" von Glu & Gln überlappen, werden diese oft gemeinsam als "Glx-Peak" bezeichnet (Bartha et al., 1997).



Na[±] = Natriumionen; K[±] = Kaliumionen; Gln = Glutamin; Glu = Glutamat; cAMP = cyclischen Adenosinmonophosphat; ATP = Adenosintriphosphat

Cholin:

17

sind wichtige Faktoren für den Metabolismus von Membranlipiden wie Phosphatidylcholine (z. B. Lecithin) und Ceramidphosphocholine (z. B. Sphingomyelin) (Sastry 1985, Agranoff et al., 1994). Pouwels und Frahm (1998) beschreiben in ihrer MRS-Studie an Gesunden (n = 34) eine auffallend starke Variabilität der cerebralen CholinKonzentrationen. So finden sich insbesondere in der weißen Substanz des Cerebellums die höchsten Konzentrationen (2 bis 2,5-fach höher im Vergleich zur grauen Substanz im Cortex). Diese graduellen Tendenzen konnten in vorherigen MRS-Studien ebenfalls beobachtet werden (Hennig, Pfister, Ernst, & Ott, 1992; Kreis, Ernst, & Ross, 1993; Michaelis, Merboldt, Bruhn, Hanicke, & Frahm, 1993). Es sollte darauf hingewiesen werden, dass extracerebrale Pathologien, u. a. die der Leber, sehr wahrscheinlich Einflüsse auf die cerebrale CholinKonzentration haben (Ross & Bluml, 2001). Ebenso konnten bei neurodegenerativen Erkrankungen (Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose, Ischämien und Schädel-Hirn-Trauma) erhöhte CholinKonzentrationen gemessen werden (Stork & Renshaw, 2005).

Myo-Inositol:

Myo-Inositol (MI) hat vielfältige Funktionen. Es wird wie Cholin als Gliazerfallsmarker (sog. „breakdown marker“) angesehen. Ebenso wirkt es als inertes osmotisches Molekül (Ross & Bluml, 2001). Hinzu nimmt es eine zentrale Rolle im Phosphatidyl-Inositol-Zyklus ein und dient als second messenger in vielen Rezeptoren. Seinen Peak hat MI bei 3,56 ppm (Gujar, Maheshwari, Bjorkman-Burtscher, & Sundgren, 2005). Erhöhte Konzentrationen finden sich beim Morbus Alzheimer, frontotemporaler Demenz und HIV-Infektion (Valk, Barkhof, & Scheltens, 2002), stark erniedrigte Werte bei hepatischer Enzephalopathie und bei cerebralen Insulten (Ross & Bluml, 2001).

Creatin:

Creatin (Cr) einschließlich Phosphocreatin (PCr) dient als Marker für den Energiemetabolismus. Die Creatinkinase katalysiert den reversiblen Phosphattransfer von PCr und ADP auf Cr und ATP. Da Creatin als weitestgehend stabil angesehen wird, dient es oft als Referenz für Metabolitenwerte (Creatin-Ratios), dennoch gibt es Erkrankungen, wie zum Beispiel Ischämie, Tumoren, Traumata, Konstitution etc., die

zu einer Veränderung des Kreatininwertes führen können. Aus diesem Grund sollten absolute Werte von Metaboliten angestrebt werden. Es hat einen großen Peak bei 3,03 ppm und einen zweiten bei 3,94 ppm (Gujar et al., 2005). Creatin wird zum einen mit der Nahrung aufgenommen, zum anderen in der Niere und der Leber synthetisiert. PCr dient im Herzen, Muskel und Gehirn als ATP-Speicher. Als Abbauprodukt entsteht Kreatinin, welches über die Niere ausgeschieden wird (Ross & Bluml, 2001).

1.3 Klinik

ADHS ist durch unterschiedliche Verlaufs- und Erscheinungsformen charakterisiert. Auf eine ausführliche Darstellung der Klinik und Diagnostik wurde aufgrund der vorliegenden Studie mit Gesunden bewusst verzichtet.

Es finden sich Kernsymptome, die sich auch im Erwachsenenalter darstellen können. Zu ihnen zählen:

1) Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen

Es hat sich gezeigt, dass eine Penetranz dieser Symptome, verglichen mit den anderen Kernsymptomen, am ehesten zu verzeichnen ist (Mick, Faraone, & Biederman, 2004).

2) Hyperaktivität

Die motorische Unruhe zeigt sich in dem Bild des "Zappelphillip" (H. Hoffmann, 1847). Im Gegensatz zur Aufmerksamkeitsstörung geht dieses Symptom mit zunehmenden Alter verloren (Biederman et al., 2000).

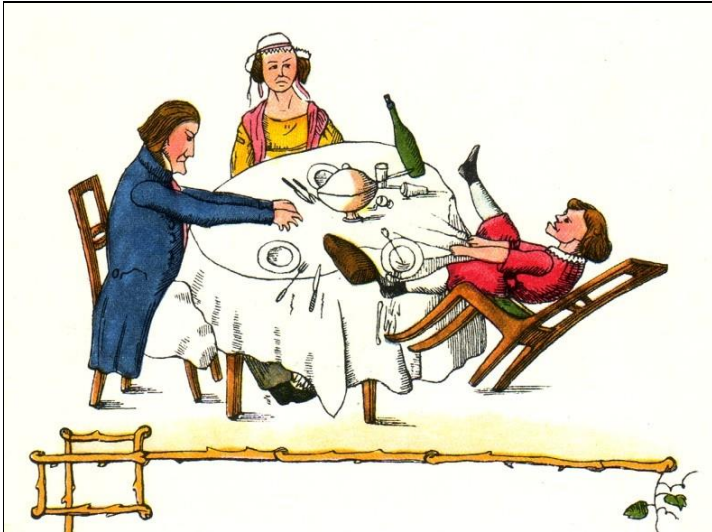


Abb. 4: Heinrich Hoffmanns Zappelphilipp (Hoffmann, 1883)

3) Impulsivität

Bei starker Ausprägung der mangelnden Selbstkontrolle treten häufige Arbeitsstellenwechsel und auch Partnerwechsel auf, da die zwischenmenschlichen Beziehungen sowohl unter der Aufmerksamkeitsstörung, als auch unter den oft heftigen Affektdurchbrüchen leiden (J. Krause & Krause, 2005).

1.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung der ADHS bedarf der Information aus mehreren Quellen durch eine Kombination aus Interviews, klinischer sowie psychiatrischer und psychologischer Untersuchung. Sie stellt eine besondere Herausforderung dar, wenn die Diagnose erstmals im Erwachsenenalter erfolgt. Probleme im Beurteilen der aktuellen Symptomatik, der retrospektiven Kindheitssymptomatik und der Verschleierung durch Komorbiditäten gestalten die Diagnostik schwierig (McGough & Barkley, 2004). Die einzelnen Symptome haben in der Gesellschaft keinen Krankheitswert, erst die Anzahl bestimmter Symptome in einer bestimmten Konstellation definieren die Erkrankung ADHS. Seit 2003 existieren Leitlinien, die mithilfe der DGPPN und eines Expertenkonsensus formuliert wurden (Ebert et al., 2003). Anhand dieser Leitlinien, bestehend aus drei diagnostischen Kriterienkomplexen, können die Befunde zugeordnet werden.

Tab. 3: Leitlinie für ADHS im Erwachsenenalter

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Kriterien nach ICD-10 zum hyperkinetischen Syndrom (WHO)2. Kriterien nach DSM-IV der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung3. Wender-Utah-Kriterien des ADHS im Erwachsenenalter |
|---|

Quelle: Ebert et al. (2003)

1.5 Komorbiditäten

Im Zusammenhang mit ADHS werden diverse Komorbiditäten beschrieben (Barkley, Fischer, Edelbrock, & Smallish, 1990; Biederman et al., 1994; Biederman, Newcorn, & Sprich, 1991; Biederman et al., 1995; Kain, Landerl, & Kaufmann, 2008). Da sich die vorliegende Studie zum Ziel setzt, Vergleichsparameter für Kontrollprobanden von zukünftigen ADHS-Studien, aber auch andere psychiatrische Erkrankungen, zu etablieren, sollte im Folgenden auf die häufigsten Komorbiditäten eingegangen werden.

Querschnittsuntersuchungen berichten von bis 90 Prozent der erwachsenen Patienten mit ADHS, die mindestens eine komorbide psychiatrische Diagnose aufwiesen (Biederman et al., 1993; Shekim, Asarnow, Hess, Zaucha, & Wheeler, 1990; Sobanski et al., 2007). In Langzeituntersuchungen lag der Anteil von Patienten mit mindestens einer komorbiden psychiatrischen Diagnose bei 51 Prozent (Mannuzza et al., 1993). Betrachtet man die Subtypen, so finden sich insbesondere beim kombinierten Subtyp vermehrt Komorbiditäten, verglichen zum im Erwachsenenalter vorherrschenden Unaufmerksamkeitstyp nach DSM-IV (Wilens et al., 2009). Vergleicht man die Geschlechtergruppen, so kann man ein unterschiedliches Spektrum an Komorbiditäten beobachten. Frauen leiden vermehrt unter Dysthymie, Phobien sowie generalisierte Angststörungen, Männer hingegen verzeichnen eine höhere Prävalenz an Alkoholabusus und Verhaltensstörung. Eine weitere wichtige Differenzialdiagnose zum Krankheitsbild des ADHS ist die Borderline-Persönlichkeitsstörung, da sich bei den Symptomen wie Impulsivität, emotionale Dysregulation und kognitive Beeinträchtigungen große Parallelen ergeben (Philipsen, Limberger, et al., 2008).

Wirtschaftlich betrachtet führen ADHS-Erkrankungen und deren Komorbiditäten zu erhöhten Gesundheitskosten und zu mehr Fehlzeiten am Arbeitsplatz. Somit ist

auch ein erhöhter ökonomischer Kostenfaktor relevant (Secnik, Swensen, & Lage, 2005).

Im Folgenden werden die häufigsten Komorbiditäten beschrieben.

1.5.1 Substanzmissbrauch

Verglichen mit der normalen Bevölkerung, zeigen ADHS-Patienten ein 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko, Substanzmissbrauch zu betreiben (Fayyad et al., 2007; Kessler et al., 2006).

Querschnittsuntersuchungen stellen bei 34 bis 52 Prozent, Langzeituntersuchungen bei rund 25 Prozent der erwachsenen Patienten mit ADHS das Vorliegen eines komorbiden Alkohol- sowie bei 30 bis 38 Prozent das Vorliegen eines komorbiden Drogenmissbrauchs fest (Biederman et al., 1993; Mannuzza et al., 1993; Shekim et al., 1990).

Was den Nikotinkonsum anbelangt, so fanden sich deutliche Unterschiede zwischen ADHS-Patienten und Kontrollprobanden (Lambert & Hartsough, 1998; Matthies et al., 2013; O. F. Pomerleau, Downey, Stelson, & Pomerleau, 1995; Wilens et al., 2008). Anhand von Studien mit Nikotinfragebögen FTQ oder FTND fanden sich signifikante Unterschiede. Dies lässt auf eine höhere physische Abhängigkeit schließen. Ebenso stellte man fest, dass eine positive Korrelation zwischen Unaufmerksamkeitssymptomen und einem erhöhten Nikotinkonsum vorherrscht (Fuemmeler, Kollins, & McClernon, 2007; Lerman et al., 2001). Dies könnte sich erklären, wenn man die neurophysiologisch begründete Katecholamin-Hypothese von Solanto in Betracht zieht, wonach Neurotransmitter eine Rolle in der Entstehung von ADHS spielen (Solanto, 2002).

Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass Läsionen im dopaminergen System zu Aufmerksamkeitsstörungen führen (Schneider, Sun, & Roeltgen, 1994). Nikotin bewirkt eine Down-Regulation von Dopamine Active Transporter (DAT) im Striatum (K. H. Krause et al., 2002) und somit steigt die Konzentration im synaptischen Spalt an. 1996 konnten Conners et al. in einer Doppelblindstudie zeigen, dass Nikotin-pflaster zu einer Aufmerksamkeitssteigerung führen (Conners et al., 1996). ADHS

Patienten haben größere Probleme mit der Einhaltung einer Nikotinkarenz als vergleichbare Raucher ohne ADHS-Symptome (Philipsen & Hesslinger, 2006). Dies unterstreicht die Theorie einer Selbstmedikation mittels Nikotin (Wilens et al., 2007).

1.5.2 Affektive Störungen

Über die Häufigkeit der Komorbidität zwischen ADHS im Erwachsenenalter und affektiven Störungen liegen in der Literatur kontroverse Ergebnisse vor. In mehreren Langzeit- und Querschnittsuntersuchungen fanden sich keine Anzeichen einer erhöhten Prävalenz für depressive Episoden bei erwachsenen Patienten mit ADHS (Mannuzza et al., 1993; K. Murphy & Barkley, 1996; Shekim et al., 1990; Weiss et al., 1985), während andere Untersuchungen eine deutlich erhöhte Prävalenz von depressiven Störungen ermittelten (Biederman et al., 1993). In einer Follow-up Studie von Fischer, Barkley, Smallish und Fletcher (2002) hatten Erwachsene mit einem kindlichem ADHS signifikant häufiger die Diagnose einer Major-Depression als Kontrollpersonen. Kessler et al. berichten über ein bis zu 7-fach erhöhtes Risiko, an einer bipolaren Störung zu erkranken, verglichen zur gesunden Population (Kessler et al., 2006).

1.5.3 Angsterkrankungen

Querschnittsuntersuchungen zeigen erhöhte Prävalenzraten von Angststörungen bei erwachsenen Patienten mit ADHS, wobei zwischen 32 und 53 Prozent der Patienten zusätzliche Angsterkrankungen, v. a. generalisierte Angststörungen, aufwiesen (K. Murphy & Barkley, 1996; Shekim et al., 1990).

1.5.4 Persönlichkeitsstörungen

Die Komorbidität von ADHS mit antisozialen Persönlichkeitsstörungen ist häufig untersucht. Sowohl Querschnittsuntersuchungen als auch prospektive Langzeituntersuchungen ergeben eine erhöhte Rate dissozialer Persönlichkeitsstörungen bei Erwachsenen mit ADHS (Mannuzza et al., 1993; Rasmussen & Gillberg, 2000; Weiss et al., 1985). Eine bereits im Kindesalter bestehende Störung des Sozialverhaltens,

ein oppositionelles Trotzverhalten, das Vorliegen eines ADHS vom kombinierten Subtyp sowie das männliche Geschlecht gelten als Risikofaktoren (Biederman et al., 2000; (Mannuzza et al., 1998). Nach Burket, Sajid, Wasiak und Myers (2005) hatten heranwachsende Frauen mit ADHS signifikant häufiger eine Persönlichkeitsstörung als Frauen ohne ADHS. Insbesondere die paranoide, histrionische Borderline sowie passiv-aggressive und dependente Persönlichkeitsstörung kamen in der ADHS-Gruppe signifikant häufiger vor. Philipsen et al. (Philipsen, Limberger, et al., 2008) untersuchten Patienten mit BPD und fanden eine Prävalenz von ADHS in der Kindheit von 41,5 Prozent und im Erwachsenenalter von 16,1 Prozent. Bereits in früheren Studien wurde auf eine erhöhte ADHS-Prävalenz in der Kindheit von BPD-Patienten hingewiesen (Fossati, Novella, Donati, Donini, & Maffei, 2002). Es kann bei ADHS von einem potenziellen Risikofaktor für das Auftreten einer BPD im Erwachsenenalter ausgegangen werden; eine wesentliche Grundlage scheint eine gemeinsame neurobiologische Dysfunktion zu sein.

1.5.5 Dissoziales Verhalten

Satterfield und Schell zeigten in einer prospektiven Studie an 89 Jungen mit ADHS einen Zusammenhang zwischen dissozialen Verhaltensauffälligkeiten in der Kindheit und Kriminalität im Erwachsenenalter. Zwölf Prozent wurden als Erwachsene verhaftet, von denen die meisten bereits in der Kindheit dissoziale Verhaltensauffälligkeiten aufwiesen. Dagegen fand sich bei den Erwachsenen mit ADHS, die als Kinder keine komorbiden Störungen des Sozialverhaltens hatten, keine Erhöhung des Delinquenzrisikos (Satterfield & Schell, 1997). Eine Untersuchung an 96 Erwachsenen mit ADHS wies nach, dass Patienten mit dem kombinierten Subtyp signifikant häufiger inhaftiert wurden als Patienten mit dem unaufmerksamen Subtyp (K. R. Murphy, Barkley, & Bush, 2002). In einer Langzeituntersuchung waren von den insgesamt 55 untersuchten erwachsenen Patienten mit ADHS ausschließlich acht von 42 Männern, aber keine der 13 weiblichen Patientinnen straffällig geworden (Rasmussen & Gillberg, 2000).

1.6 Grundlagen der Bildgebung

1.6.1 Magnetresonanztomografie (MRT)

Die Magnetresonanztomografie (engl. MRI; Magnetic Resonance Imaging) hat sich seit ihrer Einführung in den 1970er-Jahren zu einer faszinierenden Methode entwickelt. Ohne Strahlenexposition ermöglicht sie die Darstellung von Weichgewebe mit unübertroffener Detail- und Kontrastauflösung (Biederer, 2005).

Physikalische Grundlage für die MRT bildet der Kernspin, bzw. dessen Eigenschaft, dass Nukleonen des Atomkerns –Neutronen und Protonen – einen Eigendrehimpuls besitzen (Spin). Im Falle der Protonen und Neutronen ist der Spin vom Betrag gleich, hat aber ein entgegengesetztes Vorzeichen. Folglich besitzen nur Isotope (zum Beispiel ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P)¹ mit einer ungleichen Anzahl von Protonen und Neutronen einen Kernspin, welcher ein magnetisches Dipolmoment erzeugt. Von all diesen Isotopen spielt ^1H bei der Magnetresonanztomografie die entscheidende Rolle, da er in Wassermolekülen gebunden sehr häufig im menschlichen Körper vorkommt (Radeleff, Schneider, Stegen, & Kauffmann, 2006).

Wichtige Parameter zur Bestimmung des Kontrastes sind u. a. TR und TE. TR steht für "time of repetition", Wiederholungszeit. Sie beschreibt, wie lange das Gewebe Zeit hat, zu relaxieren bzw. die Zeitdauer zwischen zwei Impulsen. TE ist die Abkürzung für „time of echo“ (Echozeit), und bezeichnet die Zeit zwischen Hochfrequenzpuls und Signalaufnahme (Radeleff et al., 2006). Durch unterschiedliche Protonenkonzentrationen und Kernspinrelaxationszeiten (T1 und T2) in verschiedenen biologischen Geweben entstehen Bilder verschiedener Signalintensität, die entweder signalreich (hell) oder signalarm (dunkel) sind. Die Signalstärke wird in Grauwerten abgebildet.

¹ ^1H (Wasserstoff), ^{13}C (Kohlenstoff), ^{15}N (Stickstoff), ^{17}O (Sauerstoff), ^{19}F (Fluor), ^{23}Na (Natrium), ^{31}P (Phosphor).

1.6.2 Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Die MRS beruht auf denselben physikalischen Prinzipien wie die MRT. Im Gegensatz zu anderen metabolischen invasiven Messmethoden wie PET ist die MRS eine Messmethode ohne Strahlenbelastung, die es ermöglicht, Metabolitenkonzentrationen zu berechnen. Neben der Protonspektroskopie besteht die Möglichkeit von Phosphor- und C13-Untersuchungen, die allerdings in der neuropsychiatrischen Forschung momentan eine eher untergeordnete Rolle spielen (Backens, 2010).

Grundlegend gibt es zwei Untersuchungsmethoden: Die Single-Voxel-Spektroskopie (SVS), die in der vorliegenden Studie zum Einsatz kam, und die Chemical Shift Imaging (CSI). Die SVS ist die am häufigsten angewandte Methode in der neuropsychiatrischen Forschung. Mittels Schnittbildgebung wird eine definierte ROI festgelegt und ein sogenanntes Voxel innerhalb des ROI bestimmt. Vorteil dieser Technik ist die Bestimmung von relativen und absoluten Metabolitenkonzentrationen. Der SVS steht die CSI gegenüber, auch Multivoxelmethode genannt. Hier werden größere Bereiche gemessen und es können anschließend definierte Areale ausgewertet werden. Eine Limitierung der Messtechnik liegt vor, sodass keine Absolutwerte berechnet werden können, sondern nur Ratios (Perlov et al., 2008). Für die In-vivo-MRS werden vor allem ^1H , ^{13}C , ^{19}F und ^{31}P verwendet. Die häufigste klinische Anwendung ist die ^1H -MRS des Gehirns (Semmler, Bachert, & Schlemmer, 2002). Mittels unterschiedlicher Hochfrequenzpulssequenzen lassen sich bestimmte Metabolite innerhalb des Voxels detektieren. Es gibt zwei verschiedene Methoden zur Lokalisation: die sogenannte PRESS (point-resolved spectroscopy sequence) und die sog. STEAM (stimulated echo acquisition mode) (Stanley, 2002). Diese Methoden unterscheiden sich im Eintrittswinkel des Frequenzpulses.

Wie bereits oben erwähnt, definiert man Pulssequenzen mittels TE und TR. Kurze Echozeiten (TE) detektieren Metabolite mit kurzen Relaxationszeiten, wie zum Beispiel Glutamat, Glutamin, Myo-Inositol. Lange Echozeiten detektieren hingegen Metabolite mit langen Relaxationszeiten, wie zum Beispiel NAA, Cholin und Creatin (Gujar et al., 2005).

Da die Konzentration der gesuchten Metabolite um ein Vielfaches von Gewebewasser überragt wird, muss dieses mittels entsprechenden Pulsen unterdrückt werden. Dieser Vorgang wird als „shimming“ bezeichnet (Malhi, Valenzuela, Wen, & Sachdev, 2002).

Das Ergebnis einer MRS-Untersuchung wird als Frequenzspektrum bezeichnet, welches im folgenden Schaubild abgebildet ist (

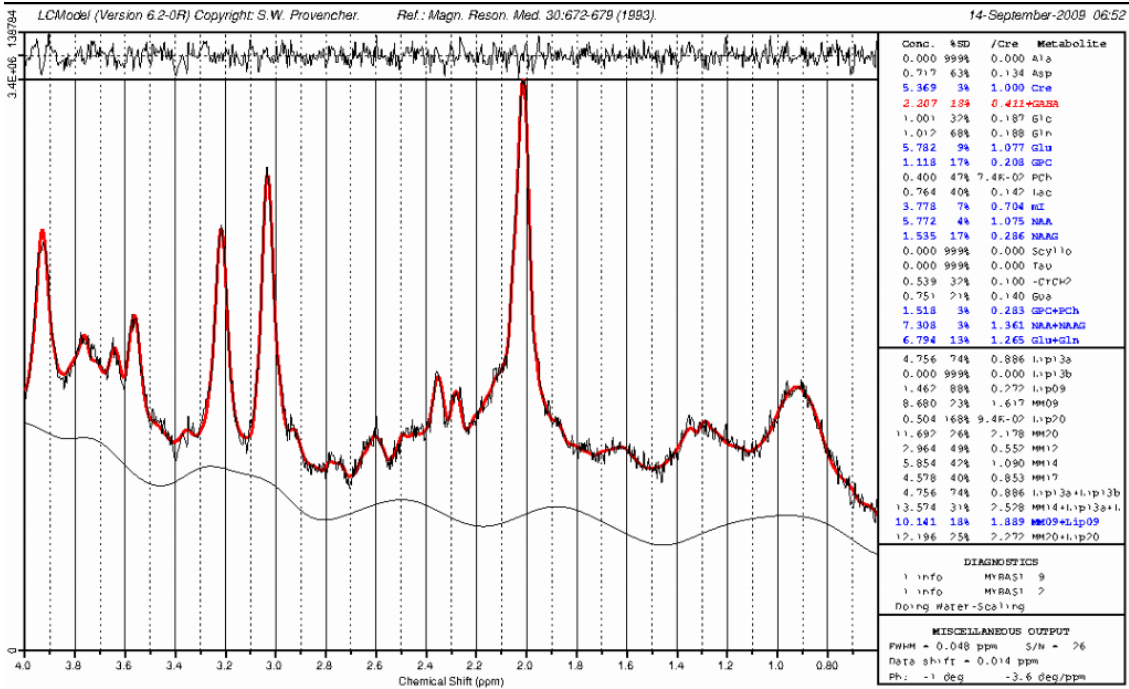


Abb. 5).

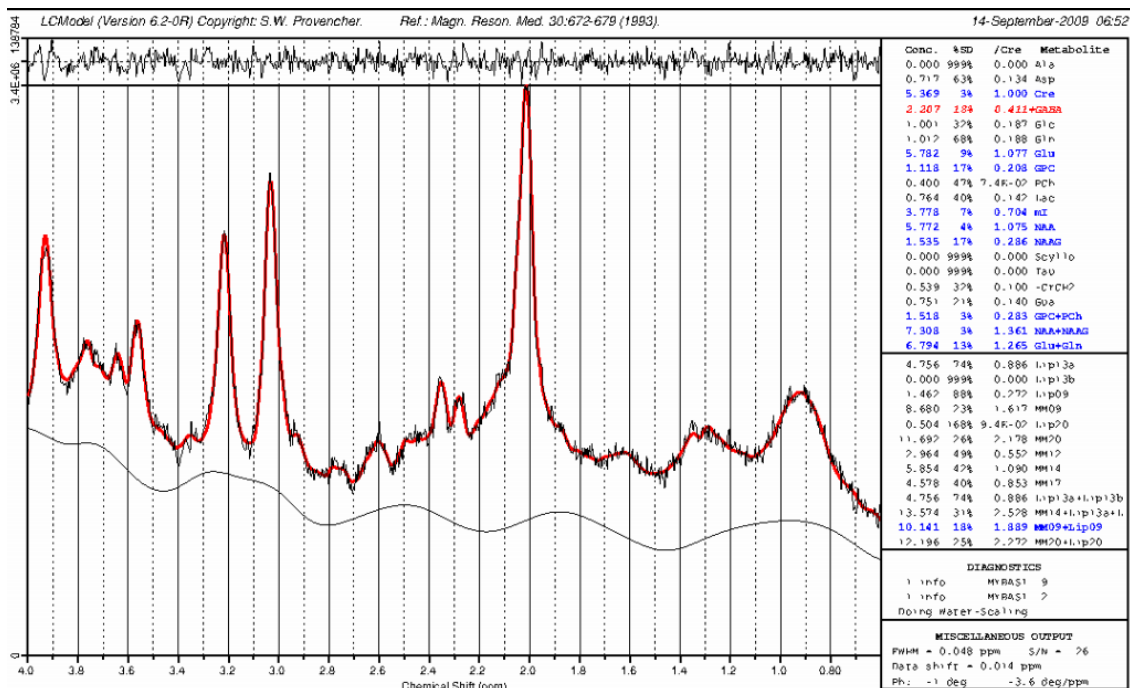


Abb. 5: MRS – Single Voxel Spektroskopie des ACC²

Quelle: (Provencher, 1993)

1.6.3 Relevanz der MRS bei psychiatrischen Erkrankungen

In den letzten Jahren hat sich ein zunehmendes Interesse an der Spektroskopie in der ADHS-Forschung entwickelt, da es sich um die einzige nicht invasive Messmethode in vivo handelt, die es ermöglicht, neurochemische Aspekte bei ADHS-Patienten zu betrachten. Im Gegensatz zu PET oder SPECT bedarf es bei MRS-Untersuchungen keiner ionisierenden Strahlung; somit wird eine Erbgutschädigung vermieden und prospektive MRS-Verlaufsstudien sind problemlos durchführbar (Perlov et al., 2008). Bei Einhaltung der Ausschlusskriterien sind keinerlei negativen Auswirkungen auf die Personen bekannt. Die angewandten Magnetfelder verursachen keine biologischen Schäden (Ross & Bluml, 2001).

Bereits Malhi et al. (2002) berichten in einem Review über die Anwendung der MRS auf dem Gebiet der Psychiatrie und kommen zu dem Schluss, dass die MRS ein sehr gutes Hilfsmittel darstellt, um neuropsychiatrische Erkrankungen zu untersuchen. Es wurden bei zahlreichen Erkrankungen, wie zum Beispiel Schizophrenie,

² Cre = creatine; NAA = N-acetylaspartate; MI = myo-inositol und Glu ± Gln = glutamate ± glutamine.

Demenz, affektiven Störungen und Angststörungen neurochemische Veränderungen festgestellt (Malhi et al., 2002).

Die MRS ermöglicht es, funktionelle Veränderungen aufzuspüren, obwohl keine nachweisbare strukturelle Pathologie vorliegt (Mason, 2003). Man kann zweifellos davon ausgehen, dass diese Technik in naher Zukunft noch eine wichtige Rolle spielen wird (Malhi et al. 2002).

1.7 Zielsetzung

Folgende Ziele wurden für die vorliegende Arbeit festgelegt:

1. Erhebung psychometrischer Daten anhand von spezifischen Fragebögen, mit denen ADHS und deren Komorbiditäten im klinischen Alltag objektiviert werden können.
2. Messungen spezifischer Metabolite in Gehirnarealen, die eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des ADHS und dessen Komorbiditäten spielen. Das zu untersuchende Kollektiv setzt sich aus 119 Kontrollprobanden zusammen. Dazu wurden zwei Regionen untersucht: zum einen die traditionell für die psychiatrische Erkrankungen relevante Region des anterioren cingulären Cortex (ACC), zum anderen das in den letzten Jahren vermehrt im Fokus der psychiatrischen Forschung geratene Cerebellum.
3. Die Hauptfragestellung befasste sich mit der Eruierung von geschlechtsspezifischen MRS-Werten und deren Korrelation mit den erhobenen psychometrischen Befunden. Diese Analysen sollen eine Grundlage für weitere MRS Forschungen an ADHS-Patienten, aber auch Patienten anderer psychiatrischer Erkrankungen, etablieren.

Anhand der beschriebenen Studienergebnisse hat man Grund zu der Annahme, dass eine geschlechtsbezogene Metabolitenverteilung bei Gesunden vorhanden

sein könnte und somit dringend weitere Analysen nötig sind. Dieser Sachverhalt erteilt der vorliegenden Studie ihre Legitimation.

