

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. M. Romanos

**Untersuchung der Vigilanzregulation von Kindern und
Jugendlichen mit der Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit-/
Hyperaktivitätsstörung (ADHS) verglichen mit alters- und ge-
schlechtsgleichen gesunden Kontrollen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anne Balsam

aus Meiningen

Würzburg, Juni 2018

Referent: Prof. Dr. Marcel Romanos

Koreferent: apl. Prof. Dr. Martin J. Herrmann, Dipl.-Psych.

Berichterstatterin: Univ.-Prof. Dr. med. Martina Prelog

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2019

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Aufmerksamkeits- Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	4
Klassifikation und klinisches Bild	4
Prävalenz und Komorbiditäten	7
Therapie	9
Stand der Forschung	13
Neurobiologie	13
Diagnostik der ADHS	14
Das Vigilanzregulationsmodell	16
Gleiche Autoregulationsmechanismen bei ADHS und Manie?	17
Hypoarousal bei ADHS	17
Zusammenfassung	18
Zielsetzung der Studie	20
Fragestellung und Hypothesen	21
Material und Methoden	22
Material	22
Stichproben	22
Ein- und Ausschlusskriterien	22
Stichprobenbeschreibung	23
Messinstrumente zur Stichprobenbeschreibung	24
Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Kinder-DIPS)	24
Fremdbeurteilungsbogen für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktiitätsstörungen (FBB-ADHS)	25
The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)	25
Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ)	25
Intelligenzdiagnostik	26
Hardware und Software	26
Verbrauchsmaterialien	27
Methodik	27
EEG-Aufzeichnung	27
Auswertung des Elektroenzephalogramms nach VIGALL	28

Statistik.....	29
3. Ergebnisse	30
Hypothese 1	30
Vigilanzunterschiede: unmedizierte ADHS-Patienten vs. Kontrollen.....	30
Vigilanzunterschiede: mit Stimulanzien medizierte ADHS-Patienten vs. Kontrollen ...	32
Hypothese 2.....	33
Diskussion.....	34
Durch Stimulantienmedikation modulierbare Vigilanzunterschiede	34
Einfluss des Geschlechtes des Patienten	35
Einfluss des Ausprägungsgrades von Hyperaktivität	35
Einfluss der Stimulantienmedikation.....	36
Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse.....	38
Stärken der Studie	38
Limitationen der Studie	38
Ausblick.....	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnoseschema nach Döpfner, Frölich, Lehmkuhl 2000	5
Abbildung 2: Salat im Kopf, Zeichnung von C. Balsam 2018	8
Abbildung 3: Modell der MPH-Wirkung auf das dopaminerge System nach Roessner und Rothenberger 2010	12
Abbildung 4: Biopsychosoziales Modell nach Döpfner, Frölich & Lehmkuhl 2000	20
Abbildung 5: Elektrodenpositionierung nach Hegerl 2012	26
Abbildung 6: Auftreten der Vigilanzstadien in prozentualen Anteilen über die Zeit in der Kontrollgruppe.....	31
Abbildung 7: Auftreten der Vigilanzstadien in prozentualen Anteilen über die Zeit in der unmedizierten ADHS-Gruppe	31
Abbildung 8: Auftreten der Vigilanzstadien in prozentualen Anteilen über die Zeit in der medizierten ADHS-Gruppe	32
Abbildung 9: Mittleres Vigilanzlevel über die Zeit in den drei untersuchten Gruppen ..	32
Abbildung 10: Auftretenshäufigkeit der Vigilanzstadien in den drei untersuchten Gruppen gegenübergestellt.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verlauf von ADHS nach Döpfner, Frölich & Lehmkuhl 2000	8
---	---

1. Einleitung

„Also, liebe Enkel, Urenkel, Neffen, Nichten, Männchen vom Mars oder wer auch immer mein Tagebuch findet, wenn ich schon lange im Seelenorbit kreise: hier mal ein kurzer Überblick über meine Familie, mich selbst, und mein leider seeeehr kompliziertes Leben: Mein Name ist Max, ich war im August elf und bin offenbar anders als die anderen. Warum? Keine Ahnung! Ständig passieren mir irgendwelche komischen Dinge: Ich vergesse die Hälfte meiner Sachen, verliere die andere Hälfte, verletze mich und auch leider manchmal andere mit rekordverdächtiger Frequenz, kann einfach nicht still sitzen- das Zappeln ist nicht abzustellen, ich schwör`s euch- ich checke oft nicht, wenn mich wer anspricht und : Ich befinde mich gedanklich oft in einem weit entfernten Land, und zwar im Traumland“ (Sanders 2016).

Das Buch, in dem der elfjährige Max sich, sein Leben und vor allem seinen Alltag mit ADHS beschreibt, ist im April 2016 erschienen und befand sich bereits zwei Monate später auf Platz eins der Amazonverkäufe in der Rubrik „Psychologie und Verhaltenstherapie“. Die Autorin, selbst Mutter eines an ADHS erkrankten Jungen, beschreibt den ständigen Kampf der in den letzten Jahren viel beschriebenen Erkrankung im Alltag so: „Kinder mit ADHS und deren Eltern sehen sich [...] rund um die Uhr, Tag für Tag, Jahr für Jahr besonderen Aufgaben gegenüber.“ ADHS stellt für Betroffene wie auch Angehörige eine ungeheure (zumeist Lebens-) Aufgabe dar, zu der Anforderung des stetigen Kampfes mit den und gegen die Symptome der Erkrankung gesellt sich als zusätzliche Erschwernis die häufig mangelhafte Akzeptanz innerhalb des sozialen Umfeldes.

Schlechte Akzeptanz entsteht zumeist durch Unwissenheit. Doch auch das Wissen der Fachleute, Mediziner, Psychologen, Biologen, Pädagogen ist noch lange nicht umfassend. Noch immer fehlen diverse Puzzlesteine in Ätiopathogenese, Diagnostik und Präventionsmöglichkeiten, die ein vollständiges Verstehen der Erkrankung und eine optimale Therapie möglich machen würden.

Doch was ist diese ADHS eigentlich? Was passiert, wenn die Aufmerksamkeit angeboren defizitär ist?

Aufmerksamkeit ist für die Bewältigung jeglicher Aufgaben unabdingbar. Alles, was nicht routiniert ist, braucht Aufmerksamkeit, damit die Handlungskontrolle gelingt. Aufmerksamkeitsleistungen sind an „vielfältigen Prozessen der Wahrnehmung, des Gedächtnisses,

des Planens und Handelns, an Sprachproduktion und -rezeption, an der Orientierung im Raum und an der Problemlösung beteiligt“ (Sturm 2005).

Somit ist Aufmerksamkeit der Grundstein für annähernd jede praktische und intellektuelle Leistung. Ein Defizit an Aufmerksamkeit kann nicht nur bei der ADHS, sondern auch bei weiteren psychiatrischen Erkrankungen (u.a. Schizophrenie, Angsterkrankungen, post-traumatische Belastungsstörung, affektiven Erkrankungen, Borderline- Persönlichkeitsstörung) auftreten (Gillig und Sanders 2011).

Die Symptome der ADHS bilden ein buntes Bild, beeinträchtigt sind neben Aufmerksamkeit und Konzentrationsvermögen häufig auch Motorik, emotionale Steuerung, Teilleistungen wie Lesen und Schreiben und der Umgang mit Frustration sowie Impulskontrolle (Simchen 2007).

Eine wichtige und die Eltern zumeist in hohem Maß entlastende Tatsache in der Ursachendiskussion ist die Erkenntnis, dass Belastungsfaktoren sozialer Art keine ätiologische Bedeutung zukommt. Vielmehr sind genetische Veränderungen, die insbesondere das dopaminerge und das noradrenerge System betreffen (siehe auch 1.2.1), als Ursache der ADHS zu benennen (Eggers, Fegert und Resch 2004). Psychosoziale Belastungsfaktoren (Heinemann und Hopf 2006) sowie Umgebungsfaktoren (Baijot, Slama et al. 2012) bestimmen jedoch den Schweregrad und die Symptomausprägung der Erkrankung. Nach Warnke (2004) befinden sich die Eltern betroffener Kinder häufig „in einer Abwehrhaltung, in einem Kreislauf von Schuldgefühlen und Rechtfertigungen“.

Laut Steinhausen (2010) zählt das Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit einer Prävalenz von mindestens 4-5% zu den häufigsten Erkrankungen in der Kindheit und Jugend. Döpfner et al. beschreiben (2013), dass bis zu zwei Drittel der Betroffenen neben den Kernsymptomen Aufmerksamkeitsdefizit, altersunangemessene Hyperaktivität und maladaptive Impulsivität komorbide Störungen wie Störungen des Sozialverhaltens, depressive Störungen, Angststörungen, Schlafstörungen, Tic-Störungen, Alkohol-, Drogen-, und Nikotinmissbrauch sowie Autismus-Spektrum-Störungen aufweisen. Das Bewältigen von Entwicklungsaufgaben wird durch die zahlreichen Einschränkungen, die die Erkrankung mit sich bringt, erschwert und häufig verzögert (Warnke und Lehmkuhl 2011). Es fällt leicht, sich vorzustellen, dass der Katecholaminmangel, der zu so vielen Schwierigkeiten im und mit dem Leben führen kann und auf den im Verlauf noch einmal im Detail eingegangen werden soll, nicht selten einen enormen Leidensdruck bei den Patienten erzeugt.

Umso wichtiger erscheint eine differenzierte Diagnostik, die keine Blickdiagnose sein kann und darf. Nach Neuhaus (2012) ist das auch für diejenigen mit „erfahrenem klinischen Blick“ unmöglich. Trotzdem wird die Diagnose der ADHS in der Praxis überwiegend klinisch gestellt. Die Eltern, das Kind und ggf. Lehrer, Großeltern und weitere Bezugspersonen werden bezüglich der Kernsymptome exploriert, die Anamnese sollte die störungsspezifische Entwicklungsgeschichte im Detail erfassen, darüber hinaus erfolgt eine testpsychologische Diagnostik mit dem Kind sowie die Verhaltensbeobachtung (Härtling und Wehmeier 2011). So kann man im Regelfall mitnichten von einer Blickdiagnostik sprechen. Trotzdem bleibt der medizinische Nachweis der Erkrankung für die meisten Eltern und Betroffenen wenig greifbar, nicht selten wird der Wunsch nach einer „Bildaufnahme oder ähnlichem“ geäußert.

Und der Ruf nach objektiven Diagnosemöglichkeiten wird nicht nur vonseiten der Eltern laut. Auch Patienten, Ärzte und Psychotherapeuten wollen mehr Sicherheit im Diagnoseprozess. Nach Elder et al. (2010) sind die Arzneimittelkosten für falsch diagnostizierte und medizierte ADHS-Kinder in den USA jährlich enorm. Pharmafirmen sind um den Ruf ihrer Produkte besorgt und die Krankenkassen beklagen unnötige Ausgaben. Verschiedene Gruppen, verschiedene Anliegen, aber es eint sie ein Wunsch, nämlich der Wunsch nach objektiven Diagnosemöglichkeiten (Müller, Candrian und Kropotov 2011; Snyder, Rugino et al. 2015). Die Untersuchungsmethode sollte eindeutig interpretierbar, kostengünstig und einfach zugänglich, somit auch breit anwendbar sein.

Hegerl und Kollegen (2008, 2009, 2010, 2012) fanden im Rahmen ihrer Untersuchungen Hinweise für niedrige Vigilanzstadien und unstete Regulation der Vigilanz bei ADHS. Das Modell interpretiert das phänotypisch gezeigte hyperaktive Verhalten als Autoregulation der Symptome. Die Vigilanz - die Gesamtheit von verschiedenen globalen funktionalen Hirnstadien - erfährt bei ADHS nach Hegerl eine Regulation zur Kompensation der krankheitstypischen Symptome, somit eine Anpassung an situative Anforderungen. Während bei depressiven Patienten eine besonders stabile Vigilanzregulation gefunden werden konnte (Hegerl, Wilk et al. 2011), gab es Hinweise für eine gegensätzlich instabile Vigilanzregulation bei Manie und ADHS (Hegerl, Olbrich et al. 2008; Hegerl, Himmrich et al. 2010; Hensch, Himmrich und Hegerl 2011). 2010 veröffentlichten Sander et al. erste Ergebnisse zur Elektroenzephalogramm (EEG)-Vigilanz bei ADHS-Patienten ohne und unter Stimulantienmedikation. Bei 49 Jungen und ebenso vielen gematchten Kontrollkindern konnte gezeigt werden, dass die ADHS-Patienten weniger Zeit in den A1-Stadien verbrachten und ein häufigerer Wechsel der Stadien bei den Patienten zu beobachten war.

Darüber hinaus ergaben sich nicht signifikante Hinweise dafür, dass die ADHS-Patienten mit höherer Vigilanzinstabilität einen größeren Nutzen von der Psychostimulantienmedikation hatten. Die Autoren selbst gaben als limitierenden Faktor der Studie die kurze Aufzeichnungsphase des EEG (2 min mit geschlossenen, 2 min mit offenen Augen und continuous performance test) an.

Die vorgelegte Arbeit hat den Anspruch dazu beizutragen, dass es möglich wird, ADHS objektiv und damit eindeutig und weniger anzweifelbar durch das EEG zu diagnostizieren. Mithilfe des durch Hegerl in Leipzig entwickelten Vigilance Algorithm Leipzig (VIGALL) sollte ein Unterschied in der Vigilanz zwischen an ADHS erkrankten sowie gesunden Kindern zwischen 8-12 Jahren nachgewiesen werden.

1.1 Aufmerksamkeits- Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

1.1.1 Klassifikation und klinisches Bild

Die Aufmerksamkeits- Hyperaktivitätsstörung ist eine in der Kindheit beginnende, situationsübergreifende und überdauernde Erkrankung. Nach Döpfner (2014) ist es ein Konglomerat aus Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität, „das zu funktionellen Beeinträchtigungen im familiären, schulischen oder beruflichen Alltag oder zu Entwicklungsbeeinträchtigungen führt.“

Nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), dem für Mediziner und Psychologen gültigen Klassifikationssystem, wird dem hinzugefügt, dass die Störung vor dem 6. Lebensjahr beginnen und zumindest zwei Lebensbereiche (Schule, Familie, Freizeit oder Untersuchungssituation) bereits länger als sechs Monate beeinträchtigt haben muss. Ausgeschlossen werden sollten Kinder mit psychotischen Störungen, tief greifenden Entwicklungsstörungen, Angst- und affektiven Störungen, bei denen nicht offensichtlich zusätzlich eine hyperkinetische Störung vorliegt, sowie intelligenzgeminderte Kinder, bei denen die ADHS-ähnlichen Symptome in der Intelligenzminderung aufgehen..

Die hyperkinetischen Störungen werden laut ICD-10 kategorisiert in die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0), die hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1), die sonstigen hyperkinetischen Störungen (F90.8) sowie die nicht näher bezeichneten hyperkinetischen Störungen (F90.9).

Das im englischsprachigen Raum verwendete Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM, fünfte Auflage, 2013), welches ebenfalls im klinischen Rahmen zur Klassifikation herangezogen werden kann, unterscheidet hingegen bei der ADHS die unaufmerksame Ausprägung, die vorwiegend hyperaktiv-impulsive Ausprägung und die kombinierte Ausprägung. Den Anforderungen des klinischen Alltags angepasst, wurde die ADHS in der neuesten Fassung des DSM durch Beispiele veranschaulicht, die auch auf das Jugend- und Erwachsenenalter zutreffen, das Alterskriterium wurde auf 12 Jahre angehoben, die Autismusspektrumstörung stellt kein Ausschlusskriterium mehr dar und die Anzahl der notwendigen Symptome für die Diagnosestellung wurde ab dem Alter von 17 Jahren herabgesetzt (Banaschewski und Döpfner 2014).

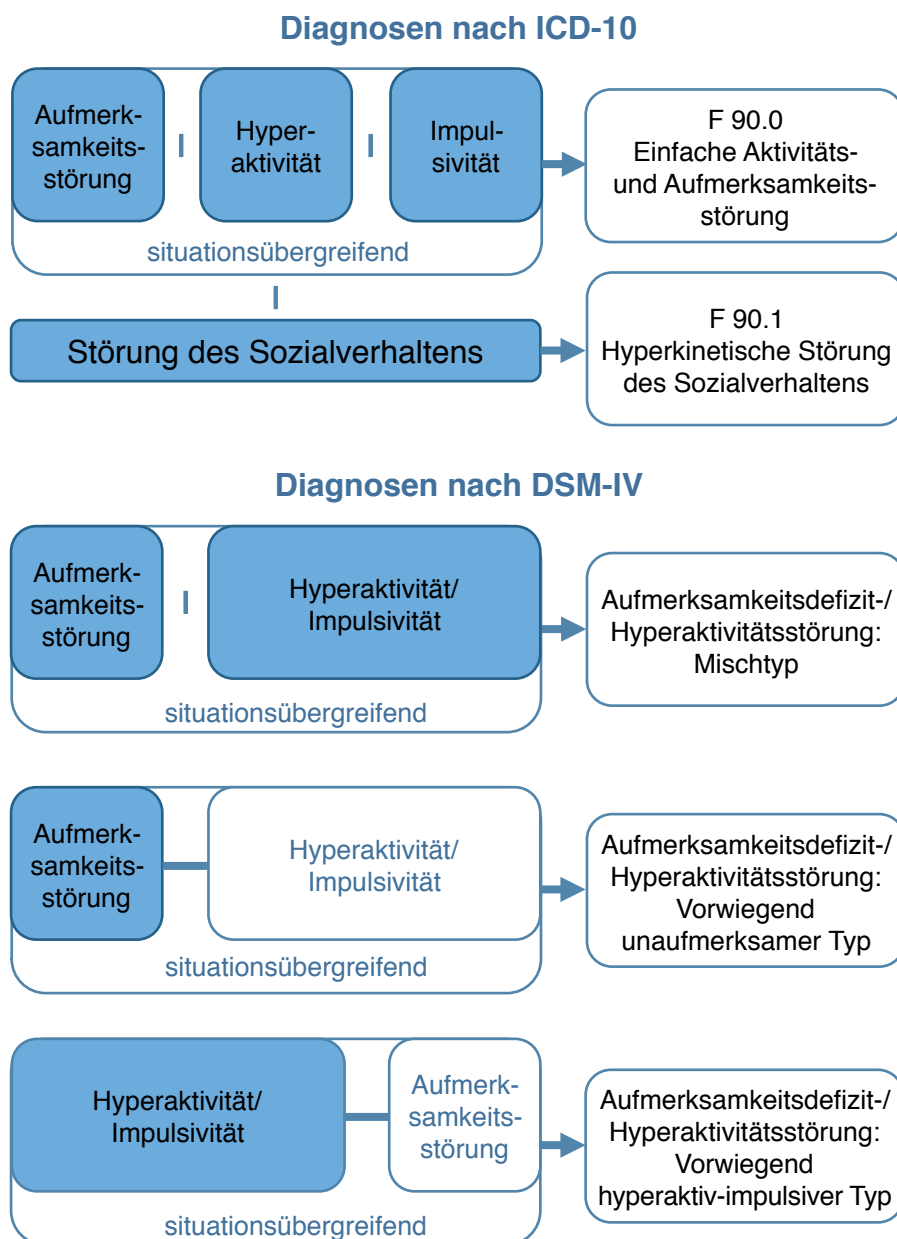


Abbildung 1: Diagnoseschema nach Döpfner, Frölich, Lehmkuhl 2000

Es gibt hingegen auch Hinweise, die dafür sprechen, dass ADHS besser dimensional als in Subtypen unterteilt beschrieben werden kann (Marcus und Barry 2011; Nikolas und Burt 2010).

Neben den Kernsymptomen sind eine Reihe weiterer, zunächst nicht unmittelbar mit ADHS assoziierter Symptome wie Aggressivität (Hamshere et al. 2013), schlechter Schlaf (Cohen-Zion und Ancoli-Israel 2004), emotionale Labilität (Dittmann, Banaschewski et al. 2014), Veränderungen der Geruchsempfindung (Romanos, Renner et al. 2008; Schecklmann, Schaldecker et al. 2011) und des Farbensehens (Kim, Banaschewski und Tannock 2015) sowie Einschränkungen in der Emotionserkennung (Taurines, Schwenck et al. 2012; Schwenk, Schmitt et al. 2011) nachgewiesen. Trotz vieler Einschränkungen haben nicht wenige Patienten eine Reihe von besonders ausgeprägten positiven Eigenschaften. So werden ADHS-Erkrankte häufig als nicht nachtragend, von außergewöhnlichem Gerechtigkeitsinn geprägt, hilfsbereit, mutig, kreativ und leidenschaftlich beschrieben (Matthäus und Stein 2016).

In einer Langzeitstudie von Döpfner, Christopher et al. (2015) konnte gezeigt werden, dass es bei der überwiegenden Zahl der Erkrankten in dem Alter von 7-19 Jahre zu einer Abnahme der Symptomatik kommt, obgleich die Erkrankung an sich bei 30-50 % der Betroffenen persistiert (Lara, Fayyad et al. 2009). Auch wenn die Einschränkungen der Lebensqualität alle ADHS-Patienten eint, scheint es in den Auswirkungen auf Schule, soziale Interaktion und familiäre Beziehungen kulturelle Unterschiede zu geben (Flood, Gajra et al. 2016).



Abbildung 2: Salat im Kopf, Zeichnung von C. Balsam 2018

1.1.2 Prävalenz und Komorbiditäten

In einer Metaanalyse von Thomas, Sanders et al. (2015) konnte eine weltweite Prävalenz der ADHS von 7,2 % festgestellt werden. Ob die Diagnosen nach der dritten oder der vierten Fassung des DSM gestellt worden sind, schien dabei keinen Einfluss auf die Prävalenz zu haben. In einer Gruppe von medikamentös behandelten ADHS-Patienten ermittelten Kraut, Langner et. al. (2013) in Bezug auf die Komorbiditäten der Kinder bei 50% die zusätzliche Diagnose einer Entwicklungsstörung und ebenfalls bei 50% der Patienten Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit. In der Häufigkeit des Auf-

treten nachfolgend treten Angst- und somatoforme Störungen (Bloesma, Boer et al. 2013) auf.

Tabelle 1: Verlauf von ADHS nach Döpfner, Frölich & Lehmkuhl 2000

Säuglings- und Kleinkinder	<ul style="list-style-type: none"> - sehr hohes psychophysiologisches Aktivitätsniveau - ungünstige Temperamentsmerkmale (Schlafprobleme, Essprobleme, gereizte Stimmung) und negative Eltern-Kind-Interaktion
Vorschulalter	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperaktivität (ziellose Aktivität) - geringe Spielintensität und -ausdauer - Entwicklungsdefizite - oppositionelles Verhalten - Risikofaktoren für ungünstige Entwicklung: aversive Eltern-Kind-Interaktion, Aggressivität des Kindes, Entwicklungsdefizite
Grundschulalter	<ul style="list-style-type: none"> - Schuleintritt! - Unruhe/Ablenkbarkeit im Unterricht - Lernschwierigkeiten/Teilleistungsschwächen - Umschulungen/Klassenwiederholungen - aggressives Verhalten (mind. 30 bis 50 %) - Ablehnung durch Gleichaltrige - Leistungsunsicherheit/Selbstwertprobleme
Jugendalter	<ul style="list-style-type: none"> - Verminderung der motorischen Unruhe - Aufmerksamkeitsstörungen persistieren häufig - aggressives Verhalten - dissoziales Verhalten/Delinquenz (30 %) - Alkohol-/Drogenmissbrauch - emotionale Auffälligkeiten
Erwachsenenalter	<ul style="list-style-type: none"> - Persistenz hyperkinetischer Symptome bei 30 bis 60 % - Ausgeprägte Symptomatik bei ca. 30 % - geringere Schulbildung - Delinquenz und dissoziale Persönlichkeitsstörung bei etwa 15 bis 30 %

Weiterhin besteht ein Zusammenhang des Auftretens zwischen ADHS, depressiven Symptomen und oppositionellem Verhalten (Vance, Sanders et al. 2005). Nach Kraut, Langner et al. (2013) treten Substanzabhängigkeiten im Verlauf, depressive Episoden und Schizophrenien ebenfalls häufiger auf als bei der gesunden Vergleichsgruppe. Die am häufigsten mit adultem ADHS assoziierten Persönlichkeitsstörungen sind die narzisstische bei Männern und die histrionische bei Frauen (Jacob, Gross-Lesch et al. 2014). Schmitt, Apfelbacher et al. (2013) fanden bei 43% der an Neurodermitis erkrankten pädiatrischen Patienten eine komorbid vorliegende ADHS. Die ätiopathogenetischen Ursachen dieser Assoziation sind jedoch bislang weitgehend unklar. Ähnlich verhält es sich mit der bipolaren Erkrankung.

70 % der an einer bipolaren Störung erkrankten Adoleszenten weisen komorbid eine ADHS auf, bei den Kindern sind es sogar 98 % der Bipolaren, die erste manische Episode zeigt sich dabei in den meisten Fällen in der Adoleszenz (Goetz, Novak et al. 2015). ADHS- Patienten scheinen trotzdem kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer bipolaren Erkrankung zu haben, obgleich es in dieser Gruppe häufiger zum Auftreten manifomer Symptome kommt (Elmaadawi, Jensen et al. 2015). Die Risikoallele, welche diesen Zusammenhang erklären könnten, müssen noch gefunden werden (Schimmelmann, Hinney et al. 2013).

1.1.3 Therapie

Die therapeutischen Optionen der ADHS können unterteilt werden in pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen. Die nicht-pharmakologischen Interventionen können wiederum unterschieden werden in psychologische und alternativmedizinische Methoden (Catala-Lopez, Hutton et al. 2015). Nach Sonuga-Barke, Brandeis et al. (2013) gehören zu den psychologischen Maßnahmen die Verhaltenstherapie, die kognitive Verhaltenstherapie in Form von kognitivem Training sowie das Neurofeedback. Den alternativmedizinischen Therapieformen gehören die diätetischen, die nahrungsmittelergänzenden sowie die körper- und geistbetonten (z.B. Yoga, Massage, Meditation) Verfahren an. Die Wirksamkeit der Verhaltenstherapie konnte vielfach nachgewiesen werden (Sonuga-Barke, Brandeis et al. 2013; Delay, van der Oord et al. 2014), wenn auch nicht ganz unumstritten ist, ob psychologische Therapie neurophysiologische Prozesse auf direktem Weg verändert (Sonuga-Barke, Brandeis et al. 2013). Die Remissionsraten, wie Cheung, Rijdsdijk et al. 2016 gefunden haben, korrelieren dabei positiv mit dem Intelligenzquotienten. Die Effekte kognitiven Trainings sind, werden nicht spezifische neurophysiologische Prozesse (wie z.B. das Arbeitsgedächtnis) mit gezielten Interventionen trainiert, in der Gesamtwirkung auf ADHS-Symptome limitiert, wie die Metanalyse von Cortese, Ferrin et al. (2015) ergab. Die Wirksamkeit psychosozialer Behandlungsmethoden auf die durch die ADHS verursachten Beeinträchtigungen - insbesondere sozialer Art - konnten Fabiano, Schatz et al. (2015) nachweisen.

Neurofeedback, das auf der Grundlage von Erkenntnissen aus der Lerntheorie entstanden ist, kann im genauen Wirkungsmechanismus noch nicht abschließend erklärt werden. Hierzu gibt es unterschiedliche neurokognitive Modelle (Gevensleben, Moll et al. 2014), welche ihren Ausdruck in verschiedenen, in Diskussion befindlichen Neurofeedbackprotokollen finden. In der Wirksamkeit des Theta/Beta- und des SMR-Neurofeedbacks (Sensorischer Rhythmus) gibt es keine signifikanten Unterschiede (Arns, Feddemar und Ke-

nemans 2014), wohingegen Stimulantien die Effekte von Neurofeedback verbessern können (Mohammadi, Malmir et al. 2015). Daneben gibt es Befürworter des Einsatzes von durch das quantitative EEG personalisierten Neurofeedbackprotokollen (Arns, Drinkenburg und Kenemans 2012). Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)-Neurofeedback nutzt die Messung der hämodynamischen Korrelate der neuronalen Aktivität. Verglichen mit dem EEG-Feedback ergeben sich ebenso keine signifikanten Wirkunterschiede (Marx, Ehlis et al. 2015).

Ungeachtet der Tatsache, dass die pharmakologische Behandlung der ADHS die kostenintensivste darstellt (Page, Pelham et al. 2016), ist der Einsatz von Methylphenidat, einem zentralnervös wirksamen Psychostimulans, Mittel der ersten Wahl. Über 50 % der an ADHS Erkrankten in Deutschland werden laut Garbe, Rafael et al. (2012) innerhalb der ersten vier Jahre nach Diagnosestellung medikamentös behandelt. Eine 2006 herausgegebene Warnung der „U.S. Food and Drug Administration“, dass der Einsatz von MPH zu kardialen sowie psychiatrischen Folgeerkrankungen führen kann, ließ den Einsatz des Medikaments zwischen 2006 und 2008 nicht sinken (Barry, Martin et al. 2012).

Methylphenidat und weitere medikamentöse Therapieoptionen

Der pharmakologische Mechanismus des Psychostimulans Methylphenidat ist nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass das Medikament die Wiederaufnahme von Dopamin und Norepinephrin in das präsynaptische Neuron hemmt, sodass die intrasynaptische Konzentration steigt (Volkow, Wang et al. 2002; Se-Hoon, Hee-jung et al. 2016). Von Methylphenidat sind Kurzzeit- (Wirkungszeit 4h) sowie Langzeitpräparate (8-12 h) erhältlich, zwischen denen es in der Wirksamkeit keine signifikanten Unterschiede gibt (Coghill, Banaschewski et al. 2013), deren Wirkprofile trotzdem bei der interindividuellen Präparatauswahl Beachtung finden sollten. Neben kurzfristig möglichen Nebenwirkungen wie erhöhtem Blutdruck und Puls, Appetithemmung und Kopf- sowie Bauchschmerzen untersucht die ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects)-Studie, zu welcher von der europäischen Kommission angeregt wurde, Langzeiteffekte von Methylphenidat auf Größenwachstum, Entwicklung, neurologische und psychiatrische Gesundheit sowie sexuelle Entwicklung, Fertilität und kardiovaskuläre Gesundheit (Inglis, Carucci et al. 2016). Es ist notwendig, länderübergreifende Datenbanken zu nutzen und anzugleichen, um eine sichere Aussage über Langzeiteffekte des MPH-Einsatzes treffen zu können (Murray, Insuk et al. 2013).

Nach bisherigem Erkenntnisstand wirkt Methylphenidat auch bei Langzeitanwendung nicht mutagen auf Chromosomen (Walitza, Kämpf et al. 2010, Kittel-Schneider, Spiegel et al.

2016). Es konnte nachgewiesen werden, dass von Lehrern und Eltern die Effekte von Methylphenidat bei durch EEG objektiviertem gleichen Effekt signifikant unterschiedlich bewertet werden (Durand-Rivera, Alatorre-Miguel et al. 2015). Methylphenidat kombiniert mit erfolgsabhängiger Verstärkung führt zu einer Eliminierung des Vigilanzdefizits in der Daueraufmerksamkeit bei ADHS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen (Bubnik, Hawk et al. 2015). Nach Ravi und Ickowitz (2016) erhöht Methylphenidat nicht die Auftretenswahrscheinlichkeit von Anfallsleiden.

Neben Methylphenidat ist auch Lisdexamfetamindimesilat, das erste langwirksame amphetamin-basierte ADHS-Präparat, eine effektive pharmakologische Option, welche an zweiter Stelle nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (2007, aktuell in Überarbeitung) eingesetzt wird (American Academy of Pediatrics 2011; Coghill, Banaschewski et al. 2014). Nach Häge, Banaschewski und Dittmann (2015) unterscheidet sich das Amphetaminpräparat in Nebenwirkungen und Verträglichkeit nicht von den anderen bei ADHS eingesetzten Psychostimulantien. Soutullo, Banaschewski et al. (2013) haben sogar einen Wirkvorteil von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber Concerta, einem der MPH-Retardpräparate, nachgewiesen.

Atomoxetin, ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, ist weiterhin zu den First-Line-ADHS-Medikamenten zu zählen. Das unter dem Handelsnamen „Strattera“ vertriebene Medikament kommt zum Einsatz bei der Nichtanwendbarkeit (z.B. bei Substanzmittelmissbrauch des Patienten oder Familienangehörigen), nicht tolerierbaren Nebenwirkungen sowie fehlender Wirkung der Stimulanzien oder ausgeprägten komorbiden depressiven oder Angststörungen. Zugelassen wurde Atomoxetin in Deutschland 2005 für Kinder und 2013 für Erwachsene. Einen in einigen akuten Fällen einschränkenden Faktor stellt die Tatsache dar, dass eine 25%ige Symptomreduktion bezüglich der ADHS erst nach etwa vier Wochen erreicht wird (Childress 2016). Trotzdem stellten die verschriebenen ADHS-Medikationen in Deutschland zwischen 2009 und 2014 nach Häufigkeit geordnet Methylphenidat, darauf folgend Atomoxetin und schließlich Lisdexamfetamin dar (Bachmann, Philipsen und Hoffmann 2017). Nach Wehmeier, Dittmeier und Banaschewski (2015) besteht kein Unterschied zwischen Atomoxetin und Stimulantien in der Arzneimittel-Compliance bei Kindern und Erwachsenen. Jedoch sind Hinweise dafür gefunden worden, dass Methylphenidat effektiver für die Verbesserung der Daueraufmerksamkeit als Atomoxetin zu sein scheint (Bédard, Stein et al. 2015). Atomoxetin sowie die bei ADHS eingesetzten Psychostimulantien führen zu, wenn auch nicht identischen, so aber ähnlichen,

EEG-Band-Veränderungen, die gemeinsame zugrunde liegende neurophysiologische Wirkmechanismen vermuten lassen (Barry, Clarke et al. 2009).

Darüber hinaus finden die atypischen Antipsychotika Risperidon und Aripiprazol zum Teil Anwendung bei der hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens. Die Präparate unterscheiden sich nicht in Effektivität, Gewichtszunahme sowie in verändertem Nüchternblutzucker als Nebenwirkung. Risperidon jedoch führt zu einem signifikanten Anstieg des Prolaktinspiegels. Risperidon und Aripiprazol sind effektiv in der Behandlung aggressiv-impulsiver Verhaltensweisen, sollten aber aufgrund des Nebenwirkungsprofils mit Zurückhaltung eingesetzt werden (Safavi, Hasanpour-Dehkordi und AmirAhmadi 2016).

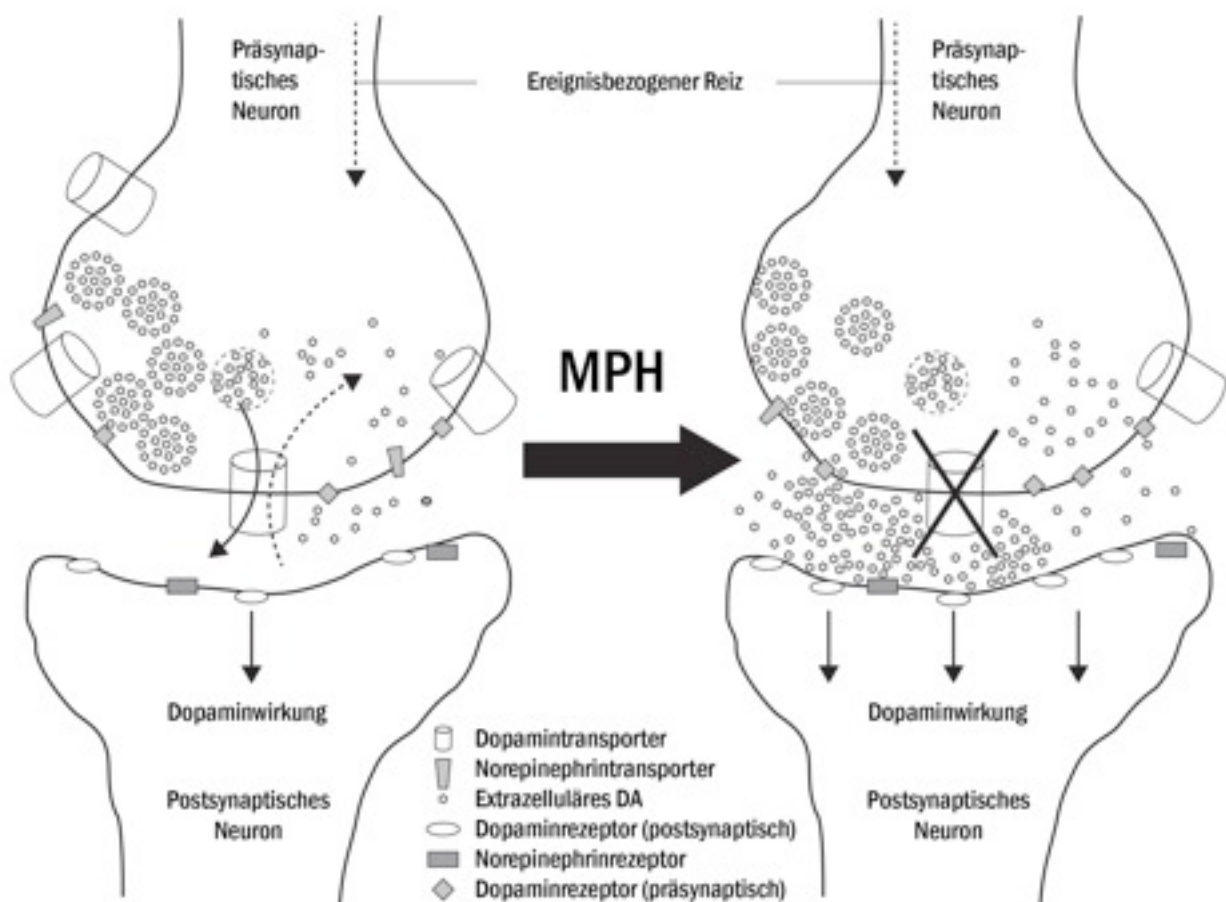


Abbildung 3: Modell der MPH-Wirkung auf das dopaminerge System nach Roessner und Rothenberger 2010

Durch MPH erfolgt eine Blockade der Dopamintransporter des präsynaptischen Neurons, darauf ergibt sich eine Verstärkung der Dopaminwirkung.

1.2 Stand der Forschung

Es wurden bereits eine Vielzahl von weiteren mit ADHS-assoziierten Risikofaktoren wie Gestationsdiabetes oder Rauchen der Kindsmutter während der Schwangerschaft identifiziert (Schmitt und Romanos 2012) und der Einfluss psychosozialer Belastungsfaktoren (u.a. Schlack und Hölling 2007) erkannt. Wo aber liegen die neurobiologischen Ursachen?

1.2.1 Neurobiologie

Die funktionelle Bildgebung macht eine Vielzahl von verschiedenen Herangehensweisen an die Ursachenforschung der ADHS möglich und führte im letzten Jahrzehnt zu multiplen Theorien zur Ätiopathogenese der ADHS (Banaschewski und Roessner 2004; Baroni und Castellanos 2015). Nach Renner, Gerlach et al. (2008) sind für pathophysiologische Modelle der ADHS die „Kombination von molekulargenetischen, funktionell-bildgebenden, neurophysiologischen, verhaltensbiologischen und psychosozialen Strategien zur Erklärung vollständiger Kausalketten unter dem Gesichtspunkt einer gestörten Gehirnentwicklung“ notwendig. Das Entstehungsmodell ist in jedem Fall multifaktoriell, auch wenn Pathophysiologie und Ätiologie der ADHS noch nicht vollständig geklärt werden konnten und es weiterer Forschung bedarf (Bonvicini, Faraone und Scassellati 2016). Die inzwischen allgemein anerkannte Monoamin-Defizit-Hypothese geht von einer Dysbalance der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin aus (Wankerl, Hauser et al. 2014), wobei insbesondere Auffälligkeiten im Dopaminstoffwechsel bei der ADHS eine Rolle zu spielen scheinen (Van Rooij, Hoekstra et al. 2015). Dopamin ist wichtig für das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit (Bo, Yan-Chun et al. 2016). Die Studie von Romanos, Weiße et al. (2010) bestätigte Auffälligkeiten in der Echogenität der dopaminproduzierenden Substantia nigra, was nach weiterer Forschung möglicherweise einmal eine Diagnostik der ADHS mittel transkranieller Sonographie möglich machen könnte. Auch die funktionelle Magnetresonanztomographie kommt zur Erkenntnisgewinnung die kortikalen Netzwerke der ADHS betreffend vermehrt zum Einsatz (Carmona, Hoekzema et al. 2015; Cortese, Kelly et al. 2012; Posner, Park et al. 2014; Adisetiyo, Jensen et al. 2014), für den Einsatz in der Diagnostik ist die Test-Retest-Reliabilität allerdings noch nicht befriedigend (Somandepalli, Kelli et al. 2015). Aufmerksamkeitsdefizite können nach Poltavski, Biberdorf und Petros (2012) auch ohne zwingend vorliegende kortikale Dysfunktionen entstehen.

In Zwillings- und Adoptionsstudien (u.a. Faraone, Perlis et al. 2005) eindeutig nachgewiesen, im klinischen Alltag nicht zu verleugnen, hat die ADHS eine hohe genetische Komponente (Thapar, Martin et al., 2015; Michelle, Freitag et al. 2013). Mögliche Kandidatengene wurden identifiziert, so wie Kv channel-interacting protein 4 (kodiert für kleine, kalziumbindende Proteine, die mit der intrazellulären Kalziumkonzentration in Verbindung stehen, genannt KCNIP4; Weißflog, Scholz et al. 2013), andere nach ersten Hinweisen als zielführende Gene widerlegt, z.B. Astrotactin 2 (Freitag und Lempp 2016). Wegweisende Hinweise gibt es jedoch dafür, dass nicht ein Gen allein die ADHS verursacht, sondern verschiedene Gene und Genvarianten bei der Ätiopathogenese der ADHS beteiligt sind (Yang, Neale et al. 2013; Albayrak, Pütter et al. 2013; Bralten, Franke et al. 2013; Hinney, Scherag et al. 2011; Richiardi, Altmann et al. 2015; Chiang, Chen et al. 2015). Spezifische oder eindeutig definitive genetische Mechanismen konnten bislang nicht identifiziert werden (Mooney, McWeeney et al. 2016).