2 Probanden und Methoden

2.1 Studiendesign und Stichprobe

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine klinisch-experimentelle Studie. Nach der Erlaubnis seitens der Ethikkommission des Universitätsklinikums Freiburg konnten die Kontrollprobanden rekrutiert und untersucht werden. Dies geschah in einem Zeitraum von ca. drei Jahren.

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über das Mitarbeiterverzeichnis des Universitätsklinikums Freiburg und über den Bekanntenkreis der Mitarbeiter, um eine möglichst heterogene Kontrollgruppe zu erhalten. Alle Kontrollpersonen nahmen freiwillig an der Studie teil und hatten vor den Untersuchungen eine schriftliche Einwilligung gegeben, nachdem sie über Art, Ziel und Risiken der Studie aufgeklärt wurden.

Insgesamt wurden 119 Kontrollprobanden im MRT-Scanner untersucht. MR-Spektren für die ACC-Region lagen von 106 Kontrollen, für das Cerebellum von 105 Kontrollen vor. Diese Reduktion ist dadurch zu erklären, dass auch andere Hirnregionen untersucht wurden, die im Folgenden nicht in die Analyse eingeschlossen wurden. Wegen der relativ langen Messprozedur wurden einige Messungen von manchen Probanden abgebrochen, die dann nicht verwendbar waren. Bei weiteren 10 Probanden lagen die psychometrischen Fragebögen nicht vor. Diese Zahlen reduzierten sich weiter aufgrund von fehlenden psychometrischen Daten, vorzeitigen Messabbrüchen bei langer Messdauer, Bewegungsartefakten und schlechter Spektrenqualität. Insgesamt wurden 86 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 65 Jahre alt, sowie psychisch und körperlich gesund.

Zeitgleich wurden die bildgebenden Untersuchungen getrennt für die Regionen des ACC und des Cerebellums durchgeführt. Die in der MRS gewonnenen Metabolitenkonzentrationen wurden mit den psychometrischen Daten des Kontrollkollektivs ($n = 86$, Durchschnittsalter 37,4 Jahre) korreliert, um Vergleichbarkeitsparameter zu erhalten, die für weitere Studien mit psychisch erkrankten Patienten, insbesondere ADHS und dessen Komorbiditäten, eine Grundlage bieten sollen. Signifikante Kor-

relationen können als Maßstab für pathologische Abweichungen bei psychisch erkrankten Patienten dienen. Von den 86 Teilnehmern konnten 82 Datensätze aus dem ACC und 78 aus dem Cerebellum in die weiteren Analysen einbezogen werden (siehe Abbildungen 6 und 7).

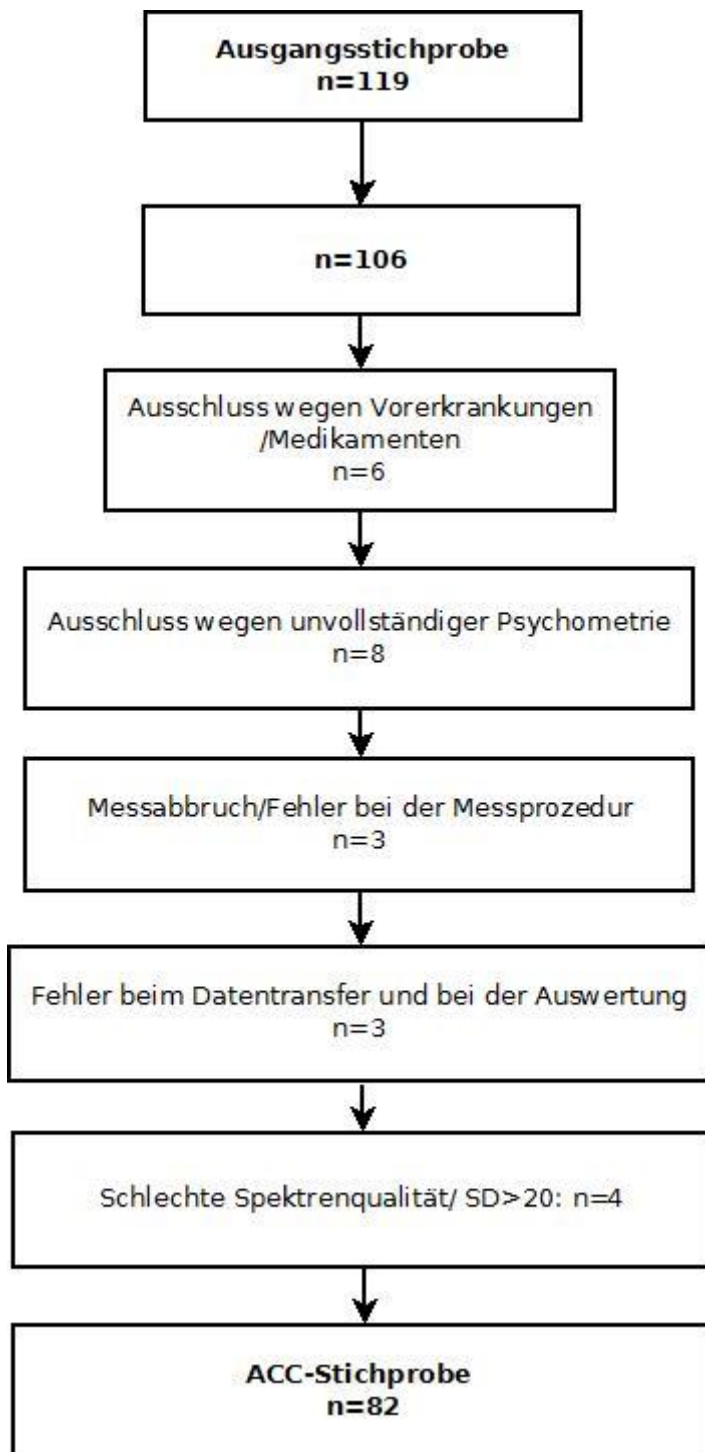


Abb. 6: Erläuterung der ACC-Stichprobe

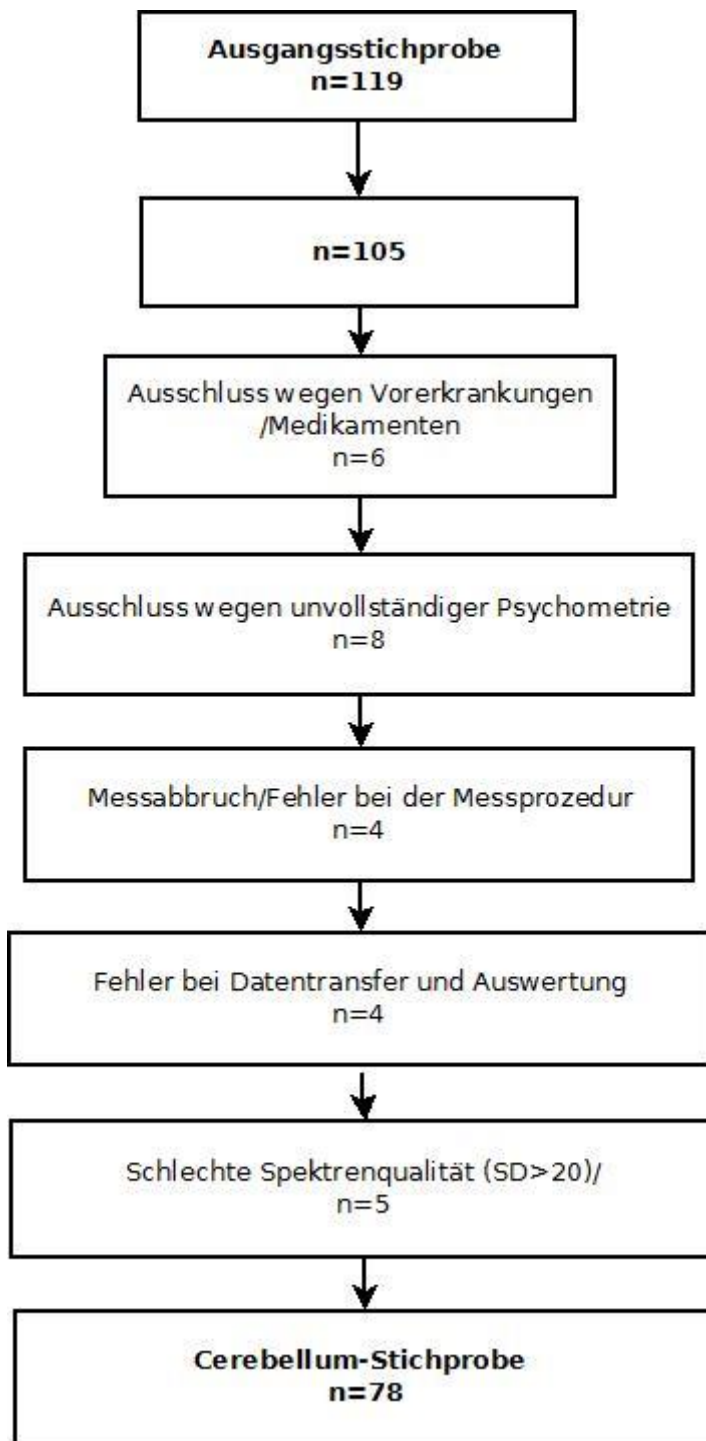


Abb. 7: Erläuterung der Cerebellum-Stichprobe

Als Ausschlusskriterien galten:

Ein Alter jünger als 18 Jahre und älter als 65 Jahre. Weitere Ausschlusskriterien waren Substanzabhängigkeit, relevanter Substanzmissbrauch (ausgenommen Nikotin) in den letzten sechs Monaten, Intelligenzminderung, Schädel-Hirn-Trauma in

der Anamnese, das über eine Commotio cerebri hinausging, aktuelle Psychopharmakotherapie, neurologische Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Parkinson, systemische Erkrankungen, die u. a. auch zu einer Enzephalopathie führen (wie z. B. Systemischer Lupus Erythematoses (SLE), chronischer Diabetes mellitus, schwerer chronischer Hypertonus, schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz, unbehandelte Schilddrüsenüberfunktion oder Unterfunktion etc.), Enzephalitis, Epilepsie (außer kindlichen Fieberkrämpfen) o. Ä. in der Vorgeschichte, akute Suizidgefahr, sowie Geschäftsunfähigkeit.

Für die MR-Untersuchung galten insbesondere folgende Ausschlusskriterien: das Tragen von Implantaten/Endoprothesen, das Vorhandensein nicht entfernbarer Metallteile im oder am Körper (z. B. im Rahmen von Herzschrittmachern), großflächige Tätowierungen mit eisenhaltigen Farben sowie das Vorliegen einer Klaustrophobie.

Um eine psychiatrische Achse-I-Störung auszuschließen, wurde der Mini International Neuropsychiatric Interviews, kurz M.I.N.I. durchgeführt. Eine vorliegende ADHS-Symptomatik wurde anhand des Conners' Adult ADHD Rating Scale, self report, long form (CAARS-S:L) ausgeschlossen (Cut off > t-Wert 65). Mittels der Wender Utah Rating Scale, short version (WURS-k) wurde eine in der Kindheit vorhandene Symptomatik ausgeschlossen (Cut off > 30). Die ADHS-Checkliste (Selbstbeurteilungsskala) und ADHS-Diagnosecheckliste (Fremdbeurteilungsskala) dienten zur Einschätzung einer ADHS-Symptomatik im Erwachsenenalter nach DSM-IV und ICD-10. Zum Ausschluss einer Depression wurde das Beck-Depressionsinventar (BDI) angewandt. Hier lag der Cut off bei > 18. Zur retrospektiven Erfassung von Missbrauch und Vernachlässigung im Kindes- und Jugendalter wurde der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) eingesetzt.

2.2 Psychometrie

2.2.1 Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest nach Lehrl (1995)

Zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus (kristalline Intelligenz) wurde der MWT nach Lehrl angewendet. Es wird verlangt, aus 37 Wortzeilen á fünf Wörtern, das tatsächlich existierende Wort von den restlichen vier Wörtern je Zeile zu identifizieren und zu markieren (Lehrl, 2005).

Die korrekte Anzahl der insgesamt 37 Wörter wird ausgezählt und anhand einer Normentabelle ausgewertet. Das Ergebnis spiegelt den IQ-Wert wieder (Minimum 61, Maximum 145). Die Normtabelle wurde anhand von 1.952 Erwachsenen (Alter zwischen 20 und 64) in der Bundesrepublik Deutschland festgelegt (Lehrl, 2005). Der Test ist mit wenig Materialaufwand verbunden und nimmt nur ca. fünf Minuten in Anspruch. Er gilt als robust, wenig störanfällig und altersstabil. Im Vergleich zu anderen globalen Intelligenztests (z. B. HAWIE – Gesamt-IQ, Korrelationskoeffizient = 0,81) ist der Korrelationskoeffizient hoch, im Mittel liegt er bei 0,73 (Lehrl, 2005).

Der Anwendungsbereich wird mit 20 bis 64 Jahren angegeben; bei älteren Menschen sei allerdings keine Verfälschung der MWT-Werte zu erwarten, solange sie keine psychische Störung haben. Das maximale Alter der Probanden in der vorliegenden Studie beträgt 62, der jüngste Teilnehmer ist 22 zum Zeitpunkt der Befragung. Ab einem IQ von unter 80 sind nach Lehrl (2005) Selbstbeurteilungsbögen nicht mehr anwendbar.

2.2.2 Das Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)

Das M.I.N.I. ist ein kurzes strukturiertes Interview. Die deutsche Übersetzung stammt von Lecrubier (Sheehan et al., 1998). Es erfasst die hauptsächlichsten häufigsten Achse-I-Störungen im DSM-IV. Sheehan et al. (1998) wiesen eine hohe Reliabilität und Validität bei kurzer Durchführungszeit nach. Das M.I.N.I. gliedert sich in 16 verschiedene Module, wobei zwei Module optional behandelt werden können. Das M.I.N.I. wurde in der vorliegenden Studie verwendet, um das Vorliegen einer psychischen Erkrankung bei den Probanden auszuschließen.

2.2.3 Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTND)

Um den Einfluss des Nikotinkonsums auf die Konzentration der Metabolite zu erfassen, wurde der FTND angewandt. Es handelt sich um ein diagnostisches Instrument zur Bestimmung der Nikotinabhängigkeit. Entwickelt wurde er von Heatherton, Kozlowski, Frecker und Fagerstrom (1991). Die Grundlage dafür war der Fagerström Tolerance Questionnaire (FTQ) (Fagerstrom, 1978). Studien bezüglich Nikotinkonsum zwischen ADHS-Patienten und Kontrollgruppen haben eine gute Reliabilität gezeigt (Payne, Smith, McCracken, McSherry, & Antony, 1994; C. S. Pomerleau, Carton, Lutzke, Flessland, & Pomerleau, 1994). Bestehend aus sechs Hauptfragen, die sich auf die vergangenen sieben Tage beziehen, gewinnt man einen Überblick über das Ausmaß des Nikotinkonsums bzw. der -abhängigkeit.

Anhand der Punktevergabe für die einzelnen Fragen lässt sich die Nikotinabhängigkeit kategorisieren und in folgende Abhängigkeitsstufen unterteilen:

- geringe Abhängigkeit (0 bis 2 Punkte)
- mittlere Abhängigkeit (3 bis 5 Punkte)
- starke Abhängigkeit (6 bis 7 Punkte)
- sehr starke Abhängigkeit (8 bis 10 Punkte)

Zudem erfolgte eine Modifikation der Fragen in Anlehnung an eine bereits veröffentlichte Studie zu dem Thema "ADHS im Erwachsenenalter und Nikotinabhängigkeit" (Holzner, 2010), statt. Sie entstand im Rahmen einer Arbeitsgruppe aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

Anhand dieses modifizierten Fragebogens lassen sich wichtige demografische Aspekte erzielen, die somit eine gute Präzision nikotinrelevanter Suchtkriterien in Frage- und Antwortform ermöglichen.

2.2.4 Beck-Depressionsinventar (BDI) II

Der ursprüngliche BDI (A. T. Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) wurde nach dem ergänzten BDI-IA (A.T. Beck & Steer, 1987) von A. T. Beck, Steer

und Brown (1996) revidiert. Durch die Revision sollte eine Verbesserung der inhaltlichen Validität des Verfahrens erfolgen. Es kam zur Aufnahme neuer diagnoserelevanter und zum Ausschluss diagnoseirrelevanter Items. Das Manual zur deutschsprachigen Version des BDI-II ist seit 2007 ebenfalls verfügbar (Kühner, Bürger, Keller, & Hautzinger, 2007).

Der BDI-II erfasst anhand von 21 Items depressive Symptome. Der höchstmögliche Wert jeder Frage ist jeweils 3, der maximale Gesamtwert 63. Erste Befunde zu psychometrischen Gütekriterien des deutschen BDI-II bescheinigen dem Verfahren eine zufriedenstellende interne Konsistenz und Retest-Reliabilität sowie eine gute konvergente und diskriminante Validität. Darüber hinaus differenziert das BDI-II gut zwischen unterschiedlichen Schweregraden der Depression und ist änderungssensitiv (Kühner et al., 2007).

Faktorenanalytische Untersuchungen sprechen dafür, auch weiterhin den Summenwert des Fragebogens als Maß selbstbeurteilter Depressionsschwere zu verwenden (A. T. Beck et al., 1996). Die interne Konsistenz des BDI-II liegt in klinischen und nicht klinischen Stichproben im Bereich von $0,84 \leq \alpha \leq 0,94$ (Kühner et al., 2007). In einer Patientenstichprobe lag die Retest-Reliabilität im Einwochen-Zeitraum bei $r_{tt} = 0,93$ (A. T. Beck et al., 1961).

A. T. Beck et al. (1996) berechneten anhand von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analysen für das BDI-II neue Cut-Offs zur Einschätzung des Schweregrads einer Depression. Danach zeigen 0 bis 13 Punkte keine oder minimale, 14 bis 19 Punkte milde, 20 bis 28 Punkte moderate und 29 bis 63 Punkte eine schwere depressive Symptomatik an (Hautzinger, Keller, & Kühner, 2006).

2.2.5 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

Die Originalarbeit des Childhood Trauma Questionnaire stammt von D P Bernstein und Fink (1998). Die deutsche Übersetzung stammt von Gast, Rodewald, Benecke und Driessen (2001).

Das Instrument dient der retrospektiven Erfassung von Missbrauch und Vernachlässigung im Kindes- und Jugendalter. Eingesetzt werden kann der Fragebogen bei

Jugendlichen und Erwachsenen ab einem Alter von zwölf Jahren. Der Proband beurteilt das Auftreten traumatischer Erfahrungen auf einer fünfstufigen Likert-Skala, die von "überhaupt nicht" (1) bis "sehr häufig" (5) reicht. Der Score jeder Subskala reicht von fünf Punkten (kein Missbrauch oder Vernachlässigung in der Vergangenheit) bis zu 25 Punkten (extreme Erfahrungen von Missbrauch und Vernachlässigung) (D P Bernstein & Fink, 1998). Es konnte eine befriedigende bis sehr gute interne Konsistenz für die meisten Subskalen erzielt werden. Der Median des Reliabilitätskoeffizienten über verschiedene Stichproben erreichte Werte von 0,66 (für physische Vernachlässigung) bis 0,92 (für sexuellen Missbrauch) (Bernstein und Fink 1998). Der CTQ eignet sich als Screening-Instrument in psychotherapeutischen Settings (Koch-Stoecker, Beblo, Thumann, & Driessen, 2003) sowie für Studien mit klinischen und nicht klinischen Stichproben (D. P. Bernstein et al., 2003).

In der vorliegenden Arbeit wurde als Grundlage die kurze Version (CTQ-SF mit 28 Items) verwendet. Diese entstand in Anlehnung an die lange Version (CTQ-LF mit 70 Items).

Die Skalen des CTQ-SF umfassen Missbrauch (mit drei Subskalen: emotional, physisch, sexuell) und Vernachlässigung (mit zwei Subskalen: emotional und physisch). Die Subskalen bestehen aus jeweils fünf Items. Zusätzlich ist eine weitere Skala (drei Items) vorgesehen, die Tendenzen misst, kindliche Missbrauchserfahrungen zu bagatellisieren oder zu leugnen (Item 10; 16; 22). Diese werden bei der Berechnung der Subscores jedoch nicht berücksichtigt. Die deutsche Bearbeitung umfasst zudem drei zusätzliche Items (Items 29 bis 31), die Inkonsistenzerfahrungen in der Ursprungsfamilie erfassen. Diese Subskala ist eine Ergänzung der Arbeitsgruppe von Prof. Driessen aus Bielefeld (Rodewald, 2005).

Die Auswertung gestaltet sich wie folgt:

Bei den mit "R" gekennzeichneten Items handelt es sich um invertierte Codierungen, d. h., die Werte sind vor der Auswertung umzukehren (1 = 5, 2 = 4, 3 = 3; 4 = 2; 5 = 1). Bei der Skala Bagatellisierung/Verleugnung erhalten Markierungen der Werte 1 bis 4 den Itemscore 0 und eine Markierung des Wertes 5 den Itemscore 1. Die Itemscores werden pro Subskala bzw. für die Gesamtskala addiert (ergibt Subskalen- und CTQ-Gesamtscore). Da die amerikanischen Normwerte nicht ohne

Weiteres auf den deutschsprachigen Raum übertragbar sind, erfolgt die Auswertung/Interpretation vorerst rein deskriptiv vergleichend (Rodewald 2005).³

2.2.6 Wender Utah Rating Scale (WURS-k)

Bei der Abklärung einer ADHS im Erwachsenenalter ist es wichtig, Symptome, die bereits im Kindesalter bestanden, retrospektiv zu erfragen. Die Wender Utah Rating Scale ist ein hierfür geeignetes Instrument. Sie ist ein standardisiertes Verfahren zur retrospektiven klinischen Einschätzung des Schweregrades eines hyperkinetischen Syndroms (HKS) bzw. ADHS im Kindesalter bei Erwachsenen. Sie ging aus den Utah-Kriterien für das hyperkinetische Syndrom bzw. dem Adult Questionnaire – Childhood Characteristics (AQCC) hervor (Ward, Wender, & Reimherr, 1993; P. H. Wender, 1985). Die Wender Utah Rating Scale (WURS) wurde 1993 von Ward et al. erstellt. Ihre 61 Items erlauben eine retrospektive Diagnose einer ADHS in der Kindheit. Eine von Retz-Junginger et al. (2002) eingeführte deutsche Kurzform der WURS (WURS-k genannt) beinhaltet 25 selektierte Items. Die WURS besitzt eine hohe Sensitivität für eine kindliche ADHS, erfasst aber auch andere Erkrankungen, u. a. depressives, ängstliches oder sozial gestörtes Verhalten, die sich auf syndromaler Ebene mit der ADHS überschneiden (McCann, Scheele, Ward, & Roy-Byrne, 2000; Roy-Byrne et al., 1997; Stein, Fischer, & Szumowski, 1999). Sie enthält sieben Symptomkategorien:

1. Aufmerksamkeitsstörung
2. Hyperaktivität
3. Affektlabilität
4. Desorganisiertes Verhalten
5. Gestörte Affektkontrolle
6. Impulsivität

³ Die folgenden Items gehen in die deutsche Version von Prof. Driessen nicht mit ein:

CTQ 10, CTQ 16, CTQ 22, CTQ 29, CTQ 33, CTQ 34, CTQ 35, CTQ 36, CTQ 37, CTQ 38, CTQ 39, CTQ 40, CTQ 41(= 2mal CTQ 35).

7. Emotionale Überreagibilität

Um die Diagnose einer ADHS im Erwachsenenalter nach den Utah-Kriterien stellen zu können, müssen Kriterien 1. und 2. plus zwei Kriterien aus 3. bis 7. erfüllt sein. Es wird somit kein Subtyp vom unaufmerksamen Typ unterschieden. Stimmungsschwankungen werden hingegen viel stärker berücksichtigt als in ICD-10 und DSM-IV (Philipsen, Heßlinger, & Van Elst, 2008).

Für die deutsche Version des WURS-25 geben Retz-Junginger et al. (2003) mittels ROC-Analyse bei einem Cut-off Wert von 30 Punkten eine Sensitivität von 85 Prozent und eine Spezifität von 76 Prozent an (Retz-Junginger et al. 2003).

2.2.7 Conners' Adult ADHD Rating Scales-S:L (CAARS)

Die Conners' Adult ADHD Rating Scales (C. K. Conners, D. Erhardt, & E. P. Sparrow, 1999) entstanden in Anlehnung an die bereits existierenden Eltern- und Lehrerfragebögen von Conners.

Anfang der 1970er-Jahre dienten sie als Beurteilungsinstrumente von kindlichem Verhalten in Medikamentenstudien (Conners, 1973). Es existieren drei Formen der CAARS: eine lange Version, eine kurze Version und eine Screening-Version. Alle drei Versionen werden in der Selbst- und Fremdbeurteilungsversion angeboten und wurden an einer Population von 2.000 gesunden Erwachsenen in den USA und Kanada normiert (C. K. Conners, D. Erhardt, & E. Sparrow, 1999). In der vorliegenden Studie wurde die CAARS-S:L-Version (lange Selbstbeurteilungsversion mit 66 Items) angewandt. Sie ist mit einer 4-Punkte-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht, nie; 1 = ein wenig, manchmal; 2 = stark, häufig; 3 = sehr stark, sehr häufig) zu beantworten, in der die Teilnehmer einstufen sollen, inwieweit die gefragten Verhaltensweisen auf sie zutreffen. Die Bearbeitungszeit beträgt etwa 10 bis 15 Minuten, schließlich werden den 66 Items acht unterschiedliche Subskalen zugeordnet:

1. Unaufmerksamkeit/Gedächtnisprobleme (12 Items)
2. Hyperaktivität/Ruhelosigkeit (12 Items)
3. Impulsivität/emotionale Labilität (12 Items)
4. Unsicherheit/mangelndes Selbstbewusstsein (6 Items)
5. Unaufmerksamkeit (9 Items)

6. Hyperaktivität/Impulsivität (9 Items)
7. Gesamt ADHS-Symptome (entspricht der Summe der Subskalen 5 und 6)
8. Ein ADHS Index

Die drei ADHS-Symptomsubskalen entsprechen den jeweiligen DSM-IV Kriterien (1994) des vorwiegend unaufmerksamen Typus, des vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typus und des Mischtypus.

Ein "ADHS-Index" soll als Screening-Verfahren der Unterscheidung von ADHS-Patienten gegenüber gesunden Erwachsenen dienen. Da nachgewiesen werden konnte, dass vergleichbare Analysemethoden, wie zum Beispiel der "Hyperaktivitätsindex" aus der Conners' Teacher Rating Scale, mangelnde faktorenanalytische Grundlagen aufweisen (Huss, Iseler, & Lehmkuhl, 2001), wird an dieser Stelle auf die Anwendung des „ADHS-Index“ verzichtet.

Ein Inconsistency Index dient der Detektierung von unbeständigem Antwortverhalten. Anhand von acht Fragenpaaren lässt sich der Index bestimmen (cutoff = 8) und gibt einen Aufschluss über die Validität des beantworteten Fragebogens.

Zur Auswertung der CAARS werden die Testrohwerte automatisch in nach Alter und Geschlecht normierte T-Scores konvertiert, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. T-Scores von über 65 entsprechen dabei Werten oberhalb der 95er Perzentile und deuten auf eine starke Merkmalsausprägung hin.

Reliabilitätsstudien der CAARS von Erhardt, Epstein und Conners (1999) kamen zu guten Ergebnissen für die über Cronbach's α berechnete interne Konsistenz ($\alpha = 0,86$ bis $\alpha = 0,92$). Die Messung der Test-Retest-Reliabilität mit einem Zeitintervall von ca. einem Monat ergab ein ebenfalls hohes Cohen $\kappa = 0,80$ bis $\kappa = 0,91$.

2.2.8 ADHS-Checkliste und ADHS-Diagnosecheckliste

Die ADHS-Checkliste (Selbstbeurteilungsskala) und ADHS-Diagnosecheckliste (Fremdbeurteilungsskala) (Rösler et al., 2004) dient zur Einschätzung des Ausmaßes der diagnostischen Kriterien für ADHS im Erwachsenenalter nach DSM-IV und ICD-10. Die Skalen umfassen 22 Fragen, die sich mit den verschiedenen Subtypen befassen. Insgesamt 18 Fragen beschäftigen sich mit Überaktivität, Hyperaktivität/Impulsivität und Unaufmerksamkeit. Vier der 22 Fragen geben Aufschluss über

den Beginn der Symptomatik, Ausmaß der Beeinträchtigung und den Leidensdruck. Die Antwortskala enthält eine Graduierung von 0 (nicht) bis 3 (schwer vorhanden). Rösler et al. (2004) berichten über Retest-Reliabilitätskoeffizienten von 0.78 bis 0.89, für die innere Konsistenz zeigten sich Cronbachs Alpha-Werte im Bereich von 0.72 bis 0.90. Hinsichtlich der Fremdbeurteilungsversion konnte eine gute Übereinstimmung gezeigt werden. 14 der 18 ICD-10- und DSM-IV-Symptome zeigten ausgezeichnete Intraklassen- (ICC-)Koeffizienten zwischen 0.75 und 1.0.

2.2.9 MRS-Datensätze

Zur Erfassung der Datensätze erfolgten die Messungen nach schriftlichem Einverständnis der Probanden in der Abteilung für Radiologie der Universitätsklinik Freiburg an einem 3-Tesla-MR-Scanner (Magnetom Trio, Siemens Medical Systems, Erlangen). Initial wurde mithilfe einer 12-Kanal-Kopfspule ein t1 gewichteter 3-D-Datensatz bestimmt. Zur Anwendung kam eine MPRAGE (Magnetization-Prepared-Rapid-Acquisition-Gradient-Echo)-Sequenz mit folgenden Parametern: Field of View (FOV) = $256 \times 256 \text{ mm}^2$, TR = 2.200 ms, TE = 4,11 ms, Flipwinkel = 12° , FOV = $256 \times 256 \text{ mm}^2$, Voxelgröße = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

Anhand der rekonstruierten anatomischen Bilder wurde einerseits nach cerebralen Pathologien gescreent und andererseits dienten sie der Voxellokalisierung.