1.2.2 Diagnostik der ADHS

Die Diagnose der ADHS kann in der Regel bereits in der Vorschule gestellt werden (Sterber, Egger und Angold 2007), was genutzt werden sollte, um langfristigen Konsequenzen und Folgeerkrankungen vorzubeugen (Sonuga-Barke und Halperin 2010). Merkt, Siniatchkin und Petermann (2016) haben einen Überblick geschaffen über die für Vorschüler verfügbaren neuropsychologischen Tests bei ADHS. So kann die selektive visuelle Aufmerksamkeit überprüft werden, wobei jedoch die motorischen Fähigkeiten als Störvariable nicht auszuschalten sind, sodass die Reliabilitäten nicht befriedigend sind. Die Reaktionsinhibition, die auf das Ausmaß der Impulsivität schließen lässt, wird z.B. über die „Go/No-Go Task“ - zumeist bei älteren Kindern - überprüft (Nigg 2005). Die Interferenzkontrolle kann durch den Stroop-Task getestet werden, was die Lesefähigkeit voraussetzt. Neuropsychologische Tests, die die Fähigkeit zum Belohnungsaufschub überprüfen, haben in der Mehrzahl bei den Vorschülern schlechte Retestreliabilitäten und müssen weiter verbessert werden. Eine weitere Fähigkeit, die bei der ADHS zumeist eingeschränkt ist, ist das Arbeitsgedächtnis. Die verfügbaren Tests sind nur in der Lage, das einfache Arbeitsgedächtnis zu überprüfen, eine Langzeitstudie widerlegt die Beziehung zwischen Arbeitsgedächtnis bei Vorschülern und späterer ADHS-Symptomatik (Brocki, Nyberg et al. 2007). Für die Überprüfung der Fähigkeit der geteilten Aufmerksamkeit in der ADHS-Diagnostik bei Vorschülern gibt es bisher keine Reliabilitätsprüfungen und auch keine Langzeitstudien. Darüber hinaus ist die selektive Aufmerksamkeit auch bei anderen Erkrankungen be-

einträchtig, wie z.B. der Schizophrenie (Calderone, Iakatos et al. 2014). Die Vigilanz dagegen kann bereits reliabel überprüft werden durch „Continuous Performance Tests“ (CPT), die auch für das Vorschulalter in einer Vielzahl vorhanden sind.

Im Gegensatz zu neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen gibt es die psychophysiologischen Variablen, die vom Säuglings- bis zum Jugendalter anwendbar sind, so z.B. Registrierung von Atem, Blutdruck Herzschlag, elektrodermalen Aktivität sowie EEG-Aktivität (Albrecht, Uebel et al. 2010).

Elektroenzephalogramm und Vigilanz

Bereits 2006 wiesen Becker und Holtmann in einem Review über die Bedeutung des EEG in der Diagnostik und Behandlung der ADHS darauf hin, dass mittels EEG nicht nur wichtige Differentialdiagnosen wie Absencen oder die Rolandoepilepsie ausgeschlossen werden können. Auch ist es möglich, durch spezifisch ADHS-typische Auffälligkeiten im EEG dieses zur Identifikation der Erkrankten heranzuziehen. Die Basis für weitere Untersuchungen hatte die Studie von Matsuura, Okubo et al. (1993) durch Befunde geliefert, dass auch emotionale und Verhaltensstörungen bei Kindern zum Teil biologischer Ätiopathogenese sind und Auffälligkeiten im EEG gefunden werden können.

Das EEG misst elektrische Potentialschwankungen in der Großhirnrinde (Homma 2002), und kann „im wesentlichen als eine Summation von postsynaptischen Dendritenpotenzialen aufgefasst werden, die synchron in bestimmter zeitlicher und räumlicher Abfolge auftreten“ (Neundörfer 2002). Ebner und Deuschel (2011) beschreiben die Frequenz des EEG als bedeutendsten Parameter, der unterteilt wird in den „Alpha-(8-13Hz), Beta- (>13 Hz), Theta- (4-7Hz) und Delta-(<4Hz) Frequenzbereich.

1924 zeichnete der 1873 geborene Neurologe Hans Berger in Jena/Thüringen das erste EEG auf und hatte damit eine bahnbrechende Methode zur Ableitung der Hirnströme geschaffen, die er erst 1929 veröffentlichte und welche 1934 von dem Neurophysiologen Edgar Douglas Adrian weiterentwickelt wurde. Adrian benannte den Alpha-Grundrhythmus Berger-Rhythmus (Bear, Barry und Paradiso 2012).

Das EEG von an ADHS erkrankten Kindern zeigt mehr Delta- und Thetawellen sowie weniger Alphawellen als die EEGs gesunder Kontrollen (Barry, Clarke und Johnstone 2003), was im Rahmen einer Zwillingsstudie bestätigt werden konnte (Tye, Rijdsdijk et al. 2012). Eine instabile Vigilanz bei ADHS-Patienten konnte weiterhin durch den Multiple Sleep Latency Test (MSLT, Cortese, Faraone et al. 2009) nachgewiesen werden. Mittels EEG kön-

nen verschiedene Vigilanzstadien, während des Schlafes, aber auch während des Wachheitszustandes, ermittelt werden. Es gibt Hinweise dafür, dass Vigilanzprobleme zu den für die ADHS typischen Defiziten im Arbeitsgedächtnis führen (Lenartowicz, Delorme et al. 2013). Die Vigilanzregulation wird den Erfordernissen der Umgebung angepasst und ist für alle höheren Lebewesen (überlebens-)wichtig (Hegerl und Hensch 2012). So gibt es Unterschiede in der Zeitwahrnehmung der Patienten in den unterschiedlichen EEG-Vigilanzstadien (Minkwitz, Trenner et al. 2012). Der Multiple Schlaf Latenz Test (MSLT), ein Messinstrument für die Vigilanz, also den Wachheitszustand, ist zeitaufwendig und erfasst nur den Eintritt des Schlafes, nicht die Wachheitsfluktuationen vor Schlafeintritt.

1.2.3 Das Vigilanzregulationsmodell

Hegerl und Hensch (2012) veröffentlichten mit dem Vigilance Algorithm Leipzig (VIGALL) eine objektive Messmethode der Vigilanzregulation durch eindeutige Zuordnung 1-3 sec andauernder EEG-Segmente zu Vigilanzstadien. Das erlaubt Aussagen über die Vigilanzregulation zum Aufzeichnungszeitpunkt. Die Vigilanz ist im Sinne von VIGALL zu verstehen als tonisches neurophysiologisches Arousal. VIGALL macht die Erfassung der individuellen kortikalen Aktivität möglich. Vigilanz ist nicht allein beeinflusst durch die Umgebung, sondern auch durch das Verhalten des Individuums, welches wiederum Umgebungsfaktoren modifizieren kann. Das Ziel der Auswertung ist es, die kurzen EEG-Sequenzen folgenden Stadien zuzuordnen und damit Aussagen zu den Vigilanzregulationsstilen der einzelnen Probanden zu machen. Stadium 0 zeichnet sich durch aktive Wachheit, Stadium A1 durch entspannte Wachheit, die Stadien A2 und A3 durch reduzierte Vigilanz und beginnende Schläfrigkeit, B1, B2 und B3 sich verstärkende Schläfrigkeit und C durch Schlaf aus.

Dabei sind bei der ADHS Symptome wie das Aufmerksamkeitsdefizit oder die hohe Ablenkbarkeit als direkte Folge der instabilen Vigilanz, der Hyperaktivität und das „sensation seeking“ als Autostabilisierungsmaßnahmen zu verstehen. Aufgrund der großen Bedeutung der Vigilanzregulation in der Neurophysiologie verschiedener psychiatrischer Erkrankungen und der Tatsache, dass Vigilanz intraindividuell stabil ist (Van Dongen, Baynard et al. 2004), stellt die Vigilanzmessung nach VIGALL einen Meilenstein in der Erforschung von ADHS sowie affektiver Erkrankungen dar. Nicht nur ist es möglich, die Ätiopathogenese besser zu verstehen, auch können psychiatrische Auffälligkeiten möglicherweise in Zukunft eindeutiger und vor allem objektiv identifiziert werden bei einfacher Anwendbarkeit und niedrigen Kosten (Alba, Pereda et al. 2015). Zudem kann es vielleicht in Zukunft mög-

lich sein, Medikamenteneffekte vorherzusagen (Sander, Hensch et al. 2015; Jobert und Arns 2015; Skirrow, McLoughlin et al. 2015). In einer Studie von Sander, Arns et al. ergaben sich bereits 2010 Hinweise darauf, dass ADHS- Erkrankte mit einem höheren Grad an Instabilität der Vigilanz am meisten von Psychostimulantien profitieren.

1.2.3.1 Gleiche Autoregulationsmechanismen bei ADHS und Manie?

Manische Episoden innerhalb einer bipolaren Störung weisen nicht nur eine hohe Komorbidität mit ADHS, sondern auch überschneidende Symptome auf (Probleme in der Aufmerksamkeit, Ablenkbarkeit, Impulskontrollstörungen, Agitiertheit, Schlafstörungen; Hegerl, Himmrich et al. 2012; Schmidt, Schönherr et al. 2013). Auch Zerstreuung und Kreativität sind bei beiden Erkrankungen zu finden (Stringaris, Castellanos-Ryan et al. 2014). Darüber hinaus, so erläutern Hegerl, Olbrich et al. (2008), treten bei beiden Erkrankungen Vigilanzregulationsstörungen auf. Auf Handlungsebene konnte nachgewiesen werden, dass die Fähigkeit der inhibitorischen Kontrolle, irrelevante Handlungstendenzen kognitiv zu unterdrücken, in beiden Gruppen reduziert ist (Michelini, Kitsune et al. 2016). Während die Störung der Vigilanzregulation bei der ADHS ein Trait- Merkmal sind, treten ähnliche Symptome bei der Manie als State-Merkmal innerhalb einer Episode der Erkrankung auf (Hegerl und Hensch 2012), wohingegen eine übermäßig stabile Vigilanz in der Depression zu einer gegensätzlichen Symptomatik führt (Hegerl, Wilk et al. 2011). So wie bei übermüdeten Kindern ist es ein Stabilisierungsversuch durch Verhalten (wie Hyperaktivität, Logorrhoe oder „sensation seeking“), der zu ADHS- oder manischer Symptomatik führt (Geissler, Romanos et al. 2014). Psychostimulanzien stabilisieren die Vigilanz und durchbrechen die zur Symptomatik führenden Autoregulationsmechanismen, es gibt Hinweise dafür, dass der Mechanismus auch in manischen Episoden genutzt werden kann (u.a. Szemulewicz, Angriman et al. 2017; Hegerl, Sanders et al. 2009).

1.2.3.2 Hypoarousal bei ADHS

Der Zusammenhang der Entwicklung des Gehirns und den im EEG sichtbaren Veränderungen der Hirnströme hat in den letzten Jahren viele Wissenschaftler beschäftigt (Gao, Alcauter et al. 2015; Guillaume, Hua et al. 2014; O'Neill, Barrett et al. 2015). Die von Knyazev, Savostyanov et al. 2017 veröffentlichte Langzeit-EEG-Studie konnte den Zusammenhang von EEG-Veränderungen während der Entwicklung des Hirns und in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) gefundenen Reifungsveränderungen bestätigen. Befunde, die jüngst an erwachsenen ADHS-Patienten erhoben wurden, unter-

stützen die Hypothesen der kortikalen Untererregung (Hasler, Perroud et al. 2016), der kontextbezogenen dynamischen Dysfunktionen (Guzman et al. 2016 nach Modell von Sonuga-Barke, Halperin et al. 2010) und u.a. einer höheren Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen (Bioulac, Chauffon et al. 2015). Innerhalb der Gruppe der ADHS-Patienten scheint das vermehrte Vorkommen von Auffälligkeiten im Bereich des Frontallappens mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einem häufigeren Auftreten von niedrigeren EEG-Stadien zu führen (Joel, Ada et al. 2016).

1.3 Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung ist eine vor dem 6. Lebensjahr beginnende, überdauernde und verschiedene Situationen betreffende Erkrankung, die sich vor allem durch Auftreten der Hauptsymptome Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität zeigt (Döpfner 2014). Die Diagnosestellung erfolgt anhand der Kriterien der Klassifikationssysteme der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD 10) und des Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Die Prävalenz liegt laut einer Studie aus dem Jahr 2015 (Thomas, Sanders et al.) bei 7,2 %, die Erkrankung persistiert in 30-50 % der Fälle ins Erwachsenenalter (Lara, Fayyad et al. 2009). Komorbid treten vor allem Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit sowie Angst- und somatoforme Erkrankungen auf (Bloesma, Boer et al. 2013). In der Therapie der ADHS unterscheidet man pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen. Die effektivste pharmakologische Therapie bei ADHS stellt die Anwendung der Psychostimulantien Methylphenidat und Lisdexamfetamin dar (Garbe, Rafael et al. 2012). Obgleich noch nicht vollständig geklärt, geht man davon aus, dass der Wirkmechanismus des Methylphenidats in der Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin in das präsynaptische Neuron besteht, sodass der bei ADHS vermutete Dopaminmangel intrasynaptisch ausgeglichen bzw. verringert werden kann (Volkow, Wang et al. 2002). Darüber hinaus beruht die katecholaminerge Aktivität des indirekten Sympathomimetikums Methylphenidat zusätzlich auf der „Freisetzung von Dopamin aus Reserpin-sensitiven Granula“ (Eggers, Fegert & Resch 2004). Es konnte die Wirksamkeit der Verhaltenstherapie sowie des kognitiven Trainings in Kombination mit Psychostimulantien nachgewiesen werden (Sonuga-Barke, Brandeis et al. 2013; Delay, van der Oord et al. 2014; Cortese, Ferrin et al. 2015; Fabiano, Schatz et al. 2015). Die Wirkung des Neurofeedbacks ist umstritten, jedoch sind Stimulantien in der Lage, dessen Effekte eindeutig zu verbessern (Mohammadi, Malmir et al. 2015). Zur Entstehung der ADHS

konnten bisher noch keine vollständigen Kausalketten oder eindeutig nachgewiesene pathophysiologische Modelle gefunden werden (Renner, Gerlach et al. 2008; Baroni und Castellanos 2015), sicher ist jedoch, dass die ADHS eine hohe genetische Komponente aufweist (Riachiardi, Altmann et al. 2015; Chiang, Chen et al. 2015; Mooney und Mc Wee-ney 2016). Der Diagnostik der ADHS, welche vorwiegend durch Fremd- und Selbstbeurteilungen, Beobachtungen, neuropsychologische Tests und den klinischen Eindruck erfolgt, fehlt ein objektives Diagnosekriterium. Die im EEG von ADHS-Kindern gefundenen Auffälligkeiten (Becker und Holtmann 2006; Matsuura, Okubo et al. 1993; Barry, Clarke und Johnstone 2003) konnten Hegerl und Hensch (2012) im Vigilanzregulationsmodell erklären. Darüber hinaus wurde man auf Ähnlichkeiten in der Symptomatik sowie den Kompensationsstrategien durch die Regulation der Vigilanz bei ADHS und manischen Episoden aufmerksam (Hegerl, Himmrich et al. 2012; Schmidt, Schönherr et al. 2013).

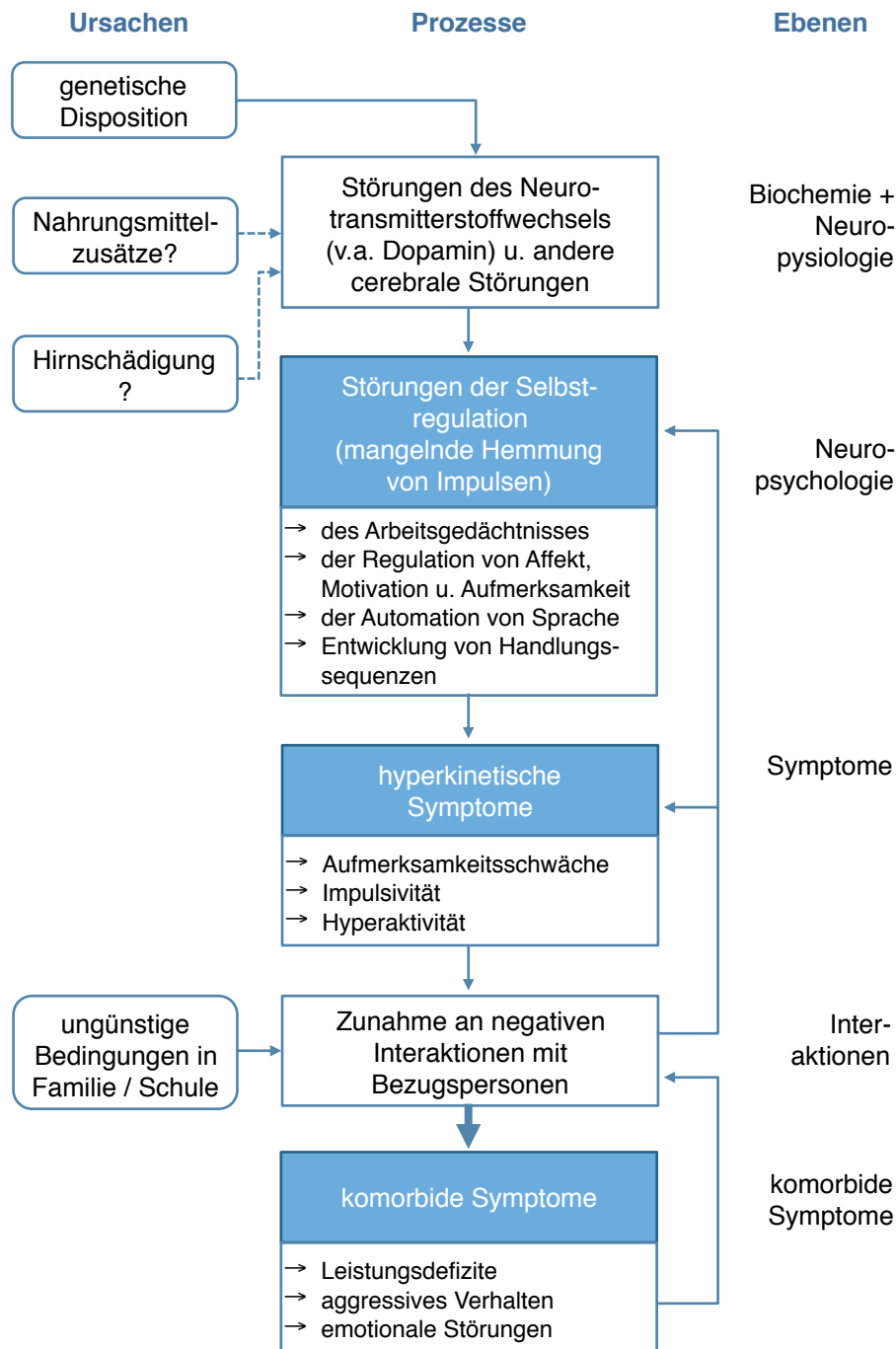


Abbildung 4: Biopsychosoziales Modell nach Döpfner, Frölich und Lehmkuhl 2000

1.4 Zielsetzung der Studie

In der vorliegenden Studie soll durch Anwendung und Überprüfung des von Hegerl und Hensch (2012) in Leipzig gefundenen Vigilanzalgorithmus zur Evaluierung einer objektiven Messmethode der Vigilanz und somit ggf. Etablierung eines objektiven Kriteriums in der Diagnostik der Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung beigetragen werden. Eine Gruppe von 19 an ADHS erkrankter 8-12 jähriger Jungen und Mädchen wurde neben einer Gruppe 21 gesunder Mädchen und Jungen im Alter von 8-12 Jahren untersucht. Bei den

ADHS-Patienten wurde ein Ruhe-EEG in einer Länge von 10 Minuten jeweils mediziert sowie medikamentennüchtern aufgenommen und mittels des Vigilanzalgorithmus von Hegerl und Hensch (2012) ausgewertet und den bei den gesunden Kontrollkindern gemessenen EEG-Frequenzen von ebenfalls 10 min nach Auswertung durch die gleiche Methode gegenübergestellt.

So konnte sowohl eine Aussage über die Vigilanzunterschiede zwischen an ADHS erkrankten und gesunden Kindern getroffen, darüber hinaus aber auch intraindividuelle Vigilanzunterschiede der ADHS-Kinder mediziert und unmediziert verglichen werden.

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Fragestellung:

Bestehen durch Stimulanzienmedikation modulierbare Vigilanzunterschiede zwischen gesunden und an ADHS erkrankten Kindern?