Es erfolgten pro Proband in einem Zeitraum von 60 min 3 Messungen: die anatomische Bildgebung, DTI Aufnahmen (für eine andere Studie) und im Anschluss die spektroskopischen Messungen.

Es wurde jeweils ein Voxel mit einer Größe von 8 ml in das ACC und in die linke Cerebellum-Hemisphäre platziert und wie in der folgenden Tabelle dargestellt gemessen.

Tab. 4: Parameter für Voxelmessungen im ACC und Cerebellum

Region	Voxel-Form	Pulssequenz	Parameter
ACC	Quader (16 x 25 x 20 mm)	PRESS (Point Resolved Spectroscopy)	TR: 3.000 ms TE: 30 ms
Cerebellum	Würfel (20 x 20 x 20 mm)	PRESS	TR: 3.000 ms TE: 30 ms

Zudem wurden in beiden Regionen Referenzspektren ohne Wasserunterdrückung (TR: 10.000 ms; TE: 30 ms) und ein Body-Coil-Spektrum aufgenommen.

2.2.10 Lokalisation des MRS-Voxels in der linken Cerebellum-Hemisphäre

Die Positionierung des Voxels erfolgte in der linken Hemisphäre lateral des Vermis cerebelli. Wie auf Abb. 8 dargestellt, erfolgte eine Überprüfung der Lage in allen 3 anatomischen Achsen, sodass ein Sicherheitsabstand zum Liquorraum bestand (Abb. 8).

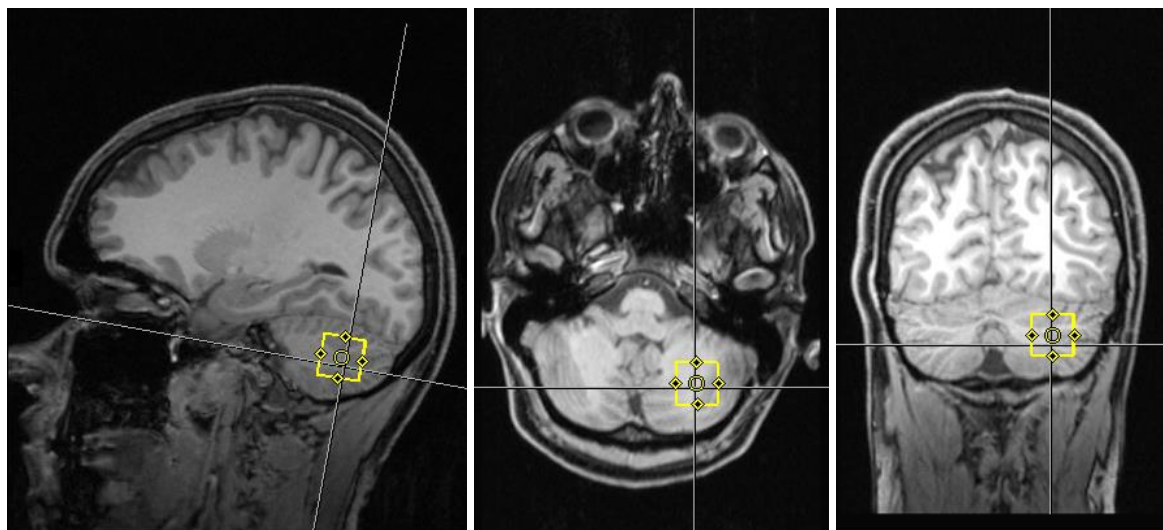


Abb. 8: Voxel-Lokalisation in der linken Cerebellum-Hemisphäre

2.2.11 Lokalisation des MRS-Voxels im anterioren cingulären Kortex

Die Positionierung des Voxels erfolgte mittig und prägenual im vorderen Teil des Gyrus cinguli wie in Abb. 9 dargestellt. Der Interhemisphärenspalt wurde zwangsläufig mit eingeschlossen, sodass außer hauptsächlich grauer Substanz auch Liquor und wenig weiße Substanz im Voxel enthalten waren (Abb. 9).

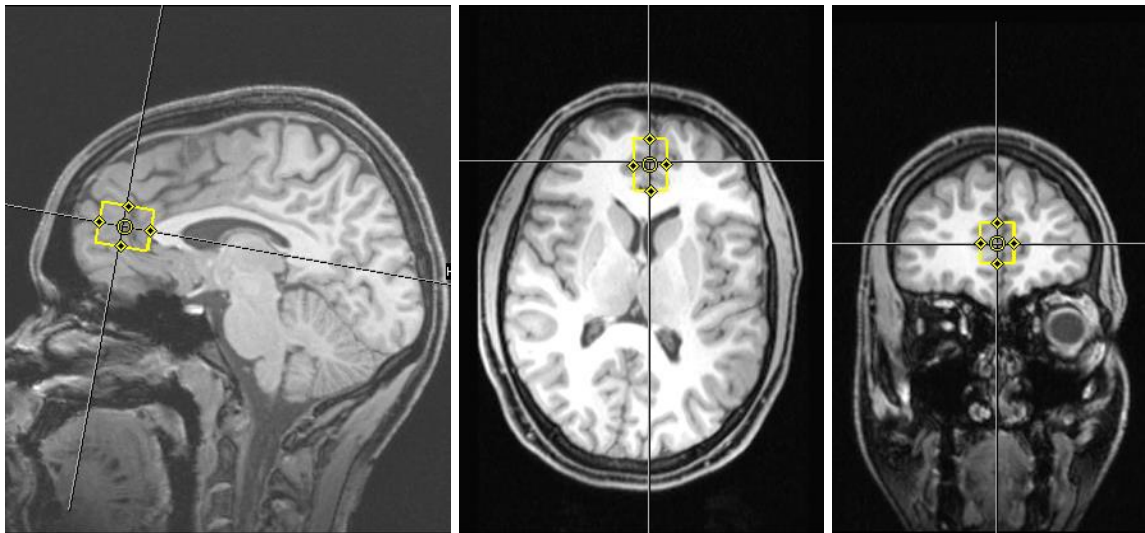


Abb. 9: Voxel-Lokalisation im prägenualen ACC

2.2.12 Quantifizierung der Metabolite

Die In-vivo-Quantifizierung der Metabolite erfolgte mittels des LC-Model-Algorithmus. Dieses Verfahren geht über die reine Analyse der einzelnen Peaks hinaus, was Vorteile bringt für Metaboliten, die mehrere Signale im Spektrum haben. Ein weiterer entscheidender Vorteil des LC-Modells besteht darin, dass die Auswertung automatisiert, also vom Untersucher unabhängig abläuft (Provencher, 1993, 2001). Neben den absoluten Metabolitenkonzentrationen wird auch ihre Messgenauigkeit angegeben. In die Statistik wurden, entsprechend dem anerkannten Qualitätsstandard, nur Metaboliten mit aufgenommen, die eine Standardabweichung unter 20 aufwiesen; anschließend wurden die absoluten Metabolitenkonzentrationen hinsichtlich ihres Anteiles an grauer Substanz (GM), weißer Substanz (WM) und Liquor cerebrospinalis (CSF) korrigiert. Die Segmentierung erfolgte mit der Matlab-basierten Software SPM8 (Statistical Parametric Mapping), es wurde das standardisierte Verfahren nach Ashburner und Friston durchgeführt (Ashburner

& Friston, 2005). Die spektroskopischen Daten wurden auf die Anteile der weißen und grauen Substanz korrigiert.

2.3 Statistik

Alle Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 22⁴ durchgeführt.

Die errechneten Durchschnittswerte wurden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben. Sofern sinnvoll wurden auch Minimal- und Maximalwerte aufgeführt.

Für den Vergleich von Parametern zwischen zwei Gruppen (z. B. männlich vs. weiblich) wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt, allerdings nur dann, wenn es sich um intervallskalierte Daten handelte und von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte. Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 (2-seitig) festgelegt.

Beim t-Test wurde die Gleichheit der Varianzen mit dem Levene-Test überprüft. Eine Homogenität der Varianzen wurde dann angenommen, wenn die Signifikanz dieses Tests größer als 0,25 war. Bei Ergebnissen kleiner als 0,05 wurde von inhomogenen Varianzen ausgegangen und die entsprechende Signifikanz des t-Tests gewählt. Für den Bereich dazwischen (0,05 bis 0,25) wurde jeweils die zugehörige schwächere Signifikanz des t-Tests gewählt, um die Sicherheit der Aussage zu erhöhen.

Für den Vergleich von absoluten Zahlen kam der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde auch hier mit 0,05 festgelegt.

Sofern nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, kam beim Vergleich zwischen zwei Gruppen (z. B. männlich vs. weiblich) ein Testverfahren für nicht parametrische Daten zum Einsatz (Mann-Whitney-U-Test).

Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test. Bei einem p-Wert kleiner als 0,05 wurde eine Normalverteilung ausgeschlossen.

⁴ IBM Deutschland GmbH, Ehningen

Die Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern untereinander wurden nach Pearson berechnet (sofern normalverteilte Daten vorlagen). Das Signifikanzniveau (2-seitig) wurde mit 0,05 festgelegt.

Im Falle von nicht normalverteilten Daten wurden die Korrelationen nach Spearman berechnet (nicht parametrisches Verfahren). Bei den Korrelationsberechnungen verzichteten wir auf Korrektur für multiple Vergleiche. Diese müssen dementsprechend vorsichtig interpretiert und können nur als Trends gesehen werden.

Um abzuklären, ob die Korrelation zwischen zwei Variablen durch eine Drittvariable beeinflusst wurde, wurde die Partialkorrelation verwendet.

Zur Untersuchung der Metabolitenkonzentrationen auf Geschlechterunterschiede wurde für die Regionen ACC und Cerebellum jeweils eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) mit dem festen Faktor Geschlecht, den Metabolitenkonzentrationen als abhängige Variablen und den Kovariaten IQ, Rauchen, Alter und Depressivität (BDI-Score) gerechnet, die auch in anderen Untersuchungen als solche identifiziert wurde (Endres, 2014). Bei der Analyse wurde dem Vorgehen bei Mayers gefolgt (Mayers, 2013). Es wurde zunächst mittels Parameter Pillai's Trace (Signifikanzniveau $p < 0,05$) auf multivariater Ebene überprüft, ob Gruppenunterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Metabolitenkonzentrationen vorhanden sind, wenn für die Kovariaten adjustiert wurde. Wenn zwei Gruppen miteinander verglichen werden, sollte dem Parameter Pillai's Trace der Vorzug gegeben werden, obwohl er bei einer beliebigen Anzahl von Gruppen verwendet werden kann. Ferner wurde ebenso mittels Pillai's Trace (Signifikanzniveau $p < 0,05$) ermittelt, ob die Kovariaten einen signifikanten Einfluss auf die Metabolitenkonzentrationen haben. Wenn Signifikanzen auf multivariater Ebene vorhanden waren, konnten auf univariater Ebene signifikante Mittelwertunterschiede in einzelnen Metabolitenkonzentrationen zwischen Männern und Frauen und/oder signifikante Einflüsse von Kovariaten auf einzelne Metabolitenkonzentrationen interpretiert werden. Dabei wurde auch die Effektstärke partielles eta quadrat (ϵ^2) betrachtet. Ein Wert bis einschließlich .05 ist als geringer, bis einschließlich .08 als mittlerer und größer/gleich .09 als großer Effekt zu bewerten.

3 Ergebnisse

3.1 Probandendaten

3.1.1 Alter und Geschlecht

An der Studie nahmen insgesamt 86 Probanden im Alter zwischen 22 und 62 Jahren teil (41 Männer und 45 Frauen). Das durchschnittliche Alter lag bei $37,4 \pm 10,3$ Jahren; ein geschlechtsspezifischer Unterschied bestand nicht.

Tab. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung (Gesamtkollektiv)

	Probanden (Anzahl)	Probanden (%)	Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Männlich	41	47,7	37,4*	10,0	23	58
Weiblich	45	52,3	37,4*	10,6	22	62
Gesamt	86	100	37,4	10,3	22	62

*Kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Die Altersgruppenverteilung erwies sich dahin gehend als relativ homogen, weil in den ersten drei Altersgruppen jeweils ähnlich viele Probanden vertreten waren. Lediglich die Gruppe der über 50-Jährigen war mit einem Anteil von 11,6 Prozent kleiner als die drei jüngeren Altersgruppen (Abb. 10).

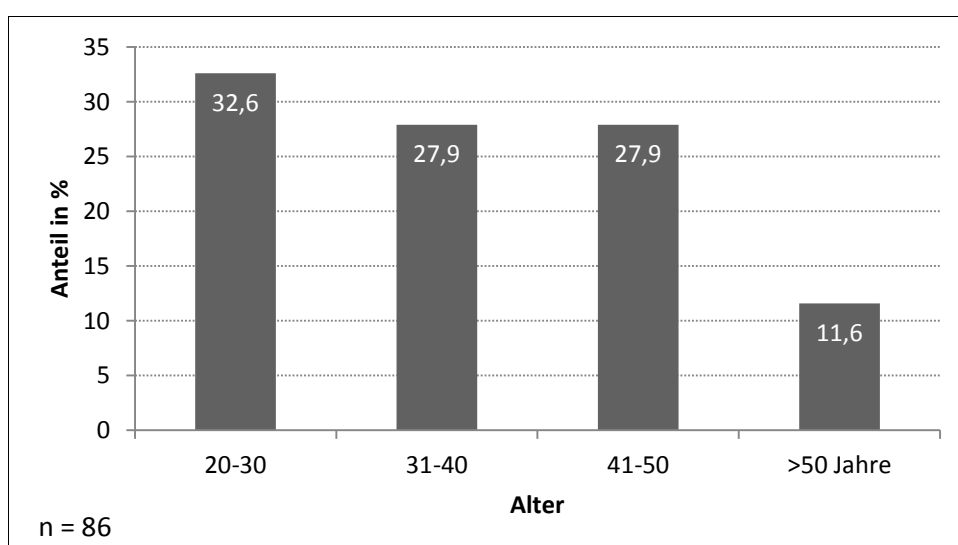


Abb. 10: Altersgruppenverteilung der Studiengruppe.

Bei den insgesamt 86 Studienteilnehmern konnten in 82 Fällen die Daten der ACC-Untersuchung und in 78 Fällen die Daten der Cerebellum-Untersuchung ausgewertet werden.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen konnten auch hierbei nicht festgestellt werden, weder in der ACC- ($p = 0,82$) noch in der Cerebellum-Gruppe ($p = 0,91$). Das mittlere Alter in den jeweiligen Subgruppen bewegte sich in einem relativ engen Rahmen zwischen 36,5 und 37,9 Jahren (Tab.).

Tab. 6: Alter- und Geschlechtsverteilung ACC vs. Cerebellum

	ACC			Cerebellum		
	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD
Männer	40	37,1	9,9	39	37,9	10,0
Frauen	42	36,5	10,4	39	37,7	10,5
Gesamt	82	36,8	10,1	78	37,8	10,2

SD = Standardabweichung; ACC = anteriorer cingulärer Cortex

3.1.2 Soziodemografische Daten

Von 81 der insgesamt 86 Probanden lagen Angaben zum Schulabschluss vor (jeweils höchster erreichter Abschluss). Auffällig war, dass der Anteil der Studienteilnehmer mit Hauptschulabschluss am niedrigsten war (6,2 %). Unter den weiblichen Probanden war der Hauptschulabschluss gar nicht vertreten.

Die meisten Probanden wiesen als höchsten Abschluss das Abitur auf (61,7 %), wobei der Unterschied zwischen Frauen und Männern nur gering war.

Statistisch signifikante Unterschiede konnten hinsichtlich des Schul- bzw. Hochschulabschlusses nicht festgestellt werden (Tab. 7).

Tab. 7: Höchster Schulabschluss der Studienteilnehmer

Höchster Schulabschluss	Männer (n = 40)		Frauen (n = 41)		Gesamt (n = 81)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Hauptschule	5	12,5	0	0,0	5	6,2
Mittlere Reife	6	15,0	11	26,8	17	21,0
Abitur	24	60,0	26	63,4	50	61,7
Hochschule	5	12,5	4	9,8	9	11,1

Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern waren statistisch nicht signifikant.
 $p = 0,084$ (Pearson-Chi-Quadrat)

3.2 Psychometrische Daten

Aus der Gesamtgruppe von 86 Probanden (41 Männer und 45 Frauen) konnten nicht bei allen Messungen aus der Region des anterioren cingulären Cortex (ACC) ausgewertet werden (bei 40 Männern und 41 Frauen).

Hierbei wurden nahezu keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht festgestellt. Lediglich die Variable 'WURS-k' wies als Marker für die Ausprägung von ADHS-Symptomen (erinnert für die Kindheit – 7. LJ) einen auffälligen Befund auf. Der mittlere Score war bei den Männern etwa doppelt so hoch wie bei den Frauen ($11,3 \pm 7,5$ vs. $5,6 \pm 5,5$; $p < 0,001$). Alle übrigen Variablen lagen, unabhängig von der fehlenden Signifikanz, bei Männern und Frauen auf ähnlichem Niveau (Tab. 8:).

Tab. 8: Psychometrische Daten (Probanden mit ACC-Messungen)

Psychometrische Variable	Männer			Frauen			Signifikanz (p-Wert)
	n	MW	SD	n	MW	SD	
IQ (MWT-B)	40	120,3	17,5	42	120,0	16,0	0,94
WURS-k	40	11,3	7,5	42	5,6	5,5	p < 0,001
ADHS Checklist	39	7,7	7,6	40	6,8	6,1	0,53
BDI	40	2,2	3,1	42	2,4	3,5	0,83
Inattentive Symptoms (DSM-IV)	40	42,1	9,4	42	38,7	7,2	0,07
Hyperactive-impulsive Symptoms (DSM-IV)	40	36,0	7,6	42	34,4	5,0	0,28
ADHD-Symptoms Total (DSM-IV)	40	37,2	9,4	42	34,2	6,6	0,10
ADHD-Index	40	40,4	7,7	42	38,7	6,2	0,31
CTQ EM	39	7,0	2,2	42	7,3	2,3	0,57
CT KM	40	5,3	0,8	42	5,5	1,3	0,29
CTQ SM	40	4,5	1,9	42	5,4	1,0	0,90
CTQ EV	40	6,1	2,0	42	5,6	1,4	0,20
CTQ KV	40	5,9	1,6	42	5,8	1,9	0,92
CTQ IK	40	4,3	2,2	42	4,8	2,3	0,34
CTQ BV	40	11,1	2,4	42	11,0	2,5	0,82

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

Auch Cerebellum-Messungen konnten nicht bei allen Probanden ausgewertet werden (Gesamt: n = 78 von 86; Männer: n = 39 von 41; Frauen n = 39 von 45). Insofern unterschieden sich die Ergebnisse der psychometrischen Variablen zwischen Männern und Frauen nicht von den oben dargestellten Befunden, da beide Gruppen (ACC und Cerebellum) ja weitgehend das identische Probandenkollektiv umfassten.

Auffällig war wiederum lediglich die Variable 'WURS-k'. Männer wiesen gut doppelt so hohe Werte wie Frauen auf ($11,3 \pm 7,6$ vs. $5,1 \pm 5,2$; $p < 0,001$). Alle übrigen Variablen wiesen nur geringe Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf, die nach Bonferroni-Korrektur statistisch nicht signifikant waren (Tab. 9).

Tab. 9: Psychometrische Daten (Probanden mit Cerebellum-Messungen)

Psychometrische Variable	Männer			Frauen			Signifikanz (p-Wert)
	n	MW	SD	n	MW	SD	
IQ (MWT-B)	39	119,2	18,1	39	120,0	15,0	0,84
WURS-k	39	11,3	7,6	39	5,1	5,2	p < 0,001
ADHS Checklist	39	7,4	7,7	37	6,3	5,5	0,47
BDI	39	2,3	3,2	39	2,7	3,6	0,60
Inattentive Symptoms (DSM-IV)	39	42,0	9,5	39	38,1	6,8	0,04
Hyperactive-impulsive Symptoms (DSM-IV)	39	35,8	7,6	39	33,6	3,8	0,12
ADHD-Symptoms Total (DSM-IV)	39	37,2	9,3	39	33,4	5,5	0,03
ADHD-Index	39	40,6	7,7	39	38,1	5,4	0,09
CTQ EM	39	7,3	2,6	38	7,0	2,0	0,59
CT KM	39	5,5	1,2	39	5,3	1,0	0,47
CTQ SM	39	5,4	1,0	39	5,5	2,0	0,89
CTQ EV	39	6,1	2,0	39	5,5	1,4	0,13
CTQ KV	39	5,8	1,5	39	5,7	1,7	0,78
CTQ IK	39	4,5	2,3	39	4,4	1,8	0,87
CTQ BV	39	11,1	2,9	39	11,1	2,1	0,89

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

Um zu prüfen, ob der Faktor 'Zigarettenrauchen' einen Einfluss auf die ADHS-Variablen hat, wurden in der Gesamtgruppe die entsprechenden durchschnittlichen Scores berechnet. Hierbei zeigte sich, dass hinsichtlich der sechs ADHS-Variablen keine größeren Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern bestanden. Lediglich der mittlere ADHS-Checklist-Summenscore war bei Rauchern auffällig geringer als bei Nichtrauchern, wobei allerdings keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte ($5,9 \pm 6,3$ vs. $7,3 \pm 6,9$; n. s.) (Tab. 10).

Tab. 10: Psychometrische ADHS-Variablen (Gesamtgruppe)

Psychometrische Variable	Raucher			Nichtraucher			Signifikanz (p-Wert)
	n	MW	SD	n	MW	SD	
WURS-k	16	8,6	9,0	70	8,0	6,6	0,75
ADHS Checklist	16	5,9	6,3	67	7,3	6,9	0,44
Inattentive Symptoms (DSM-IV)	16	38,4	10,4	70	40,3	8,0	0,43
Hyperactive-impulsive Symptoms (DSM-IV)	16	35,3	6,3	70	34,9	6,5	0,80
ADHD-Symptoms Total (DSM-IV)	16	34,8	9,6	70	35,1	7,8	0,79
ADHD-Index	16	38,5	6,9	70	35,6	6,9	0,57

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

Um den Einfluss des Geschlechts darzustellen, wurde der Raucher-Nichtraucher-Vergleich für Männer und Frauen getrennt voneinander analysiert. Hierbei fiel auf, dass männliche Raucher einen höheren durchschnittlichen WURS-k-Score aufwiesen als männliche Nichtraucher, wobei die Differenz allerdings keine statistische Signifikanz erreichte ($14,8 \pm 8,9$ vs. $10,2 \pm 7,0$; $p = 0,18$, Mann-Whitney U-Test) (Tab. 11).

Noch auffälliger war jedoch, dass dieser Befund bei den Frauen genau umgekehrt und auch von der Differenz her ausgeprägter war, wenngleich wiederum keine statistische Signifikanz vorlag ($2,5 \pm 3,0$ vs. $6,0 \pm 5,6$; $p = 0,077$) (Tab. 12).

Tab. 11: Psychometrische ADHS-Variablen (Männer).

Psychometrische Variable	Raucher			Nichtraucher			Signifikanz (p-Wert)
	n	MW	SD	n	MW	SD	
WURS-k	8	14,8	8,9	33	10,2	7,0	0,18
ADHS Checklist	8	6,1	5,0	32	7,9	8,2	0,83
Inattentive Symptoms (DSM-IV)	8	41,9	12,4	33	41,7	8,9	0,81
Hyperact-impulsive Symptoms (DSM-IV)	8	36,3	6,9	33	35,6	7,9	0,76
ADHD-Symptoms Total (DSM-IV)	8	37,4	11,2	33	36,8	9,1	0,74
ADHD-Index	8	40,0	8,3	33	40,3	7,6	0,74

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

Tab. 12: Psychometrische ADHS-Variablen (Frauen).

Psychometrische Variable	Raucher			Nichtraucher			Signifikanz (p-Wert)
	n	MW	SD	n	MW	SD	
WURS-k	8	2,5	3,0	37	6,0	5,6	0,077
ADHS Checklist	8	5,6	7,8	35	6,8	5,5	0,29
Inattentive Symptoms (DSM-IV)	8	35,0	7,0	37	39,0	7,0	0,11
Hyperactive-impulsive Symptoms (DSM-IV)	8	34,4	5,9	37	34,2	4,9	0,97
ADHD-Symptoms Total (DSM-IV)	8	32,3	7,6	37	34,2	6,3	0,19
ADHD-Index	8	37,3	5,4	37	39,0	6,2	0,55

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

3.3 Metaboliten-Konzentrationen im ZNS

3.3.1 Anteriorer cingulärer Cortex (ACC)

Die deskriptiven Werte für die fünf Metaboliten aufgeschlüsselt nach Männern und Frauen sind Tab. 13 zu entnehmen.

Tab. 13: Mittlere Metaboliten-Konzentrationen im anterioren cingulären Cortex (ACC).

Metabolit	Männer			Frauen		
	n	MW	SD	n	MW	SD
Cr (Creatin)	40	8,9	1,3	42	8,8	1,2
Cho (Cholin)	40	2,3	0,4	42	2,2	0,4
Glx (Glutamat/Gluta- min)	40	16,3	2,7	42	15,8	1,9
NAA (N-Acetylaspartat)	40	11,4	1,3	42	11,4	1,2
MI (Myo-Inositol)	40	6,1	1,0	42	6,1	0,9

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

Die MANCOVA ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Metabolitenkonzentrationen nach Kontrolle für die Kovariaten IQ, Rauchen, Alter und Depressivität (BDI-Score). Der Parameter Pillai's Trace betrug 0,11 bei einem $F(5,72)$ von 1,71 und einem p-Wert von 0,14. Der Einfluss der Kovariaten auf multivariater Ebene ist Tab. 14 zu entnehmen. Ohne Einbeziehung der Kovariaten zeigte sich ein nahezu identisches Ergebnis: Pillai's Trace 0,10 bei einem $F(5,76)$ von 1,63 und einem p-Wert von 0,16.

Tab. 14: Einfluss der Kovariaten auf die Metabolitenkonzentration (multivariate Ebene).

Kovariate	Pillai's Trace	$F(5,72)$	Signifikanz (p-Wert)
Rauchen	0,03	0,50	0,77
IQ	0,04	0,62	0,69
Alter	0,20	3,50	0,007
BDI	0,02	0,30	0,91

Tabelle 14 zeigt, dass lediglich das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Metabolitenkonzentrationen im ACC hat. Das partielle eta quadrat (ϵ^2) zeigt mit .20 einen großen Effekt an. Weder Rauchen ($p = 0,77$), IQ ($p = 0,69$), noch Depressivität ($p = 0,91$) haben einen bedeutsamen Einfluss auf die Metabolitenkonzentrationen im ACC. In Tabelle 15 sind die univariaten Effekte des Alters auf die einzelnen Metaboliten aufgelistet.

Tab. 15: Univariate Effekte der Kovariate Alter auf die einzelnen Metaboliten

Metabolit	F(1,76)	Signifikanz (p-Wert)
Cr (Creatin)	5,20	0,025
Cho (Cholin)	11,66	0,001
Glx (Glutamat/Glutamin)	2,59	0,11
NAA (N-Acetylaspartat)	2,03	0,16
MI (Myo-Inositol)	0,09	0,77

Es zeigen sich signifikante Effekte des Alters auf die Metaboliten Creatin ($p = 0,025$) mit einer mittleren Effektstärke von .06 [partiell eta quadrat (ϵ^2)] und Cholin ($p = 0,001$) mit einer großen Effektstärke von .13 [partiell eta quadrat (ϵ^2)]. Die genaue Richtung des Zusammenhanges zwischen Alter und diesen beiden Metaboliten wird im Kapitel 3.4.1.1 untersucht.

Da das Rauchen einen bedeutsamen Einfluss auf die psychometrische Erfassung der ADHS hatte, soll trotz des nicht signifikanten Ergebnisses in der MANCOVA kurz auf deskriptive Ergebnisse eingegangen werden. Auf deskriptiver Ebene war zu beobachten, dass bei den männlichen Rauchern gegenüber den männlichen Nichtrauchern die Metaboliten-Konzentrationen im ACC durchgängig vermindert waren. Allerdings handelt es sich hier um einen Vergleich von lediglich 7 Rauchern mit 33 Nichtrauchern. Der größte Unterschied zeigte sich für Glx, das bei den Rauchern mit $14,6 \pm 3,1$ IU deutlich geringer lag als bei den Nichtrauchern mit $16,1 \pm 2,5$ IU. Die Konzentrationen der fünf ACC-Metaboliten lagen bei Raucherinnen ($n = 8$) und Nichtraucherinnen ($n = 34$) auf fast identischem Niveau.

3.3.2 Cerebellum

Die deskriptiven Werte für die fünf Metaboliten aufgeschlüsselt nach Männern und Frauen sind Tab. 166 zu entnehmen.

Tab. 16: Mittlere Metaboliten-Konzentrationen im Cerebellum.

Metabolit	Männer			Frauen		
	n	MW	SD	n	MW	SD
Cr (Creatin)	39	9,5	0,8	39	9,0	0,8
Cho (Cholin)	39	2,4	0,2	39	2,1	0,3
Glx (Glutamat/Gluta- min)	39	11,2	1,1	39	10,6	1,3
NAA (N-Acetylaspartat)	39	9,1	0,7	39	9,0	0,7
MI (Myo-Inositol)	39	5,2	0,9	39	4,8	0,8

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

Die MANCOVA ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Metabolitenkonzentrationen nach Kontrolle für die Kovariaten IQ, Rauchen, Alter und Depressivität (BDI-Score). Der Parameter Pillai's Trace betrug 0,22 bei einem F (5,68) von 3,83 und einem p-Wert von 0,004. Es ergab sich eine große Effektstärke von .22 [partiell η^2 (ϵ^2)]. Der Einfluss der Kovariaten auf multivariater Ebene ist Tab.17 zu entnehmen.

Tab. 17: Einfluss der Kovariaten auf die Metabolitenkonzentration (multivariate Ebene)

Kovariate	Pillai's Trace	F(5,68)	Signifi- kanz (p-Wert)
Rauchen	0,05	0,76	0,58
IQ	0,12	1,76	0,13
Alter	0,15	2,33	0,051
BDI	0,05	0,65	0,67

Weder Rauchen ($p = 0,58$), IQ ($p = 0,13$), noch Depressivität ($p = 0,67$) haben einen bedeutsamen Einfluss auf die Metabolitenkonzentrationen im ACC. Das Alter verfehlt die Signifikanz denkbar knapp ($p = 0,051$). In Tabelle 18 sind die univariaten Effekte des Geschlechts auf die einzelnen Metaboliten aufgelistet.