Hypothese 1:

Kinder mit ADHS zeigen im Vergleich zu gematchten Kontrollpersonen definierbare Vigilanzunterschiede im EEG.

Hypothese 2:

Die Einnahme von Stimulanzienmedikation führt zu einer Verbesserung der Vigilanz bei Kindern mit ADHS.

2. Material und Methoden

2.1 Material

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen einer Studie zu Vigilanz bei ADHS an der Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Würzburg in der Zeit von 2013 bis 2016. Die betreffende Nummer des Ethikantrages lautet 211/12.

2.1.1 Stichproben

Nach Dafürsprechen der zuständigen Ethikkommission nahmen insgesamt 91 x 8-12 jährige Kinder mit einer nach ICD-10 vordiagnostizierten ADHS sowie gesunde Kontrollkinder gleichen Alters an der Studie teil. Die an ADHS erkrankten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in ambulanter oder stationärer Behandlung. Die Studienteilnahme erfolgte nach mündlicher wie auch schriftlicher Aufklärung der Eltern und Kinder sowie schriftlichem Einverständnis zur Teilnahme. Die ADHS-Patienten sowie deren Eltern wurden nach Diagnosestellung und Durchführung eines IQ-Testverfahrens im Rahmen der regulären klinischen Diagnostik telefonisch oder persönlich über die Möglichkeit einer Studienteilnahme informiert und zum vorhandenen Interesse befragt. Bei Interesse wurden Eltern und Kinder im Detail informiert und das jeweils schriftliche Einverständnis eingeholt. Darüber hinaus wurden Termine zum Aufzeichnen des EEG unter Medikation und medikamentennüchtern sowie zum Ausfüllen der benötigten Fragebögen vereinbart.

2.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Diagnoseerhebung der ADHS erfolgte anhand der DSM-IV-Kriterien durch eine/n erfahrene/n Kinder- und Jugendpsychiater/in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg. Verifiziert wurde die Diagnose zusätzlich durch die Beurteilung der Eltern mittels FBB-ADHS (Döpfner, Görtz-Dorten und Lehmkuhl 2008) sowie The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ; Goodman 1997). Die Patienten erhielten bereits eine Medikation mit Methylphenidat oder Amphetamin oder das Eindosieren der Medikamente war unmittelbar geplant. Die eingeschlossenen ADHS-Patienten sollten weder an einer schweren somatischen oder neurologischen Erkrankung, an genetischen Syndromen, einer Ticstörung oder einer mit-

telgradigen oder schweren Depression leiden. Das Vorliegen einer depressiven Episode konnte neben dem klinischen Urteil zusätzlich mit Hilfe der Durchführung eines Depressionsinventars für Kinder Und Jugendliche (DIKJ; Stiensmeier-Pelster, Schürmann und Duda 2000), einer Selbstauskunft der Patienten, ausgeschlossen werden. Darüber hinaus sollte zum Zeitpunkt der Studienteilnahme keine EEG-relevante anderweitige medikamentöse Behandlung erfolgen. Ein IQ oberhalb der Lernbehinderung (größer 84) wurde durch den Grundintelligenztest CFT-20-R (Catell, Weiß et al. 1997) bzw. den „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV“ (HAWIK IV, Petermann und Petermann 2010) sichergestellt. Darüber hinaus erfolgte ein Ausschluss des Nikotin- oder Kaffeekonsums mindestens 24 Stunden vor Aufzeichnung des EEGs.

8-12-jährige Kontrollkinder mit entsprechendem Alter und Geschlecht wurden nach Durchführung eines „Diagnostischen Interviews bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter“ (Kinder-DIPS, Schneider, Unnewehr und Margraf 2008) und Ausschluss psychiatrischer, somatischer oder neurologischer Erkrankungen sowie einer Medikamenteneinnahme rekrutiert.

2.1.1.2 Stichprobenbeschreibung

Die Stichprobe der vorliegenden Untersuchung mit einem für alle Probanden gültigen Altersspektrum von 8-12 Jahren umfasste nach Auswertung der Daten bezüglich der Qualität der EEG-Daten und der Verwendbarkeit für den VIGALL-Algorithmus in der Gruppe der unmedizierten ADHS-Patienten $N = 17$ Probanden (13 Jungen und 4 Mädchen). Als durchschnittliches Alter in dieser Gruppe ergab sich $10,7 \pm 0,3$ Jahre. Unter Medikation waren die Datensätze von $N = 19$ Kindern nach den für VIGALL festgehaltenen zahlreichen Kriterien auswertbar (14 Jungen und 5 Mädchen). Das durchschnittliche Alter der Probanden unter Medikation war $10,5 \pm 0,3$ Jahre. In die gesunde Kontrollgruppe konnten mit 10 Jungen und 11 Mädchen $N = 21$ Kinder eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter betrug $10,5 \pm 0,2$ Jahre. In der Gruppe der medizierten ADHS-Patienten wurden 5 Patienten mit Ritalin LA, 9 Patienten mit Medikinet retard, 3 Patienten mit Concerta und 2 Patienten mit Elvanse behandelt. Die durchschnittliche Dosierungsmenge betrug 32,5 mg. In der Gruppe der medikamentennüchternen ADHS-Patienten erfolgte nach der Messung wieder oder neu angesetzt die Einnahme von Ritalin LA bei 3 Patienten, von Equasym bei einem Patienten, von Medikinet retard bei 8 Patienten, von Concerta bei 4 Patienten und von Elvanse bei einem Patienten. Die durchschnittliche Dosierung bei Ein-

nahme der Medikation betrug in dieser Gruppe 32 mg. Die Probanden sollten mindestens 48 Stunden medikamentennüchtern gewesen sein.

2.1.1.3 Messinstrumente zur Stichprobenbeschreibung

Nachfolgend sind die psychologischen Testverfahren dargestellt, welche zur ADHS-Diagnostik, dem Ausschluss von Komorbiditäten und dem Ausschluss von psychiatrischen Erkrankungen bei den Probanden eingesetzt wurden.

2.1.1.3.1 Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Kinder-DIPS)

Das strukturierte Interview, welches ökonomisch und einfach in der Anwendung relevante Informationen zu psychischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen erfasst, umfasst eine Eltern- wie auch eine Kinderversion. Um die Reliabilität des Testverfahrens zu wahren, sollte der Interviewer gut vorbereitet und trainiert sein. Darüber hinaus kann eine valide Diagnosestellung nur erfolgen, wenn - wie in der Konstruktion des Testverfahrens berücksichtigt - mehrere Informanten (Kind, Eltern, Bezugspersonen) mit einbezogen werden, da es insbesondere bei jüngeren Kindern nicht gesichert ist, konkrete Angaben zu erhalten. Fragliche Symptome sollten sorgfältig auf die Relevanz hin überprüft werden, da insbesondere die verschiedenen Entwicklungsphasen eines Kindes bei der Beurteilung berücksichtigt werden müssen. Mit dem Kinder-DIPS können Aufmerksamkeitsstörungen, Sozialverhaltensstörungen, Tic- und Angststörungen, Störungen der Ausscheidung sowie Schlafstörungen, affektive Störungen und Essstörungen diagnostiziert werden. Die syndromorientierte Abfolge der Fragen erfasst aktuelle wie auch Lebenszeitdiagnosen. Kinder ab 8 Jahren können befragt werden, die Symptomausprägung wird durch eine 4-stufige Ratingskala dargestellt. Zusätzlich enthält das Interview offene Fragen. Durch die Möglichkeit des Überspringens von Fragen bei Verneinen der zu einer Störung gehörenden Eingangsfrage variiert die Durchführungsdauer zwischen 60-90 min. Bei der Auswertung sollten bei Nicht-Übereinstimmung von Eltern- und Kindangaben bei externalisierenden Störungen vorrangig den Eltern, bei internalisierenden Störungen beide Meinungen in Betracht gezogen werden (Adornetto, In-Albon und Schneider 2008; Schneider, Unnewehr und Margraf 2008).

2.1.1.3.2 Fremdbeurteilungsbogen für

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (FBB-ADHS)

Bei dem zum DISYPS-II (Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche-II, Döpfner, Görtz-Dorten und Lehmkuhl 2008) gehörigen Fremdbeurteilungsbogen ADHS erfolgt die klinische Beurteilung anhand einer Diagnose-Checkliste. Der aus 20 Items bestehende Fragebogen enthält sämtliche Kriterien zur Feststellung der Diagnose einer hyperkinetischen Störung nach ICD-10 und einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV. Auch erfolgt das Abfragen des Störungsbegins und der Dauer der Symptomatik. Der Fremdbeurteilungsbogen kann prinzipiell durch die Eltern, aber auch Erzieher/Lehrer ausgefüllt werden (Zentrales ADHS-Netz 2016, Testzentrale 2016, ADHS-Infoportal 2016). In der vorliegenden Studie waren die Ausfüllenden die Eltern.

2.1.1.3.3 The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

Der SDQ ist ein Fragebogen zum Verhalten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-16 Jahren. Mithilfe der den Fragebogen bildenden 25 Items können Informationen zu den Bereichen emotionale Probleme, Verhaltensauffälligkeiten, Hyperaktivität/Unaufmerksamkeit, Probleme in Gleichaltrigenbeziehungen sowie prosoziales Verhalten gesammelt werden (Goodman 1997). Der als Screening-Instrument für die epidemiologische Forschung entwickelte Fragebogen ermöglicht die Unterscheidung zwischen psychiatrisch gesunden und psychiatrisch kranken Kindern und Jugendlichen (Vaz, Cordier et al. 2016). Die Schwierigkeiten der Kinder und Jugendlichen werden kategorisiert in „unauffällig“, „grenzwertig“ und „auffällig“. Der Fragebogen wird in vielen Ländern eingesetzt und weist eine hohe diskriminative und strukturelle Validität auf (Kersten, Czuba et al. 2016; Sosu und Schmidt 2016).

2.1.1.3.4 Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ)

Der die Schwere einer depressiven Störung erfassende Selbsteinschätzungsbogen für Kinder und Jugendliche kann ab der zweiten Grundschulklasse eingesetzt werden. Die Symptome einer Depression werden kindgerecht erfragt, bei jedem der 26 Items muss der Patient zwischen drei Antwortalternativen, die unterschiedliche Symptomausprägungen beschreiben, entscheiden. Der Fragebogen ist imstande, auch Veränderungen im Schweregrad der vorliegenden depressiven Erkrankung zu erfassen (Stiensmeier-Pelster,

Schürmann et al. 2000). Es konnte eine sehr gute Reliabilität des DIKJ nachgewiesen werden, die Bearbeitungszeit beträgt nur 10-15 min (Testzentrale 2016).

2.1.1.3.5 Intelligenzdiagnostik

Zur Intelligenzbestimmung genutzt wurden je nach klinischer Sinnhaftigkeit der „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV“ (HAWIK-IV, Petermann und Petermann 2010) und die nonverbale „Grundintelligenztest Skala 1“ (CFT-1-R, Weiß & Osterland 2012).

2.1.2 Hardware und Software

Die Aufzeichnung der Daten erfolgte über ein 21-Kanal-EEG in Verbindung mit einem 32-Kanal-Verstärker (Brain Vision Professional Brainamp MR) und der Software VisionRecorder (Brain Products GmbH, Hamburg) mit einer Samplingrate von 1000 Hertz, einer Bandbreite zwischen 0,1 und 100 Hertz und einem 50 Hertz-Notch-Filter zum Kompensieren externer elektrischer Einflüsse. Die Masseelektrode befand sich zwischen den Elektroden Fz und Fpz, die Referenzelektrode zwischen Fz und Cz. Angepasst an das internationale System nach Jasper (1958) erfolgte die Platzierung der 21 aufzeichnenden Elektroden frontal (Fp1, Fpz, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8), zentral (C3, Cz, C4), temporal (T3, T4, T5, T6) und posterior (P3, Pz, P4, O1, Oz, O2) sowie auf dem rechten und linken Mastoid. Zusätzliche Elektroden wurden verwendet für die Messung neben den Außenwinkeln beider Augen für horizontale Bewegungen sowie unter dem rechten Auge für die Aufzeichnung vertikaler Augenbewegungen. Die Offlinedaten-Analyse erfolgte mit der Brain Vision Recorder Software (Brain Products, München).

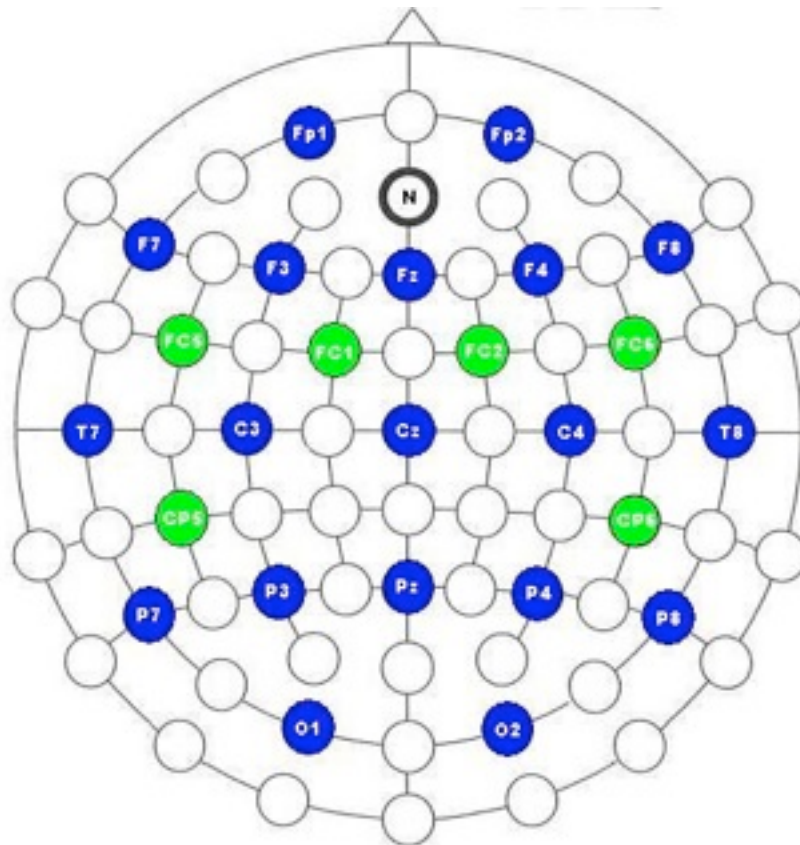


Abbildung 5: Elektrodenpositionierung nach Hegerl 2012

2.1.3 Verbrauchsmaterialien

Neben den 28 benötigten Elektroden wurden Elefix-Paste für EEG (Nihon Kohden Cooperation), Nuprep Skin Prep Gel (Weaver and Company), Tupfer und Spatel für die EEG-Aufzeichnungen verwendet.

2.2 Methodik

2.2.1 EEG-Aufzeichnung

Für die vorliegende Studie wurden bei den Kindern Wach-EEGs von zehn Minuten Dauer gemessen. Einschließlich des sorgfältigen Anlegens der Elektroden nahm die gesamte Messung einen Zeitraum von etwa 60 Minuten in Anspruch. Der Untersuchungsraum war auf konstante 22 Grad Celsius temperiert. Es wurde die Einnahme bzw. Nichteinnahme (seit mindestens 48 h) des Stimulantiums erfragt und dokumentiert. Nach dem Ausschluss des Nikotin- oder Kaffeegenusses innerhalb der letzten 24 h sowie übermäßiger Müdigkeit bei den Probanden konnte das Anlegen der Elektroden erfolgen.

Während der Aufnahme der EEG-Sequenz sollten die Kinder die Augen schließen, sich entspannen und sich möglichst nicht - insbesondere nicht die Gesichtsmuskulatur - bewegen. Das Licht im Untersuchungsraum war gedimmt und die schallabschirmende Tür geschlossen. Bei Aufzeichnung wurde darauf geachtet, dass die Impedanzen der Elektroden sich unter 10, idealerweise unter 5 Kilo-Ohm befanden.

Die Instruktionen an das Kind vor Aufzeichnung der zehnmütigen EEG-Sequenz lauteten: „Bitte schließe nun deine Augen, versuche dich möglichst entspannt hinzusetzen und dich nicht zu bewegen. Bitte versuche auch, dein Gesicht ganz ruhig und entspannt zu lassen. Ich mache nun das Licht dunkler und schließe die Tür. Die Aufzeichnung dauert zehn Minuten, danach komme ich wieder herein. Wenn etwas sein sollte, bin ich sofort bei dir, ich bleibe hier, gleich außerhalb der Tür. Wenn du keine Fragen mehr hast, schließe bitte jetzt deine Augen und ich schließe die Tür.“

2.2.2 Auswertung des Elektroenzephalogramms nach VIGALL

Grundvoraussetzung für die Anwendung von VIGALL ist die Aufnahme eines nicht-pathologischen EEG. Zumindest kurze Abschnitte eines Alparhythmus sollten zu finden sein. Außerdem sollten Einflüsse von pharmakogenen (außer Stimulantien) und morbogenen Faktoren ausgeschlossen werden. Nach Ausschluss von durch Bewegungs- oder Messartefakte nicht verwendbaren Sequenzen sollte noch ausreichend Aufnahmezeit zur Verfügung stehen, um für das Individuum repräsentative Aussagen machen zu können.

Es ist notwendig, die Qualität der Daten vor Anwendung von VIGALL sorgfältig zu überprüfen, um die Validität der Vigilanzklassifikation sicher zu stellen. So sollte ein der EEG-Bewertung mächtiger Kliniker die Daten nach dem Vorhandensein eines Alparhythmus bei Augenschluss und Veränderungen durch pharmako- oder morbogenen Einflüssen sichten. Es sollte sich um ein nicht-pathologisches EEG mit vorhandenem Alparhythmus handeln. Weiterhin ist es unumgänglich, dass Sequenzen, die durch Störungen wie etwa Lärm beeinträchtigt sein können, aus der Datenauswertung ausgeschlossen werden. Der Beginn des Wach-EEGs sollte eindeutig und einheitlich gekennzeichnet sein. Die zuvor selektierten EEG-Daten müssen vor der Anwendung des Vigilance Algorithm Leipzig 10 Vorverarbeitungsschritte durchlaufen.

Zunächst sollten durch 1. *Filtern* die Standards (u.a. Einhalten von 0,5-70 Hz) sichergestellt, 2. *Anfang und Ende des Wach-EEGs* markiert und 3. das Wach-EEG in *Ein-Sekunden-Segmente* unterteilt werden. Darauf folgend ist das 4. *Markieren von Artefakten* (ins-

besondere Körperbewegungen), 5. das *Markieren von K-Komplexen und Schlafspindeln* (Expertise des Beurteilenden vonnöten), 6. das *Eliminieren von Augenartefakten, kardiologischen oder technischen Einflüssen durch ICA* und 7. die *Korrektur der von ICA ausgewählten Elementen noch einmal durch den Auswertenden* (Vermeidung von Überkorrektur der Daten) wichtig. Schließlich sollte noch einmal eine 8. Nachkorrektur der Artefakte durch den Auswertenden erfolgen, weiterhin eine 9. *Herausnahme der aussortierten EEG-Segmente*, die 10. *Reduktion der Daten auf eine Samplingrate von 100-512 Hz*, bevor die 11. *Auswertung durch den automatischen Vigilance Algorithm Leipzig* erfolgen kann.

2.2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unterstützt durch SPSS 24.0 Software. Die mittlere Vigilanz und die prozentualen Anteile der individuellen Vigilanzstadien wurden mit Hilfe von t-Tests berechnet. Zur Ermittlung des Verlaufes der Vigilanz über die Zeit wurde der Slope Index als Indikator der Vigilanzstabilität über t-Tests berechnet. Die Berechnung der mittleren Vigilanz und der individuellen Vigilanzstadien im Hinblick auf den Zeitverlauf erfolgte über Varianzanalysen (ANOVAS).

3. Ergebnisse

Die nachfolgende Ergebnisdarstellung erfolgt hypothesengeleitet.

2.3 Hypothese 1

„Kinder mit ADHS zeigen im Vergleich zu abgestimmten Kontrollpersonen definierbare Vigilanzunterschiede im EEG.“

2.3.1 Vigilanzunterschiede: unmedizierte ADHS-Patienten vs. Kontrollen

Die mittlere Vigilanz des unmedizierten ADHS-Patientenkollektivs betrug $4,46 \pm 1,14$, während die mittlere Vigilanz der gesunden Kontrollgruppe bei $4,85 \pm ,92$ lag. Bei Anwendung des t-Tests konnte kein signifikanter Unterschied ($T=1,18$, $df=36$, $p=,25$) in der mittleren Vigilanz zwischen den Gruppen erwiesen werden. Auch der Slope-Index als Indikator der Vigilanzstabilität erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen ($T=1,15$, $df=36$, $p=,30$).

Der Vergleich der medizierten und der unmedizierten ADHS-Gruppe sowie der gesunden Kontrollgruppe bezüglich des Anteils der einzelnen Vigilanzstadien über die Zeit ist in den folgenden Abbildungen dargestellt. Es fällt auf, dass die Probanden in der medizierten ADHS-Gruppe sich mehr in höheren Vigilanzstadien (insbesondere A1) und weniger in niedrigeren Stadien (insbesondere B2/3) aufhalten als die unmedizierten ADHS-Patienten und gesunde Kontrollgruppe. Auch ist zu erkennen, dass in keiner der drei Gruppen ein nennenswerter Vigilanzabfall über die Zeit auftritt. Diese Beobachtung ist in Abbildung 11 noch einmal in Bezug auf das mittlere Vigilanzlevel über die Zeit dargestellt.

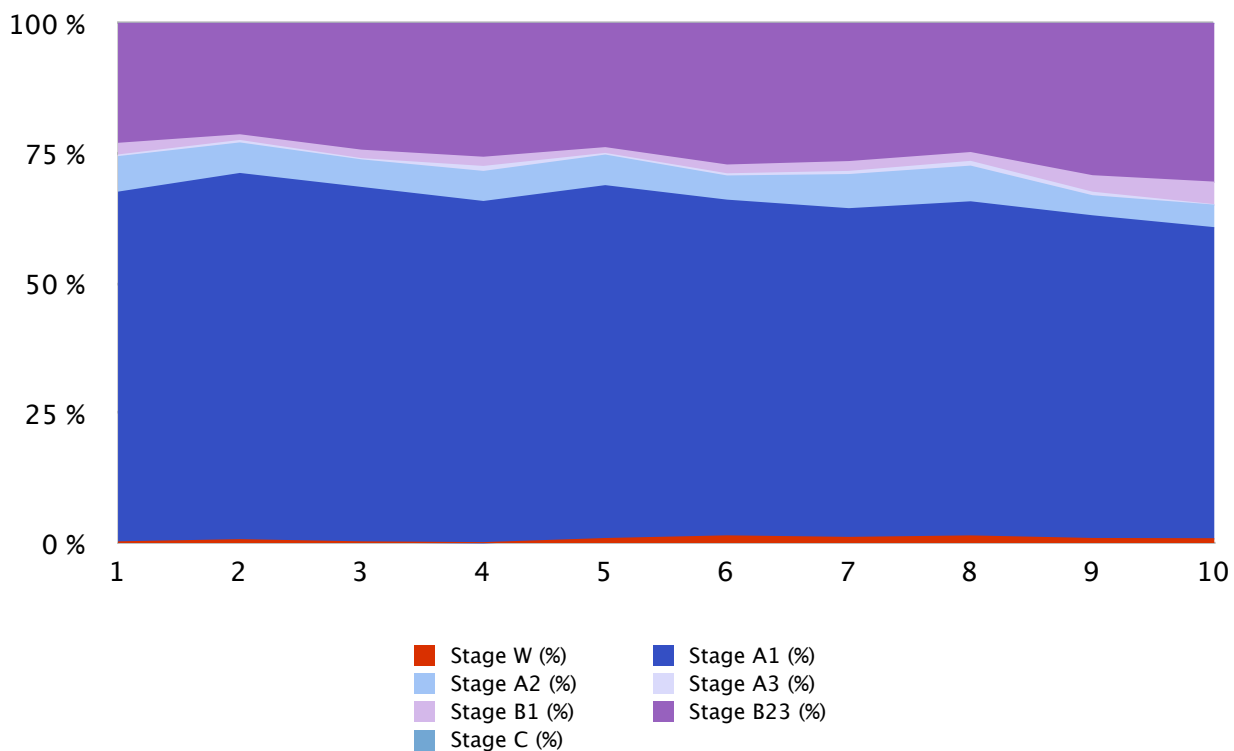


Abbildung 6: Auftreten der Vigilanzstadien in prozentualen Anteilen über die Zeit in der Kontrollgruppe

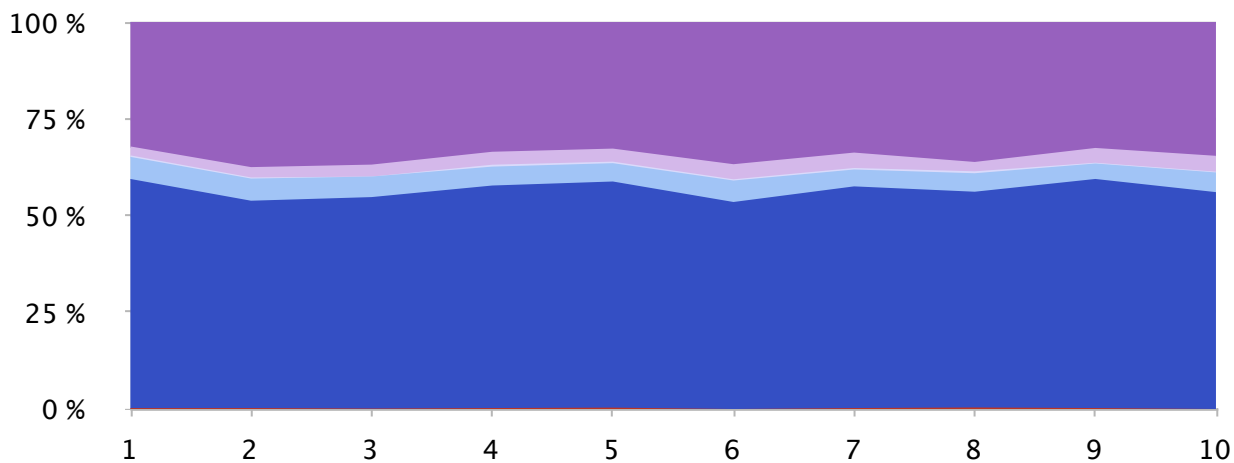


Abbildung 7: Auftreten der Vigilanzstadien in prozentualen Anteilen über die Zeit in der unmedizierten ADHS-Gruppe

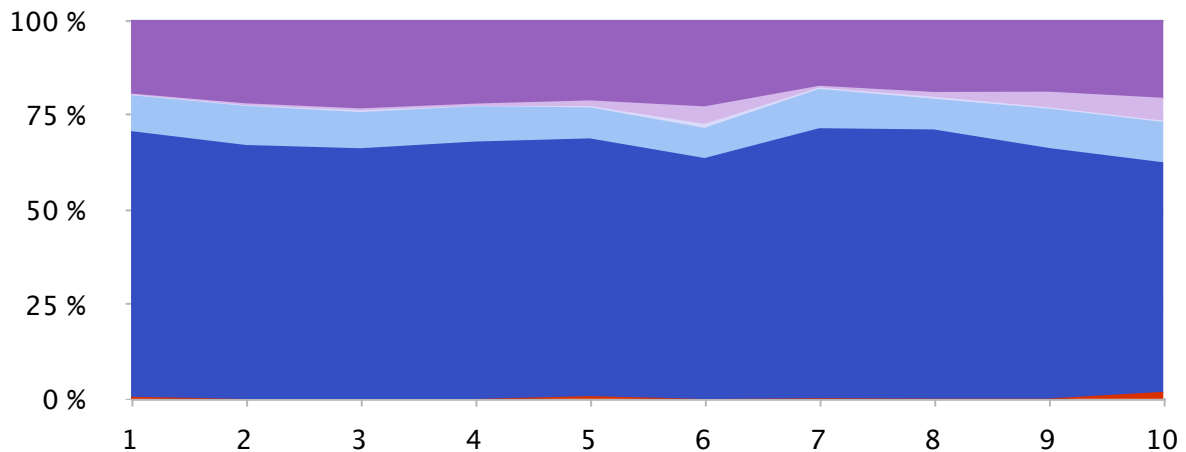


Abbildung 8: Auftreten der Vigilanzstadien in prozentualen Anteilen über die Zeit in der medizierten ADHS-Gruppe

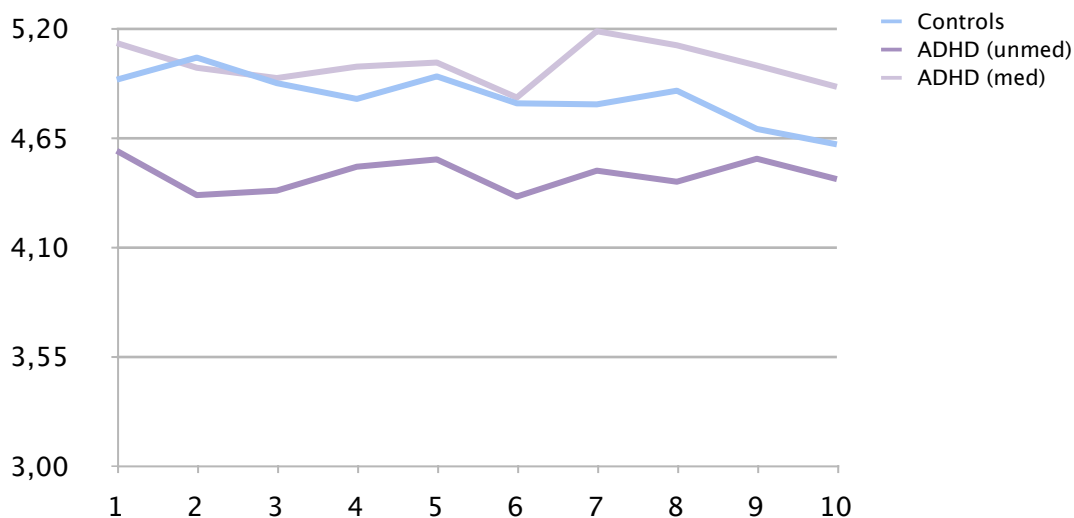


Abbildung 9: Mittleres Vigilanzlevel über die Zeit in den drei untersuchten Gruppen

2.3.2 Vigilanzunterschiede: mit Stimulanzien medizierte ADHS-Patienten vs. Kontrollen

Die mittlere Vigilanz des medizierten Patientenkollektivs betrug $5,02 \pm ,22$, die mittlere Vigilanz der gesunden Kontrollgruppe lag bei $4,85 \pm ,20$. Der t-Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($T=0,54$, $df=38$, $p=,59$) in der mittleren Vigilanz der untersuchten Gruppen. Der als Maß für die Vigilanzstabilität eingesetzte Slope-Index konnte keine Signifikanz zwischen Kontrollen und medizierten ADHS-Patienten erweisen ($T=0,116$, $df=38$, $p=,908$).

2.4 Hypothese 2

„Die Einnahme von Stimulanzienmedikation führt zu einer Verbesserung der Vigilanz bei Kindern mit ADHS.“

Vigilanzunterschiede: mit Stimulanzien medizierte ADHS-Patienten vs. unmedizierte ADHS-Patienten

Bei Betrachtung der Innersubjekteffekte der ADHS-Probanden betrug die mittlere Vigilanz im medizierten Zustand $5,02 \pm 0,22$. Unmediziert ergab sich bei den ADHS-Patienten eine mittlere Vigilanz von $4,46 \pm 0,28$. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ($T=-2,06$, $df=14$, $p = 0,06$) in der mittleren Vigilanz der untersuchten Gruppen. Bei Analyse der Unterschiede in den prozentualen Anteilen der einzelnen Vigilanzstadien konnte jedoch ein Trend nachgewiesen werden. So wurde der Unterschied der Auftretenshäufigkeit des Stadium A2 mediziert ($9,45 \pm 3,41$) und unmediziert ($5,02 \pm 2,13$) mit $p = 0,04$ ($T=-2,33$, $df=14$) signifikant. Darüber hinaus ergab sich eine Signifikanz ($T=2,70$, $df=14$, $p = 0,017$) zwischen medizierten ($20,63 \pm 6,64$) und unmedizierten ($34,86 \pm 6,79$) Patienten in der Auftretenshäufigkeit des Stadiums B 2/3. Das lässt darauf schließen, dass sich die ADHS-Patienten unmediziert weniger in hohen und mehr in niedrigen Vigilanzstadien, im medizierten Zustand vermehrt in hohen und weniger in niedrigen Vigilanzstadien befanden.

Darüber hinaus wiesen die ADHS-Patienten unmediziert einen höheren Prozentsatz an Artefakten während der Messung ($4,82 \pm 0,91$) auf als im medizierten Zustand ($2,53 \pm 0,64$). Auch dieser Unterschied wurde mit $p = 0,03$ ($T=2,42$, $df=14$) signifikant.

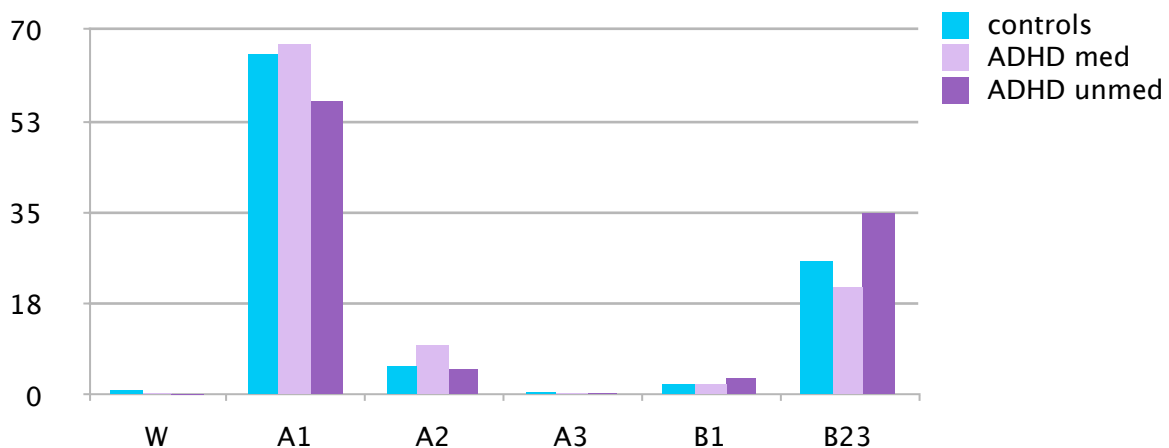


Abbildung 10: Auftretenshäufigkeit der Vigilanzstadien in den drei untersuchten Gruppen gegenübergestellt

3. Diskussion

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, Vigilanzunterschiede zwischen ADHS-Patienten und gesunden Kontrollen nachzuweisen und zu beschreiben. Darüber hinaus sollte eine Verbesserung der Vigilanz durch Stimulantienmedikation bei ADHS-Patienten erwiesen werden.

Zusammenfassend ließen sich keine signifikanten Vigilanzunterschiede zwischen der Gruppe der unmedizierten ADHS-Patienten und der Kontrollgruppe sowie der Gruppe der medizierten ADHS-Patienten und der abgestimmten Kontrollgruppe nachweisen. Auch gab es in keiner der drei Gruppen einen signifikanten Vigilanzabfall über die Zeit. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Einnahme von Stimulantienmedikation bei ADHS-Patienten zu einer Verbesserung der Vigilanz führte. ADHS-Patienten befanden sich unter Stimulantienmedikation zu einem größeren prozentualen Anteil der Messzeit im hochvigilanten Alpha-Stadium als im unmedizierten Zustand. Umgekehrt befanden sich unmedizierte ADHS-Patienten zu einem größeren prozentualen Anteil der Messzeit im niedervigilanten B2/3-Stadium als nach Einnahme der Medikation. In der Gruppe der unmedizierten ADHS-Patienten waren mehr Artefakte zu finden, was auf eine vermehrte Hypermotorik hindeutet.

Die Arbeiten von Hegerl & Hensch (2012), Sanders et al. (2010) sowie das Review von Geissler, Romanos et. al. (2014) zeigen auf, dass die schon durch Sonuga-Barke und Castellanos (2007) gefundenen Aufmerksamkeitsschwankungen der ADHS-Patienten es wert sind, differenzierter bei Kindern untersucht zu werden, um die unstete Vigilanzregulation bei ADHS-Patienten ggf. als Pathogenitätsfaktor von und Diagnosekriterium für ADHS bei Kindern identifizieren zu können. Im Folgenden werden die Ergebnisse der eigenen Untersuchung mit denen vorheriger Studien verglichen. Außerdem wird versucht, mögliche Erklärungen für abweichende Ergebnisse der unterschiedlichen Studien zu finden.

3.1 Durch Stimulantienmedikation modulierbare Vigilanzunterschiede

In der vorliegenden Forschungsarbeit bestand in Hypothese 1 die Annahme, dass Kinder, welche an ADHS leiden, im Vergleich zu nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollpersonen definierbare Vigilanzunterschiede im EEG aufweisen. Im Vergleich zu unmedizierten ADHS-Patienten zeigten die Kontrollpersonen keine signifikanten Abweichungen in

der mittleren Vigilanz oder der Vigilanzstabilität. Auch zeigten sich im Vergleich von mit Stimulantienmedikation behandelten ADHS-Patienten und Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede in mittlerer Vigilanz oder Vigilanzstabilität.

Die vorliegende Studie sollte an die Ergebnisse von Hegerl und Kollegen (2008, 2009, 2010, 2012) anknüpfen, die im Rahmen ihrer Untersuchungen Hinweise für niedrige Vigilanzstadien und unstete Regulation der Vigilanz bei ADHS berichteten.

Es konnten in der vorliegenden Untersuchung keine Vigilanzunterschiede zwischen ADHS-Patienten und entsprechenden gesunden Kontrollpersonen gefunden werden (Hypothese 1). Mögliche Gründe hierfür sollen im Folgenden beleuchtet werden.

3.1.1 Einfluss des Geschlechtes des Patienten

In der vorliegenden Studie überwog der Anteil der männlichen ADHS-Patienten deutlich gegenüber den weiblichen. Das ist nicht zuletzt der Tatsache geschuldet, dass das Verhältnis Mädchen : Jungen in Bezug auf die untersuchte Erkrankung zwischen 1: 3 in epidemiologischen und 1:9 in Studien im stationären Setting liegt (Gershon 2002). Die Ursachen dafür sind noch nicht aufgeklärt. Neben dem männlichen Geschlechtshormon Testosteron und dessen Auswirkungen auf das Verhalten scheinen die Prävalenzunterschiede nach Gershon auch durch die Unterschiede der Symptomausprägungen zwischen Mädchen und Jungen und der teilweise selektiven Wahrnehmung in Bezug auf die Geschlechter durch die Fremdbeurteiler wie Lehrer und Erziehungspersonen zu liegen.

In der Depressionsforschung, welche sich - wie bereits in dieser Arbeit beschrieben - ähnlich wie die ADHS-Forschung viel mit Vigilanzunterschieden und Kortexauffälligkeiten befasst, ergaben sich bisher uneinheitliche Ergebnisse in Bezug auf Geschlechterunterschiede (Jesulola, Sharpley und Agnew 2017; Stewart, Towers et al. 2010; Jaworsky, Blier et al. 2012). Bezüglich des klinischen Ausprägungsgrades von Depressionen hingegen fanden Tement, Pahor und Jausovec (2016) wegweisende Hinweise für das Geschlecht als moderierenden Faktor. Aufgrund der niedrigen Zahl der weiblichen Probanden, war eine Auswertung nach Geschlechtern getrennt nicht möglich, sodass dieser Faktor nicht kontrolliert werden konnte.

3.1.2 Einfluss des Ausprägungsgrades von Hyperaktivität

Das Erregungslevel des Patienten und die damit verbundene motorische Unruhe sind über Parameter wie Puls und Blutdruck, aber auch das Elektroencephalogramm (Barry, Clarke

et al. 2009; Zhang, Hu et al. 2014) und die Hautleitfähigkeit (Satterfield, Dawson 1971; Boucsein 2012; Critchley 2002) erfassbar. Das Erregungslevel bei ADHS-Patienten und die motorische Unruhe stehen im Zusammenhang mit Entscheidungsprozessen (Figner und Murphy 2011) und Reaktionszeiten (James, Cheung et al. 2016). O`Connell, Dockree et al. konnten 2009 Evidenz erbringen, dass über den Hautwiderstand sogar Fehlerraten bei Reiz-Reaktions-Abläufen vorhersagbar sind.

Für die Messung des Ruhe-EEG und schließlich die Aus- und Verwertbarkeit der erhobenen Daten für den Vigilanzalgorithmus von Hergerl und Hensch (2012) war es notwendig, dass die Patienten die zehn aufzuzeichnenden Minuten möglichst bewegungslos (Mimik eingeschlossen bei geschlossenen Augen) und durchgehend auf dem Stuhl sitzen mussten. Andernfalls konnten die Daten unter Umständen auch um Bewegungsartefakte bereinigt nicht verwendet werden. Nun stellt die Hyperaktivität bei ADHS-Patienten ein Hauptsymptom der Erkrankung dar, das zumeist nur eingeschränkt willentlich zu steuern ist. Insbesondere unmediziert ist Stillsitzen für ADHS-Patienten eine der größten Herausforderungen. Es ist in Frage zu stellen, ob dies bei Kindern mit ADHS und ausgeprägter Symptomatik überhaupt eine realistische Anforderung darstellt. Daher muss in Erwägung gezogen werden, dass die Bedingung der gesteuerten Motorik der an ADHS erkrankten Probanden nicht in jedem Fall - gerade bei massiv ausgeprägter Symptomatik - willentlich zu bewältigen war und zu einer Selektion der Versuchspopulation führte.