Tab. 18: Univariate Effekte des Geschlechts auf die einzelnen Metaboliten

Metabolit	F(1,72)	Signifikanz (p-Wert)	Effektstärke partielles ϵ^2
Cr (Creatin)	7,18	0,009	0,09
Cho (Cholin)	16,70	< 0,001	0,19
Glx (Glutamat/Glutamin)	5,71	0,02	0,07
NAA (N-Acetylaspartat)	0,47	0,49	0,01
MI (Myo-Inositol)	5,52	0,022	0,07

Unter Bezugnahme auf die deskriptiven Werte in Tabelle 16 weisen die Männer bei vier der fünf Metaboliten signifikant höhere Konzentrationen auf. Der höchste Effekt ($p < 0,001$, partielles $\epsilon^2 = 0,19$) zeigt sich dabei bei Cholin. Ein großer Effekt ist ebenso noch bei Creatin zu verzeichnen ($p = 0,009$, partielles $\epsilon^2 = 0,09$). Mittlere Effekte zeigen sich bei Glx ($p = 0,02$, partielles $\epsilon^2 = 0,07$) und Myo-Inositol ($p = 0,022$, partielles $\epsilon^2 = 0,07$). Kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Geschlechtern war bei N-Acetylaspartat feststellbar ($p = 0,49$).

Da das Rauchen einen bedeutsamen Einfluss auf die psychometrische Erfassung der ADHS hatte, soll trotz des nicht signifikanten Ergebnisses in der MANCOVA ($p = 0,58$) kurz auf deskriptive Ergebnisse eingegangen werden. Auf deskriptiver Ebene fand sich die größte Differenz bei den weiblichen Probanden in Bezug auf Glx, das bei den Raucherinnen ($n = 6$) mit $11,3 \pm 0,8$ etwas höher lag als bei den Nichtraucherinnen ($n = 33$) mit $10,4 \pm 1,3$, was einem Unterschied von 8,7 Prozent entsprach. Alle weiteren Konzentrationen waren nahezu identisch. Bei den männlichen Rauchern ($n = 8$) waren die Konzentrationen im Vergleich zu den Nichtrauchern ($n = 31$) durchgängig nahezu identisch.

3.4 Korrelationen der Metaboliten

3.4.1 Anteriorer cingulärer Cortex (ACC)

Im Folgenden sind die Zusammenhänge zwischen den fünf Metaboliten im ACC mit den soziodemografischen Patientendaten (Alter, Bildung) und den psychometrischen Daten dargestellt.

3.4.1.1 Soziodemografische Daten

Im Hinblick auf das Alter konnte eine geringe Korrelation mit den beiden Metaboliten Creatin und Cholin im ACC festgestellt werden, wobei auch eine statistische Signifikanz vorlag ($\rho = 0,24$; $p = 0,030$ bzw. $\rho = 0,35$; $p = 0,001$). Bei den übrigen Metaboliten fand sich nur eine sehr geringe Korrelation ohne statistische Signifikanz.

Hinsichtlich des Bildungsgrades (höchster Schulabschluss) lag lediglich in Bezug auf Cholin eine statistisch signifikante Korrelation vor ($\rho = -0,24$; $p = 0,039$). Die übrigen Metaboliten wiesen wiederum nur eine sehr geringe Korrelation ohne statistische Signifikanz auf (Tab. 19).

Tab. 19: Korrelationen zwischen Metaboliten (im anterioren cingulären Cortex) und soziodemografischen Patientendaten

Korrelation (Spearman)	Cr (Creatin)		Cho (Cholin)		Glx (Glutamat/ Glutamin)		NAA (N-Acetyl- aspartat)		MI (Myo- Inositol)	
	ρ	Sign.	ρ	Sign.	ρ	Sign.	ρ	Sign.	ρ	Sign.
Alter	0,24	0,030	0,35	0,001	0,18	0,10	0,09	0,44	-0,07	0,51
Bildungsstatus (höchster Abschluss)	-0,12	0,29	-0,24	0,039	0,07	0,57	0,05	0,66	0,05	0,65

ρ = Korrelationskoeffizient (nach Spearman); Sign. = Signifikanz (p-Wert)

Um die signifikanten Korrelationen zu verdeutlichen, sind diese in den folgenden Abbildungen nochmals in anderer Form dargestellt (Balkengrafiken).

Im Hinblick auf das Alter wird deutlich, dass die mittleren Konzentrationen von Creatin und Cholin mit zunehmendem Alter angestiegen sind (positive Korrelation) (Abb. 11 und Abb. 12).

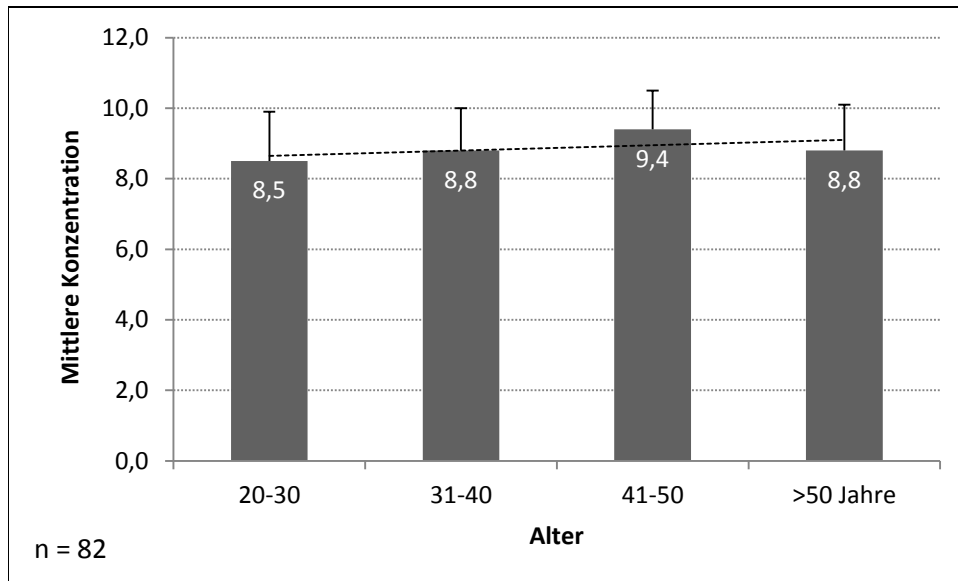


Abb. 11: Creatin im ACC in Abhängigkeit vom Alter der Probanden

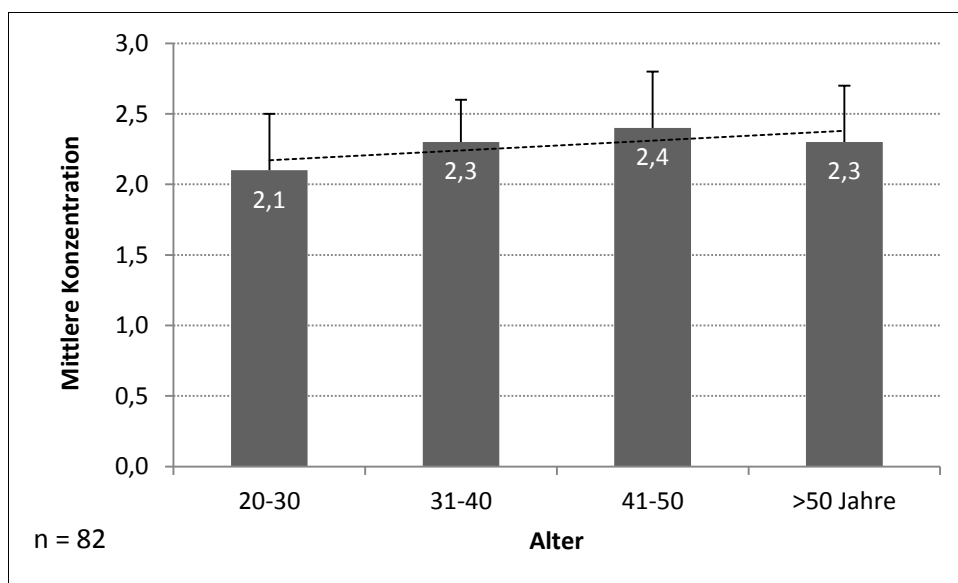


Abb. 12: Cholin im ACC in Abhängigkeit vom Alter der Probanden

Bei Betrachtung der mittleren Konzentrationen von Cholin im anterioren cingulären Cortex (ACC) fällt der negative Trend mit dem Bildungsgrad der Probanden auf, was die negative Korrelation ($\rho = -0,24$) widerspiegelt. Je höher also der Bildungsgrad war, desto geringer war auch die mittlere Cholin-Konzentration im ACC (Abb. 13).

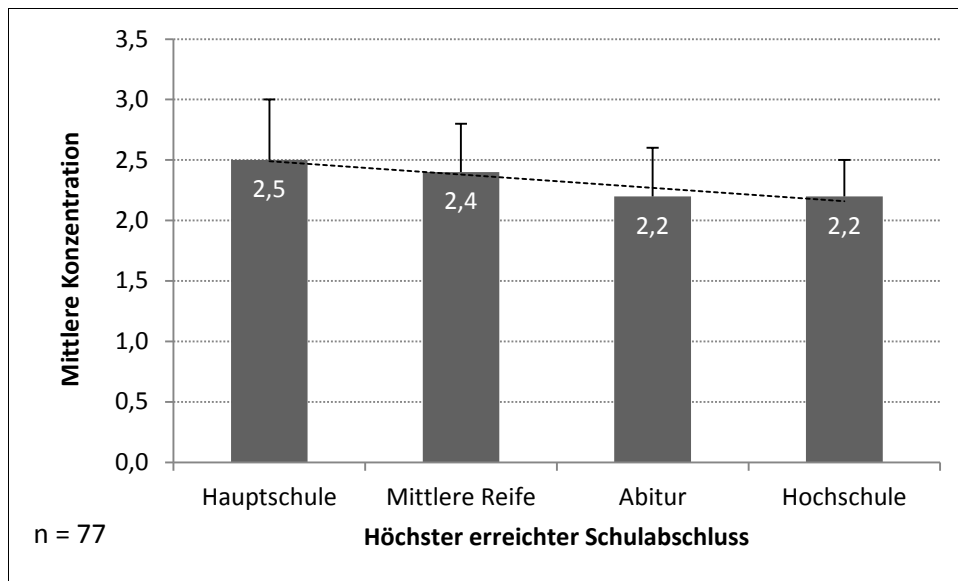


Abb. 13: Cholin im ACC in Abhängigkeit vom Bildungsgrad der Probanden

Auffällig war, dass hinsichtlich der Konzentration von Cholin im ACC eine positive Korrelation mit dem Alter und gleichzeitig eine negative Korrelation mit dem Bildungsgrad bestand. Ältere Probanden wiesen höhere Cholin-Konzentrationen auf, Probanden mit höherem Bildungsgrad hingegen niedrigere.

Um zu prüfen, welcher Zusammenhang zwischen Alter und Bildungsgrad bestand, wurde deshalb eine weitere Analyse vorgenommen. Die Überlegung war, inwieweit zum Beispiel eher das Alter als der Bildungsgrad für die Cholin-Konzentration verantwortlich war. Tatsächlich konnte hierbei gezeigt werden, dass das Alter mit dem Bildungsgrad abnehmende Tendenz aufwies. Hauptschüler waren im Mittel fast 20 Jahre älter als Abiturienten. Es kann insofern nicht zwingend davon ausgegangen werden, dass mit zunehmendem Bildungsgrad die Cholin-Konzentration im ACC wirklich abnimmt. Vielmehr könnte dieser scheinbare Trend damit zusammenhängen, dass Probanden mit niedrigem Bildungsgrad älter waren (Abb. 14). Dies wird bestätigt durch die partielle Korrelation zwischen Bildungsgrad und Cholinkonzentration, die bei Auspartialisierung des Alters lediglich noch $r = -0,06$ ($p = 0,58$) beträgt und somit keine Signifikanz mehr erreicht.

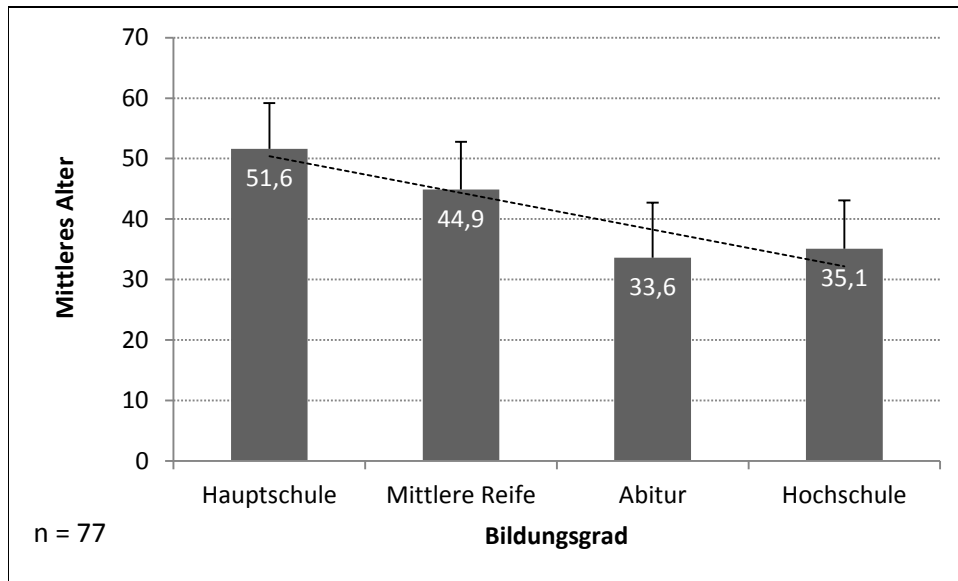


Abb. 14: Mittleres Alter in Abhängigkeit vom Bildungsgrad der Probanden

3.4.1.2 Psychometrische Daten

Im Hinblick auf die psychometrischen Daten konnte nur im Falle der Variable 'ADHS Checklist' eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Metaboliten Myo-Inositol (MI) festgestellt werden; sie war allerdings nur leicht ausgeprägt ($\rho = 0,23$; $p = 0,045$). Alle übrigen psychometrischen Variablen wiesen mit den fünf Metaboliten im ACC nur sehr schwache Korrelationen auf, die statistisch nicht signifikant waren (Tab. 20).

Tab. 20: Korrelationen zwischen Metaboliten (im anterioren cingulären Cortex) und psychometrischen Patientendaten.

Korrelation (Spearman)	Cr (Creatin)		Cho (Cholin)		Glx (Glutamat/ Glutamin)		NAA (N-Acetyl- aspartat)		MI (Myo- Inositol)	
	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.
IQ (MWT-B)	-0,01	0,95	0,11	0,35	0,10	0,36	-0,02	0,83	-0,01	0,93
WURS-k	-0,07	0,51	0,02	0,88	-0,11	0,33	0,06	0,57	0,10	0,36
ADHS Checklist	0,07	0,54	-0,02	0,88	0,08	0,46	0,08	0,46	0,23	0,045
BDI	0,01	0,96	0,03	0,78	-0,05	0,66	-0,03	0,80	-0,05	0,64
Inattentive Symptoms (DSM- IV)	-0,09	0,45	-0,08	0,48	0,01	0,91	0,07	0,54	0,12	0,29
Hyperact-impulsive Symptoms (DSM- IV)	-0,02	0,89	-0,02	0,84	-0,10	0,36	0,10	0,37	0,00	1,00
ADHD-Symptoms Total (DSM-IV)	-0,12	0,30	-0,12	0,30	-0,06	0,60	0,09	0,44	0,10	0,37
ADHD-Index	-0,03	0,81	0,02	0,84	-0,05	0,63	0,00	1,00	0,07	0,52
CTQ EM	0,10	0,38	0,13	0,24	-0,10	0,39	0,11	0,32	0,11	0,34
CT KM	0,01	0,95	0,04	0,71	-0,09	0,43	-0,05	0,65	-0,11	0,34
CTQ SM	-0,18	0,12	-0,07	0,51	-0,12	0,27	0,04	0,73	-0,11	0,33
CTQ EV	0,00	1,00	0,10	0,35	-0,04	0,70	-0,02	0,84	-0,18	0,10
CTQ KV	0,06	0,58	-0,03	0,76	-0,07	0,56	-0,11	0,34	0,04	0,71
CTQ IK	-0,03	0,79	0,01	0,94	-0,10	0,36	0,01	0,91	0,08	0,48
CTQ BV	0,06	0,63	0,04	0,75	0,12	0,27	0,02	0,88	0,02	0,87

rho = Korrelationskoeffizient (nach Spearman); Sign. = Signifikanz (p-Wert).

Zur Veranschaulichung des statistisch signifikanten Befundes zwischen Myo-Inositol (MI) und dem ADHS-Checklist-Summenscore ist die Korrelation auch in Form eines Streudiagramms dargestellt. Es ergaben sich zwei Ausreißer in der Variable „ADHS Checklist Summenscore“ (Kriterium $z > 3.29$, $p < 0,001$). Nach deren Elimination reduzierte sich die Korrelation lediglich auf $\rho = 0.21$, sodass hierbei von keiner wesentlichen Beeinflussung ausgegangen werden kann und die Datenpunkte im Datensatz belassen wurden. In Analogie zum Korrelationsparameter ist der leichte Anstieg des Metaboliten mit zunehmendem ADHS-Checklist-Summenscore erkennbar (Abb. 15).

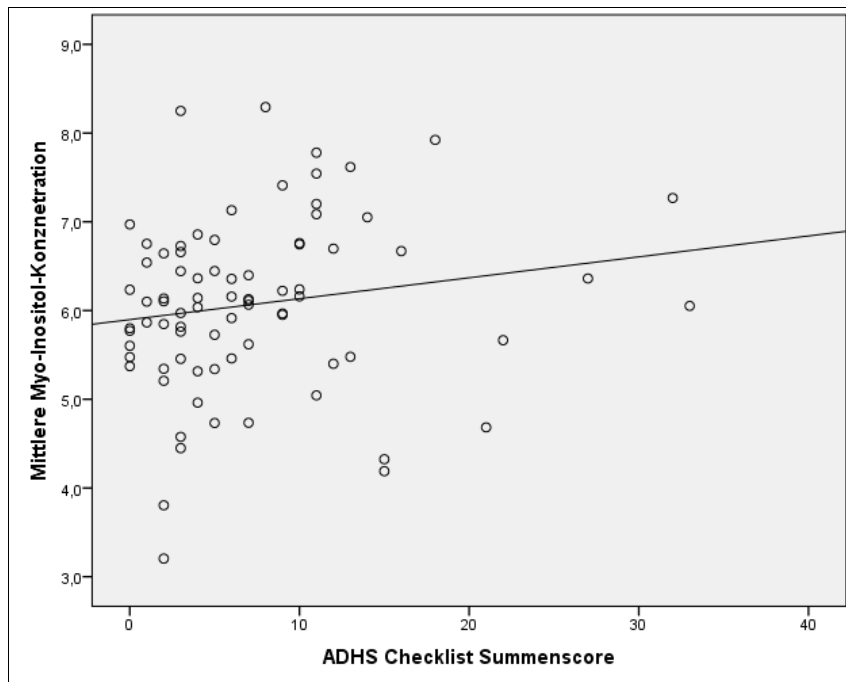


Abb. 15: Korrelation zwischen Myo-Inositol-Konzentration im ACC und ADHS Checklist Summscore ($\rho = 0,23$; $p = 0,045$)

Aufgrund der Interkorrelationen zwischen Bildungsgrad, Alter und IQ ergab sich, dass das Alter der Probanden einen Einfluss auf die Cholin-Konzentration im ACC hatte und keine Zusammenhänge zu Bildungsgrad oder IQ aufwies.

3.4.2 Cerebellum

Im Folgenden sind die Zusammenhänge zwischen den fünf Metaboliten im Cerebellum mit den soziodemografischen Patientendaten (Alter, Bildung) und den psychometrischen Daten dargestellt.

3.4.2.1 Soziodemografische Daten

Sowohl hinsichtlich des Alters als auch hinsichtlich des Bildungsgrades konnten nur eher geringe Korrelationen festgestellt werden, die allesamt keine statistische Signifikanz aufwiesen (Tab. 21).

Tab. 21: Korrelationen zwischen Metaboliten (im Cerebellum) und sozio-demografischen Patientendaten

Korrelation (Spearman)	Cr (Creatin)		Cho (Cholin)		Glx (Glutamat/ Glutamin)		NAA (N-Acetyl-as- partat)		MI (Myo- Inositol)	
	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.
Alter	0,20	0,08	0,21	0,06	0,02	0,89	0,14	0,24	-0,08	0,52
Bildungssta- tus (höchster Abschluss)	0,00	1,00	-0,14	0,23	0,02	0,89	-0,03	0,79	0,08	0,52

rho = Korrelationskoeffizient (nach Spearman); Sign. = Signifikanz (p-Wert)

3.4.2.2 Psychometrische Daten

Im Hinblick auf die psychometrischen Daten konnte nur im Falle von zwei Variablen eine statistisch signifikante Korrelation zu einem der Metaboliten festgestellt werden. Wie schon bei den Messungen im ACC wies auch im Cerebellum die Variable 'ADHS Checklist' eine positive Korrelation mit dem Metaboliten Myo-Inositol (MI) auf (rho = 0,27; p = 0,021); ferner fand sich eine statistisch signifikante Korrelation der Variable 'ADHD-Index' mit dem Metaboliten N-Acetylaspartat (NAA).

Alle übrigen psychometrischen Variablen wiesen mit den fünf Metaboliten im Cerebellum wiederum nur sehr schwache Korrelationen auf, die statistisch nicht signifikant waren (Tab. 22).

Tab. 22: Korrelationen zwischen Metaboliten (im Cerebellum) und psychometrischen Patientendaten.

Korrelation (Spearman)	Cr (Creatin)		Cho (Cholin)		Glx (Glutamat/ Glutamin)		NAA (N-Acetyl- aspartat)		MI (Myo- Inositol)	
	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.
IQ (MWT-B)	-0,05	0,67	0,01	0,95	-0,11	0,33	-0,18	0,12	0,14	0,22
WURS-k	0,10	0,39	0,17	0,14	0,16	0,17	0,16	0,17	0,20	0,07
ADHS Checklist	0,05	0,66	0,07	0,55	0,12	0,29	0,17	0,14	0,27	0,021
BDI	-0,04	0,73	-0,11	0,35	-0,04	0,71	-0,08	0,49	0,08	0,47
Inattentive Symptoms (DSM- IV)	-0,10	0,39	-0,13	0,28	0,02	0,87	0,11	0,33	0,13	0,25
Hyperact-impulsive Symptoms (DSM- IV)	-0,02	0,86	-0,04	0,70	-0,06	0,60	0,02	0,87	0,08	0,47
ADHD-Symptoms Total (DSM-IV)	-0,09	0,44	-0,12	0,31	0,00	1,00	0,12	0,30	0,11	0,33
ADHD-Index	-0,06	0,60	-0,14	0,21	0,08	0,51	0,25	0,029	0,05	0,67
CTQ EM	-0,14	0,23	-0,01	0,94	0,10	0,40	0,09	0,43	-0,05	0,69
CT KM	-0,09	0,42	-0,15	0,18	0,04	0,72	0,07	0,57	0,02	0,86
CTQ SM	-0,16	0,16	-0,05	0,64	0,18	0,11	-0,09	0,42	-0,07	0,56
CTQ EV	0,06	0,61	0,11	0,32	-0,05	0,69	-0,06	0,62	0,08	0,47
CTQ KV	0,03	0,78	-0,19	0,09	-0,04	0,73	-0,04	0,70	0,12	0,28
CTQ IK	-0,06	0,61	0,02	0,86	0,04	0,73	0,08	0,47	0,05	0,66
CTQ BV	0,06	0,61	-0,08	0,51	-0,02	0,89	-0,14	0,23	0,02	0,85

rho = Korrelationskoeffizient (nach Spearman); Sign. = Signifikanz (p-Wert).

Um die signifikanten Befunde der Korrelationsanalyse zu veranschaulichen, sind diese im Folgenden wieder als Streudiagramm dargestellt (Abb. 16 und Abb. 17).

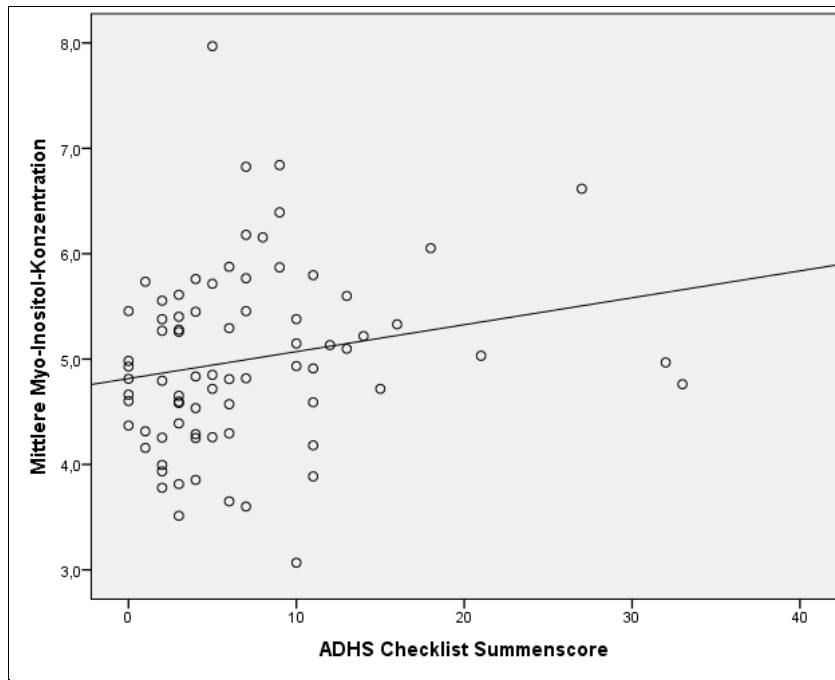


Abb. 16: Korrelation zwischen Myo-Inositol-Konzentration im Cerebellum und ADHS Checklist Summenscore ($\rho = 0,27$; $p = 0,021$)

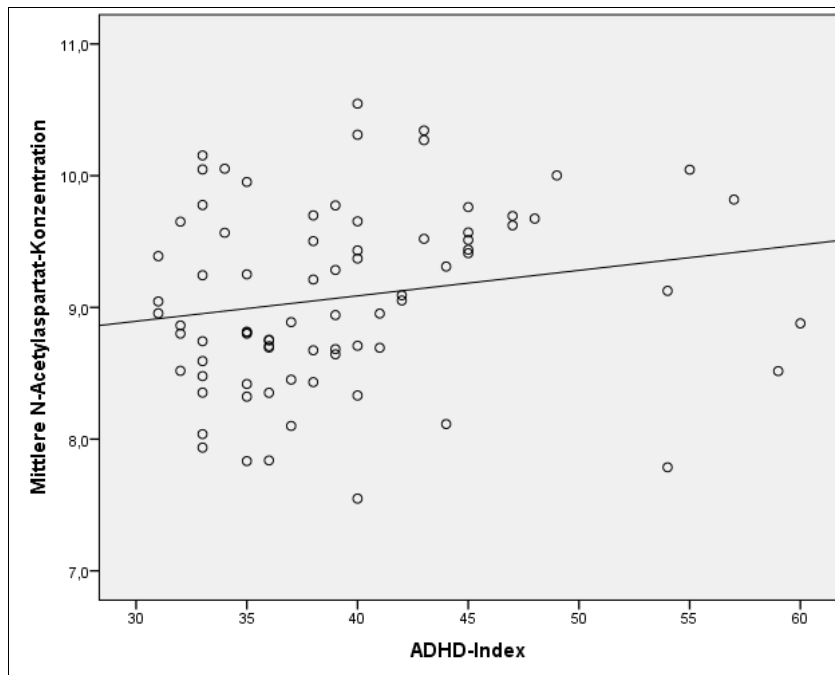


Abb. 17: Korrelation zwischen N-Acetylaspartat-Konzentration im Cerebellum und ADHD-Index ($\rho = 0,25$; $p = 0,029$)

3.4.3 Geschlechtsspezifische Korrelationen

Wie weiter oben in Tab. 8 bereits dargestellt, wies hinsichtlich der psychometrischen Skalen beim Geschlechtervergleich nur die Variable 'WURS-k' einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen auf (ACC-Probanden: $11,3 \pm 7,5$ vs. $5,6 \pm 5,5$; $p < 0,001$) bzw. Cerebellum-Probanden: $11,3 \pm 7,6$ vs. $5,1 \pm 5,2$; $p < 0,001$). Gleichzeitig fand sich hinsichtlich jener psychometrischen Variable (WURS-k) jedoch keine statistisch signifikante Korrelation mit einem der fünf Metaboliten im anterioren cingulären Cortex (ACC) und im Cerebellum. Von Interesse erschien daher die Frage, ob ggf. beim Geschlechtervergleich eine signifikante Korrelation gezeigt werden könnte.

Tatsächlich konnte bei den Metaboliten-Messungen im ACC ein statistisch signifikanter Befund aufgezeigt werden, der nur bei weiblichen Probanden zu beobachten war. Es lag eine negative Korrelation mit dem Metaboliten Glx (Glutamat/Glutamin) vor ($\rho = -0,34$; $p = 0,027$) (Tab. 23).

Tab. 23: Korrelation zwischen WURS-k und den Metaboliten im anterioren cingulären Cortex (ACC). Vergleich Männer vs. Frauen

WURS-k Korrelation (Spearman)	Cr (Creatin)		Cho (Cholin)		Glx (Glutamat/ Glutamin)		NAA (N-Acetyl- aspartat)		MI (Myo- Inositol)	
	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.
Männer	0,08	0,62	0,08	0,62	0,05	0,76	0,22	0,18	0,27	0,09
Frauen	-0,27	0,08	-0,20	0,20	-0,34	0,027	-0,09	0,57	-0,02	0,91

rho = Korrelationskoeffizient (nach Spearman); Sign. = Signifikanz (p-Wert)

Zur Veranschaulichung ist der statistisch signifikante Befund wiederum als Streudiagramm dargestellt. Trotz der deutlichen Streuung der Einzelwerte lässt die Trendlinie einen klaren Abfall der Glx-Konzentration mit zunehmendem WURS-k-Summenscore erkennen (Abb. 18).

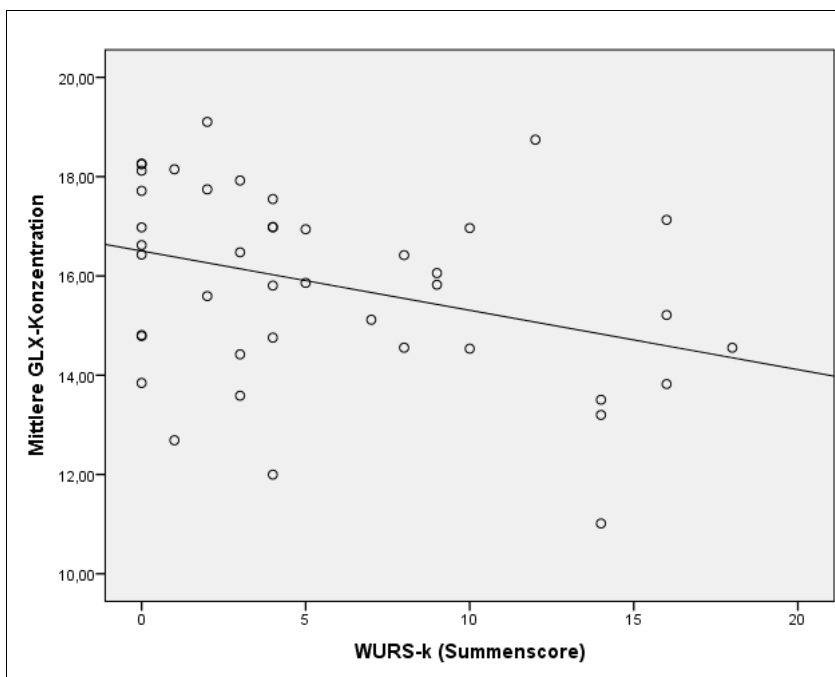


Abb. 18: Korrelation zwischen Glx-Konzentration im ACC und WURS-k bei Frauen ($\rho = -0,34$; $p = 0,027$)

Bei den Messungen der Metaboliten-Konzentrationen im Cerebellum konnten weder bei den Männern noch bei den Frauen statistisch signifikante Korrelationen mit der Variable 'WURS-k' aufgezeigt werden (Tab. 24).

Tab. 24: Korrelation zwischen WURS-k und den Metaboliten im Cerebellum. Vergleich Männer vs. Frauen.

WURS-k Korrelation (Spearman)	Cr (Creatin)		Cho (Cholin)		Glx (Glutamat/ Glutamin)		NAA (N-Acetyl- aspartat)		MI (Myo- Inositol)	
	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.	rho	Sign.
Männer	0,02	0,91	0,15	0,38	0,20	0,21	0,07	0,69	0,16	0,34
Frauen	-0,16	0,32	-0,17	0,29	-0,11	0,50	0,21	0,20	0,06	0,74

rho = Korrelationskoeffizient (nach Spearman); Sign. = Signifikanz (p-Wert).

4 Diskussion

ADHS ist bereits seit vielen Jahrzehnten bekannt und Gegenstand intensiver Forschung. Dass diese, nur zunächst als 'Kinderkrankheit' betrachtete Störung, auch beim Erwachsenen eine bedeutsame Rolle spielt, ist jedoch erst um die letzten Jahrtausendwende in den Fokus des Interesses gerückt (Krause et al., 1998), obgleich man bereits in den 1970er Jahren erkannte, dass ADHS-Symptome auch über Kindheit und Jugendalter hinaus persistieren können (Borland & Heckman, 1976).

Biologische Marker oder anderweitige eindeutige objektive Befunde, die ein ADHS charakterisieren, gibt es bisher nicht. Die Diagnose kann deshalb nur anhand des klinischen Bildes in Verbindung mit strukturierten Interviews gestellt werden. Die Abgrenzung gegenüber der Normalität oder gegenüber anderen Erkrankungen kann hierbei bisweilen schwierig sein. Dies gilt insbesondere für die Diagnosestellung im Erwachsenenalter, da sich das Bild im Laufe der psychosozialen Entwicklung verändern kann (Altabella, Zoratto, Adriani, & Canese, 2014).

Für zahlreiche Hirnregionen konnten im Zusammenhang mit einer ADHS mittels verschiedener Untersuchungsmethoden Auffälligkeiten gezeigt werden. Der Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu, da es sich um eine nicht-invasive Methode zur Bestimmung der neurochemischen Zusammenhänge handelt. Eine aktuelle Literaturanalyse ließ jedoch erkennen, dass bisher nur wenige MRS-Studien bei Erwachsenen mit ADHS vorliegen (Altabella et al., 2014).

Um die Datenlage zu verbessern, sollte im Rahmen der eigenen Studie der Versuch unternommen werden, Vergleichsparameter von gesunden erwachsenen Probanden zu bestimmen. Schwerpunkt der Analyse sollte hierbei die Frage möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede sein. Insbesondere haben wir basierend auf bisherige Untersuchungen, Unterschiede in Konzentrationen von Glx und Cho erwartet. Um die Zusammenhänge der Metabolitenkonzentrationen mit den ADHS-Symptomen bei Gesunden (diese stellen nach aktueller Lehrmeinung ein Kontinuum dar) abbilden zu können, wurden die Korrelationsanalysen durchgeführt.

4.1 Methodik

4.1.1 Probanden

Zum Screening von Komorbiditäten bzw. zum Ausschluss von psychischen Erkrankungen kamen mehrere psychometrische Instrumente zum Einsatz: Um eine psychiatrische Achse-I-Störung auszuschließen, wurde der Mini International Neuropsychiatric Interviews, kurz M.I.N.I. durchgeführt. Eine vorliegende ADHS-Symptomatik wurde anhand des Conners' Adult ADHD Rating Scale, self report, long form (CAARS-S:L) ausgeschlossen (Cut-off > 65). Mittels der Wender Utah Rating Scale, short version (WURS-k) wurde eine in der Kindheit vorhandene Symptomatik ausgeschlossen (Cut-Off > 30). Die ADHS-Checkliste (Selbstbeurteilungsskala) und ADHS-Diagnosecheckliste (Fremdbeurteilungsskala) dienten zur Einschätzung einer ADHS-Symptomatik im Erwachsenenalter nach DSM-IV und ICD-10. Zum Ausschluss einer Depression wurde das Beck-Depressionsinventar (BDI) angewandt (Cut-off > 18). Zur retrospektiven Erfassung von Missbrauch und Vernachlässigung im Kindes- und Jugendalter wurde der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) eingesetzt. Somit wurden die typischen ADHS-Symptome und die wichtigsten Symptome der häufigen Komorbiditäten gescreent, die im Rahmen eines Kontinuums auch bei Gesunden zu finden sind.

Insgesamt wurden initial 119 gesunde erwachsene Probanden beiderlei Geschlechts in die Studie aufgenommen, bei denen keine psychischen Erkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen vorlagen. Bedingt durch Faktoren wie inkomplette Dokumentationen, Studienabbruch oder nachträgliche Informationen über Ausschlusskriterien konnten jedoch 33 Probanden nicht berücksichtigt werden. Mit einer Fallzahl von $n = 86$ verblieb die Studiengruppe jedoch noch groß genug, um suffiziente Ergebnisse gewinnen zu können.

Die MRS-Messungen wurden bei diesen 86 Patienten in zwei verschiedenen ZNS-Regionen vorgenommen: dem anterioren cingulären Cortex (ACC) und dem Kleinhirn (Cerebellum).

Bei fast allen 86 Probanden konnten schließlich die MRS-Messungen ausgewertet werden (ACC: $n = 82$; Cerebellum: $n = 78$).

Da der Schwerpunkt dieser Studie auf möglichen geschlechtsspezifischen Unterschieden lag, war es wichtig, ein hinreichendes Gleichgewicht zwischen männlichen und weiblichen Probanden zu gewährleisten. Diese Voraussetzung war mit einer Anzahl von 41 männlichen und 45 weiblichen Probanden erfüllt.

Vor dem Hintergrund, dass das Alter eine mögliche Einflussgröße darstellen könnte, war es überdies wichtig, dass zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Altersunterschied vorlag. Auch diese Voraussetzung konnte als erfüllt aufgezeigt werden. Das mittlere Alter der männlichen und weiblichen Probanden lag auf identischem Niveau ($37,4 \pm 10,0$ vs. $37,4 \pm 10,6$ Jahre; n. s.). Die männlichen Probanden waren zwischen 23 und 58 Jahre alt, die weiblichen zwischen 22 und 62.

Die Altersverteilung erwies sich für die Zwecke dieser Studie ebenfalls als günstig. In den drei Altersgruppen 20 bis 30, 31 bis 40 und 51 bis 60 Jahre waren die Probandenanteile fast gleich verteilt ($30 \pm \text{ca. } 3 \%$); lediglich die Gruppe der über 60-Jährigen war mit 11,6 Prozent etwas kleiner.

Eine kleine methodische Schwäche wies das Studienkollektiv lediglich im Hinblick auf den Bildungsstatus auf. Zwar lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden vor, jedoch waren Studienteilnehmer mit Abitur oder Hochschulabschluss überrepräsentativ häufig vertreten. Über zwei Drittel der Probanden wiesen einen solchen Abschluss auf (72,8 %). Nur fünf Probanden (6,2 %) gaben als höchsten Abschluss die Hauptschule an; weibliche Probanden waren hierbei überhaupt nicht vertreten. Im Hinblick auf die Kernfrage der möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiede von ZNS-Metaboliten dürfte dieser Faktor jedoch nur eine eher untergeordnete Rolle spielen. Dennoch sollte bedacht werden, dass es einen Zusammenhang zwischen einer ADHS-Symptomatik und dem psychosozialen Status gibt. Patienten, die von einer ADHS betroffen sind, weisen einen Trend zu einem geringeren IQ auf, vor allem aber erreichen sie weniger häufig als Gesunde einen höheren Bildungsabschluss wie Abitur oder Hochschule (Washbrook, Propper, & Sayal, 2013). Solche Zusammenhänge können auch in einem Kollektiv von gesunden Probanden eine Rolle spielen, wenn es um die Beurteilung von ADHS-Messinstrumenten oder anderweitiger psychologischer Skalen geht, wie sie in dieser Untersuchung zum Einsatz kamen, wie etwa ADHS-Checklist oder BDI (Beck-Depressions-Inventar). Sofern das Spektrum

der Bildungsabschlüsse zu eng bzw. zu einseitig ist, könnte dies dazu führen, dass bestimmte Korrelationen nicht erkannt werden.

4.1.2 Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Die neurochemischen Metaboliten wurden in der vorliegenden Studie mittels ^1H -MRS untersucht. Dabei kam die Methode der Single-Voxel-Spektroskopie zum Einsatz, um die absoluten Metabolitenkonzentrationen bestimmen zu können. Die Verwendung eines 3-Tesla-Gerätes ermöglichte eine gute Qualität der MRS-Spektren. Die Berechnung der Metabolitenkonzentrationen erfolgte mittels LC-Modell, als Goldstandard bei der Auswertung von MRS-Daten. Da jedes einzelne Voxel segmentiert werden konnte, war es möglich, den Anteil weißer bzw. grauer Substanz bei der Berechnung der endgültigen Werte einzubeziehen. Allerdings konnte methodisch bedingt nicht differenziert werden, ob die erhöhten bzw. erniedrigten Metabolitenkonzentrationen auf Veränderungen in den Neuronen, Glia oder Synapsen beruhten (Provencher, 1993, 2001).

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Psychometrische Daten

Im Rahmen dieser Studie wurde eine Reihe an psychometrischen Daten erhoben, unter anderem IQ (MWT-B), BDI (Beck-Depressions-Inventar) und einige ADHS-spezifische Variablen. Auffälligkeiten ergaben sich hierbei lediglich hinsichtlich zwei der insgesamt 15 Variablen. So war der IQ mit ca. 120 bei den Probanden überdurchschnittlich hoch, allerdings bei den männlichen und weiblichen gleichermaßen und ohne statistisch signifikante Differenzen. Ein deutlicher Unterschied hatte sich jedoch hinsichtlich der Skala 'WURS-k' ergeben, der für die Beurteilung einer ADHS im Erwachsenenalter eine gewisse Bedeutung zukommt. Es zeigte sich, dass die männlichen Probanden einen gut doppelt so hohen Score aufwiesen wie die weiblichen (ACC-Gruppe: $11,3 \pm 7,5$ vs. $5,6 \pm 5,5$; $p < 0,001$; Cerebellum-Gruppe: $11,3 \pm 7,6$ vs. $5,1 \pm 5,2$; $p < 0,001$).

Retz-Junginger et al. (2002) geben in ihrer Studie zur Entwicklung der WURS-k in einem größeren Kollektiv ($n = 287$ gesunde Erwachsene) einen Mittelwert von $16,5 \pm 9,8$ Punkten an, wobei Geschlechterunterschiede nicht berechnet wurden. Dieser Wert ist etwas höher als in der vorliegenden Untersuchung. Bei klinischen Patienten ($n = 95$) lag dieser bei $24,4 \pm 15,4$ Punkten (Retz-Junginger et al., 2002).

In einer Folgestudie von Retz-Junginger et al. (2003) wurde dieser Wert bestätigt. In der Kontrollgruppe von nunmehr 362 gesunden Erwachsenen lag der WURS-k-Score bei $16,8 \pm 9,5$. In der Gruppe der erwachsenen ADHS-Patienten fand sich ein Durchschnitts-Score von $(40,9 \pm 11,3)$. Von Interesse ist, dass sich in dieser Studie auch Angaben zum geschlechtsspezifischen Unterschied fanden. Wie in der eigenen Untersuchung wiesen die männlichen Probanden einen signifikant höheren Score auf als die weiblichen, wenngleich die Diskrepanz weniger ausgeprägt war ($18,5 \pm 9,9$ vs. $15,5 \pm 8,9$; $p = 0,003$) (Retz-Junginger et al., 2003).

Was den WURS-k-Score bei erwachsenen ADHS-Patienten betrifft, so ist die zweite Studie von Retz-Junginger et al. (2003) in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Sobanski et al. (2007). Hier fand sich bei den erwachsenen ADHS-Patienten ($n = 55$) ein mittlerer Score von $43,4 \pm 15,3$. Etwas verwirrend erscheint allerdings der Umstand, dass die gesunde Kontrollgruppe ($n = 15$) einen fast genauso hohen Score erreichte ($42,8 \pm 10,6$) und somit kein signifikanter Unterschied zwischen ADHS(±) und ADHS(-) vorlag. Auffällig war jedoch in diesem Zusammenhang, dass sich in der Kontrollgruppe ein mit 23 Prozent relativ hoher Arbeitslosenanteil befand (Sobanski et al., 2007). Es zeigt sich an diesen Beispielen, dass es im Hinblick auf derartige psychometrische Scores wohl auf eine möglichst homogene Probandenselektion ankommt, die möglichst dem repräsentativen Bevölkerungsschnitt nahekommen sollte. Auch das Kontinuum der ADHS-Symptome von den Gesunden über wenig Betroffene bis hin zu Schwerkranken muss berücksichtigt werden.

Dass die mittleren Scores in der eigenen Studie vergleichsweise niedrig lagen, dürfte folglich am Prozedere der Probandenauswahl gelegen haben. Wie weiter oben bereits ausgeführt, lag der IQ über dem Durchschnitt; ferner waren überdurchschnittlich viele Probanden mit Abitur und Hochschulabschluss vertreten. Unterstellt man einmal, dass das Ausmaß einer ADHS-Symptomatik negativ mit dem höchsten erreichbaren Schulabschluss korreliert, sind die vergleichsweise niedrigen WURS-

k-Scores in der eigenen Studie nicht überraschend. Immerhin war der Bildungsgrad, wie erwähnt, ja relativ hoch.

Dass das soziodemografische Missverhältnis einen bedeutsamen Einfluss auf die Hauptfragestellung hatte, die ja auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei den ZNS-Metaboliten abzielte, ist nicht anzunehmen. Entscheidend dabei war ja eher, dass sich möglichst keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der sozio-demografischen Daten zwischen männlichen und weiblichen Probanden ergaben. Und dies war, bis auf die Variable WURS-k, auch gewährleistet. Im Übrigen ist die WURS-k ein Indiz dafür, dass auch bei Gesunden durchaus mit geschlechtsspezifischen Unterschieden gerechnet werden muss, was wiederum gerechtfertigt erscheinen lässt, auch in anderer Hinsicht nach solchen Unterschieden zu suchen, wie zum Beispiel nach Unterschieden bei den ZNS-Metaboliten im Kollektiv gesunder Probanden.

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der WURS-k sind im Übrigen insofern nicht überraschend, als diese Skala Items zur Kindheit erfragt, die zum Beispiel auch auf die Impulsivität abzielen (z. B. Raufereien in der Kindheit, Probleme mit der Polizei, Herausplatzen mit der Antwort etc.). Solche Merkmale sind bei Jungen etwas ausgeprägter als bei Mädchen. Außerdem konnte in einer aktuelleren Studie gezeigt werden, dass die Neigung zur Impulsivität auch bei jungen männlichen Erwachsenen noch stärker ausgeprägt ist als bei weiblichen.

Der Impulsivitäts-Score (ZKPQ Impulsivity Score) war bei Männern signifikant höher als bei Frauen. Ein interessanter Nebebefund dieser Studie war, dass man zeigen konnte, dass die Impulskontrolle bei Männern stärker im ACC stattfand als bei Frauen (Liu, Zubieta, & Heitzeg, 2012). Auch dies ist wiederum ein Anhaltspunkt dafür, dass in dieser Hirnregion nach geschlechtsspezifischen Unterschieden gesucht werden sollte.

4.2.2 Metabolitenkonzentrationen im anterioren cingulären Cortex (ACC)

Schwerpunkt dieser Studie war es, die Konzentrationen der fünf Metabolite Creatin (Cr), Cholin (Cho), Glutamat ± Glutamin (Glx), N-Acetyl-Aspartat (NAA) und Myo-Inositol (MI) zu bestimmen, um geschlechtsspezifische Unterschiede aufzuzeigen, soweit vorhanden. Zu diesem Zweck wurden zwei Hirnregionen gewählt, die einen

Bezug zur ADHS haben: Der anteriore cinguläre Cortex (ACC; anteriorer Teil des Gyrus cinguli) und das Cerebellum (links).

Im Folgenden sind zunächst die Befunde der ACC-Messungen dargestellt.

Es konnten hinsichtlich der fünf Metabolitenkonzentrationen im ACC in der durchgeführten MANCOVA keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden aufgezeigt werden ($p = 0,14$), nachdem für die Variablen IQ, Alter, Depressivität und Rauchen kontrolliert wurde, somit wurde unsere Hypothese für dieses Region widerlegt. Da die Unterschiede der mittleren Konzentrationen zwischen Männern und Frauen überdies nur sehr gering waren, ließ sich auch keinerlei Tendenz ableiten. Die größte geschlechtsspezifische Differenz fand sich für Glx, welches auch die höchsten mittleren Konzentrationen bei den männlichen und weiblichen Probanden aufwies ($16,3 \pm 2,7$ vs. $15,8 \pm 1,9$ IU; n. s.). Die zweithöchsten mittleren Konzentrationen fanden sich für NAA ($11,4 \pm 1,3$ vs. $11,4 \pm 1,2$ IU; n. s.), gefolgt von Cr ($8,9 \pm 1,3$ vs. $8,8 \pm 1,2$ IU; n. s.). Cho und MI wiesen bei den Subgruppen (männl. vs. weibl.) ebenfalls fast identische Konzentrationen auf.

Die Schlussfolgerung, die sich aus diesen Befunden ergibt, ist, dass das Geschlecht bei gesunden Probanden hinsichtlich der untersuchten Metaboliten im ACC keine sehr große Rolle spielt. Die Differenzierung in einer gesunden Kontrollgruppe scheint nicht erforderlich zu sein.

An dieser vorläufigen Schlussfolgerung ändert auch die Studie von Hädel et al. (2013) nicht sehr viel, die etwa zeitgleich durchgeführt wurde. Dort hatten sich zwar etwas andere Ergebnisse bei den je 59 erwachsenen und gesunden Männern und Frauen ergeben: Die Konzentrationen von Cr und Cho waren im ACC bei den männlichen Probanden signifikant höher, jedoch waren die Unterschiede nur sehr gering und insofern kaum von klinischer Relevanz (Cr: $10,3 \pm 1,0$ vs. $10,0 \pm 0,8$ IU; $p = 0,024$; Cho: $2,4 \pm 0,3$ vs. $2,2 \pm 0,2$ IU $p < 0,001$). Keine geschlechtsspezifischen Unterschiede konnten für Glutamat, Glutamin und NAA gezeigt werden (Hädel et al., 2013). Es ist anzunehmen, dass auch in der eigenen Studie statistisch signifikante Differenzen von Cr und Cho aufgetreten wären, wenn die Studiengruppe ähnlich groß wie bei Hädel et al. (2008) mit $n = 118$ Probanden gewesen wäre (eigene Probanden mit ACC-Messungen: $n = 82$). Zumindest fanden sich auch in der eigenen Untersuchung geringgradige Unterschiede.

Inwiefern sich diese Hypothese durch anderweitige Daten untermauern lässt, ist leider nur eingeschränkt zu beantworten, da trotz eingehender Literaturrecherchen keine weiteren Studien gefunden werden konnten, die den geschlechtsspezifischen Unterschied in der gesunden Kontrollgruppe im ACC untersuchten. Festgehalten werden kann lediglich, dass in der Studie von Kaiser, Schuff, Cashdollar und Weiner (2005) mit 24 gesunden erwachsenen Probanden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der fünf Metaboliten gezeigt werden konnten. Einschränkend ist dabei jedoch zu beachten, dass zum einen der Motorcortex und nicht der ACC untersucht wurde, und dass zum anderen die Prüfgruppe mit 24 Probanden relativ klein war (Kaiser et al., 2005). Ferner konnte in der Studie von O'Gorman, Michels, Edden, Murdoch und Martin (2011) im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Cortex bei je sieben gesunden Männern und Frauen signifikante Unterschiede für die drei untersuchten Metaboliten GABA, Glutamat und Glx gezeigt werden. Alle waren in der männlichen Gruppe signifikant höher (Glx: $8,9 \pm 0,8$ vs. $7,7 \pm 0,3$; $p = 0,001$) (O'Gorman et al., 2011).

In der Studie von Cloak, Alicata, Chang, Andrews-Shigaki und Ernst (2011) wurden, wie in der eigenen, die fünf Metaboliten NAA, Glx, Cr, Cho und MI untersucht. Die Daten sind allerdings nur insofern bedingt vergleichbar, als es sich um 43 Adoleszente im mittleren Alter von 18,4 Jahren handelte (23 männlich; 20 weiblich). Von Interesse ist allerdings, dass auch in jener Studie nur sehr geringe Unterschiede zwischen den gesunden männlichen und weiblichen Kontrollen bestanden, die im Übrigen keine statistische Signifikanz aufwiesen.

Ebenfalls nur bedingt mit den eigenen Daten vergleichbar ist die Studie von Maudsley et al. (2012), in der retrospektiv die Daten von 140 Untersuchungen bei gesunden Erwachsenen ausgewertet worden waren. Hier zeigte sich, dass in der Gruppe der männlichen Probanden alle drei berücksichtigten Metaboliten-Konzentrationen (NAA, Cr und Cho) in vier der fünf Regionen signifikant vermindert waren (frontale und temporale weiße Substanz sowie temporale und occipitale graue Masse). In der occipitalen grauen Substanz hingegen waren die drei Metaboliten bei den Männern in signifikant höherer Konzentration vorhanden (Maudsley et al., 2012). Leider fehlen in jener Studie konkrete Daten zu den Absolutwerten der Konzentrationen. Dies erscheint jedoch insofern nur von untergeordneter Bedeutung, da ohnehin ein direkter Vergleich mit den eigenen Daten nicht zulässig ist, weil bei

Maudsley et al. nicht explizit der ACC untersucht worden war und die Methode der CSI verwendet wurde.

Einen etwas besseren Vergleich mit der eigenen Studie lässt die Untersuchung von Doelken et al. (2009) zu. Hier fanden sich, in Analogie zu den eigenen Daten, keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf die Metaboliten-Konzentrationen von NAA, Cho, Cr und Glx. Einschränkend bleibt jedoch festzustellen, dass in die Studie nur 29 gesunde erwachsene Probanden eingeschlossen waren, und überdies nicht der ACC, sondern vielmehr der gesamte Gyrus cinguli berücksichtigt wurde, neben vier weiteren Regionen (Doelken et al., 2009).

Auffällig ist jedoch, dass es dennoch Diskrepanzen zu den eigenen Daten gibt. So fanden sich, wie oben bereits erwähnt, bei den eigenen Probanden die höchsten Konzentrationen im ACC für den Metaboliten Glx, gefolgt von NAA, Cr, MI und Cho. In der Studie von Bernardi et al. (2011) fielen Unterschiede zwischen linkem und rechtem ACC auf. Zwar erreichten jene Differenzen keine statistische Signifikanz, jedoch lagen diese zum Beispiel für NAA rechts um etwa 15 Prozent höher als links (Bernardi et al., 2011). Ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz könnte die eher kleine Kontrollgruppe gewesen sein, die lediglich 14 Probanden umfasste.

Eine ähnliche Verteilung hinsichtlich der Konzentrationen wie bei Bernardi et al. fand sich auch in der Studie von Baker et al. (2008), in der bei 35 gesunden Erwachsenen fünf Metabolitenkonzentrationen in neun verschiedenen ZNS-Regionen gemessen worden waren. Auch hier fanden sich die höchsten Konzentrationen für NAA, gefolgt von Glx, Cr, MI und Cho. Immerhin war das eigene Ergebnis jedoch in Bezug auf die drei letzten Metaboliten (Cr, MI und Cho) vergleichbar (Baker et al., 2008).

Dass die eigenen Ergebnisse hinsichtlich der Konzentrationen der Metaboliten im ACC trotz der Abweichungen bei Bernardi et al. (2011) und Baker et al. (2008) in guter Übereinstimmung mit den Konzentrationen des vorderen Hirnabschnittes sind, zeigt die aktuelle Studie von Maltezos et al. (2014), die 20 gesunde erwachsene Kontrollen umfasste. Hier entsprachen die vier untersuchten Metaboliten hinsichtlich der Rangfolge der Konzentrationen den eigenen Beobachtungen (Glx, NAA, Cr und Cho), und zwar für alle drei geprüften Regionen (parietaler Cortex, dorsolateral präfrontaler Cortex und Basalganglien) (Maltezos et al., 2014). Einschränkend gilt es jedoch festzuhalten, dass diese drei Regionen zwar in engerer

nachbarschaftlicher Beziehung zum ACC stehen, mit diesem jedoch nicht identisch sind.

Im Bereich des ACC scheint der Metabolit Glutamat eine Rolle zu spielen (und insofern vermutlich auch Glx). Zumindest konnte in einer Gruppe von 31 erwachsenen Patientinnen mit Borderline-Störung und ADHS gezeigt werden, dass diese gegenüber der gesunden Kontrolle erhöhte Glutamat-Konzentrationen aufwiesen (Hoerst et al., 2010). In einer weiteren Untersuchung wies Glutamin/Cr bei ADHS eine signifikant höhere Ratio auf (1,60 vs. 1,49; $p = 0,005$), allerdings nur linksseitig (Dramsahl et al., 2011). Letzteres untermauert die Bedeutung von Glutamat im ACC, wie sie in der obigen Studie von Hoerst et al. (2010) beschrieben worden war.

Legt man die Ergebnisse von Colla et al. (2008) mit 15 erwachsenen ADHS-Patienten und zehn gesunden Kontrollen zugrunde, so scheint im ACC das Cho, und nicht NAA und Cr eine besondere Rolle zu spielen. Der signifikante Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen konnte für Cho gezeigt werden. ACC-Cholin war in der ADHS-Gruppe erhöht und es ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Cholinkonzentration und den Reaktionszeiten auf Zielreize in einem Continuous Performance Test. Dies ließe laut den Autoren auf subtile strukturelle Auffälligkeiten bei den ADHS-Patienten im Bereich des ACC schließen (Colla et al., 2008).

In der Metaanalyse von Perlov et al. ergaben sich erhöhte Cholinkonzentrationen im rechten und linken ACC bei Erwachsenen mit ADHS (Perlov et al., 2009).

Dass die Metaboliten NAA, MI und Cho im ACC vermutlich eher keine Rolle spielen, ergibt sich aus der Studie von Dramsahl et al. (2011) mit 29 erwachsenen ADHS-Patienten (und 38 gesunden Kontrollen). Zumindest konnte im Bereich des frontalen Mittelhirns, wo auch der ACC lokalisiert ist, hinsichtlich der Ratios NAA/Cr, MI/Cr und Cho/Cr kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Probanden aufgezeigt werden.

Zusammenfassend kann an dieser Stelle festgehalten werden, dass bei den fünf untersuchten Metaboliten im ACC in Bezug auf das ADHS eine etwas heterogene Befundlage besteht. Der Glutamatstoffwechsel bzw. die Metaboliten Glutamat und Glutamin sowie Cholin scheinen hier eine gewisse Rolle zu spielen. Im Hinblick auf die eigene Fragestellung der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei gesunden Erwachsenen ist diese Hypothese jedoch nur von untergeordneter Relevanz. Von Bedeutung ist vielmehr die Beobachtung, dass zwischen erwachsenen männlichen

und weiblichen Probanden keine klinisch relevanten Unterschiede vorlagen. Eine Geschlechtsdifferenzierung erscheint vor diesem Hintergrund für die untersuchten ACC-Metaboliten nicht notwendig zu sein.

Gewisse Einschränkungen an dieser vorläufigen Schlussfolgerung sollten jedoch dennoch bedacht und erläutert werden. So gibt es beispielsweise einige Hinweise darauf, dass das Alter einen Einfluss auf den Hirnstoffwechsel bzw. die ZNS-Metaboliten in verschiedenen Hirnregionen haben kann. Und da das eigene Patientenkollektiv eine relativ große Altersspanne von 22 bis 62 Jahren umfasste, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass dies einen Einfluss auf die geschlechtsspezifischen Metabolitenvergleiche hatte. Festzustellen ist jedoch, dass in der Studie von Schubert, Gallinat, Seifert und Rinneberg (2004) mit 40 gesunden erwachsenen Probanden die Metabolitenkonzentration von Glutamin im ACC mit dem Alter signifikant abnahm. Auch in der eigenen Studie konnte ein Alterseffekt gezeigt werden. In der MANCOVA zeigte die Kovariate Alter einen großen Effekt an ($p = 0,007$, Effektstärke partielles eta quadrat (ϵ^2) = .20). Im ACC fiel eine geringe, jedoch statistisch signifikante, Zunahme der beiden Metaboliten Cr und Cho mit dem Alter auf ($\rho = 0,24$; $p = 0,030$ bzw. $\rho = 0,35$; $p = 0,001$). Dies bestätigt die Ergebnisse von Pfefferbaum et al. (1999), die in ihrer Studie signifikant höhere Konzentrationen von Cr und Cho bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden finden konnten. In der Gruppe der älteren Probanden ergaben sich keine Geschlechtsunterschiede (Pfefferbaum, Adalsteinsson, Spielman, Sullivan, & Lim, 1999). Auch weitere Studien bestätigen diesen Alterseffekt (Chang, Ernst, Poland, & Jenden, 1996).

Vor dem Hintergrund, dass die Konzentration von Cholin im ACC mit zunehmendem Bildungsgrad abnahm, jedoch keine statistisch signifikante Korrelation mit dem IQ aufwies, war die Frage von Interesse, inwiefern IQ und Bildungsgrad zusammenhängen. Wie zu erwarten, wiesen Probanden mit höherem Bildungsgrad auch eine Tendenz zu einem höheren IQ auf (siehe Abbildung im Anhang).

Da nun, wie ebenfalls weiter oben dargestellt, der Bildungsgrad negativ mit dem Alter korrelierte, da also zum Beispiel Hauptschüler deutlich älter waren als Abiturienten, bleibt anzunehmen, dass nicht Bildungsgrad bzw. IQ einen Einfluss auf die Cholinkonzentration im ACC hatte, sondern vielmehr das Alter der Probanden. Dies erklärt auch die fehlende Korrelation zwischen IQ und Cholinkonzentration im ACC.

Erstmalig anhand von absoluten Metabolitenkonzentrationen wurde der Einfluss des Alters von Brooks et al. (2001) untersucht. Die Studiengruppe stellte fest, dass im Frontallappen von gesunden Männern im Alter zwischen 20 und 70 Jahren die NAA-Konzentration zwischen der dritten und siebten Dekade um zwölf Prozent abnahm (von 11,8 auf 10,0 mmol/l). Cr und Cho zeigten jedoch, im Gegensatz zu den eigenen Beobachtungen, keine signifikanten Veränderungen (Brooks et al., 2001). Letzteres besagt jedoch nichts anderes, als dass grundsätzlich immer mit regionalen Unterschieden gerechnet werden muss, bzw. unterschiedliche Regionen nicht zwingend miteinander verglichen werden können.

Von besonderem Interesse erscheint die Studie von Chang et al. (2009), die den Einfluss von Alter und Geschlecht auf Glutamat und weitere Metaboliten untersucht hatten. Es zeigte sich in dieser Studie eine altersbedingte leichte bis mittelgradige Abnahme von Glutamat in der WM des Frontalhirns ($r = -0,38$; $p = 0,02$) und eine starke altersbedingte Abnahme von Glutamat in den Basalganglien ($r = -0,78$; $p < 0,001$). Das Interessante war, dass diese Befunde nur bei den männlichen, nicht aber bei den weiblichen Probanden beobachtet werden konnten (Chang et al., 2009).

Ein nahezu identischer Befund war kurz zuvor auch von Sailasuta, Ernst und Chang (2008) erhoben worden. Auch hier fiel altersbedingt die Glutamin-Konzentration in den Basalganglien deutlich ab ($r = -0,75$; $p < 0,001$). Ferner war dies auch in der parietalen grauen Masse der Fall ($r = -0,66$; $p < 0,001$) und wiederum traten diese Veränderungen nur bei den männlichen Probanden auf (Sailasuta et al., 2008).

Dies deutet darauf hin, dass bei der Festlegung von Vergleichsparametern nicht nur das Geschlecht, sondern gleichzeitig auch das Alter zu berücksichtigen ist. Denn wenn zum Beispiel bei Männern einzelne Metaboliten-Konzentrationen mit dem Alter abnehmen, so würde dies bedeuten, dass in bestimmten Altersgruppen (etwa bei Älteren) durchaus geschlechtsspezifische Unterschiede manifest werden könnten. Für die Festlegung von Vergleichsparametern erscheint es von daher zweckmäßig, sich auf eine Gruppe mit geringerer Altersspanne zu beschränken, etwa auf Probanden zwischen 20 und 40 Jahren. Vor dem Hintergrund, dass dies auch jene Gruppe ist, die für die Diagnosestellung einer Erwachsenen-ADHS die größte Bedeutung haben dürfte, erscheint dies auch sinnvoll.

Das Alter scheint jedoch nicht die einzige Störgröße zu sein, wenn es um die Festlegung von Vergleichsparametern geht. Vielmehr hat offensichtlich auch der BMI (Body Mass Index) einen Einfluss auf die ZNS-Metabolitenkonzentrationen. So waren zum Beispiel in der Studie von Gazdzinski, Durazzo, Mon und Meyerhoff (2010) die Metaboliten NAA, Cr, Cho und MI im Frontallappen, in den subcorticalen Nuclei und im Vermis cerebelli signifikant vermindert ($p < 0,004$), wenn der BMI hoch war. Einschränkend ist jedoch festzuhalten, dass es sich in jener Studie um alkoholabhängige Patienten handelte und nicht um gesunde Probanden (Gazdzinski et al., 2010). Als Indiz für den Einfluss des BMI auf die Metaboliten sollte dies dennoch gewertet werden, vor allem deshalb, weil eine BMI-Assoziation auch in einer weiteren Studie gezeigt werden konnte, in der gesunde erwachsene Probanden untersucht worden waren. Ein hoher BMI war hier verbunden mit einer Erhöhung der MI/Cr-Ratio in der occipitalen GM (Anstieg von 0,6 bei BMI 20 auf 0,8 bei BMI 40) (Gonzales et al., 2012).

Weitere Störgrößen könnten hormonelle Schwankungen bei weiblichen Probanden darstellen, sei es im Rahmen des normalen menstrualen Zyklus oder aber im Rahmen von altersbedingten hormonellen Veränderungen, etwa im Zuge der Menopause. So konnte zum Beispiel in einer Studie gezeigt werden, dass bei Frauen mit prämenstrueller dysphorischer Störung, aber auch bei den gesunden Kontrollen, die NAA/Cr-Ratio im ACC von der lutealen zur folliculären Phase hin absank. Gleichzeitig stieg die Cho/Cr-Ratio in der parietalen WM an (Rasgon et al., 2001).

Der Zusammenhang der psychometrisch erfassten Symptomatik der ADHS und der Depression mit den Metabolitenkonzentrationen in ACC konnte hier entgegen unserer Arbeitshypothese nicht nachgewiesen werden. Eine statistisch signifikante Korrelation der psychometrischen Daten mit den fünf Metaboliten im ACC konnte nur zwischen der ADHS-Checklist und MI festgestellt werden. Alle anderen Variablen hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die Metaboliten; es war auch keinerlei Tendenz vorhanden. Überdies war die Korrelation zwischen der ADHS-Checklist und MI nur schwach ausgeprägt ($\rho = 0,23$; $p = 0,045$).

Interessant erschien im Zusammenhang mit den Korrelationen zwischen den psychometrischen Variablen und den Metaboliten im ACC noch die Frage, inwiefern in Bezug auf die WURS-k ein geschlechtsspezifischer Unterschied bestehen

könnte. Immerhin gab es ja einen signifikanten Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Probanden im Hinblick auf WURS-k, wie weiter oben bereits ausgeführt (siehe Tabelle 8).

Obgleich es zwischen der WURS-k und den Metaboliten in der Gesamtgruppe der beiden Geschlechter keine signifikanten Korrelationen gab, war also die Frage zu klären, ob dies auch dann der Fall war, wenn man Männer und Frauen getrennt voneinander analysierte.

Tatsächlich stellte sich hierbei heraus, dass es eine signifikante Korrelation gab, die nur bei den weiblichen Probanden vorlag. Das Glx korrelierte bei den Frauen, nicht aber bei den Männern, negativ mit WURS-k ($\rho = -0,34$; $p = 0,027$). Dies unterstreicht noch einmal den wahrscheinlichen geschlechtsspezifischen Unterschied im Hinblick auf den glutaminergen Stoffwechsel. Zwar konnte, wie weiter oben bereits ausgeführt, in der eigenen Untersuchung nur eine geringe Glx-Differenz zwischen den männlichen und weiblichen Probanden gezeigt werden, die keine statistische Signifikanz aufwies, jedoch lag in der Studie von Hädel et al. (2013) eine solche Signifikanz vor. Den Befund einer früheren Studie, in der Zusammenhänge zwischen Depressivität und reduzierten Glx-Signalen im linken ACC bei Männern gefunden wurden (Perlov et al., 2011), konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Das Glx korrelierte mit dem BDI-Score lediglich mit $\rho = -0,05$ ($p = 0,66$).

Unabhängig davon ist allerdings noch einmal die Frage zu stellen, inwiefern bei der Bestimmung von Parametern für die Vergleichbarkeit das Geschlecht berücksichtigt werden muss, wenn die mittleren Konzentrationen zwar eine statistisch signifikante Differenz aufweisen, aber dennoch sehr eng beieinanderliegen. Die klinische Relevanz erscheint hierbei zumindest eher fraglich zu sein.

4.2.3 Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum (links)

Im Gegensatz zum ACC konnten im linken Cerebellum hinsichtlich von vier der fünf untersuchten Metaboliten statistisch signifikante Unterschiede mit einer großen Effektstärke zwischen den Geschlechtern aufgezeigt werden ($p = 0,004$, partielles eta quadrat (ϵ^2) = .22). Hierbei waren in allen fünf Fällen die mittleren Konzentrationen bei den männlichen Probanden höher als bei den weiblichen. Für den Metaboliten

NAA lag hierbei allerdings nur eine sehr geringe Differenz vor, die keine Signifikanz aufwies ($9,1 \pm 0,7$ vs. $9,0 \pm 0,7$; $p = 0,49$).

Die größte relative Differenz fand sich für Cho, das bei den Männern eine 14,3 Prozent höhere mittlere Konzentration aufwies ($2,4 \pm 0,2$ vs. $2,1 \pm 0,3$; $p < 0,001$), gefolgt von MI mit einer Differenz von 8,3 Prozent ($5,2 \pm 0,9$ vs. $4,8 \pm 0,8$; $p = 0,022$), Cr mit einer Differenz von 5,6 Prozent ($9,5 \pm 0,8$ vs. $9,0 \pm 0,8$; $p = 0,009$) und Glx mit ebenfalls einer Differenz von 5,6 Prozent ($11,2 \pm 1,1$ vs. $10,6 \pm 1,3$; $p = 0,02$).

Offensichtlich spielen folglich geschlechtsspezifische Faktoren bei den Cerebellum-Metaboliten eine Rolle, die bei der Festlegung von Vergleichsparametern für gesunde erwachsene Kontrollen auch berücksichtigt werden sollten.

Leider liegen bisher in der Literatur noch keine Studien vor, in denen Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum bei gesunden Erwachsenen im Hinblick auf geschlechtsspezifische Differenzen untersucht wurden. Ein Vergleich der eigenen Daten mit denen anderer Studien ist deshalb nur bedingt möglich. Bemerkenswert ist jedoch die Studie von Minati, Aquino, Bruzzone und Erbetta (2010), in der die absoluten Konzentrationen von MI, Cho, Cr und NAA in verschiedenen Hirnregionen bei erwachsenen gesunden Probanden untersucht worden waren, unter anderem auch im Cerebellum. Obgleich je 14 männliche und weibliche Probanden im mittleren Alter von 41,2 Jahren an der Studie teilnahmen, wurde leider keine Differenzierung nach dem Geschlecht vorgenommen. In der Studie von Minati et al. waren die Konzentrationen deutlich höher als in der eigenen Untersuchung. Dies dürfte am ehesten auf methodische Unterschiede zurückzuführen sein. Am Alter der Probanden dürfte es jedoch kaum gelegen haben, da dieses bei Minati et al. nur unwesentlich höher lag (41,2 vs. 37,4 Jahre). So wurde in der Minati-Studie die MRS mit einem 1,5-T-Gerät durchgeführt, im Gegensatz zu einem 3-T-Gerät in der eigenen Untersuchung. Allerdings wären bei einem 3-T-Gerät eher höhere Werte zu erwarten, als bei einem 1,5-T-Gerät, wie von Paiva et al. (2013) gezeigt werden konnte. Insofern kann an dieser Stelle lediglich festgehalten werden, dass sich die Daten verschiedener Studien offensichtlich nicht ohne Weiteres miteinander vergleichen lassen.

Ein anderer bemerkenswerter Aspekt, der sich bei der Durchsicht der Literatur ergeben hatte, war die Beobachtung, dass vermutlich keine größeren Unterschiede

der Cerebellum-Metabolitenkonzentrationen zwischen gesunden erwachsenen Probanden und erwachsenen ADHS-Patienten zu erwarten sind. Zumindest konnte in der Studie von Rüscher et al. (2010) im Cerebellum kein Unterschied zwischen Patienten ($n = 14$ Patientinnen mit Borderline-Störung in Kombination mit ADHS) und gesunden Kontrollen ($n = 18$ Frauen) gezeigt werden, und zwar in Bezug auf alle fünf Metaboliten, wie sie auch in der eigenen Studie untersucht worden waren (Rüscher et al., 2010). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Perlov et al. (2010), die bei 30 erwachsenen ADHS-Patienten und 30 gesunden Kontrollen die Metaboliten NAA, Cho, MI und Glx untersucht hatten (jeweils als Ratio zu Cr). Im Cerebellum vermis sowie in der rechten cerebellären Hemisphäre konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden. Lediglich in der linken Hemisphäre zeigte sich eine signifikante Erhöhung von Glx/Cr bei den Patienten ($1,58 \pm 0,26$ vs. $1,42 \pm 0,17$; $p = 0,007$) (Perlov et al., 2010).

Einschränkend ist jedoch festzustellen, dass die Patienten- bzw. Probandenzahlen in den beiden Studien relativ klein waren, sodass fehlende statistische Signifikanzen unter Umständen aus jenem Grund ausgeblieben sein könnten; vor allem dann, wenn ohnehin mit eher kleinen Differenzen gerechnet werden muss. Unabhängig davon ist jedoch die Frage zu stellen, inwiefern entsprechende Vergleichsparameter von gesunden Probanden von Bedeutung sind, wenn sich diese mutmaßlich nur unwesentlich von jenen der ADHS-Patienten unterscheiden. Immerhin jedoch könnten solche Vergleichsparameter im Hinblick auf andere psychiatrische oder neuropsychiatrische Erkrankungen von Bedeutung sein, weshalb die Frage der geschlechtsspezifischen Differenzen weiterhin seine Berechtigung behält.

Was die Gründe für die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede sind, wie sie in der eigenen Studie festgestellt wurden, lässt sich im Einzelnen nicht eindeutig beantworten. Allerdings war diese Frage auch nicht primärer Gegenstand der Studie. Festgehalten werden kann jedoch, wie weiter oben bereits ausgeführt (siehe Kapitel 4.2.1), dass Männer über ein größeres Hirnvolumen verfügen als Frauen, und dies sowohl für das Großhirn als auch für das Cerebellum zutrifft (Lenroot & Giedd, 2010; Tiemeier et al., 2010). Gleichzeitig gilt auch für das Cerebellum, dass der relative Anteil an WM bei den Männern größer ist als bei den Frauen (wie weiter oben ebenfalls ausführlich dargestellt) (Ruigrok et al., 2014).

Angesichts dieser Beobachtungen lässt sich eine Assoziation zu den signifikant erhöhten CholinKonzentrationen bei Männern herleiten. Es ist bekannt, dass sich Cholin vermehrt in Gliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten) wiederfindet (Grodd et al., 1991; Urenjak et al., 1993). Pouwels und Frahm (1998) beschreiben in ihrer MRS-Studie an Gesunden (n = 34) eine auffallend starke Variabilität der zerebralen CholinKonzentrationen. So finden sich insbesondere in der weißen Substanz des Cerebellums die höchsten Konzentrationen (2 bis 2,5-fach höher im Vergleich zur grauen Substanz im Cortex). Diese graduellen Tendenzen konnten in vorherigen MRS-Studien ebenfalls beobachtet werden (Hennig et al., 1992; Kreis et al., 1993; Michaelis et al., 1993). Betrachtet man die Zusammensetzung des Cholinpeaks, so ist die Resonanz größtenteils auf Phosphatidylcholin und Glycerophosphocholin zurückzuführen. Diese Bestandteile sind wichtige Faktoren für den Metabolismus von Membranlipiden wie Phosphatidylcholine (z. B. Lecithin) und Ceramidphosphocholine (z. B. Sphingomyelin) (Agranoff & Hajra, 1994; Sastry, 1985). Hinsichtlich des hohen Cholin-Vorkommens im Cerebellum beinhaltet die weiße Substanz deutlich mehr Lipide als die graue Substanz (15,6 vs. 5,9 % des totalen Nassgewichtes). Es ist davon auszugehen, dass eine Korrelation zwischen Lipidmembranmetabolismus und der Cholin-Konzentration in bestimmten Gehirnarealen vorliegt (Pouwels & Frahm, 1998).

Da also Cholin eine wichtige Rolle bei der Membransynthese spielt (van der Graaf, 2010), die Membransynthese wiederum eng mit dem Lipidmetabolismus assoziiert ist und Lipide wiederum mit der weißen Hirnmasse, überrascht es nicht, dass die CholinKonzentration im Cerebellum der männlichen Probanden größer war als bei den weiblichen.

Was den zerebralen Energie- bzw. Kreatinmetabolismus anbelangt, so finden sich in der Literatur ebenfalls Hinweise auf Geschlechtsunterschiede.

Ramirez und Jimenez (2002) beschrieben Auffälligkeiten bei männlichen Ratten im Cerebellum, die im Vergleich zu weiblichen Ratten eine gesteigerte Kreatinkinaseaktivität aufwiesen. Es fanden sich vermehrt die Isoenzyme brain-specific CK (CK-BB) und heart-type CK (CK-MB).

Entsprechend diesen Beobachtung konnte eine molekulare Studie an Ratten die regionale und geschlechtsspezifische Verteilung von CK-BB mRNA darstellen. Es

zeigte sich ein signifikant vermehrtes Vorkommen sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Ratten im Cerebellum, im Rückenmark sowie in den Strukturen des Hirnstamms. In Bezug auf das Geschlechterverhältnis fielen im Cerebellum unterschiedliche CK-BB mRNA-Level bei männlichen (1,8-fache) versus weiblichen (1,5-fache) Ratten in Relation zu den Werten des gesamten Gehirns auf (Ilyin, Sonti, Molloy, & Plata-Salaman, 1996). Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in früheren Tierexperimenten (Chandler et al., 1988; Ikeda & Tomonaga, 1988; Manos, Bryan, & Edmond, 1991). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass CK-BB eine tragende Rolle im Neurometabolismus spielt. Dessen enzymatische Funktion dient insbesondere der ATP-Bildung, die unter anderem für die Ionenhomöostase (Na^+/K^+ -AT-Pase) und den Neurotransmittermetabolismus in Neuronen und Gliazellen benötigt wird (Erecinska & Silver, 1989; Hemmer & Wallimann, 1993). Insbesondere in cerebellären Zelltypen wie Bergmannglia (modifizierte Astrozyten) und Purkinjezellen, in denen ein hoher Energiebedarf vorliegt, konnte vermehrt CK-BB lokalisiert werden (Kaldis, Hemmer, Zanolla, Holtzman, & Wallimann, 1996; Wallimann & Hemmer, 1994).

Diese grundlegenden Ergebnisse geben Aufschluss über eine mögliche regionale und geschlechtsspezifische enzymatische Ausstattung. Doch nicht nur Hinweise auf eine spezielle enzymatische Ausstattung, sondern auch der damit einhergehende Energiebedarf, der sich in strukturellen Gegebenheiten begründet, könnten auf einen sexuellen Dimorphismus hindeuten und vorliegende signifikante Unterschiede erklären. So konnten (Volkow et al., 1997) im Rahmen einer FDG-PET-Studie mit 28 gesunden Probanden zeigen, dass der cerebellare Metabolismus bei Frauen um etwa zehn Prozent größer war als bei Männern. Inwiefern sich in diesem Zusammenhang allerdings die höheren Cr-Konzentrationen bei den männlichen Probanden der eigenen Studie erklären, ist fraglich ($9,5 \pm 0,8$ vs. $9,0 \pm 0,8$; $p = 0,008$).

Wie weiter oben bereits ausgeführt, fand sich auch für die Metaboliten-Kombination Glutamat/Glutamin (Glx) ein geschlechtsspezifischer Unterschied dahin gehend, dass männliche Probanden höhere Konzentrationen im Cerebellum aufwiesen als weibliche ($11,2 \pm 1,1$ vs. $10,6 \pm 1,3$; $p = 0,016$). Da ähnliche Daten aus anderen Studien bisher nicht vorliegen, ist ein Vergleich mit anderen gesunden Kontrollkollektiven leider nicht möglich. Altabella et al. (2014) weisen in ihrer aktuellen Übersichtsarbeit deshalb darauf hin, dass künftig auch andere Regionen, als nur die meist untersuchten frontalen Hirnregionen, in den Studien berücksichtigt werden

sollten, wobei unter anderem explizit das Cerebellum genannt wird. Auch (Perlov et al., 2010) bemängelten, dass dem Cerebellum bisher im Zusammenhang mit einer ADHS bzw. den Metaboliten nur ein unzureichender Platz eingeräumt wurde.

Doelken et al. (2009), die mehrere Hirnregionen bei gesunden erwachsenen Probanden untersucht hatten (allerdings nicht das Cerebellum), konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Glx-Konzentrationen feststellen, wobei die Studiengruppe mit 13 Männern und 16 Frauen jedoch relativ klein war. Hädel et al. (2013) fanden im Hippocampus der männlichen Probanden signifikant geringere Glutamatkonzentrationen als bei den weiblichen (10,2 vs. 11,5 mmol/l; $p < 0,001$). Das Cerebellum blieb jedoch auch in jener Studie unberücksichtigt.

Mikroanatomisch betrachtet, befinden sich ca. 50 Prozent aller Neuronen im Cerebellum. Es handelt sich hierbei vorrangig um Körnerzellen. Sie liegen in der sogenannten Körnerzellschicht der Kleinhirnrinde. Jede dieser Zellen verfügt über vier kurze unverzweigte Dendriten und sendet jeweils ein Axon in die Molekularschicht der Kleinhirnrinde. Dort verzweigen sich die Axone der Körnerzellen und bilden die sogenannten Parallelfasern aus. Diese wirken glutamaterg erregend (Chadderton, Margrie, & Hausser, 2004; Lehmann-Horn, 2010). Die Körnerschicht dient als eine Art „Inputschicht“ und schaltet die Signale über ihre Parallelfasern auf Purkinjezellen um, die mit ihren Axonen die einzigen efferenten Bahnen aus der Kleinhirnrinde darstellen (Schmidt, 2010).

Wie bereits in der Einleitung erläutert, hat das Cerebellum einen modulierenden Einfluss, sowohl auf motorischer Ebene als auch auf kognitiver und emotionaler Ebene. Die Regulation findet auf einer unterbewussten Ebene statt (Schmahmann, 2004). Die Theorie von Ito "Control of mental activities by internal models in the cerebellum" beinhaltet die Einflussnahme auf die Regulation von Bewegung, Verhalten, Affekt und Kognition (Ito, 2008). Hierbei stellt Glutamat eine wichtige Rolle in der Signalverarbeitung des Cerebellums dar.

Zusammenfassend kann eine eindeutige präzise Erklärung für die beschriebenen Ergebnisse derzeit nicht getroffen werden. In Anlehnung an die Hypothese, dass geschlechtsspezifische neurochemische, aber auch strukturelle und funktionelle Unterschiede bei gesunden Probanden vorliegen und diese sich in neuropathoge-

netisch relevanten Arealen wie dem Cerebellum darstellen lassen, sollten zukünftige Studien auch nach dem Geschlecht balanciert bzw. Männer und Frauen getrennt voneinander betrachten. Es ist anzunehmen, dass das Geschlecht einen potenziellen Einflussfaktor darstellt. Dies gilt nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass auch für den Metaboliten MI in der eigenen Untersuchung ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied vorlag bzw. Männer einen höheren Durchschnittswert aufwiesen als Frauen ($5,2 \pm 0,9$ vs. $4,8 \pm 0,8$; $p = 0,027$).

Es kann weiterhin festgestellt werden, dass hinsichtlich der untersuchten Metaboliten bei gesunden erwachsenen Probanden mit Unterschieden in Bezug auf das Geschlecht gerechnet werden muss. Bei der Festlegung von Parametern für die Vergleichbarkeit sollte dieser Faktor demnach berücksichtigt werden. Inwiefern dies letztlich jedoch von klinischer Relevanz ist, wird sich erst im Zuge weiterer Studien herausstellen. Dies gilt umso mehr, als sich zeigte, dass methodisch bedingt viele Studien nur begrenzt miteinander vergleichbar sind.

Interessant ist, dass im Gegensatz zu den ACC-Befunden, das Alter keinen Einfluss auf die Metaboliten des Cerebellums hatte. In der MANCOVA verfehlte das Alter als Kovariate knapp einen signifikanten Einfluss. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen einem der fünf Metaboliten und dem Alter der Probanden aufgezeigt werden. Dies ist insofern bemerkenswert, da das Volumen des Kleinhirns mit dem Alter um etwa zwei Prozent pro Dekade abnimmt; im Laufe des Erwachsenenlebens also um gut zehn Prozent (Raz, Dupuis, Briggs, McGavran, & Acker, 1998; Raz, Gunning-Dixon, Head, Williamson, & Acker, 2001).

Baker et al. (2008) konnten lediglich eine bedeutsame Korrelation zwischen Glx und dem Alter im vermis cerebelli inferior aufzeigen.

Dies deutet abermals auf die besondere Bedeutung des Glutamatstoffwechsels hin, auf die bereits im Zusammenhang mit den Ergebnissen der ACC-Untersuchung verwiesen worden war.

Das Alter hat offensichtlich keinen bedeutsamen Einfluss auf die Metaboliten bei gesunden Erwachsenen im Cerebellum. Es konnte gezeigt werden, dass der Alterungsprozess im Cerebellum lediglich den Einbau einfacher wasserlöslicher Vorstufen betrifft, statt sich an komplexeren biosynthetischen Schritten der Metaboliten zu manifestieren (Sun, Sun, & Foudin, 1985). Dennoch erscheint es zweckmäßig, sich bei der Festlegung von Matchingfaktoren auf eine enger definierte Altersgruppe zu

beschränken, wie weiter oben bereits ausgeführt, etwa auf Probanden im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (siehe Kapitel 4.2.3). Außerdem gilt es natürlich auch in Bezug auf das Cerebellum mögliche Einflussgrößen, wie zum Beispiel den BMI, zu berücksichtigen. Immerhin konnten Gazdzinski et al. (2010) zeigen, dass der BMI auch in Bezug auf das Cerebellum (Vermis) einen signifikanten Einfluss auf NAA, Cho und MI hatte (Glx oder Glutamat sind in dieser Studie nicht untersucht worden). Die Konzentrationen der drei Metaboliten sanken mit zunehmendem BMI ab (Gazdzinski et al., 2010). Eine BMI-assoziierte Verminderung von NAA und Cr im Cerebellum konnte auch von (Maudsley et al., 2012) demonstriert werden.

Wie bereits im Zusammenhang mit dem ACC erwähnt, ist es nicht auszuschließen, dass hormonelle Einflüsse eine Auswirkung auf die ZNS-Metaboliten haben können. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass bei Frauen mit postpartaler Depression die Glutamatkonzentration im präfrontalen Cortex erhöht ist ($7,2 \pm 1,2$ vs. $6,0 \pm 1,2$; $p = 0,002$) (McEwen et al., 2012). Für NAA, Cr und Cho konnte dies nicht gezeigt werden, es erscheint jedoch denkbar, dass der hormonelle Status auch im Bereich des Cerebellums eine Einflussgröße darstellt.

Im Hinblick auf das Cerebellum liegen bisher keine Studienergebnisse vor, die eine solche Hypothese unterstützen können, jedoch weisen Brawn und Vincent (2014) in einer aktuellen Übersicht auf die vielfältigen hormonellen Einflüsse bei MRS-Untersuchungen hin. Daraus folgt, dass der Einfluss des hormonellen Status oder auch die Einnahme von Kontrazeptiva bei der Festlegung von Vergleichsparametern berücksichtigt werden sollte. Dies gilt für die Metaboliten des Cerebellums, aber auch für den ACC oder andere Lokalisationen, für die verlässliche Vergleichsparameter festgelegt werden sollen. Ein Verzicht auf die Berücksichtigung hormoneller Faktoren in einzelnen Regionen scheint erst dann zulässig, wenn sichergestellt werden kann, dass sie keinen Einfluss auf die Metabolitenkonzentrationen haben.

Keinen größeren Einfluss auf die Metaboliten des Cerebellums scheint wiederum den psychometrischen Variablen zuzukommen, wie dies auch bereits im Hinblick auf den ACC der Fall war. Es konnten unter den 75 möglichen Korrelationen (15 psychometrische Variablen x 5 Metabolite) lediglich zwei schwach ausgeprägte signifikante (ohne Berücksichtigung der Korrektur für multiple Vergleiche) Korrelationen aufgezeigt werden. Der ADHS-Checklist-Summenscore korrelierte mit dem Metaboliten MI ($\rho = 0,27$; $p = 0,021$), der ADHD-Index mit NAA ($\rho = 0,25$; $p = 0,029$).

Bei den Korrelationen mit den CAARS-Skalen ist einschränkend zu erwähnen, dass es sich dabei um nach Alter und Geschlecht getrennt ermittelte T-Werte handelte, die bei einem Geschlechtereffekt der Metabolitenkonzentration die Korrelationen etwas erniedrigt haben könnten.

Es lässt sich daran jedoch erkennen, dass den ADHS-spezifischen Variablen durchaus eine gewisse Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Bei der Festlegung von Vergleichsparametern sollte folglich sichergestellt werden, dass derartige Variablen keine allzu große Abweichung vom gesunden Durchschnitt aufweisen. Allerdings soll es selbstverständlich bleiben, dass in den psychiatrischen Studien streng darauf zu achten ist, dass keine psychiatrischen oder neuropsychiatrischen Auffälligkeiten bei den Probanden vorliegen.

Hinsichtlich der für die Diagnosestellung einer Erwachsenen-ADHS wichtigen Skala WURS-k hatten sich keine Korrelationen mit einem der fünf Metaboliten gezeigt. Da jedoch, wie weiter oben ausgeführt, ein deutlicher geschlechtsspezifischer Unterschied vorlag, wobei Männer einen höheren WURS-k-Score aufwiesen als Frauen, war zu untersuchen, ob sich Korrelationen zwischen der Skala WURS-k und den Metaboliten zeigen ließen, wenn man männliche und weibliche Probanden getrennt voneinander analysierte. Auch in dieser Konstellation lagen keine Korrelationen vor.

Für den Fall jedoch, dass sich in der Prüfgruppe weibliche Probanden befinden, die ähnlich hohe WURS-k-Scores aufweisen wie die männlichen, so könnte dies durchaus einen Störfaktor darstellen. Denn immerhin konnte in Bezug auf die ACC-Konzentrationen von Glx bei den Frauen eine negative Korrelation gezeigt werden, wie oben bereits ausgeführt ($\rho = -0,34$; $p = 0,027$). Höhere WURS-k-Scores bei weiblichen Probanden würden folglich zu geringeren Glx-Konzentrationen führen, und insofern die Vergleichsparameter verfälschen. Allerdings nur in Bezug auf den ACC und nicht in Bezug auf das Cerebellum.

4.2.4 Faktor Zigarettenrauchen

Es kann als belegt gelten, dass der Nikotinabusus im Zusammenhang mit dem ADHS steht. Fuemmeler et al. (2007) stellen unter Bezug auf die vorliegende Literatur fest, dass der Raucheranteil unter den erwachsenen ADHS-Patienten deutlich größer ist als bei anderen Personen (bis 42 vs. 26 %). In einer selbst durchgeführten

Studie mit über 13.000 Adoleszenten ermittelten die Autoren ein um etwa 15 Prozent erhöhtes Nikotinabususrisiko, wenn Merkmale einer Hyperaktivität vorlagen (Basis der Studie war der Fagerström Test of Nicotine Dependence; FTND) (Fuemmeler et al., 2007).

Wilens et al. (2008) konnten anhand eines modifizierten Fagerström Tolerance Questionnaires (mFTQ) zeigen, dass ADHS-Patienten deutlich schwerere Zeichen der Sucht aufwiesen als die Kontrollen. Dies galt sowohl für männliche als auch für weibliche ADHS-Patienten.

Vor diesem Hintergrund sollte auch in der eigenen Studie untersucht werden, welchen Einfluss das Rauchen auf die Variablen hat. Konkret interessierte die Frage der Auswirkungen des Rauchens auf die sechs ADHS-spezifischen Merkmale WURS-k, ADHS-Checklist, Inattentive Symptoms (DSM-IV), Hyperactive-Impulsive Symptoms (DSM-IV), ADHD-Symptoms Total (DSM-IV) und ADHD-Index.

Hierbei fiel auf, dass die ADHS-Checklist bei den Rauchern ($n = 16$) einen geringeren Durchschnittsscore aufwies als bei den Nichtrauchern ($n = 67$) ($5,9 \pm 6,3$ vs. $7,3 \pm 6,9$; $p = 0,44$). Allerdings erreichte die Differenz keine statistische Signifikanz, was jedoch im Zusammenhang mit der relativ geringen Raucherzahl gestanden haben könnte.

Die übrigen fünf Variablen ließen keine größeren Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern erkennen. Die mittleren Differenzen lagen deutlich unter zehn Prozent.

Der geringere ADHS-Checklist-Score bei den Rauchern überrascht nicht, wenn man berücksichtigt, dass die pharmakologischen Effekte des Nikotins vermutlich dieselben Transmittersysteme beeinflussen, wie sie auch beim ADHS eine Rolle spielen (Wilens & Decker, 2007). So konnte beispielsweise von der Gruppe um Krause et al. gezeigt werden, dass Nikotin und das bei ADHS-Patienten wirksame Methylphenidat eine ähnliche Wirkung auf das Dopamin-Transport-Protein (DAT) haben (K. H. Krause et al., 2000; K. H. Krause et al., 2002). Nikotin hat folglich eine lindernde Wirkung auf die ADHS-Symptomatik und kann insofern als eine Art Selbsttherapie der Patienten betrachtet werden. Es ist vor diesem Hintergrund folglich nicht verwunderlich, dass bei den Rauchern etwas geringere Scores der ADHS-Checklist festgestellt wurden, da man sicher annehmen kann, dass die Wirkung von

Nikotin auf Faktoren wie Impulsivität und Aufmerksamkeit auch dann gegeben ist, wenn keine ADHS vorliegt.

Hinsichtlich des Einflusses auf die Metabolitenkonzentrationen lassen sich in der vorliegenden Untersuchung aufgrund der relativ geringen Anzahl an Rauchern keine eindeutigen Aussagen treffen, da dadurch die statistische Erkennung von entsprechenden Effekten eingeschränkt ist. Die Kovariate Rauchen zeigte in der MANCOVA im ACC keinen signifikanten Effekt ($p = 0,77$). Auf deskriptiver Ebene war zu beobachten, dass bei den männlichen Rauchern gegenüber den männlichen Nichtrauchern alle Metabolitenkonzentrationen im ACC vermindert waren. Der größte Unterschied zeigte sich für Glx, das bei den Rauchern mit $14,6 \pm 3,1$ IU deutlich geringer lag als bei den Nichtrauchern mit $16,1 \pm 2,5$ IU. Allerdings wurden hierbei lediglich 7 Raucher mit 33 Nichtrauchern verglichen.

Bei den weiblichen Probanden konnten diese Tendenzen nicht gezeigt werden. Die Konzentrationen der fünf ACC-Metaboliten lagen bei Raucherinnen ($n = 8$) und Nichtraucherinnen ($n = 34$) auf fast identischem Niveau.

Auf die Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum hatte das Rauchen keinen erkennbaren Einfluss (MANCOVA, $p = 0,58$). Auf deskriptiver Ebene fand sich die größte Differenz bei den weiblichen Probanden in Bezug auf Glx, das bei den Raucherinnen ($n = 6$) mit $11,3 \pm 0,8$ etwas höher lag als bei den Nichtraucherinnen ($n = 33$) mit $10,4 \pm 1,3$, was immerhin einem Unterschied von 8,7 Prozent entsprach. Auch hier wird deutlich, dass die geringe Besetzung der Raucherinnengruppe keine verlässlichen Schlussfolgerungen zulässt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass neben Faktoren wie Geschlecht, BMI, Alter oder Hormonstatus, auch das Rauchen eine Einflussgröße darstellen könnte, die eventuell zur Verfälschung von Vergleichbarkeitsparametern führt. Letztere sollte an einer größeren Stichprobe abgesichert werden.

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Wie die ausführliche Analyse der Daten unter Berücksichtigung der Erkenntnisse aus anderen Studien gezeigt hat, ist es schwierig, Parameter für die Vergleichbarkeit der Kollektive festzulegen. Neben dem Geschlecht müssen mutmaßlich auch andere Faktoren berücksichtigt werden. Dies gilt umso mehr, als die Unterschiede

zwischen den Geschlechtern, aber auch die Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken, eher klein sein können. Dies verlangt nach einer möglichst großen Präzision, und dies wiederum nach einer möglichst homogenen Studiengruppe ohne etwaige Störgrößen.

Das Ziel weiterer Untersuchungen wird es sein, zu prüfen, inwiefern die genannten mutmaßlichen Störgrößen tatsächlich einen Einfluss auf die ZNS-Metaboliten haben, um dann letztlich sicher untersuchen zu können, ob eine Differenzierung nach Geschlecht notwendig ist oder nicht. Im Hinblick auf die Cerebellum-Metaboliten scheint diese Frage zwar geklärt, da signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden vorlagen, im Hinblick auf die ACC-Metaboliten ist diese Frage jedoch noch nicht sicher zu beurteilen.

Problematisch erscheint auch, dass mit methodisch bedingten Unterschieden zu rechnen ist, die es möglicherweise auf absehbare Zeit gar nicht möglich machen, sichere Vergleichsparameter zu ermitteln. Als Beispiel sei in diesen Zusammenhang noch einmal an die Diskrepanzen erinnert, die sich bei unterschiedlichen Tesla-Stärken ergeben können (Paiva et al. (2013).

Eine Vergleichbarkeit ist immer nur so lange zulässig, so lange die Methoden wirklich miteinander vergleichbar sind (Minati et al. 2010). Und in diesem Punkt scheint es noch einiges an Klärungs- und Definitionsbedarf zu geben. Unterschiedliche Methoden und das Fehlen von Standardprotokollen erschweren den Vergleich von Studien (Altabella et. al 2014).

Vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage kann diese Untersuchung durchaus wichtige Erkenntnisse liefern, wenngleich die Frage der Parameter für Vergleichbarkeit der Kollektive noch offenbleiben muss. Die Kernfrage, ob das Geschlecht in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen ist, kann jedoch mit 'ja' beantwortet werden – zumindest im Hinblick auf die Metabolitenkonzentrationen des Cerebellums. Wie groß diese Unterschiede sind, und welchen Bestand sie haben, wird jedoch erst dann sicher zu beurteilen sein, wenn die diskutierten Stör- und Einflussgrößen eliminiert sind. Und erst dann wird sich auch die Frage der klinischen Relevanz der Befunde beantworten lassen. Klären könnten dies weitere Replizierungsstudien und vor allem letztlich Meta-Analysen.

5 Zusammenfassung

Das ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) des Erwachsenenalters ist eine Erkrankung, die erst in den letzten 15 bis 20 Jahren in den Fokus des Interesses gerückt ist, da man lange Zeit davon ausging, dass es sich um eine Störung des Kindesalters handelt. Da sich die Symptomatik im Laufe der Entwicklung verändert, ist die Diagnosestellung beim Erwachsenen nicht einfach. Biomarker könnten in diesem Zusammenhang hilfreich sein. Vielversprechend scheinen dabei ZNS-Metaboliten zu sein, da im Zusammenhang mit einer ADHS Auffälligkeiten in den verschiedensten Hirnregionen manifest geworden sind. Dem Kleinhirn (Cerebellum) wurde dabei allerdings bisher eher wenig Bedeutung beigemessen. Hauptziel dieser Untersuchung war es deshalb, in jener Region sowie im anterioren Gyrus cinguli (ACC; anteriorer cingulärer Cortex) die für Vergleichbarkeit der Stichproben relevante Faktoren zu ermitteln und dabei zu prüfen, inwiefern dabei das Geschlecht zu berücksichtigen ist. Letzteres schien vor dem Hintergrund der bereits bekannten geschlechtsspezifischen ZNS-Differenzen im Allgemeinen und den geschlechtsspezifischen Differenzen beim ADHS im Besonderen notwendig.

In die Studie wurden insgesamt 86 Probanden eingeschlossen; 41 Männer und 45 Frauen im mittleren Alter von 37,4 Jahren. Mit einem 3-Tesla-MR-Scanner wurden die Metaboliten-Konzentrationen von Creatin (Cr), Cholin (Cho), Glutamat/Glutamin (Glx), Natrium-Acetyl-Aspartat (NAA) und Myo-Inositol (MI) bestimmt. Ferner wurde eine Reihe von psychometrischen Daten erhoben (15 Variablen).

Hinsichtlich unserer Hauptbefunde ist zu berichten, dass bei den Messungen der Metabolitenkonzentrationen im ACC keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt werden konnten. Im Cerebellum hingegen waren alle fünf Metaboliten bei den Männern in höherer Konzentration vorhanden, wobei in vier Fällen auch ein statistisch signifikanter Befund vorlag (Cr: $9,5 \pm 0,8$ vs. $9,0 \pm 0,8$ IU; $p = 0,009$; Cho: $2,4 \pm 0,2$ vs. $2,1 \pm 0,3$ IU; $p < 0,001$; Glx: $11,2 \pm 1,1$ vs. $10,6 \pm 1,3$ IU; $p = 0,02$; MI: $5,2 \pm 0,9$ vs. $4,8 \pm 0,8$ IU; $p = 0,022$). Ferner konnte gezeigt werden, dass im ACC die beiden Metaboliten Cr und Cho eine positive Korrelation mit dem Alter aufwiesen ($\rho = 0,24$; $p = 0,030$ bzw. $\rho = 0,35$; $p = 0,001$). Bei den korrelativen Nebenergebnissen der Psychometrie, des Alters und Nikotinkonsums mit den gemessenen Metabolitenkonzentrationen zeigten sich in ACC und Cerebellum lediglich einzelne, schwach ausgeprägte Befunde.

Bei den psychometrischen Variablen fiel auf, dass die männlichen Probanden im Hinblick auf die WURS-k (Wender Utah Rating Scale) einen etwa doppelt so hohen Durchschnittsscore aufwiesen wie die weiblichen ($11,3 \pm 7,5$ vs. $5,6 \pm 5,5$; $p < 0,001$). Im Hinblick auf den Faktor Zigarettenrauchen bzw. Nikotin war hinsichtlich der WURS-k bemerkenswert, dass Raucherinnen deutlich geringere Scores aufwiesen als Nichtraucherinnen ($2,5 \pm 3,0$ vs. $6,0 \pm 5,6$; $p = 0,077$). Bei den Männern war dieser Befund genau umgekehrt ($14,8 \pm 8,9$ vs. $10,2 \pm 7,0$; n. s.). Die Differenzen hatten allerdings keine statistische Signifikanz erreicht. Signifikant war allerdings der direkte Vergleich der männlichen und weiblichen Raucher. Männer wiesen einen wesentlich höheren Score auf ($14,8 \pm 8,9$ vs. $2,5 \pm 3,0$; $p = 0,008$).

Insgesamt deuten die Befunde darauf hin, dass bei gesunden erwachsenen Probanden mit geschlechtsspezifischen Unterschieden gerechnet werden muss, die bei der Festlegung von Vergleichsparametern auch berücksichtigt werden sollten. In weiteren Studien müsste jedoch geprüft werden, inwiefern auch Einflussgrößen wie Alter und Nikotin, aber auch Faktoren wie BMI und Hormonstatus, hierbei eine Rolle spielen.

6 Literaturverzeichnis

- Adams, J., Crosbie, J., Wigg, K., Ickowicz, A., Pathare, T., Roberts, W., . . . Barr, C. L. (2004). Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A (GRIN2A) gene as a positional candidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in the 16p13 region. *Mol Psychiatry*, 9(5), 494-499. doi: 10.1038/sj.mp.4001455
- Agranoff, A. W., & Hajra, A. K. (1994). Lipids. In G. J. Siegel (Ed.), *Basic neurochemistry : molecular, cellular, and medical aspects* (5th ed., pp. 97-116). New York: Raven Press.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-381. doi: 10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
- Altabella, L., Zoratto, F., Adriani, W., & Canese, R. (2014). MR imaging-detectable metabolic alterations in attention deficit/hyperactivity disorder: from preclinical to clinical studies. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(6 Suppl), S55-63. doi: 10.3174/ajnr.A3843
- Andreasen, N. C., & Pierson, R. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 64(2), 81-88. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.01.003
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Backens, M. (2010). Grundlagen der MR-Spektroskopie. *Der Radiologe*, 50(9), 767-774. doi: 10.1007/s00117-009-1950-8
- Baker, E. H., Basso, G., Barker, P. B., Smith, M. A., Bonekamp, D., & Horska, A. (2008). Regional apparent metabolite concentrations in young adult brain measured by (1)H MR spectroscopy at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging*, 27(3), 489-499. doi: 10.1002/jmri.21285
- Baldacara, L., Borgio, J. G., Lacerda, A. L., & Jackowski, A. P. (2008). Cerebellum and psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr*, 30(3), 281-289.
- Barbarese, W., Katusic, S., Colligan, R., Weaver, A., Pankratz, V., Mrazek, D., & Jacobsen, S. (2004). How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Towards resolution of the controversy: results from a population-based study. *Acta Paediatr Suppl*, 93(445), 55-59.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121(1), 65-94.

- Barkley, R. A., Fischer, M., Edelbrock, C. S., & Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29(4), 546-557. doi: 10.1097/00004583-199007000-00007
- Bartha, R., Williamson, P. C., Drost, D. J., Malla, A., Carr, T. J., Cortese, L., . . . Neufeld, R. W. (1997). Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 54(10), 959-965.
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1987). *Beck Depression Inventory: Manual*. San Antonio, TX: The Psychiatric Corporation.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio. Texas, USA: The Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Bernardi, S., Anagnostou, E., Shen, J., Kolevzon, A., Buxbaum, J. D., Hollander, E., . . . Fan, J. (2011). In vivo 1H-magnetic resonance spectroscopy study of the attentional networks in autism. *Brain Res*, 1380, 198-205. doi: 10.1016/j.brainres.2010.12.057
- Bernstein, D. P., & Fink, L. (1998). *Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self-report manual*. San Antonio (TX), USA: The Psychological Corporation.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., . . . Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*, 27(2), 169-190.
- Biederer, J. (2005). Magnetresonanztomographie - technische Grundlagen und aktuelle Entwicklungen. *Medizinische Klinik*, 100(1), 62-72. doi: 10.1007/s00063-005-1124-Z
- Biederman, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366(9481), 237-248. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66915-2
- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., Knee, D., & Tsuang, M. T. (1990). Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29(4), 526-533. doi: 10.1097/00004583-199007000-00004
- Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M. C., Bober, M., & Cadogan, E. (2004). Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry*, 55(7), 692-700. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.12.003

- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., Wilens, T., Mick, E., & Lapey, K. A. (1994). Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 53(1), 13-29.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, K. A., . . . Doyle, A. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 150(12), 1792-1798. doi: 10.1176/ajp.150.12.1792
- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*, 157(5), 816-818.
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., . . . Johnson, M. A. (2002). Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*, 159(1), 36-42.
- Biederman, J., Newcorn, J., & Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*, 148(5), 564-577. doi: 10.1176/ajp.148.5.564
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Milberger, S., Spencer, T. J., & Faraone, S. V. (1995). Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry*, 152(11), 1652-1658. doi: 10.1176/ajp.152.11.1652
- Borland, B. L., & Heckman, H. K. (1976). Hyperactive boys and their brothers. A 25-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 33(6), 669-675.
- Botez, M. I., Gravel, J., Attig, E., & Vezina, J. L. (1985). Reversible chronic cerebellar ataxia after phenytoin intoxication: possible role of cerebellum in cognitive thought. *Neurology*, 35(8), 1152-1157.
- Brawn, J., & Vincent, K. (2014). Hormonal Influences on Magnetic Resonance Spectroscopy Measures. In C. Stagg & D. Rothmann (Eds.), *Magnetic Resonance Spectroscopy* (pp. 266-272). Heidelberg: Elsevier, Academic Press.
- Brooks, J. C., Roberts, N., Kemp, G. J., Gosney, M. A., Lye, M., & Whitehouse, G. H. (2001). A proton magnetic resonance spectroscopy study of age-related changes in frontal lobe metabolite concentrations. *Cereb Cortex*, 11(7), 598-605.
- Bugalho, P., Correa, B., & Viana-Baptista, M. (2006). Papel do cerebello nas funcoes cognitivas e comportamentais: bases cientificas e modelos de estudo. *Acta Med Port*, 19(3), 257-267.
- Burket, R. C., Sajid, M. W., Wasiak, M., & Myers, W. C. (2005). Personality comorbidity in adolescent females with ADHD. *J Psychiatr Pract*, 11(2), 131-136.

- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A., . . . Biederman, J. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45(12), 1542-1552.
- Bush, G., Valera, E. M., & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1273-1284. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.034
- Carlsson, A., Hansson, L. O., Waters, N., & Carlsson, M. L. (1999). A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*(37), 2-6.
- Carlsson, A., Waters, N., & Carlsson, M. L. (1999). Neurotransmitter interactions in schizophrenia--therapeutic implications. *Biol Psychiatry*, 46(10), 1388-1395.
- Carrey, N., MacMaster, F. P., Sparkes, S. J., Khan, S. C., & Kusumakar, V. (2002). Glutamatergic changes with treatment in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 12(4), 331-336. doi: 10.1089/104454602762599871
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389. doi: 10.1126/science.1083968
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., . . . Rapoport, J. L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53(7), 607-616.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., . . . Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama*, 288(14), 1740-1748.
- Chadderton, P., Margrie, T. W., & Hausser, M. (2004). Integration of quanta in cerebellar granule cells during sensory processing. *Nature*, 428(6985), 856-860. doi: 10.1038/nature02442
- Chandler, W. L., Fine, J. S., Emery, M., Weaver, D., Reichenbach, D., & Clayson, K. J. (1988). Regional creatine kinase, adenylate kinase, and lactate dehydrogenase in normal canine brain. *Stroke*, 19(2), 251-255.
- Chang, L., Ernst, T., Poland, R. E., & Jenden, D. J. (1996). In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the normal aging human brain. *Life Sci*, 58(22), 2049-2056.
- Chang, L., Jiang, C. S., & Ernst, T. (2009). Effects of age and sex on brain glutamate and other metabolites. *Magn Reson Imaging*, 27(1), 142-145. doi: 10.1016/j.mri.2008.06.002

- Cloak, C. C., Alicata, D., Chang, L., Andrews-Shigaki, B., & Ernst, T. (2011). Age and sex effects levels of choline compounds in the anterior cingulate cortex of adolescent methamphetamine users. *Drug Alcohol Depend*, 119(3), 207-215. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.06.017
- Colla, M., Ende, G., Alm, B., Deuschle, M., Heuser, I., & Kronenberg, G. (2008). Cognitive MR spectroscopy of anterior cingulate cortex in ADHD: elevated choline signal correlates with slowed hit reaction times. *J Psychiatr Res*, 42(7), 587-595. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.06.006
- Conners, C. K. (1973). Rating scales for use in drug studies with children: special issue on children. *Psychopharmacol Bull*, 9, 24-42.
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. (1999). Self-ratings of ADHD symptoms in adults: I. Factor structure and normative data. *J Attent Disord*, 3, 141-151.
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. P. (1999). Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS). Technical Manual, Multi-Health Systems Inc., Toronto.
- Conners, C. K., Levin, E. D., Sparrow, E., Hinton, S. C., Erhardt, D., Meck, W. H., . . . March, J. (1996). Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacol Bull*, 32(1), 67-73.
- Das, D., Cherbuin, N., Butterworth, P., Anstey, K. J., & Easteal, S. (2012). A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS One*, 7(2), 1-9. doi: 10.1371/journal.pone.0031500
- Doelken, M. T., Mennecke, A., Stadlbauer, A., Kloska, S., Struffert, T., Engelhorn, T., . . . Hammen, T. (2009). Multi-voxel magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolites in healthy adults at 3 Tesla. *Acad Radiol*, 16(12), 1493-1501. doi: 10.1016/j.acra.2009.07.025
- Döpfner, M. (2002). Hyperkinetische Störungen. In G. Esser (Ed.), *Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters* (pp. 172-195). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Dramsahl, M., Ersland, L., Plessen, K. J., Haavik, J., Hugdahl, K., & Specht, K. (2011). Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder - a brain magnetic resonance spectroscopy study. *Front Psychiatry*, 2, 65. doi: 10.3389/fpsy.2011.00065
- Dresel, S., Krause, J., Krause, K. H., LaFougere, C., Brinkbaumer, K., Kung, H. F., . . . Tatsch, K. (2000). Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med*, 27(10), 1518-1524.

- Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 9(3), 184-195. doi: 10.1002/mrdd.10079
- Ebert, D., Krause, J., & Roth-Sackenheim, C. (2003). ADHS im Erwachsenenalter - Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. *Nervenarzt*, 74, 939-946.
- Endres, D. (2014). *Neurometabolismus im anterioren Cingulum und im Cerebellum bei ADHS im Erwachsenenalter – Eine MR-Spektroskopiestudie. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades*. Freiburg: Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität.
- Erecinska, M., & Silver, I. A. (1989). ATP and brain function. *J Cereb Blood Flow Metab*, 9(1), 2-19. doi: 10.1038/jcbfm.1989.2
- Erhardt, D., Epstein, J. N., & Conners, C. K. (1999). Self-ratings of ADHD symptoms in adults: II. Reliability, validity, and diagnostic sensitivity. *J Attent Disord*, 3, 153-158.
- Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Jons, P. H., & Cohen, R. M. (1998). DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci*, 18(15), 5901-5907.
- Fagerstrom, K. O. (1978). Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav*, 3(3-4), 235-241.
- Faraone, S. V., & Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44(10), 951-958.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Lehman, B. K., Keenan, K., Norman, D., Seidman, L. J., . . . Chen, W. J. (1993). Evidence for the independent familial transmission of attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: results from a family genetic study. *Am J Psychiatry*, 150(6), 891-895.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Mick, E., Murray, K., Petty, C., . . . Monuteaux, M. C. (2006). Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry*, 163(10), 1720-1729; quiz 1859. doi: 10.1176/appi.ajp.163.10.1720
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T. J., Chrisman, A. K., Wilens, T. E., Tulloch, S. J., & Weisler, R. H. (2004). Long-term safety and efficacy of mixed amphetamine salts extended release for adult ADHD. 157th Annual Meeting, American Psychiatric Association, New York.
- Faraone, S. V., & Doyle, A. E. (2001). The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 10(2), 299-316.

- Faraone, S. V., Doyle, A. E., Mick, E., & Biederman, J. (2001). Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 158(7), 1052-1057.
- Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 33(1), 159-180. doi: 10.1016/j.psc.2009.12.004
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1313-1323. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024
- Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R., Alonso, J., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., . . . Jin, R. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 190, 402-409. doi: 10.1192/bjp.bp.106.034389
- Fischer, M., Barkley, R. A., Smallish, L., & Fletcher, K. (2002). Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD. *J Abnorm Child Psychol*, 30(5), 463-475.
- Fossati, A., Novella, L., Donati, D., Donini, M., & Maffei, C. (2002). History of childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and borderline personality disorder: a controlled study. *Compr Psychiatry*, 43(5), 369-377.
- Frodl, T., & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand*, 125(2), 114-126. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x
- Fuemmeler, B. F., Kollins, S. H., & McClernon, F. J. (2007). Attention deficit hyperactivity disorder symptoms predict nicotine dependence and progression to regular smoking from adolescence to young adulthood. *J Pediatr Psychol*, 32(10), 1203-1213. doi: 10.1093/jpepsy/jsm051
- Gast, U., Rodewald, F., Benecke, H. H., & Driessen, M. (2001). Deutsche Bearbeitung des Childhood Trauma Questionnaire (unautorisiert). Unveröffentlichtes Manuskript. Medizinische Hochschule Hannover.
- Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Mon, A., & Meyerhoff, D. J. (2010). Body mass index is associated with brain metabolite levels in alcohol dependence--a multimodal magnetic resonance study. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(12), 2089-2096. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01305.x
- Gjone, H., Stevenson, J., & Sundet, J. M. (1996). Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(5), 588-596; discussion 596-588. doi: 10.1097/00004583-199605000-00013

- Golla, H., Thier, P., & Haarmeier, T. (2005). Disturbed overt but normal covert shifts of attention in adult cerebellar patients. *Brain*, 128(Pt 7), 1525-1535. doi: 10.1093/brain/awh523
- Gonzales, M. M., Tarumi, T., Eagan, D. E., Tanaka, H., Vaghasia, M., & Haley, A. P. (2012). Indirect effects of elevated body mass index on memory performance through altered cerebral metabolite concentrations. *Psychosom Med*, 74(7), 691-698. doi: 10.1097/PSY.0b013e31825ff1de
- Grodd, W., Krageloh-Mann, I., Klose, U., & Sauter, R. (1991). Metabolic and destructive brain disorders in children: findings with localized proton MR spectroscopy. *Radiology*, 181(1), 173-181. doi: 10.1148/radiology.181.1.1887030
- Gujar, S. K., Maheshwari, S., Bjorkman-Burtscher, I., & Sundgren, P. C. (2005). Magnetic resonance spectroscopy. *J Neuroophthalmol*, 25(3), 217-226.
- Hädel, S., Wirth, C., Rapp, M., Gallinat, J., & Schubert, F. (2013). Effects of age and sex on the concentrations of glutamate and glutamine in the human brain. *J Magn Reson Imaging*, 38(6), 1480-1487. doi: 10.1002/jmri.24123
- Hajek, M., & Dezortova, M. (2008). Introduction to clinical in vivo MR spectroscopy. *Eur J Radiol*, 67(2), 185-193. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.03.002
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *Das Beck Depressionsinventar (BDI-II). Revision. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II.*. Frankfurt a. M.: Harcourt Test Services.
- Hawi, Z., Foley, D., Kirley, A., McCarron, M., Fitzgerald, M., & Gill, M. (2001). Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): no evidence for association in the Irish population. *Mol Psychiatry*, 6(4), 420-424. doi: 10.1038/sj.mp.4000903
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K. O. (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86(9), 1119-1127.
- Hemmer, W., & Wallimann, T. (1993). Functional aspects of creatine kinase in brain. *Dev Neurosci*, 15(3-5), 249-260.
- Hennig, J., Pfister, H., Ernst, T., & Ott, D. (1992). Direct absolute quantification of metabolites in the human brain with in vivo localized proton spectroscopy. *NMR Biomed*, 5(4), 193-199.
- Hoerst, M., Weber-Fahr, W., Tunc-Skarka, N., Ruf, M., Bohus, M., Schmahl, C., & Ende, G. (2010). Correlation of glutamate levels in the anterior cingulate cortex with self-reported impulsivity in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*, 67(9), 946-954. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.93

- Hoffmann. (1983). *Der Struwwelpeter*. München: cbj.
- Hoffmann, H. (1847). *Der Struwwelpeter oder lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3-6 Jahren*. Frankfurt (Main): Morgarten, Rütten & Loening Verlag.
- Holzner, S. J. (2010). *ADHS im Erwachsenenalter und Nikotinabhängigkeit. Inauguraldissertation*. Freiburg: Albert Ludwigs Universität.
- Huss, M., Iseler, A., & Lehmkuhl, U. (2001). Interkultureller Vergleich der Conners-Skalen: Lasst sich die US-amerikanische Faktorenstruktur an einer deutschen Klinikstichprobe replizieren? *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 29(1), 16-24.
- Ikeda, K., & Tomonaga, M. (1988). Creatine kinase immunoreactivity: localization in nerve terminals in the hypothalamic area and superior colliculus of the mouse brain. *Neurosci Lett*, 85(1), 51-55.
- Ilyin, S. E., Sonti, G., Molloy, G., & Plata-Salaman, C. R. (1996). Creatine kinase-B mRNA levels in brain regions from male and female rats. *Brain Res Mol Brain Res*, 41(1-2), 50-56.
- Imamura, K. (2003). Proton MR spectroscopy of the brain with a focus on chemical issues. *Magn Reson Med Sci*, 2(3), 117-132.
- Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci*, 9(4), 304-313. doi: 10.1038/nrn2332
- Kain, W., Landerl, K., & Kaufmann, L. (2008). Komorbidität bei ADHS. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 156(8), 757-767. doi: 10.1007/s00112-008-1732-9
- Kaiser, L. G., Schuff, N., Cashdollar, N., & Weiner, M. W. (2005). Age-related glutamate and glutamine concentration changes in normal human brain: 1H MR spectroscopy study at 4 T. *Neurobiol Aging*, 26(5), 665-672. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.07.001
- Kaldis, P., Hemmer, W., Zanolza, E., Holtzman, D., & Wallimann, T. (1996). 'Hot spots' of creatine kinase localization in brain: cerebellum, hippocampus and choroid plexus. *Dev Neurosci*, 18(5-6), 542-554.
- Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci*, 23(23), 8432-8444.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., . . . Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163(4), 716-723. doi: 10.1176/ajp.2006.163.4.716

- Koch-Stoecker, S., Beblo, T., Thumann, W., & Driessen, M. (2003). Diagnostik und kognitivbehaviorale Therapie psychischer Störungen nach Traumatisierung. *Sozialpsychiatrische Informationen*, 33, 10-17.
- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R., & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 59(7), 643-651. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.08.013
- Krause, Krause, J., & Trott, G. E. (1998). Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) des Erwachsenenalters. *Nervenarzt*, 69(7), 543-556.
- Krause, J., & Krause, K.-H. (2005). *ADHS im Erwachsenenalter: die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen* (2., vollst. aktualisierte und erw. Aufl. ed.). Stuttgart: Schattauer.
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F., & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett*, 285(2), 107-110.
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F., Tatsch, K., & Ackenheil, M. (2002). Stimulant-like action of nicotine on striatal dopamine transporter in the brain of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5(2), 111-113. doi: doi:10.1017/S1461145702002821
- Kreis, R., Ernst, T., & Ross, B. D. (1993). Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*, 30(4), 424-437.
- Kreis, R., Ross, B. D., Farrow, N. A., & Ackerman, Z. (1992). Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1 MR spectroscopy. *Radiology*, 182(1), 19-27. doi: 10.1148/radiology.182.1.1345760
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt*, 78(6), 651-656. doi: 10.1007/s00115-006-2098-7
- Lambert, N. M., & Hartsough, C. S. (1998). Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil*, 31(6), 533-544.
- Lehmann-Horn, F. (2010). Motorische Systeme. In R. F. Schmidt, F. Lang, & M. Heckmann (Eds.), *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* (31. Aufl.) (31., ©*berarb. und aktualisierte Aufl. ed., pp. 127-162). Heidelberg: Springer.

- Lehohla, M., Kellaway, L., & Russell, V. A. (2004). NMDA receptor function in the prefrontal cortex of a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder. *Metab Brain Dis*, 19(1-2), 35-42.
- Lehrl, S. (2005). *Manual zum MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest)* (5., unveränd. Aufl. ed.). Balingen: Spitta-Verlag.
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2010). Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn*, 72(1), 46-55. doi: 10.1016/j.bandc.2009.10.008
- Lerman, C., Audrain, J., Tercyak, K., Hawk, L. W., Jr., Bush, A., Crystal-Mansour, S., . . . Epstein, L. H. (2001). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms and smoking patterns among participants in a smoking-cessation program. *Nicotine Tob Res*, 3(4), 353-359. doi: 10.1080/14622200110072156
- Levy, F., Hay, D. A., McStephen, M., Wood, C., & Waldman, I. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(6), 737-744. doi: 10.1097/00004583-199706000-00009
- Liu, J., Zubieta, J. K., & Heitzeg, M. (2012). Sex differences in anterior cingulate cortex activation during impulse inhibition and behavioral correlates. *Psychiatry Res*, 201(1), 54-62. doi: 10.1016/j.psychresns.2011.05.008
- Lowe, N., Kirley, A., Hawi, Z., Sham, P., Wickham, H., Kratochvil, C. J., . . . Gill, M. (2004). Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet*, 74(2), 348-356. doi: 10.1086/381561
- MacMaster, F. P., Carrey, N., Sparkes, S., & Kusumakar, V. (2003). Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 53(2), 184-187.
- Maher, B. S., Marazita, M. L., Ferrell, R. E., & Vanyukov, M. M. (2002). Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*, 12(4), 207-215.
- Malhi, G. S., Valenzuela, M., Wen, W., & Sachdev, P. (2002). Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry*, 36(1), 31-43.
- Maltezos, S., Horder, J., Coghlan, S., Skirrow, C., O'Gorman, R., Lavender, T. J., . . . Murphy, D. G. (2014). Glutamate/glutamine and neuronal integrity in adults with ADHD: a proton MRS study. *Transl Psychiatry*, 4, 1-8. doi: 10.1038/tp.2014.11
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., Malloy, P., & LaPadula, M. (1993). Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*, 50(7), 565-576.

- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., Malloy, P., & LaPadula, M. (1998). Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry*, 155(4), 493-498. doi: 10.1176/ajp.155.4.493
- Manor, I., Eisenberg, J., Tyano, S., Sever, Y., Cohen, H., Ebstein, R. P., & Kotler, M. (2001). Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*, 105(1), 91-95.
- Manos, P., Bryan, G. K., & Edmond, J. (1991). Creatine kinase activity in postnatal rat brain development and in cultured neurons, astrocytes, and oligodendrocytes. *J Neurochem*, 56(6), 2101-2107.
- Mason, G. F. (2003). Magnetic resonance spectroscopy for studies of neurotransmission in vivo. *Psychopharmacol Bull*, 37(2), 26-40.
- Matthies, S., Holzner, S., Feige, B., Scheel, C., Perlov, E., Ebert, D., . . . Philipsen, A. (2013). ADHD as a serious risk factor for early smoking and nicotine dependence in adulthood. *J Atten Disord*, 17(3), 176-186. doi: 10.1177/1087054711428739
- Maudsley, A. A., Govind, V., & Arheart, K. L. (2012). Associations of age, gender and body mass with ¹H MR-observed brain metabolites and tissue distributions. *NMR Biomed*, 25(4), 580-593. doi: 10.1002/nbm.1775
- Mayers, A. (2013). Analyses of covariance. In A. Mayers (Ed.), *Introduction to Statistics and SPSS in Psychology*. (pp. 362-396). Harlow: Pearson.
- McCann, B. S., Scheele, L., Ward, N., & Roy-Byrne, P. (2000). Discriminant validity of the Wender Utah Rating Scale for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12(2), 240-245.
- McEwen, A. M., Burgess, D. T., Hanstock, C. C., Seres, P., Khalili, P., Newman, S. C., . . . LeMelledo, J. M. (2012). Increased glutamate levels in the medial prefrontal cortex in patients with postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*, 37(11), 2428-2435. doi: 10.1038/npp.2012.101
- McGough, J. J., & Barkley, R. A. (2004). Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 161(11), 1948-1956. doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.1948
- Michaelis, T., Merboldt, K. D., Bruhn, H., Hanicke, W., & Frahm, J. (1993). Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology*, 187(1), 219-227. doi: 10.1148/radiology.187.1.8451417
- Mick, E., Biederman, J., Prince, J., Fischer, M. J., & Faraone, S. V. (2002). Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*, 23(1), 16-22.

- Mick, E., Faraone, S. V., & Biederman, J. (2004). Age-dependent expression of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Psychiatr Clin North Am*, 27(2), 215-224. doi: 10.1016/j.psc.2004.01.003
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266(5184), 458-461.
- Mill, J., Xu, X., Ronald, A., Curran, S., Price, T., Knight, J., . . . Asherson, P. (2005). Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 133b(1), 68-73. doi: 10.1002/ajmg.b.30107
- Minati, L., Aquino, D., Bruzzone, M. G., & Erbetta, A. (2010). Quantitation of normal metabolite concentrations in six brain regions by in-vivoH-MR spectroscopy. *J Med Phys*, 35(3), 154-163. doi: 10.4103/0971-6203.62128
- Moore, C. M., Biederman, J., Wozniak, J., Mick, E., Aleardi, M., Wardrop, M., . . . Renshaw, P. F. (2006). Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry*, 163(2), 316-318. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.316
- Morrison, J. R., & Stewart, M. A. (1973). The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*, 28(6), 888-891.
- Murphy, K., & Barkley, R. A. (1996). Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry*, 37(6), 393-401.
- Murphy, K. R., Barkley, R. A., & Bush, T. (2002). Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis*, 190(3), 147-157.
- Novotny, E. J., Jr., Fulbright, R. K., Pearl, P. L., Gibson, K. M., & Rothman, D. L. (2003). Magnetic resonance spectroscopy of neurotransmitters in human brain. *Ann Neurol*, 54 Suppl 6, S25-31. doi: 10.1002/ana.10697
- O'Gorman, R. L., Michels, L., Edden, R. A., Murdoch, J. B., & Martin, E. (2011). In vivo detection of GABA and glutamate with MEGA-PRESS: reproducibility and gender effects. *J Magn Reson Imaging*, 33(5), 1262-1267. doi: 10.1002/jmri.22520
- Olbrich, H. M., Valerius, G., Rusch, N., Buchert, M., Thiel, T., Hennig, J., . . . Van Elst, L. T. (2008). Frontolimbic glutamate alterations in first episode schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *World J Biol Psychiatry*, 9(1), 59-63. doi: 10.1080/15622970701227811

- Ostojic, J., Kozic, D., Lucic, M., Konstantinovic, J., Covickovic-Sternic, N., Pavlovic, A., . . . Semnic, R. (2011). Multivoxel MRS: right frontal parafalcine cortex - area of neurobiochemical gender differentiation? *Neuro Endocrinol Lett*, 32(5), 683-687.
- Paiva, F. F., Otaduy, M., Oliveira-Souza, R., Moll, J., Bramati, I., Oliveira, L., . . . Tovar-Moll, F. (2013). Comparison of human brain metabolite levels using ¹H MRS at 1.5T and 3.0T. *Dement Neuropsychol*, 7, 216-220.
- Payne, T. J., Smith, P. O., McCracken, L. M., McSherry, W. C., & Antony, M. M. (1994). Assessing nicotine dependence: a comparison of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire (FTQ) with the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) in a clinical sample. *Addict Behav*, 19(3), 307-317.
- Perlov, E., Philipsen, A., Hesslinger, B., Buechert, M., Ahrendts, J., Feige, B., . . . Tebartz van Elst, L. (2007). Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder -- a magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res*, 41(11), 934-941. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.12.007
- Perlov, E., Philipsen, A., Maier, S., Buechert, M., Hesslinger, B., Ebert, D., & Tebartz van Elst, L. (2011). Depressive Cognitions May Affect Cingulate Neurochemistry in ADHD Patients. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 1, 6-11.
- Perlov, E., Philipsen, A., Matthies, S., Drieling, T., Maier, S., Bubl, E., . . . Tebartz Van Elst, L. (2009). Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*, 10(4 Pt 2), 355-365. doi: 10.1080/15622970802176032
- Perlov, E., Philipsen, A., Tebartz van Elst, L., Ebert, D., Henning, J., Maier, S., . . . Hesslinger, B. (2008). Hippocampus and amygdala morphology in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 33(6), 509-515.
- Perlov, E., Tebarzt van Elst, L., Buechert, M., Maier, S., Matthies, S., Ebert, D., . . . Philipsen, A. (2010). H(1)-MR-spectroscopy of cerebellum in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res*, 44(14), 938-943. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.02.016
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Spielman, D., Sullivan, E. V., & Lim, K. O. (1999). In vivo spectroscopic quantification of the N-acetyl moiety, creatine, and choline from large volumes of brain gray and white matter: effects of normal aging. *Magn Reson Med*, 41(2), 276-284.
- Philipsen, A., Heßlinger, B., & Van Elst, L. T. (2008). Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter: Diagnostik, Ätiologie und Therapie. *Dtsch Arztebl*, 105, 311-317.
- Philipsen, A., Limberger, M. F., Lieb, K., Feige, B., Kleindienst, N., Ebner-Priemer, U., . . . Bohus, M. (2008). Attention-deficit hyperactivity disorder as a potentially

- aggravating factor in borderline personality disorder. *Br J Psychiatry*, 192(2), 118-123. doi: 10.1192/bjp.bp.107.035782
- Pomerleau, C. S., Carton, S. M., Lutzke, M. L., Flessland, K. A., & Pomerleau, O. F. (1994). Reliability of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire and the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. *Addict Behav*, 19(1), 33-39.
- Pomerleau, O. F., Downey, K. K., Stelson, F. W., & Pomerleau, C. S. (1995). Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse*, 7(3), 373-378.
- Posner, M. I. (1994). Attention: the mechanisms of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(16), 7398-7403.
- Pouwels, P. J., & Frahm, J. (1998). Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magn Reson Med*, 39(1), 53-60.
- Provencher, S. W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*, 30(6), 672-679.
- Provencher, S. W. (2001). Automatic quantitation of localized in vivo ¹H spectra with LCModel. *NMR Biomed*, 14(4), 260-264.
- Quist, J. F., Barr, C. L., Schachar, R., Roberts, W., Malone, M., Tannock, R., . . . Kennedy, J. L. (2003). The serotonin 5-HT_{1B} receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 8(1), 98-102. doi: 10.1038/sj.mp.4001244
- Radeleff, B., Schneider, B., Stegen, P., & Kauffmann, G. W. (2006). Röntgendiagnostik, Gerätekunde. In G. W. Kauffmann, E. Moser, & R. Sauer (Eds.), *Radiologie* (3., völlig überarb. Aufl. ed., pp. 96-132). München: Elsevier.
- Ramirez, O., & Jimenez, E. (2002). Sexual dimorphism in rat cerebrum and cerebellum: different patterns of catalytically active creatine kinase isoenzymes during postnatal development and aging. *Int J Dev Neurosci*, 20(8), 627-639.
- Rasgon, N. L., Thomas, M. A., Guze, B. H., Fairbanks, L. A., Yue, K., Curran, J. G., & Rapkin, A. J. (2001). Menstrual cycle-related brain metabolite changes using ¹H magnetic resonance spectroscopy in premenopausal women: a pilot study. *Psychiatry Res*, 106(1), 47-57.
- Rasmussen, P., & Gillberg, C. (2000). Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(11), 1424-1431. doi: 10.1097/00004583-200011000-00017

- Raz, N., Dupuis, J. H., Briggs, S. D., McGavran, C., & Acker, J. D. (1998). Differential effects of age and sex on the cerebellar hemispheres and the vermis: a prospective MR study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19(1), 65-71.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Williamson, A., & Acker, J. D. (2001). Age and sex differences in the cerebellum and the ventral pons: a prospective MR study of healthy adults. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(6), 1161-1167.
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Stieglitz, R. D., Georg, T., Supprian, T., . . . Rösler, M. (2003). Reliabilität und Validität der Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform. *Der Nervenarzt*, 74(11), 987-993. doi: 10.1007/s00115-002-1447-4
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Weijers, H. G., Trott, G. E., Wender, P. H., & Rössler, M. (2002). Wender Utah Rating Scale (WURS-k) Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Der Nervenarzt*, 73(9), 830-838. doi: 10.1007/s00115-001-1215-x
- Retz-Junginger, P., Rosler, M., Jacob, C., Alm, B., & Retz, W. (2010). Gender differences in self- and investigator-rated psychopathology in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2(2), 93-101. doi: 10.1007/s12402-010-0024-0
- Ribas, G. C. (2007). As bases neuroanatomicas do comportamento: historico e contribuicoes recentes. *Rev Bras Psiquiatr*, 29(1), 63-71.
- Riehemann, S., Volz, H. P., Wenda, B., Hubner, G., Rossger, G., Rzanny, R., & Sauer, H. (1999). Frontal lobe in vivo (31)P-MRS reveals gender differences in healthy controls, not in schizophrenics. *NMR Biomed*, 12(8), 483-489.
- Rodewald, F. (2005). Deutsche Bearbeitung des Childhood Trauma Questionnaire: Testbeschreibung und Auswertung. Unveröffentlichtes Manuskript, Medizinische Hochschule Hannover.
- Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Thome, J., Supprian, T., Nissen, T., . . . Trott, G. E. (2004). Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Der Nervenarzt*, 75(9), 888-895. doi: 10.1007/s00115-003-1622-2
- Ross, B., & Bluml, S. (2001). Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec*, 265(2), 54-84.
- Roy-Byrne, P., Scheele, L., Brinkley, J., Ward, N., Wiatrak, C., Russo, J., . . . Varley, C. (1997). Adult attention-deficit hyperactivity disorder: assessment guidelines based on clinical presentation to a specialty clinic. *Compr Psychiatry*, 38(3), 133-140.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A., & Bullmore, E. T. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during

- higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 156(6), 891-896.
- Ruigrok, A. N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev*, 39, 34-50. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.004
- Rüsch, N., Boeker, M., Buchert, M., Glauche, V., Bohrmann, C., Ebert, D., . . . Tebartz Van Elst, L. (2010). Neurochemical alterations in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry*, 11(2 Pt 2), 372-381. doi: 10.3109/15622970801958331
- Safer, D. J. (1973). A familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav Genet*, 3(2), 175-186.
- Safriel, Y., Pol-Rodriguez, M., Novotny, E. J., Rothman, D. L., & Fulbright, R. K. (2005). Reference values for long echo time MR spectroscopy in healthy adults. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(6), 1439-1445.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*, 28(3), 397-419; discussion 419-368. doi: 10.1017/s0140525x05000075
- Sailasuta, N., Ernst, T., & Chang, L. (2008). Regional variations and the effects of age and gender on glutamate concentrations in the human brain. *Magn Reson Imaging*, 26(5), 667-675. doi: 10.1016/j.mri.2007.06.007
- Sastry, P. S. (1985). Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res*, 24(2), 69-176.
- Satterfield, J. H., & Schell, A. (1997). A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys: adolescent and adult criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(12), 1726-1735. doi: 10.1097/00004583-199712000-00021
- Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol*, 48(11), 1178-1187.
- Schmahmann, J. D. (1996). From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum Brain Mapp*, 4(3), 174-198. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0
- 10.1002/(sici)1097-0193(1996)4:3<174::aid-hbm3>3.0.co;2-0
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16(3), 367-378. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16.3.367

- Schmahmann, J. D. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev*, 20(3), 236-260. doi: 10.1007/s11065-010-9142-x
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (1989). Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 289(1), 53-73. doi: 10.1002/cne.902890105
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (1997). The cerebrocerebellar system. In J. D. Schmahmann (Ed.), *The Cerebellum and Cognition* (pp. 31-60). San Diego: Academic Press.
- Schmahmann, J. D., Weilburg, J. B., & Sherman, J. C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum*, 6(3), 254-267. doi: 10.1080/14734220701490995
- Schmidt, R. F. (2010). *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbarem Repetitorium* (31., überarb. und aktualisierte Aufl. ed.). Heidelberg: Springer.
- Schneider, J. S., Sun, Z. Q., & Roeltgen, D. P. (1994). Effects of dihydrexidine, a full dopamine D-1 receptor agonist, on delayed response performance in chronic low dose MPTP-treated monkeys. *Brain Res*, 663(1), 140-144.
- Schubert, F., Gallinat, J., Seifert, F., & Rinneberg, H. (2004). Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage*, 21(4), 1762-1771. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.11.014
- Schulz, K. P., Fan, J., Tang, C. Y., Newcorn, J. H., Buchsbaum, M. S., Cheung, A. M., & Halperin, J. M. (2004). Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry*, 161(9), 1650-1657. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1650
- Secnik, K., Swensen, A., & Lage, M. J. (2005). Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics*, 23(1), 93-102.
- Seidman, L. J., Biederman, J., Liang, L., Valera, E. M., Monuteaux, M. C., Brown, A., . . . Makris, N. (2011). Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. *Biol Psychiatry*, 69(9), 857-866. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.053
- Semmler, W., Bachert, P., & Schlemmer, H. P. (2002). Klinische MR-Spektroskopie. In M. Reiser & W. Semmler (Eds.), *Magnetresonanztomographie* (pp. 1001-1045): Springer Berlin Heidelberg.

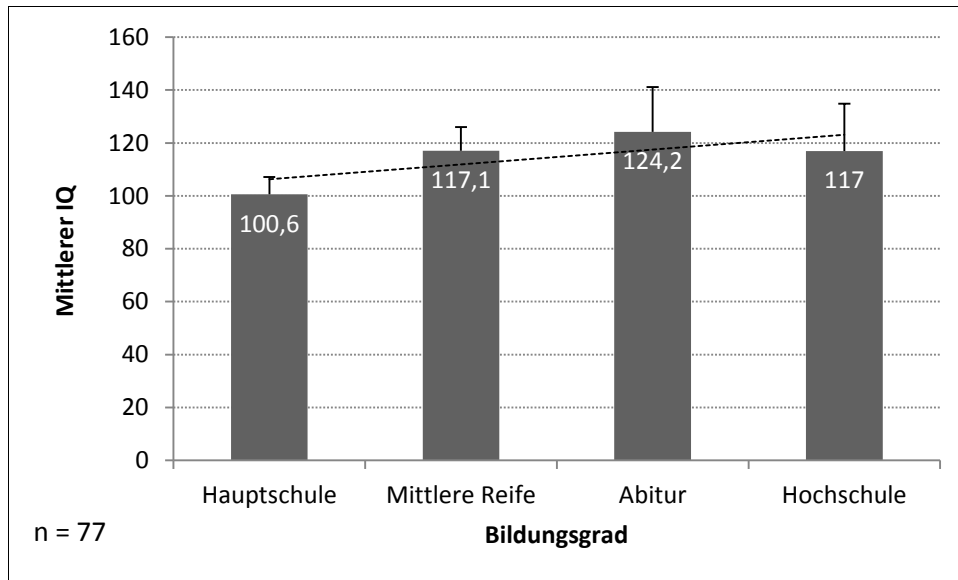
- Sesack, S. R., Carr, D. B., Omelchenko, N., & Pinto, A. (2003). Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Ann N Y Acad Sci*, 1003, 36-52.
- Shaffer, D. (1994). Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry*, 151(5), 633-638.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Shekim, W. O., Asarnow, R. F., Hess, E., Zauha, K., & Wheeler, N. (1990). A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry*, 31(5), 416-425.
- Smith, K. M., Daly, M., Fischer, M., Yiannoutsos, C. T., Bauer, L., Barkley, R., & Navia, B. A. (2003). Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 119b(1), 77-85. doi: 10.1002/ajmg.b.20005
- Smoller, J. W., Biederman, J., Arbeitman, L., Doyle, A. E., Fagerness, J., Perlis, R. H., . . . Faraone, S. V. (2006). Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry*, 59(5), 460-467. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.07.017
- Sobanski, E., Bruggemann, D., Alm, B., Kern, S., Deschner, M., Schubert, T., . . . Rietschel, M. (2007). Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257(7), 371-377. doi: 10.1007/s00406-007-0712-8
- Solanto, M. V. (2002). Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res*, 130(1-2), 65-71.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Madras, B. K., Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Livni, E., . . . Fischman, A. J. (2007). Further evidence of dopamine transporter dysregulation in ADHD: a controlled PET imaging study using altropane. *Biol Psychiatry*, 62(9), 1059-1061. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.12.008
- Stanley, J. A. (2002). In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry*, 47(4), 315-326.
- Stein, M. A., Fischer, M., & Szumowski, E. (1999). Evaluation of adults for ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(8), 940-941. doi: 10.1097/00004583-199908000-00004
- Still, G. F. (1902). The culostian lectures on some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*, i, 1008-1012.

- Stork, C., & Renshaw, P. F. (2005). Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry*, 10(10), 900-919. doi: 10.1038/sj.mp.4001711
- Sun, A. Y., Sun, G. Y., & Foudin, L. L. (1985). Aging. In A. Lajtha (Ed.), *Handbook of Neurochemistry. Volume 9. Alterations of metabolites in the nervous system*. (pp. 173-196). New York: Springer.
- Tamm, L., Menon, V., Ringel, J., & Reiss, A. L. (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43(11), 1430-1440. doi: 10.1097/01.chi.0000140452.51205.8d
- Tayoshi, S., Sumitani, S., Taniguchi, K., Shibuya-Tayoshi, S., Numata, S., Iga, J., . . . Ohmori, T. (2009). Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res*, 108(1-3), 69-77. doi: 10.1016/j.schres.2008.11.014
- Tiemeier, H., Lenroot, R. K., Greenstein, D. K., Tran, L., Pierson, R., & Giedd, J. N. (2010). Cerebellum development during childhood and adolescence: a longitudinal morphometric MRI study. *Neuroimage*, 49(1), 63-70. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.016
- Todd, R. D., & Botteron, K. N. (2001). Is attention-deficit/hyperactivity disorder an energy deficiency syndrome? *Biol Psychiatry*, 50(3), 151-158.
- Trott, G. E. (1993). *Das hyperkinetische Syndrom und seine medikamentöse Behandlung*. Berlin: Johann Ambrosius Barth Verlag.
- Turic, D., Langley, K., Mills, S., Stephens, M., Lawson, D., Govan, C., . . . Thapar, A. (2004). Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD. *Mol Psychiatry*, 9(2), 169-173. doi: 10.1038/sj.mp.4001387
- Urenjak, J., Williams, S. R., Gadian, D. G., & Noble, M. (1993). Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci*, 13(3), 981-989.
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., & Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61(12), 1361-1369. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.011
- Valk, J., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2002). *Magnetic resonance in dementia*. Berlin: Springer.
- van der Graaf, M. (2010). In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *Eur Biophys J*, 39(4), 527-540. doi: 10.1007/s00249-009-0517-y

- van Elst, L. T., Valerius, G., Buchert, M., Thiel, T., Rusch, N., Bubl, E., . . . Olbrich, H. M. (2005). Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 58(9), 724-730. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.041
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Hitzemann, R., Pappas, N., Pascani, K., & Wong, C. (1997). Gender differences in cerebellar metabolism: test-retest reproducibility. *Am J Psychiatry*, 154(1), 119-121.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Newcorn, J., Telang, F., Solanto, M. V., Fowler, J. S., . . . Swanson, J. M. (2007). Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 64(8), 932-940. doi: 10.1001/archpsyc.64.8.932
- Voogd, J., & Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends Cogn Sci*, 2(9), 307-313.
- Wallimann, T., & Hemmer, W. (1994). Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol Cell Biochem*, 133-134, 193-220.
- Ward, M. F., Wender, P. H., & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 150(6), 885-890.
- Washbrook, E., Propper, C., & Sayal, K. (2013). Pre-school hyperactivity/attention problems and educational outcomes in adolescence: prospective longitudinal study. *Br J Psychiatry*, 203(3), 265-271. doi: 10.1192/bjp.bp.112.123562
- Weiss, G., Hechtman, L., Milroy, T., & Perlman, T. (1985). Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 24(2), 211-220.
- Wender, P. H. (1985). Wender AQCC (Adult Questionnaire–Childhood Characteristics) scale. *Psychopharmacol Bull*, 21, 927-928.
- Wender, P. H. (1995). *Attention-deficit hyperactivity disorder in adults*. New York: Oxford University Press.
- Wender, P. H., Wolf, L. E., & Wasserstein, J. (2001). Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci*, 931, 1-16.
- Wilens, T. E., Adamson, J., Sgambati, S., Whitley, J., Santry, A., Monuteaux, M. C., & Biederman, J. (2007). Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *Am J Addict*, 16 Suppl 1, 14-21; quiz 22-13. doi: 10.1080/10550490601082742

- Wilens, T. E., Biederman, J., Faraone, S. V., Martelon, M., Westerberg, D., & Spencer, T. J. (2009). Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*, 70(11), 1557-1562. doi: 10.4088/JCP.08m04785pur
- Wilens, T. E., & Decker, M. W. (2007). Neuronal nicotinic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: focus on cognition. *Biochem Pharmacol*, 74(8), 1212-1223. doi: 10.1016/j.bcp.2007.07.002
- Wilens, T. E., Vitulano, M., Upadhyaya, H., Adamson, J., Sawtelle, R., Utzinger, L., & Biederman, J. (2008). Cigarette smoking associated with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr*, 153(3), 414-419. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.030
- Wolf, I., Tost, H., Ruf, M., Schmidt, M. H., & Ende, G. (2005). Bildgebende Darstellung neurokognitiver Dysfunktionen bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Der Radiologe*, 45(2), 169-177. doi: 10.1007/s00117-004-1162-1
- Yan, W. (1996). An investigation of adult outcome of hyperactive children in Shanghai. *Chin Med J (Engl)*, 109(11), 877-880.

7 Anhang



Mittlerer IQ in Abhängigkeit vom Bildungsgrad