3.1.3 Einfluss der Stimulantienmedikation

Während die klinische Wirksamkeit von Stimulantienmedikation wie auch Atomoxetin bei Kindern bereits vielfach nachgewiesen wurde (Gayleard und Michailyszyn 2017), beschäftigen sich nun auch vermehrt Wissenschaftler mit der Wirkung von Stimulantien- und Atomoxetinmedikation auf ADHS-Symptome bei Erwachsenen. Die Wirkung von Methylphenidat und Amphetamin im klinischen Alltag bei Kindern mit einfacher Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung ist nicht selten erstaunlich. Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen in schulischen wie auch Spielsituationen verbessern sich, der häufig massiv ausgeprägte Rededrang lässt nach, die Stimmung erscheint stabiler, Reizbarkeit und Aggressionen lassen nach, es kommt seltener zu Erregungsdurchbrüchen, die Kinder erscheinen weniger hypermotorisch und können endlich bis zum Ende der Mahlzeit am Tisch sitzen bleiben. Obgleich auch Neurofeedback die Selbstregulation und die Vigilanz im EEG zu verbessern vermag, sind die Effekte nicht wie bei Stimulantienmedikation situationsübergreifend (Janssen, Bink et al. 2016). Die Metaanalyse von Crescenzo, Cortese

et al. (2017) legt vergleichbare Auswirkungen von Methylphenidat, Amphetamin und auch dem Nicht-Stimulans Atomoxetin bei Erwachsenen nahe. Effekte von bei Erwachsenen mit ADHS teilweise auch eingesetzten oder erprobten Substanzen wie Bupropion, Buspiron, Aripiprazol; Magnesium und Reboxetin konnten nicht eindeutig bestimmt werden (Tha Dean, Sidi et al 2017, Mohammadi, Hafezi et al. 2012, Ghanizadeh 2015).

Bezüglich unerwünschter Wirkungen ergaben neueste Forschung (Hennissen, Bakker et al. 2017), dass sich durch Amphetamin systolischer, diastolischer Blutdruck und Herzrate signifikant erhöhen können, während Methylphenidat nur signifikante Erhöhungen des systolischen Blutdrucks als Nebenwirkung auszulösen vermag. Während die Blutdruck- und Herzratenerhöhungen der Probanden sich sicher nur unerheblich auf die vorliegende Studie ausgewirkt haben werden, sind die unmittelbaren Auswirkungen von Stimulantienmedikation auf EEG-Veränderungen bisher nur uneinheitlich bezüglich ihres Wirkungsausmaßes erforscht (Clarke, Berry et al. 2002; Yildiz, Agaoglu et al. 2007; Thomas und Viljoen 2016). Clarke, Barry et al. beschäftigten sich 2016 mit dem Einfluss der personen- und medikationsgebundenen Faktoren auf die Normalisierung des EEG bei Kindern mit ADHS. Neben der Tatsache, dass die Dosierung der Medikation in Hinsicht auf Symptomverbesserung vom Gewicht der Patienten abhängt, geben die Autoren zu bedenken, dass sie bei den ADHS-Patienten Ausgangs-EEGs mit deutlich differierenden Baselines gefunden haben. Das könnte darauf hinweisen, dass es durchaus individuell und nicht allein durch klinischen Eindruck oder testpsychologische Diagnostik zu bestimmen ist, ob Methylphenidat, Amphetamin oder aber auch Atomoxetin bei dem Patienten die optimale Symptomreduktion bewirkt. Die Ergebnisse der Studie von Gayleard und Mychailyszyn (2017) sowie das Review von Clemow, Bushe et al. (2017) stützen ebenfalls die 2016 von Clarke und Barry gefundenen Hinweise darauf, dass die optimale ADHS-Medikation nicht in jedem Fall Methylphenidat (oder Amphetamin) ist, und es durchaus auch Nonresponder gibt, die messbar besser auf Atomoxetin ansprechen. In der vorliegenden Studie wurden nur Stimulantien eingesetzt und weder das Verhältnis von Dosierung der Medikation und Gewicht der Probanden bestimmt, noch durch eine EEG-Baseline-Untersuchung eine Einteilung der Studienteilnehmer getroffen.

Auch scheint die Stimulantienmedikation Langzeiteffekte in Veränderung des EEG zu bewirken (Isiten, Cebi et al. 2016), was in der vorliegenden Studie keine Beachtung finden konnte. So wurde nicht kontrolliert, wie lange die Patienten bereits mediziert waren.

3.2 Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse

3.2.1 Stärken der Studie

Die vorliegende Untersuchung beinhaltete die Diagnosestellung nach den international anerkannten ICD-10- sowie DSM-IV-Kriterien, die Anwendung standardisierter und auch im klinischen Alltag angewandter Fragebögen sowie die Anwendung der als Goldstandard bekannten Medikamente bei der Behandlung der ADHS. Die Homogenität der Gruppen in Alter und Geschlecht wurde beachtet, es erfolgte der in Instruktionen und Anwendung standardisierte Einsatz des Elektroenzephalogramms. Im Gegensatz zu anderen bisherigen Studien wurden in Bezug auf die Medikationswirkung Innersubjekteffekte untersucht, was direkte Aussagen über die Wirkung der Medikation erlaubt.

3.2.2 Limitationen der Studie

Kritisch ist die - nicht zuletzt durch zahlreiche Ausschlusskriterien reduzierte - kleine Anzahl der Studienteilnehmer einzuräumen. Darüber hinaus ist im Manual des VIGALL 2.0 unter Limitationen zu lesen, dass der Algorithmus nicht bei Kindern unter 14 Jahren anwendbar ist, da bei diesen nicht durchgängig ein stabiler Alpharhythmus zu erwarten ist. Bei der Auswertung der Daten der vorliegenden Studie wurde auf das Vorhandensein eines stabilen Alpharhythmus und damit die Anwendbarkeit von VIGALL geachtet, nur weniger als die Hälfte der untersuchten Probanden konnten unter anderem aus diesem Grund schließlich in die Studie eingeschlossen werden, trotzdem aber wurde das Alterskriterium im engeren Sinn nicht eingehalten.

Es wurden deutlich mehr Jungen als Mädchen untersucht und aufgrund der bei ausgeprägter Symptomatik nennenswerten Hyperaktivität - und damit in manchen Fällen Nicht-einschließbarkeit - ist eine selektierte Probandengruppe nicht auszuschließen. Auch bei den medizierten ADHS-Patienten wurde die in Abgleich zum Gewicht verabreichte Dosierung und damit die Wirkwahrscheinlichkeit der Stimulantien nicht kontrolliert. Das bei einigen Patienten durchaus wirkungsvolle Medikament Atomoxetin hat in die vorliegende Studie keinen Einschluss gefunden.

3.3 Ausblick

Zukünftige Studien zu gleicher Thematik sollten eine höhere Anzahl von Probanden beinhalten, die Fähigkeit der Patienten, die Hypermotorik während des Ruhe-EEGs zu reduzie-

ren, kontrollieren und mehr Aufmerksamkeit der Auswahl, gewichtsabhängiger Dosierung und des Wirkerfolgs der Medikamente widmen.

Obgleich die vorliegende Studie nicht abschließend klären konnte, ob und in welcher Form das EEG in der Zukunft bei der Diagnostik der ADHS eingesetzt werden kann, so liefern die Ergebnisse doch Hinweise darauf, dass Stimulanzienwirkung durch das EEG abbildbar (und vielleicht auch für die Klinik vorhersagbar) erscheint.

4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, zum Erkenntnisgewinn in Bezug auf objektive Diagnosemethoden der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung beizutragen, indem Vigilanzunterschiede im Elektroenzephalogramm zwischen an ADHS erkrankten und gesunden Kindern mithilfe des VIGALL-Algorithmus untersucht wurden. Darüber hinaus sollte auch die Wirkung der Stimulanzienmedikation auf die Vigilanz im EEG anhand der gleichen Auswertemethode der Daten aufgezeigt werden.

Die erste Hypothese lautete, dass bei Kindern mit ADHS definierbare Vigilanzunterschiede im EEG im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern zu finden sind. Nach Anwendung des VIGALL-Algorithmus konnten weder zwischen unmedizierten ADHS-Patienten und abgestimmten Kontrollkindern, noch zwischen medizierten ADHS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe signifikante Unterschiede gefunden werden. Auch in der Vigilanzstabilität unterschieden sich weder medizierte ADHS-Patienten und Kontrollen, noch die unmedizierte ADHS-Gruppe von den Kontrollkindern signifikant. Kritisch ist zu bemerken, dass in der vorliegenden Studie die Gruppen durch eine Vielzahl von für die Anwendung des VIGALL-Algorithmus unverzichtbaren Anforderungen an die Daten mit $N = 21$ Kontrollen, $N = 19$ medizierten und $N = 17$ unmedizierte ADHS-Patienten klein waren, die Medikationswirkung wenig kontrolliert wurde (Dosis nicht in Abhängigkeit zum Gewicht, Atomoxetin nicht berücksichtigt) und Einflussfaktoren wie motorische Unruhe sowie Alterseffekte im EEG unzureichend beachtet wurden.

Bezogen auf die mittlere Vigilanz konnte zwischen der unmedizierten ADHS-Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe bei Anwendung eines t -Tests kein signifikanter Unterschied ($p = 0,24$) nachgewiesen werden. Der als Indikator der Vigilanzstabilität genutzte Slope-Index erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den oben genannten Gruppen ($p = 0,30$).

Bei Gegenüberstellung des medizierten ADHS-Patientenkollektivs und der gesunden Kontrollgruppe konnte bei Anwendung des t -Tests ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der mittleren Vigilanz ($p = 0,590$) gefunden werden. Der Slope-Index als Maß der Vigilanzstabilität wurde auch in diesem Fall nicht signifikant ($p = 0,90$).

Bei Betrachtung der Innersubjekteffekte der ADHS-Patienten (mediziert vs. unmediziert) ergab sich zunächst kein signifikanter Unterschied ($p = 0,06$) in der mittleren Vigilanz der un-

tersuchten Gruppen. Der Unterschied der Auftretenshäufigkeit des Stadium A2 zwischen mediziert und unmediziert wurde mit $p=,04$ signifikant. Weiterhin konnte eine Signifikanz ($p=,02$) zwischen medizierten und unmedizierten ADHS-Patienten im Auftreten des Stadiums B2/3 nachgewiesen werden.

Im Vergleich von ADHS-Patienten im jeweils medizierten versus unmedizierten Zustand konnten also Unterschiede gefunden werden. So hielten sich die ADHS-Patienten mediziert vermehrt in höheren, weniger in niedrigeren EEG-Stadien, unmediziert ADHS-Patienten dagegen mehr in niedrigeren als in höheren ADHS-Stadien auf. Dies kann als Beleg für die Wirkung der Medikation gewertet werden. Dafür spricht auch, dass sich bei den unmedizierten ADHS-Patienten signifikant mehr durch Bewegung ausgelöste Artefakte fanden als bei den medizierten Patienten.

In zukünftigen Studien kann der Erkenntnisgewinn möglicherweise durch größere Stichproben, Hinzuziehung des Medikamentes Atomoxetin, Überwachung der Dosierungen der Medikation in Bezug auf das Gewicht sowie differenziertere Kontrolle der Faktoren Hypermotorik, Geschlecht und Alter in Bezug auf Auswirkungen auf das EEG vermehrt werden.

Literaturverzeichnis

- ADHS- Infoportal (2016). „Fremdbeurteilungsbogen für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (FBB-ADHS).“ Stand 29.07.2016. <https://www.adhs.info/fuer-paedagogen/speziell-sekundarbereich/diagnostik/fbb-adhs.htm>.
- Adida, M., Azorin, J.M. (2014). „Effectiveness of methylphenidate as augmentation therapy after failure of adjunctive neuromodulation for patients with treatment-refractory bipolar depression: a case report.“ *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10: 559-562.
- Adisetiyo, V., Jensen, J.H., Tabesh, A., Deardorff, R.L., Fieremans, E., Di Martino, A., Gray, K.M., Castellanos, F.X., Helpert, A.H. (2014). „Multimodal MR imaging of brain iron in attention deficit/hyperactivity disorder: a non-invasive biomarker that responds to psychostimulant treatment?“ *Radiology* 272(2): 524-532.
- Adornetto, C., In-Albon, T., Schneider, S. (2008). „Diagnostik im Kindes- und Jugendalter anhand strukturierter Interviews: Anwendung und Durchführung des Kinder-DIPS.“ *Klinische Diagnostik und Evaluation* 1. Jg.: 363-377.
- Albayrak, Ö., Pütter, C., Volckmar, A.L., Cichon, S., Hoffmann, P., Nöthen, M.M., Jöckel, K.H., Schreiber, S., Wichmann, H.E., Faraone, S.V., Neale B.M., Herpertz-Dahlmann B., Lehmkuhl G., Sinzig, J., Renner, T.J., Romanos, M., Warnke, A., Lesch, K.P., Reif, A., Schimmelmann, B.G., Scherag, A., Hebebrand, J., Hinney, A. (2013). „Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/ hyperactivity disorder.“ *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics* 162(4): 295-305.
- Albe, G., Pareda, E., Manas, S., Méndez, L.D., Almudena, G., González, J.J. (2015). „Electroencephalography signatures of attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical utility.“ *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11: 2755-2769.
- Albe, G., Pareda, E., Manas, S., Méndez, L.D., Duque, M.R., González, A., González, J.J. (2016). „The variability of EEG functional connectivity of young ADHD subjects in different resting states.“ *Neurophysiology* 127(2): 1321-1330.

- Albrecht, B., Uebel, H., Brandeis, D., Banaschewski, T. (2010). „Bedeutung funktioneller psychophysiologischer Methoden in der Kinder- und Jugendpsychiatrie.“ *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 38(6): 395-407.
- American Academy of Pediatrics (2011). „ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents.“ *Pediatrics* 128(5): 1007-1022.
- Arns, M., Drinkenburg, W., Kenemans, J.L. (2012). „The effects of QEEG-informed Neurofeedback in ADHD: an open-label pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 37(3): 171-180.
- Arns, M., Feddema, I., Kenemans, J.L. (2014). „Differential effects of theta/beta and SMR neurofeedback in ADHD on sleep onset latency.“ *Frontiers in Human Neuroscience* 8: 1-10.
- Bachmann, C., Philipsen, A., Hoffmann, F. (2017). „ADHD in Germany: Trends in diagnosis and pharmacotherapy.“ *Deutsches Ärzteblatt International* 114(9): 141-8.
- Baijot, S., Slama, H., Söderlund, G., Dan, B., Deltenre, P., Colin, C., Deconinck, N. (2012). „Neuropsychological and neurophysiological benefits from white noise in children with and without ADHD.“ *Behavioural and Brain Functions* 12(1):11.
- Banaschewski, T., Roessner, V., Uebel, H., Rothenberger, A. (2004). „Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).“ *Kindheit und Entwicklung* 13(3): 137-147.
- Baroni, A., Castellanos, F.X. (2015). „Neuroanatomic and cognitive abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder in the area of ‘high definition’ neuroimaging.“ *Current Opinion in Neurobiology* 30:1-8.
- Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J. (2003). „A review of electrophysiology in attention-deficit/ hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography.“ *Clinical Neurophysiology* 114(2): 171-183.
- Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J., McCarthy, R., Selikowitz, M. (2009). „Electroencephalogram theta/beta ratio and arousal in attention-deficit/ hyperactivity-disorder: Evidence for independent processes.“ *Biological Psychiatry* 66(4): 398-401.

- Barry, R.J., Clarke, A.R., Hajos, M., McCarthy, R., Selikowitz, M., Bruggemann, J.M. (2009). „Acute atomoxetine effects on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Neuropharmacology* 57(7-8): 702-707.
- Barry, C.L., Martin, A. , Busch, S.H. (2012). „ADHD medication use following FDA risk warnings.“ *Journal of Mental Health Policy and Economics* 15(3): 119-125.
- Bear, M.F., Barry, W., Paradiso, M.A. (2012). *Neurowissenschaften: ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin, Psychologie* (3. Auflage) Berlin: Springer Spektrum.
- Becker, K., Holtmann, M. (2006). „Role of electroencephalography in attention-deficit hyperactivity disorder.“ *Expert Review of Neurotherapeutics* 6(5): 731-739.
- Bédard, A.C., Stein, M.A., Halperin, J.M., Krone, B., Rajwan, E., Newcorn, J.H. (2015). „Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention on youth with attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 56(1): 40-48.
- Bioulac, S., Chaufton, C., Taillard, J., Claret, A., Sagaspe, P., Fabrigoule, C., Bouvard, M.P., Philip, P. (2015). „Excessive daytime sleepiness in adult patients with ADHD as measured by the Maintenance of Wakefulness Test, an electrophysiologic measure.“ *Journal of Clinical Psychiatry* 76(7): 943-948.
- Bloemsma, J.M., Boer, F., Arnold, R., Banaschewski, T., Faraone, S.V., Buitelaar, J.K., Sergeant, J.A., Rommelse, N., Oosterlaan, J. (2013). „Comorbid anxiety and neurocognitive dysfunctionism children with ADHD.“ *European Child and Adolescent Psychiatry* 22(4): 225-234.
- Bo, X., Yan-Chun, L., Wen-Jun, G. (2016). „Norepinephrine versus dopamin and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex.“ *Brain Research* 1641(Pt B): 217-233.
- Bonvicini, C., Faraone, S.V., Scassellati, C. (2016). „Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies.“ *Molecular Psychiatry* 21(11): 872-884.
- Boucsein, W. (2012). *Electrodermal activity*. New York: Springer Science & Business Media.

- Bralten, J., Franke, B., Waldman, I., Rommelse, H., Hartmann, C., Asherson, P., Banaschewski, T., Ebstein, R.P., Gill, M., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J.H., Oosterlaan, J., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C, Faraone, S.V., Buitelaar, J.K., Arias-Vásquez, A. (2013). „Candidate genetic pathways for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) show association to hyperactive/impulsive symptoms in children with ADHD.“ *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 52(11): 1204-1212.
- Brocki, K.C., Nyberg, L., Thorell, L.B., Bohlin, G. (2007). „Early concurrent and longitudinal symptoms of ADHD and ODD: Relations to different types of inhibitory control and working memory.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48(10): 1033-1041.
- Bubnik, M.G., Hawk, L.W., Pelham, W.E., Waxmonsky, J.G., Rosch, K.S. (2015). „Reinforcement enhances vigilance among children with ADHD: comparisons to typically developing children and to the effects of methylphenidate.“ *Journal of Abnormal Child Psychology* 43(1): 149-161.
- Calderone, D.J., Lakatos, P., Butler, P.D., Castellanos, F.X. (2014). „Entrainment of neural oscillations as a modifiable substrate of attention.“ *Trends in Cognitive Sciences* 18(6): 300-309.
- Carmona, S., Hoekzema, E. (2015). „Sensation-to-cognition cortical streams in attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Human Brain Mapping* 36(7): 2544-2557.
- Catala-Lopez, F., Hutton, B., Núñez- Beltrán, A., Page, M.J., Ridao, M., Macías Saint-Gerons, D., Catalá, M.A., Tabarés-Seisdedos, R., Moher, D. (2015). „The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: protocol for a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.“ *Systematic Reviews* 4:19.
- Cheung, C.H.M., Rijdsdijk, F., McLoughlin, G., Brandeis, D., Banaschewski, T., Asherson, P., Kuntsi, J. (2015). „Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission.“ *The British Journal of Psychiatry* 208(6): 548-55.
- Chiang, H.L., Chen, Y.J., Lo, Y.C., Tseng, W.Y., Gau, S.S. (2015). „Altered white matter tract property related to impaired focused attention, sustained attention, cognitive impulsivity and vigilance in attention-deficit/ hyperactivity disorder.“ *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 40(5): 325-335.

- Childress, A.C. (2016). „A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD.“ *Therapeutics and Clinical Risk Management* 12: 27-39.
- Clarke, A.R., Barry, J.H., McCarthy, R., Selikowitz, M. (2011). „Correlation between EEG activity and behaviour in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Journal of Neurotherapy* 15(3): 193-199.
- Clarke, H.L., Barry, J.H., Baker, I.E., Mc Carthy, R., Selikowitz, M. (2016). „An investigation of stimulant effects on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Clinical EEG and Neuroscience* 48(4): 235-242.
- Clemow, D.B., Bushe, C., Mancini, M., Ossipov, M.H., Upadhyaya, H. (2017). „A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities.“ *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 13: 357-371.
- Coghill, D.R., Banaschewski, T., Lecendreux, M., César, S., Zuddas, A., Adeyi, B., Sorooshian, S. (2014). „Post hoc analyses of the impact of previous medication on the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a randomized, controlled trial.“ *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10: 2039-2047.
- Coghill, D.R., Banaschewski, T., Zuddas, A., Pelaz, A., Gagliano, A., Doepfner, M. (2013). „Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies.“ *BMC Psychiatry* 13: 237.
- Cohen-Zion, M., Ancoli-Israel, S. (2004). „Sleep in children with attentional-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies.“ *Sleep Medicine Review* 8(5): 379-402.
- Cortese, S., Faraone, S.V., Konofal, E., Lecendreux, M. (2009). „Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies.“ *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 48(9): 894-908.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M.P., Castellanos, F.X. (2012). „Toward system neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies.“ *American Journal of Psychiatry* 169(10): 1038-1055.

- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R.W., Holtmann, M., Santosh, P., Stevenson, J., Stringaris, A., Zuddas, A., Sonuga-Barke, E.J.S. (2015). „Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials.“ *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 54(3): 164-174.
- Crescenzo, F.D., Cortese, S., Adamo, N., Janiri, L. (2017). „Pharmacological and non-pharmacological treatment of adult with ADHS: a meta-review.“ *Evidence-Based Mental Health* 20(1): 4-11.
- Critchley, H.D. (2002). „Electrodermal responses: What happens in the brain.“ *Neuroscientist* 8(2): 132-142.
- Daley, D., Van der Oord, S., Ferrin, M., Danckaerts, M., Doepfner, M., Cortese, S., Sonuga-Barke, E.J., European ADHD Guidelines Group (2014). „Behavioural interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains.“ *Journal of the Am Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 53(8): 835-847.
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Hrsg.) „Langfassung der Leitlinie ´ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen`“. Stand: 2.05.2017.
https://www.awmf.org/uploads/tx_stleitlinien/028-045I_S3_ADHS_2018-06.pdf.
- Dittmann, R.W., Banaschewski, T., Schacht, A., Wehmeier, P.M. (2014). „Findings from the observational COMPLY study in children and adolescents with ADHD: core symptoms, ADHD-related difficulties, and patients` emotional expression during psychostimulant or nonstimulant ADHD treatment.“ *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 6(4): 291-302.
- Duffy, F.H., Shankardass, A., McAnulty, G.B., Als, H. (2017). „A unique pattern of cortical connectivity characterizes patients with attention deficit disorder: a large electroencephalographic coherence study.“ *BMC Medicine* 15(1): 51.
- DuPaul, G.J., Eckert, T.L., Vilaro, B. (2012). „The effects of school-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis 1996-2010.“ *School Psychology Review* 41: 387-412.

- Durand-Rivera, A., Alatorre-Miguel, E., Zambrano-Sánchez, E., Reyes-Logorreta, C. (2015). „Methylphenidate efficacy: immediate versus extended release at short term in mexican children with ADHD assessed by Connors Scale and EEG.“ *Neurology Research* ID 207801: 1-9.
- Döpfner, M., Görtz-Dorten, A., Lehmkuhl, G. (2008). *Diagnostik-System für Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV, DISYPS-II*. Bern: Huber Verlag.
- Döpfner, M., Hautmann, C., Görtz-Dorten, A., Klasen, F., Ravens-Sieberer, U., BELLA study group (2015). „Long-term course of ADHD symptoms from childhood to early adulthood in a community sample.“ *European Child and Adolescent Psychiatry* 24(6): 665-673.
- Döpfner, M., Frölich, J., Lehmkuhl, G. (2000). *Hyperkinetische Störungen*. Göttingen: Hogrefe, Göttingen.
- Döpfner, M., Frölich, J., Lehmkuhl, G. (2013). *Aufmerksamkeits- Hyperaktivitätsstörung (2. Auflage)* Göttingen: Hogrefe.
- Döpfner, M., Banaschewski, T. (2014). „DSM-5-Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen.“ *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 42 (4): 271-277.
- Ebner, A., Deuschl, G. (2011) *EEG (2. Auflage)* Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Egberts, K., Karwautz, A., Plener, P.L., Mehler-Wex, C., Kölch, M., Dang, S.Y., Taurines, R., Romanos, M., Gerlach, M. (2015). „Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie.“ *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 43(1): 21-28.
- Eggers, C., Fegert, J.M., Resch, F. (2004). *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters*. Berlin: Springer Verlag.
- Elder, T.E. (2010). „The importance of relative standards in ADHD diagnoses: evidence based on exact birth dates.“ *Journal of Health Economics* 29(5): 641-656.
- Elmaadawi, A.Z., Jensen, P.S., Arnold, L.E., Molina, B.S., Hechtmann, L., Abikoff, H.B., Hinshaw, S.P., Newcorn, J.H., Greenhill, L.L., Swanson, J.M., Galanter, C.A. (2015). „Risk for emerging bipolar disorder, variants, and symptoms in children with attention

deficit hyperactivity disorder, now grown up.“ *World Journal of Psychiatry* 5(4): 412-424.

Evans, S.W., Owens, J.S., Bunford, N. (2013). „Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 47(2): 157-198.

Fabiano, G.A., Schatz, N.K., Aloe, A.M., Chacko, A., Chronis-Tuscano, A. (2015). „A systematic review of meta-analyses of psychosocial treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Clinical Child and Family Psychology Review* 18(1): 77-97.

Falkai, P., Wittchen, H.U. (2015) „Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-V.“ Göttingen: Hogrefe.

Faraone, S.V., Perlis, R.H. (2005). „Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Biological Psychiatry* 57(11): 369-377.

Figner, B., Murphy, R. (2011). Using skin conductance in judgement and decision making research. In: Schulte-Mecklenberg, M., Kuehberger, A., Ranyard, R.(Hrsg.). *A Handbook of Process Tracing Methods for Decision Research*. New York; Psychology Press.

Flood, E., Gajria, K., Sikirica, V., Dietrich, C.N., Romero, B., Harpin, V., Banaschewski, T., Quintero, J., Erder, M.H., Fridman, M., Chen, K. (2016). „The caregiver perspective on paediatric ADHD (CAPPA) survey: Understanding sociodemographic and clinical characteristics, treatment use and impact of ADHD in Europe.“ *Journal of Affective Disorders* 200: 222-234.

Freitag, C.M., Lempp, T., Ngyen, T.T., Jacob, C.P., Weissflog, L., Romanos, M., Renner, T.J., Walitza, S., Warnke, A., Rujescu, D., Lesch, K.P., Reif, A. (2016). „The role of ASTN2 variants in childhood and adult ADHD, comorbid disorders and associated personality traits.“ *Journal of Neural Transmission* 123(8): 849-58.

Gao, W., Alcauter, S., Smith, J.K., Gilmore, J.H., Lin, W. (2015). „Development of human brain cortical network architecture during infancy.“ *Brain Structure and Function* 220(2): 1173-86.

Garbe, E., Rafael, T.M., Mikolajczyk, M.D., Banaschewski, T., Petermann, U., Petermann, F., Kraut, A.A., Langner, I. (2012). „Drug treatment patterns of attention-deficit/

hyperactivity disorder in children and adolescents in Germany: results from a large population-based cohort study.“ *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 22(6): 452-458.

Gawrilow, C. (2016) *Lehrbuch ADHS*. München: Ernst Reinhardt Verlag.

Gayleard, J.L., Mychailyszyn, M.P. (2017). „Atomoxetine treatment for children and adolescents with attention- deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a comprehensive meta-analysis of outcomes on parent-rated core-symptomatology.“ *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 9(3): 149-160.

Geissler, J., Romanos, M., Hegerl, U., Hensch, T. (2014). „Hyperactivity and sensation seeking as autoregulatory attempts to stabilize brain arousal in ADHD and mania?“ *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 6(3): 159-173.

Gershon, J. (2002). „A meta-analytic review of gender differences in ADHD.“ *Journal of Attention Disorders* 5(3): 143-154.

Gevensleben, H., Moll, G.H., Rothenberger, A., Heinrich, H. (2014). „Neurofeedback in attention-deficit/hyperactivity disorder- different models, different ways of application.“ *Frontiers in Human Neuroscience* 8: 846.

Ghanizadeh, A. (2015). „A systematic review of reboxetine for treating patients with attention deficit hyperactivity disorder.“ *Nordic Journal of Psychiatry* 69(4): 241-8.

Gillig, P.M., Sanders, R.D. (2011). „Higher cortical functions-attention and vigilance.“ *Innovations in Clinical Neuroscience* 8(1): 43-46.

Goetz, M., Novak, T., Vesela, M., Hlavka, Z., Brunovsky, M., Povazan, M., Ptacek, R., Sebel, A. (2015). „Early stages of pediatric bipolar disorder: retrospective analysis of a Czech inpatient sample.“ *Neuropaediatric Disease and Treatment* 11: 2855-2864.

Goodman, R. (1997). „The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 38(5): 581-586.

Guillaume, B., Hua, X., Thompson, P.M., Waldorp, L., Nichols, T.E. (2014). „Fast and accurate modelling of longitudinal and repeated measures neuroimaging data.“ *Neuroimage* 94: 287-302.

- Hasler, R., Perroud, N., Meziane, H.B., Herrmann, F., Prada, P., Giannakopoulos, P., Deiber, M.P. (2016). „Attention-related EEG markers in adult ADHD.“ *Neuropsychologia* 87: 120-133.
- Hamshere, M.L., Langley, K., Martin, J., Agha, S.S., Stergiakouli, E., Anney, R.J., Buitelaar, J., Faraone, S.V., Lesch, K.P., Neale, B.M., Franke, B., Sonuga-Barke, E., Asherson, P., Merwood, A., Kuntsi, J., Medland, S.E., Pipke, S., Steinhausen, H.C., Freitag, C., Reif, A., Renner, T.J., Romanos, M., Romanos, J., Warnke, A., Meyer, J., Palmason, H., Vasquez, A.A., Lambregts-Rommelse, N., Roeyers, H., Biedermann, J., Doyle, A.E., Hakonarson, H., Rothenberger, A., Banaschewski, T., Oades, R.D., McGough, J.J., Kent, L., Williams, N., Owen, M.J., Holmans, P., O`Donovan, M.C., Thapar, A. (2013). „High Loading of Polygenetic Risk for ADHD in children with comorbid aggression.“ *American Journal of Psychiatry* 170(8): 909-916.
- Häge, A., Banaschewski, T., Dittmann, R.W. (2015). „Lisdexamfetamindimesilat: Eine Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung in Deutschland und Europa.“ *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 83(12): 676-685.
- Härtling, F., Wehmeier, P.E. (2011). *KAPPE- Kurzes ADHS Psychoedukationsprogramm für Eltern*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hegerl, U., Olbrich, S., Schoenknecht, P., Sander, C. (2008). „Ist manisches Verhalten ein autoregulatorischer Versuch zur Vigilanzstabilisierung?“ *Nervenarzt* 79: 1283-90.
- Hegerl, U., Sanders, C., Olbrich, S., Schoenknecht, P. (2009). „Are psychostimulants a treatment option in mania?“ *Pharmacopsychiatrie* 42(5): 169 -174.
- Hegerl, U., Himmrich, H., Engmann, B., Hensch, T. (2010). „Mania and attention-deficit/hyperactivity disorder: common symptomatology, common pathophysiology and common treatment?“ *Current Opinion Psychiatry* 23(1): 1-7.
- Hegerl, U., Wilk, K., Olbrich, S., Schoenknecht, P., Sander, C. (2011). „Hyperstable regulation of vigilance in patients with major depressive disorder.“ *World Journal of Biological Psychiatry* 13(6): 436-46.
- Hegerl, U., Hensch, T. (2012). „The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD.“ *Neuroscience and Behavioural Reviews* 44: 45-57.

Heinemann, E., Hopf, H. (2006). AD(H)S

Symptome-Psychodynamik-Fallbeispiele-Psychoanalytische Theorie und Therapie.
Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.

Hennissen, L., Bakker, M.J., Banaschewski, T., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R.W., Hollis, C., Kovshoff, H., McCarthy, S., Nagy, P., Sonuga-Barke, E., Wong, I.C.K., Zuddas, A., Rosenthal, E., Buitelaar, J.K. (2017). „Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication of children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine.“ *CNS Drugs* 31(3): 199-215.

Hensch, T., Himmrich, H., Hegerl, U. (2011). „ADHD and bipolar disorder: Common causes common cure?“ *Journal of Attention Disorders* 15(2): 99-100.

Hinney, A., Scherag, A., Jarick, I., Albayrak, Ö., Pütter, C., Pechlivanis, S., Dauvermann, M.R., Beck, S., Weber, H., Scherag, S., Nguyen, T.T., Volckmar, A.L., Knoll, N., Faraone, S.V., Neale, B.M., Franke, B., Cichon, S., Hoffmann, P., Nöthen, M.M., Schreiber, S., Jöckel, K.H., Wichmann, H.E., Freitag, C., Lempp, T., Meyer, J., Gilsbach, S., Herpertz-Dahlmann, B., Sinzig, J., Lehmkuhl, G., Renner, T.J., Warnke, A., Romanos, M., Lesch, K.P.; Reif, A., Schimmelmann, B.G., Hebebrand, J. (2011). „Genome-wide association study in German patients with attention deficit/hyperactivity disorder.“ *American Journal of Medical Genetics Part B* 156: 888-897.

Homma, E. (2002). Leitfaden für die EEG-Praxis- Ein Bildkompendium. (3. Auflage) München: Elsevier GmbH.

Inglis, S.K., Carucci, S., Garas, P., Häge, A., Banaschewski, T., Buitelaar, J.K., Dittmann, R.W., Falissard, B., Hollis, C., Kovshoff, H., Liddle, E., McCarthy, S., Nagy, P., Neubert, A., Rosenthal, E., Sonuga-Barke, E., Wong, I., Zuddas, A., Coghill, D.C., AD-DUCE Consortium (2016). „Prospective observational study protocol to investigate long-term adverse effects of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: the attention deficit hyperactivity disorder drugs use chronic effects (AD-DUCE) study.“ *BMJ Open* 6(4): e010433.

Isiten, H.N., Cebi, M., Sutçubasi Kaya, B., Metin, B., Tarhan, N. (2016), „Medication effects on EEG biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Clinical EEG and Neuroscience* 48(4): 246-50.

- Jacob, C.P., Gross-Lesch, S., Reichert, S., Geissler, J., Jans, T., Kittel-Schneider, S., Nguyen, T.T., Romanos, M., Reif, A., Dempfle, A., Lesch, K.P. (2014). „Sex- and subtype-related differences of personality disorder (axis II) and personality traits in persistent ADHD.“ *Journal of Attention Disorders* 20(12): 1056-1065.
- James, S.N., Cheung, C.H.M., Rijdsdijk, F., Asherson, P., Kuntsi, J. (2016). „Modifiable arousal in attention-deficit/hyperactivity disorder and its etiological association with fluctuation reaction times.“ *Biological Psychiatry* 1(6): 539-547.
- Janssen, T.W., Bink, M., Gladé, K., Van Mourik, R., Maras, A., Oosterlan, J. (2016). „Randomized controlled trial into the effects of neurofeedback, methylphenidate and physical activity on EEG power spectra on children with ADHD.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 57(5): 633-644.
- Jasper, H.H. (1958). „The ten-twenty electrode system of the International Federation.“ *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10: 371-375.
- Jaworska, N., Blier, P., Fusee, W., Knott, V. (2012). „Alpha power, alpha symmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females.“ *Journal of Psychiatric Research* 46(11): 1483-1491.
- Jesulola, E., Charpley, C.F., Agnew, L.L. (2017). „The effects of gender and depression severity on the association between alpha asymmetry and depression across four brain regions.“ *Behavioural Brain Research* 321: 232-239.
- Jobert, M., Arns, M. (2015). „Pharmaco-EEG, pharmaco-sleep and EEG-based personalized medicine.“ *Neuropsychobiology* 72: 137-138.
- Joel, C.R., Clarke, A.R., Barry, R.J., Dupuy, F., McCarthy, R., Selikowitz, M. (2016). „Coherence in children with AD/HD and excess alpha power in their EEG.“ *Clinical Neurophysiology* 127(5): 2161-66.
- Kersten, P., Czuba, K., McPherson, K., Dudley, M., Elder, H., Tauroa, R., Vandal, A. (2016). „A systemic review of evidence for the psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire.“ *International Journal of Behavioral Development* 40: 64-75.

- Kim, S., Banaschewski, T., Tannock, R. (2015). „Color vision in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot visual evoked potential study.“ *Journal of Optometry* 8(2): 116-30.
- Kittel-Schneider, S., Spiegel, S., Renner, T., Romanos, M., Reif, A., Reichert, S., Heupel, J., Schnetzler, L., Stopper, H., Jacob, C. (2016). „Cytogenetic effects of chronic methylphenidate treatment and chronic social stress in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Pharmacopsychiatry* 49(4): 146-54.
- Kluge, M., Hegerl, U., Sander, C., Dietzel, J., Mergl, R., Bitter, I., Demyttenaere, K., Gusmao, R., Gonzalez-Pinto, A., Perez-Sola, V., Vieta, E., Juckel, G., Zimmermann, U.S., Bauer, M., Sienaert, P., Quintao, S., Edel, M.A., Bolyos, C., Ayuso-Mateos, J.L., López-García, P. (2013). „Methylphenidate in mania project (MEMAP): study protocol of an international randomised double-blind placebo-controlled study on the initial treatment of acute mania with methylphenidate.“ *BMC Psychiatry* 13: 71.
- Knyazev, G.G., Savostyanov, A.N., Bocharov, A.V., Slobodskaya, H.R., Bairova, N.B., Tamozhnikov, S.S., Stepanova, V.V. (2017). „Effortful control and resting state networks: A longitudinal EEG study.“ *Neuroscience* 346: 365-81.
- Kraut, A., Langner, I., Lindemann, C., Banaschewski, T., Petermann, U., Petermann, F., Mikolajczyk, R.T., Garbe, E. (2013). „Comorbidities in ADHD children treated with methylphenidate: a database study.“ *BMC Psychiatry* 13:11.
- Langner, I., Garbe, E., Banaschewski, T., Mikolajczyk, R.T. (2013). „Twin and Sibling Studies Using Health Insurance Data: The Example of attention Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD).“ *PloS ONE* 8(4): e62177.
- Lara, C., Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R.C., Aguilar-Gaxiola, S., Angermann, M., Demyttenaere, K., De Giralamo, G., Haro, J.M., Jin, R., Karam, E.G., Lépine, J.P., Mora, M.E., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sampson, N. (2009). „Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative.“ *Biological Psychiatry* 65(1): 46-65.
- Lenartowicz, A., Delorme, A., Walshaw, P.D., Cho, A.L., Bilder, R.M., McGough, J.J., McCracken, J.T., Makeig, S., Loo, S.K. (2013). „Electroencephalography correlates of spatial working memory deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder: vigilance, encoding and maintenance.“ *Journal of Neuroscience*. 34(4): 1171-1182

- Marcus, D.K., Barry, T.D. (2011). „Does attention-deficit/hyperactivity disorder have a dimensional latent structure? A taxometric analysis.“ *Journal of Abnormal Psychology* 120(2): 427-442.
- Marx, A.M., Ehlis, A.C., Furdea, A., Holtmann, M., Banaschewski, T., Brandeis, D., Rothenberger, A., Gevensleben, H., Freitag, C.M., Fuchsberger, Y., Fallgatter, A.J., Strehl, U. (2015). „Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)- a pilot study.“ *Frontiers in Human Neuroscience* 8:1038.
- Matsuura, M., Okubo, Y., Toru, M., Kojima, T., He, Y., Hou, Y., Shen, Y., Lee, C.K. (1993). „A cross national EEG study of children with emotional and behavioural problems: a WHO collaborative study in the western pacific region.“ *Biol Psychiatry* 34(1-2): 59-65.
- Matthäus, M., Stein, A. (2016). *Psychoedukation und Psychotherapie für Jugendliche und junge Erwachsene mit ADHS*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.
- Merkt, J., Siniatchkin, M., Petermann, F. (2016). „Neuropsychological measures in the diagnosis of adhd in preschool: Can developmental research in form diagnostic practice?“ *Journal of Attention Disorders* doi:10.1177/1087054716629741.
- Michellini, G., Kitsune, G.L., Hosang, G.M., Asherson, P., McLoughlin, G., Kuntsi, J. (2016). „Disorder-specific and shared neurophysiological impairments of attention and inhibition in women with attention-deficit/hyperactivity disorder and women with bipolar disorder.“ *Psychological Medicine* 46(3): 493-504.
- Michelle, K.L., Freitag, C.M., Schote, A.B., Pálmason, H., Seitz, C., Renner, T.J., Romanos, M., Walitza, S., Jacob, C.P., Warnke, A., Cantor, R.M., Lesch, K.P., Meyer, J. (2013). „Haplotype co-segregation with attention deficit-hyperactivity disorder in unrelated german multi-generation families.“ *American Journal of Medical Genetics Part B* 162(8): 855-63.
- Mohammadi, M.R., Hafezi, P., Galeiha, A., Hajiaghaee, R., Akhondzadeh, S. (2012). „Buspirone versus methylphenidate in the treatment of children with attention- deficit/ hyperactivity disorder: randomized double-blind study.“ *Acta Medical Iranica* 50(11): 723-8.

- Mohammadi, M.R., Malmir, N., Khaleghi, A., Aminiorani, M. (2015). „Comparison of sensorimotor rhythm (SMR) and beta training on selective attention and symptoms in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a trend report.“ *Iran Journal of Psychiatry* 10(3): 165-174.
- Mooney, M.A., McWeeney, S.K., Faraone, S.V., Hinney, A., Hebebrand, J., IMAGE2 Consortium, German ADHD GWAS Group, Nigg, J.T., Wilmot, B. (2016). „Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: an ensemble approach.“ *American Journal of Medical Genetics Part B* 171(6): 815-26.
- Murray, M.L., Insuk, S., Banaschewski, T., Neubert, A.C., McCarthy, S., Buitelaar, J.K., Coghill, D., Dittmann, R.W., Konrad, K., Panei, P., Rosenthal, E., Sonuga-Barke, E.J., Wong, I.C.K. (2013). „An inventory of European data sources for the long-term safety evaluation of methylphenidate.“ *European Children and Adolescent Psychiatry* 22(10): 605-618.
- Müller, A., Candrian, G., Kropotov, J. (2011). *Adhs- Neurodiagnostik in der Praxis*. Berlin: Springer-Verlag.
- Neuhaus, C. (2012). *ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen- Symptome, Ursachen, Diagnose, Behandlungen*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.
- Neundörfer, B. (2002). *EEG-Fibel- Das EEG in der ärztlichen Praxis (5. Auflage)* München: Urban & Fischer Verlag.
- Nigg, J.T. (2005). „Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: The state of the field and salient challenges for the coming decade.“ *Biological Psychiatry* 57(11): 1224-30.
- Nikolas, M.A., Burt, S.A. (2010). „Genetic and environmental influences on ADHD symptoms dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis.“ *Journal of Abnormal Psychology* 119(1): 1-17.
- O`Connell, R.G., Dockree, P.M., Robertson, I.H., Bellgrove, M.A., Foxe, J.J., Kelly, S.P. (2009). „Uncovering the neural signature of lapsing attention: Electrophysiological signals predict errors up to 20 s before they occur.“ *Journal of Neuroscience* 29(26): 8604-11.

- O'Neill, G.C., Barrett, E.L., Hunt, B.A., Tewarie, P.K., Brookes, M.J. (2015). „Measuring electrophysiological connectivity by power envelope correlation: a technical review on MEG methods.“ *Physics in Medicine and Biology* 60(21): R271-R295.
- Page, T.F., Fabiano, G.A., Greiner, A.R., Gnagy, E.M., Pelham, W.E., Hart, K., Coxe, S., Waxmonsky, J.G., Pelham, Jr. W.E. (2016). „Comparative cost analysis of sequential, adaptive, behavioral, pharmacological and combined treatments for childhood ADHD.“ *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 45(4): 416-27.
- Petermann, F., Petermann, U. (2010). *HAWIK-IV, Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder- IV*. Bern: Huber.
- Poltavski, D.V., Biberdorf, D., Petros, T.V. (2012). „Accommodative response and cortical activity during sustained attention.“ *Vision Research* 63: 1-8.
- Posner, J., Park, C., Wang, Z. (2014). „Connecting the dots: A review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Neuropsychology* 24(1): 3-15.
- Ravi, M., Ickowicz, A. (2016). „Epilepsy, attention-deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: critical examination of guiding evidence.“ *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 25(1): 50-58.
- Renner, T.J., Gerlach, M., Romanos, M., Herrmann, M., Reif, A., Fallgatter, A.J., Lesch, K.P. (2008). „Neurobiologie des Aufmerksamkeits- /Hyperaktivitätssyndrom.“ *Nervenarzt* 79(7): 771-781.
- Richiardi, J., Altmann, A., Milazzo, A.C., Chang, C., Chakravarty, M.M., Banaschewski, T., Barker, G.J., Bokde, A.L.W., Bromberg, U., Büchel, C., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Lemaitre, H., Mann, K.F., Martinot, J.L., Nees, F., Paus, T., Pausova, Z., Rietschel, M., Robbins, T.W., Smolka, M.N., Spanagel, R., Ströhle, A., Schumann, G., Hawrylycz, M., Poline, J.B., Greicius, M.D. (2015). „Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks.“ *Science* 348 (6240): 1241-4.
- Roessner, V., Rothenberger, A. (2010). *Neurochemie*. In *Handbuch ADHS- Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Stuttgart: Kohlhammer.

- Romanos, M., Renner, T.J., Schecklmann, M., Hummel, B., Roos, M., von Mering, C., Pauli, P., Reichmann, H., Warnke, A., Gerlach, M. (2008). „Improved odor sensitivity in attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Biological Psychiatry* 64 (111): 938-40.
- Romanos, M., Weise, D., Schlieser, M., Schecklmann, M., Löffler, J., Warnke, A., Gerlach, M., Claasen, J., Mehler-Wex, C. (2010). „Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder.“ *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 35 (1): 55-58.
- Safavi, P., Hasanpour-Dehkordi, A., Amir Ahmadi, M. (2016). „Comparison of risperidone and aripiprazole in the treatment of preschool children with disruptive behaviour disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized clinical trial.“ *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research* 7(2): 43-47.
- Sanders, A.M. (2016). *Ich dreh gleich durch: Tagebuch eines ADHS-Kindes und seiner genervten Leidensgenossen*. München: Gütersloher Verlagshaus
- Sander, C., Arns, M., Olbrich, S., Hegerl, U. (2010). „EEG-vigilance and response to stimulants in paediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder.“ *Clinical Neurophysiology* 121 (9): 1511-1518.
- Sander, C., Hensch, T., Wittekind, D.A., Böttger, D., Hegerl, U. (2015). „Assessment of wakefulness and brain arousal regulation in psychiatric research.“ *Neuropsychobiology* 72(3-4): 195-205.
- Satterfield, J.H., Dawson, M.E. (1971). „Electrodermal correlates of hyperactivity in children.“ *Psychophysiology* 8(2): 191-7.
- Se-Hoon, S., Hee-Jung, Y., Bak, J., Hahn, S.W., Kim, Y.K. (2016). „Clinical and neurobiological factors in the management of treatment refractory attention-deficit hyperactivity disorder.“ *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 70: 237-244.
- Schecklmann, M., Schaldecker, M., Aucktor, S., Brast, J., Kirchgässner, K., Mühlberger, A., Warnke, A., Gerlach, M., Fallgatter, A.J., Romanos, M. (2011). „Effects of methylphenidate on olfaction and frontal and temporal brain oxygenation in children with ADHD.“ *Journal of Psychiatric Research* 45(11): 1463-1470.

- Schimmelmann, B.G., Hinney, A., Scherag, A., Pütter, C., Pechlivanis, S., Cichon, S., Jöckel, K.H., Schreiber, S., Wichmann, H.E., Albayrak, Ö., Dauvermann, M., Konrad, K., Wilhelm, C., Herpertz-Dahlmann, B., Lehmkuhl, G., Sinzig, J., Renner, T.J., Romanos, M., Warnke, A., Lesch, K.P., Reif, A., Hebebrand, J. (2013). „Bipolar disorder risk alleles in children with ADHD.“ *Journal of Neural Transmission* 120(11): 1611-1617.
- Schlack, R., Hölling, H. (2007). „Die Prävalenz der Aufmerksamkeits- Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.“ *Bundesgesundheitsblatt* 50(5-6): 827-835.
- Schmidt, F.M., Schönherr, J., Sander, C., Kirkby, K.C., Hegerl, U., Himmerich, H. (2013). „Applying EEG-based vigilance measurement in a case of adult attention deficit hyperactivity disorder.“ *International Journal of Neuropsychopharmacology* 16(5): 1169-1171.
- Schmitt, J., Apfelbacher, C., Heinrich, J., Weidinger, S., Romanos, M. (2013). „Assoziation von Neurodermitis und Aufmerksamkeits-Defizit/ Hyperaktivitäts-Syndrom.“ *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 41(1): 35-44.
- Schmitt, J., Romanos, M. (2011). „Prenatal and perinatal risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder.“ *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 166(11): 1074-1075.
- Schneider, S., Unnewehr, S., Margraf, J. (2008). *Kinder-DIPS: Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter*. Berlin: Springer.
- Schwenck, C., Schmitt, D., Sievers, S., Romanos, M., Warnke, A., Schneider, W. (2011). „Kognitive und emotionale Empathie bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS und Störung des Sozialverhaltens.“ *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 39(4): 265-276.
- SDQ Info (2016). „What is the SDQ?“ Stand: 29.07.2016. <https://www.sdqinfo.org/a0.html>.
- Simchen, H. (2007). *Die vielen Gesichter des ADS*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.
- Skirrow, C., McLoughlin, G., Banaschewski, T., Brandeis, T., Kuntsi, J., Asherson, P. (2015). „Normalisation of frontal theta activity following methylphenidate treatment in

adult attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *European Neuropsychopharmacology* 25(1): 85-94.

Snyder, S.M., Rugino, T.A., Hornig, M., Stein, M.A. (2015). „Integration of an EEG biomarker with clinician`s ADHD evaluation.“ *Brain and Behaviour* 5(4): 1-17.

Somandepalli, K., Kelly, C., Reiss, P.T., Zuo, X.N., Craddock, R.C., Yan, C.G., Petkova, E., Castellanos, F.X., Milham, M.P., Di Martino, A. (2015). „Short-term test-retest reliability of resting state fMRI metrics in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder.“ *Development Cognitive Neuroscience* 15: 83-93.

Sonuga-Barke, E.J., Castellanos, F.X. (2007). „Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis.“ *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 31(7): 977-986.

Sonuga-Barke, E.J., Halperin, J.M. (2010). „Developmental phenotypes and causal pathways inattention deficit/hyperactivity disorder: Potential targets for early intervention?“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 51(4): 368-389.

Sonuga-Barke, E.J., Wiersema, J.R., Van der Meere, J.J., Roeyers, H. (2010). „Context-dependent dynamic processes in attention deficit/ hyperactivity disorder: differentiating and unique effects of state regulation deficits and delay aversion.“ *Neuropsychology Review* 20(1): 86-102.

Sonuga-Barke, E.J., Brandeis, D., Cortese, S., Ferrin, D.D., Holtmann, F.M., Stevenson, J., Danckaerts. M., Van der Oord, S., Döpfner, M., Dittmann, R.W., Simonoff, E., Zuddas, A., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Hollis, C., Konofal, E., Lecendreux, M., Wong, I.C., Sergeant, J. (2013). „European ADHD Guidelines Group: non-pharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments.“ *American Journal of Psychiatry* 170(3): 275-289.

Sosu, E.M., Schmidt, P. (2016). „Tracking emotional and behavioral changes in childhood: Does the Strengths and Difficulties Questionnaire measure the same constructs across time?“ *Journal of Psychoeducational Assessment* 35(7)1-14.

Soutullo, C., Banaschewski, T., Lecendreux, M., Johnson, M., Zuddas, A., Anderson, C., Civil, R., Higgins, N., Bloomfield, R., Squires, L.A., Coghill, D.R. (2013). „A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral

system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents.“ *CNS Drugs* 27(9): 743-751.

Steinhausen, H.C. (2010). Epidemiologie. In Steinhausen, H.C., Rothenberger, A., Döpfner, M. (Hrsg.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeits- Hyperaktivitätsstörung* (2.Auflage, S. 29-41). Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.

Sterba, S., Egger, H.L., Angold, A. (2007). „Diagnostic specificity and nonspecificity in the dimensions of preschool psychopathology.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48(10): 1005-1013.

Stewart, J.L., Bismark, A.W., Towers, D.N., Coan, J.A., Allen, J.J.B. (2010), „Resting frontal EEG asymmetry as an endophenotype for depression risk: sex-specific patterns of frontal brain asymmetry.“ *Journal of Abnormal Psychology* 119(3): 502-512.

Stiensmeier-Pelster, J., Braune-Krickau, M., Schürmann, M., Duda, K. (2000). *Depressions-Inventar für Kinder- und Jugendliche* (3.Auflage). Göttingen: Hogrefe.

Stringaris, A., Castellanos-Ryan, N., Banaschewski, T., Barker, G.J., Bokde, A.L., Bromberg, U., Büchel, C., Fauth-Bühler, M., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Lawrence, C., Nees, F., Pailliere-Martinot, M.L., Paus, T., Pausova, Z., Rietschel, M., Smolka, M.N., Schumann, G., Goodman, R., Conrod, P. (2014). „Dimensions of manic symptoms in youth: psychosocial impairment and cognitive performance in the IMAGEN sample.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 55(12): 1380-1389.

Sturm, W. (2005). *Aufmerksamkeitsstörungen*. Göttingen: Hogrefe Verlag.

Swatzyna, R.J., Tarnow, J.D., Roark, A., Mardick, J. (2016). „The utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder: A replication study.“ *Clinical EEG and Neurosciences* 48(4): 243-245.

Szemulewicz, A.G., Angriman, F., Samamé, C., Ferraris, A., Vigo, D., Streijlevich, S.A. (2017). „Dopaminergic agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis.“ *Acta Psychiatrica Scandinavia* 135(6):527-538.

- Taurines, R., Schwenck, C., Westerwald, E., Sachse, M., Siniatchkin, M., Freitag, C. (2012). „ADHD and autism: differential diagnosis or overlapping traits? A selective review.“ *Attentional Deficit Hyperactivity Disorder* 4(3): 115-139.
- Tement, S., Pahor, A., Jausovec, N. (2016). „EEG alpha frequency correlates of burnout and depression: The role of gender.“ *Biological Psychology* 114: 1-12.
- Testzentrale (2016) „DISYPS II- Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche II.“ Stand: 29.07.2016.
<https://www.testzentrale.de/shop/diagnostik-system-fuer-psychische-stoerungen-nach-icd-10-und-dsm-iv-fuer-kinder-und-jugendliche-ii.html>.
- Testzentrale (2016) „DIKJ-Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche.“ Stand: 29.07.2016.
<https://www.testzentrale.de/shop/depressionsinventar-fuer-kinder-und-jugendliche.htm>
- Tha Deang, K., Sidi, H., Zakaria, H., Adam, R.L., Das, S., Hatta, N.H., Hatta, M.H., Wee, K.W. (2017). „The novelty of bupropion as a dopaminergic antidepressant for the treatment of adult attention deficit hyperactive disorder.“ *Current Drug Targets* 20(2): 210-219.
- Thapar, A., Martin, J., Mick, E., Arias, V.A., Langley, K., Scherer, S.W., Schachar, R., Crosbie, J., Williams, N., Franke, B., Elia, J., Giessner, J., Hakonarson, H., Owen, M.J., Faraone, S.V., O`Donovan, M.C., Holmans, P. (2015). „Psychiatric gene discoveries shape evidence on ADHD`s biology.“ *Molecular Psychiatry* 21(9): 1202-7.
- Thomas, B.L., Viljoen, M. (2016), „EEG Brain Wave Activity at rest and during Evoked Attention in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Effects of Methylphenidate.“ *Neuropsychobiology* 73(1): 16-22.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., Glasziou, P. (2015). „Prevalence of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis.“ *Pediatrics* 135(4): 994-1001.
- Tye, C., Rijdsdijk, F., Ganiban, J.M., Reiss, D., Spotts, E.L., Neiderhiser, J.M., Lichtenstein, P., McAdams, T.A., Eley, T.C. (2012). „Shared genetic influences on ADHD symptoms and very low-frequency EEG activity: a twin study.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 53(6): 1-20.

- Vance, A., Sanders, M., Arduca, Y. (2005). „Dysthymic disorder contributes to oppositional defiant behaviour in children with attentional deficit hyperactivity disorder, combined typ (ADHD-CT).“ *Journal of affective disorders* 86(2-3): 329-333.
- Van Dongen, H.P.A., Baynard, M.D., Maislin, G., Dinges, D.F. (2004). „Systematic interindividual differences in neurobehavioural impairment from sleep loss: Evidence of trait-like differential vulnerability.“ *Sleep* 27(3): 423-433.
- Van Rooij, D., Hoekstra, P.J., Bralten, J., Hakobjan, M., Oosterlaan, J., Franke, B., Rommelse, N., Buitelaar, J.K., Hartmann, C.A. (2015). „Influence of DAT1 and COMT variants on neural activation during response inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and healthy controls.“ *Psychological Medicine* 45(15): 3159-3170.
- Vaz, S., Cordier, R., Boyes, M., Persons, R., Joosten, A., Ciccarelli, M., Falkmer, M., Falkmer, T. (2016). „Is using the strengths and difficulties questionnaire in a community sample the optimal way to assess mental health functioning?“ *PLoS One* 15;11(1) e0144039.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Franceschi, D., Maynard, L., Ding, Y.S., Gatley, S.J., Gifford, A., Zhu, W., Swanson, J.M. (2002). „Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications.“ *Synapse* 43(3): 181-187.
- Walitza, S., Kämpf, K., Rajaraman, G.O., Warnke, A., Gerlach, M., Stopper, H. (2010). „Prospective follow-up studies found no chromosomal mutagenicity of methylphenidate therapy in ADHD affected children.“ *Toxicology Letters* 193 (1): 4-8.
- Wankerl, B., Hauser, J., Makulska-Gertruda, E., Reißmann, A., Sontag, T.A., Tucha, O., Lange, K.W. (2014). „Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder.“ *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 82(1): 9-29.
- Warnke, A., Satzger-Harsch, U. (2004). „ADHS- Das Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom.“ Stuttgart: TRIAS Verlag in MVS Medizinverlage.
- Warnke, A., Lehmkuhl, G. (2011). „Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Deutschland.“ (4. Auflage). Stuttgart: Schattauer GmbH.

- Wehmeier, P.M., Dittmann, R.W., Banaschewski, T. (2015). „Treatment compliance or medication adherence in children and adolescents on ADHD medication in clinical practice: results from COMPLY observation study.“ *Attentional Deficit Hyperactivity Disorder* 7(2): 165-175.
- Weißflog L, Scholz CJ, Jacob CP, Nguyen TT, Zamzow K, Groß-Lesch S, Renner TJ, Romanos M, Rujescu D, Walitza S, Kneitz S, Lesch KP, Reif A (2013) KCNIP4 as a candidate gene for personality disorders and adult ADHD. *European Neuropsychopharmacology* 23(6): 436-47
- Weiß, R., Osterland, J. (2012). „Grundintelligenztest Skala 1- Revision- CFT1-R.“ Göttingen: Hogrefe.
- Yang, L., Neale, B.M., Liu, L., Lee, S.H., Wray, N.R., Ji, N., Li, H., Qian, Q., Wang, D., Li, J., Faraone, S.V., Wang, Y. (2013). „Polygenetic transmission and complex neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder: Genome-wide association study of both common and rare variants.“ *American Journal of Medical Genetics Part B* 162B (5): 419-430.
- Yildiz, O.C., Agaglu, B., Sen, B.F., Komsuoglu, S., Karakaya, I., Coskun, A. (2007). „Evaluation of the effect of methylphenidate by compute tomography, electroencephalography, neuropsychological tests and clinical symptoms in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective cohort study.“ *Current Therapeutic Research* 68(6): 432-449.
- Zaimoglu, S., Türkogan, D. (2015). „When is EEG indicated in attention-deficit/hyperactivity disorder?“ *Journal of Child Neurology* 30(13): 1785-1793.
- Zentrales ADHS-Netz (2016). „Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS II).“ Stand: 29.07.2016. <http://www.zentrales-adhs-netz.de/fuer-therapeuten/materialien/diagnostik-kiju.html>.
- Zhang, S., Hu, S., Chao, H.H., Ide, J.S., Luo, X., Farr, O.M., Li, C.S. (2014). „Ventromedial prefrontal cortex and the regulation of physiological arousal. *Soc Cogn Affecz Neurosci* 9(7):900-908.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Romanos für die Möglichkeit der Durchführung der Studie sowie die Unterstützung bis zur Fertigstellung der Dissertationsarbeit.

Frau Dr. Geißler danke ich außerordentlich für die tatkräftige Hilfe während der Studierendurchführung, für die inhaltlichen und stilistischen Anregungen beim Erstellen der Arbeit und nicht zuletzt für ihre Geduld und Ruhe auch in schwierigen Phasen.

Darüber hinaus danke ich Frau Dr. Hansen für die Hilfestellungen insbesondere in der Anfangsphase der Studiendurchführung.

Ich danke meinen kleinen Probanden, die sich fast ausnahmslos sehr um die Durchführbarkeit der EEG-Messung bemüht haben. Den begleitenden Eltern danke ich für die aufgewandte Zeit.

Meinen Eltern, Carmen und Thomas Balsam, danke ich nicht nur für die motivationale Unterstützung während der Dissertation, sondern auch für die Möglichkeit, den nach meinem Empfinden schönsten Beruf überhaupt ausüben zu dürfen und dafür, dass sie während der Zeit meines Doppelstudiums immer an mich geglaubt und mich unterstützt haben. Und meiner Mutter danke ich darüber hinaus für die Illustration.

Lebenslauf

Vor- und Zunahme: Anne Balsam

Ausbildung

1989-1993	Ludwig-Chronegk- Grundschule Meiningen
1993-2001	Henfling-Gymnasium Meiningen
2002-2007	Studium der Psychologie an der Universität Würzburg
2003-2010	Studium der Medizin an der Universität Würzburg
12/ 2016	Anerkennung zur Fachärztin in Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie