

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Leiterin der universitären Klinik: Univ.-Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl

Einfluss von ADHS-Erscheinungsformen und
Komorbiditäten auf die Klassifikationsleistung eines
Machine Learning Modells anhand von sMRT-Bildern
und CBCL-Werten zur Diagnostik von ADHS bei
Kindern und Jugendlichen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ann-Kathrin Barbara Furtmann

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl-Lechner

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. Bettina Pollok

„Alles hängt mit allem zusammen.“

Alexander von Humboldt

Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gehört in Deutschland zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Bei der Diagnosestellung spielen *Machine Learning* basierte Verfahren eine immer größere Rolle. In den vergangenen Jahren wurden entsprechende Klassifikatoren für ADHS mit dem Fokus auf klinische Daten und *Neuroimaging* publiziert. Laut der Metaanalyse von Pullini et al. (2019) entsprachen nur 59 % der veröffentlichten Klassifikationen den aktuellen methodischen Standards. Diese Studie untersucht den Einfluss von ADHS-Erscheinungsformen und Komorbiditäten auf die *Accuracy* einer *Machine Learning* Klassifikation zur Diagnostik von ADHS bei Kindern und Jugendlichen. An einem Datensatz von 66 Kindern und Jugendlichen zwischen 8 und 18 Jahren mit ADHS und 45 gesunden Kontrollen wurde eine Klassifikation anhand von sMRT-Bildern und CBCL-Werten (*Child Behaviour Checklist*, Elternfragebogen) durchgeführt. Post-hoc wurden die *Decision Scores* für jeden einzelnen Studienteilnehmer sowie die Anzahl der falsch zugeordneten Fälle im Hinblick auf Unterschiede zwischen ADHS-Erscheinungsformen und Komorbiditäten analysiert. Die zweite Klassifikation wurde unter der Berücksichtigung der Erscheinungsformen und Komorbiditäten als Kovariaten durchgeführt. Für die externe Validierung wurde ein Datensatz des *CMI Data Sets* (N = 414) von Kindern und Jugendlichen mit und ohne ADHS *gematched* nach Alter, Geschlecht und ADHS-Erscheinungsform herangezogen. Die erste Klassifikation erreichte eine *balanced Accuracy* von 84,4 % bei großen Unterschieden zwischen den Datenmodalitäten MRT (53,2 %) und CBCL (91,4 %). Unter Einbezug der Erscheinungsformen und der Komorbiditäten konnte eine Verbesserung der *bagged balanced Accuracy* (92,6 %) sowie der auf MRT-Befunden basierenden *Accuracy* (68,4 %) erzielt werden. Die externe Validierung ergab eine *balanced Accuracy* von 80,7 % mit einer hohen Sensitivität von 97,3 % aber einer moderaten Spezifität von 64,0 %. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass ADHS ein heterogenes Erkrankungsbild aufweist, das durch die Erscheinungsform und Komorbiditäten beeinflusst wird. Die Berücksichtigung beider Faktoren in *Machine Learning* Klassifikationen zur Verbesserung der Genauigkeit in der Diagnostik ist deshalb sinnvoll.

Summary

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common mental disorders in childhood and adolescence in Germany. Machine learning-based methods are playing an increasingly important role in making diagnoses. In recent years, corresponding classifiers for ADHD have been published with a focus on clinical data and neuroimaging. According to the meta-analysis by Pullini et al. (2019), only 59 % of the published classifications met current methodological standards. This study investigates the impact of ADHD manifestations and comorbidities on the accuracy of a machine learning classification for diagnosing ADHD in children and adolescents.

Classification was performed on a dataset of 66 children and adolescents between 8 and 18 years of age with ADHD and 45 healthy controls using sMRI images and CBCL (Child Behaviour Checklist, parent questionnaire) scores. Post-hoc, the decision scores for each study participant and the number of misclassified cases were analyzed with respect to differences between ADHD manifestations and comorbidities. The second classification was performed considering manifestations and comorbidities as covariates. For external validation, a dataset of the CMI Data Set (N = 414) of children and adolescents with and without ADHD matched by age, gender, and ADHD manifestations was used.

The first classification achieved a balanced accuracy of 84.4 % with large differences between data modalities MRI (53.2 %) and CBCL (91.4 %). Inclusion of manifestations and comorbidities improved the bagged balanced accuracy (92.6 %) as well as the accuracy based on MRI findings (68.4 %). External validation showed a balanced accuracy of 80.7 % with a high sensitivity of 97.3 % but a moderate specificity of 64.0 %.

The results of the study show that ADHD has a heterogeneous disease pattern influenced by manifestation and comorbidities. Consideration of both factors in machine learning classifications to improve accuracy in diagnosis is therefore reasonable.

Abkürzungsverzeichnis

AB	<i>aggressive behavior</i>
AD	<i>anxious / depressed</i>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
AP	<i>attention problems</i>
CBCL	<i>Child Behavior Check List</i>
CFT 20	Grundintelligenztest Skala 2
CMI	<i>Child Mind Institute</i>
DISYPS III	Diagnostiksystem für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM- IV für Kinder und Jugendliche – III
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 5. Auflage
ELM	<i>extreme learning machine</i>
Ext	<i>externalizing broad band score</i>
FN	false negative
FP	false positive
g	Gramm
Hyper	Hyperaktive Erscheinungsform
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i> , 10. Auflage
Int	<i>internalizing broad band score</i>
IQ	Intelligenzquotient
Komb	Kombinierte / gemischte Erscheinungsform
m	männlich
M	Mittelwert
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
mm	Millimeter

MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
N	Anzahl
OP	<i>other problems</i>
p	p-Wert
RBB	<i>rule-breaking behavior</i>
SC	<i>somatic problems</i>
SD	Standardabweichung
Sign	Signifikanz
sMRT	strukturelle Magnetresonanztomographie
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
SP	<i>social problems</i>
SVM	<i>support vector machine</i>
t	t-Wert
TDCA	<i>typically developing children and adolescents</i>
THP	<i>thought problems</i>
TN	<i>true negative</i>
Total	<i>total problems score</i>
TP	<i>true positive</i>
Unaufm	Unaufmerksame Erscheinungsform
w	weiblich
WISC-V	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
WAIS-IV	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
WD	<i>withdrawn / depressed</i>

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung	1
1.2 Diagnostik und Differentialdiagnosen	2
1.3 Ätiologie.....	6
1.4 Einfluss von Komorbiditäten	9
1.5 Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns bei ADHS	10
1.6 Machine Learning.....	13
1.7 Zielsetzung der Arbeit.....	17
2. Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign	19
2.2 Stichprobenbeschreibung	20
2.3 Ethikvotum	26
2.4 Methoden und Untersuchungsmaterialien	26
2.5 Statistik	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Modell 1	28
3.1.1 Modellgenerierung.....	28
3.1.2 Machine Learning.....	28
3.2 Post-hoc Analysen	31
3.2.1 ADHS-PatientInnen	31
3.2.2 Erscheinungsform	33
3.2.3 Komorbiditäten	35
3.2.4 TDCA.....	39
3.3 Modell 2	40
3.3.1 Modellgenerierung	40
3.3.2 Machine Learning	40
3.3.3 Externe Validierung.....	42

4. Diskussion.....	44
4.1 Einfluss von Erscheinungsformen.....	44
4.2 Einfluss von Komorbiditäten	44
4.3 Hirnmorphologische Unterschiede	45
4.4 CBCL und klinische Daten	47
4.5 Machine Learning	48
4.6 Limitierungen	49
4.7 Zusammenfassung	50
5. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	52
6. Abbildungsverzeichnis	58
7. Anhang.....	59
7.1 Studieninformation	59
7.2 Einverständniserklärung Datenschutz Eltern	67
7.3 Einverständniserklärung Teilnahme Eltern	68
7.4 Einverständniserklärung Datenschutz Kind	69
7.5 Einverständniserklärung Teilnahme Kind.....	70
7.6 CFT 20.....	71
7.7 DISYPS-III ADHS-Selbstbeurteilungsbogen	77
7.8 DISYPS-III ADHS-Fremdbeurteilungsbogen.....	80
7.9 CBCL	83
7.10 Nutzungsrecht Abb. 1 und Abb. 2	87
7.11 Nutzungsrecht Abb.3	88

1. Einleitung

1.1 Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung

Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gehört in Deutschland und weltweit zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Weltweit wird die Prävalenz von ADHS bei Kindern und Jugendlichen auf etwa 5 % geschätzt. (1)

Im Rahmen der zweiten Folgerhebung der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ 2014 - 2017 lag bei 4,4 % der TeilnehmerInnen zwischen 3 und 18 Jahren eine ADHS-Diagnose vor (2). ADHS umfasst die drei Kernsymptome Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Diese liegen über mindestens sechs Monate in einem für den Entwicklungsstand unüblichen Ausmaß vor, treten in allen Lebenssituationen wie z. B. in der Familie, in der Schule oder im Beruf auf und führen zu Funktionseinschränkungen im Alltag (3). Damit ADHS diagnostiziert werden kann, müssen die Kriterien der Klassifikationssysteme *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems*, 10. Auflage (ICD-10), und *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5. Auflage (DSM-V), erfüllt sein.

In der von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebenen ICD-10 wird ADHS als „Hyperkinetische Störung“ bezeichnet und erfordert das Vorhandensein aller drei Kernsymptome. Das DSM-V von der *American Psychiatric Association* unterteilt ADHS in die Erscheinungsbilder „überwiegend unaufmerksam“, „überwiegend hyperaktiv“ und „gemischt“. (3)

Häufig wird ADHS nach der Einschulung in die Grundschule diagnostiziert, da mit Beginn des Schulunterrichtes die Anforderungen an die Kinder insbesondere im Hinblick auf die Fähigkeiten, sich zu konzentrieren und still zu sitzen, deutlich ansteigen (4, 5). Die Diagnose ADHS wird mit 7,7 % häufiger bei Jungen als mit 1,8 % bei Mädchen gestellt (6). Bei 50 - 70 % der Betroffenen persistieren die Beschwerden bis in das Erwachsenenalter (7, 2). Im Kindesalter treten Impulsivität und

Hyperaktivität als führende Symptome auf, wohingegen sich diese im Erwachsenenalter reduzieren und Unaufmerksamkeit als Hauptsymptom beschrieben wird (8).

Kinder und Jugendliche mit ADHS haben eine geringe gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zudem neigen Kinder und Jugendliche mit ADHS vermehrt zu unbeabsichtigten Verletzungen / Unfällen (9), sie sind weniger erfolgreich in der Schule und weisen signifikante Leistungsminderungen in den Bereichen Lesen, Rechtschreibung und Rechnen auf (10). Damit beeinträchtigt ihre Erkrankung auch die emotionale Gesundheit ihrer Eltern (11).

Kinder und Jugendliche aus sozial benachteiligten Familien sind signifikant häufiger von ADHS betroffen als Gleichaltrige aus Familien mit höherem sozio-ökonomischen Status (2).

Die jährlichen medizinischen Kosten von ADHS-PatientInnen sind pro Kopf im Durchschnitt um 1500 € höher als die gesunder Personen. Zusätzliche Komorbiditäten erhöhen die jährlichen Kosten auf bis zu 2800 €. Die Kosten werden überwiegend durch Krankenhausaufenthalte und ambulante psychiatrische Behandlungen verursacht. Der Anteil der Medikamente daran beläuft sich auf etwa 11 %. (12)

1.2 Diagnostik und Differentialdiagnosen

Für die Diagnose von ADHS nach ICD-10 müssen folgende Kriterien mindestens über sechs Monate erfüllt sein: mindestens sechs von insgesamt neun Symptomen von Unaufmerksamkeit, hierzu zählen z. B. häufige Sorgfaltsfehler, leichte Ablenkbarkeit oder Vermeidung von Aufgaben, die geistige Durchhaltefähigkeit erfordern, drei von insgesamt fünf Symptomen aus dem Bereich Hyperaktivität, hierzu zählen z. B. exzessives Herumlaufen oder Klettern in unpassenden Situationen, sowie mindestens eines von insgesamt vier Symptomen aus dem Bereich Impulsivität, hierzu zählen z. B. Herausplatzen von Antworten und Unterbrechen anderer Gespräche.

Die Symptome sollten vor dem siebten Lebensjahr aufgetreten sein, mindestens zwei Lebensbereiche betreffen, zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Kindes führen und nicht die Kriterien für eine tiefgreifende Entwicklungsstörung oder andere psychiatrische Diagnosen erfüllen (siehe Abb. 1).

A) Unaufmerksamkeit	1. Beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten. 2. Hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder Spielen aufrechtzuerhalten. 3. Scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn ansprechen. 4. Führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund von oppositionellem Verhalten oder Verständnisschwierigkeiten). 5. Hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren. 6. Vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern (wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben). 7. Verliert häufig Gegenstände, die er/sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (z.B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug). 8. Lässt sich oft durch äußere Reize leicht ablenken. 9. Ist bei Alltagsstätigkeiten häufig vergesslich.
B) Hyperaktivität	1. Zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum. 2. Steht {häufig} in der Klasse oder in anderen Situationen auf, in denen Sitzenbleiben erwartet wird. 3. Läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben). 4. Hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen. 5. {Ist häufig „auf Achse“ oder handelt oftmals, als wäre er „getrieben“. (Zeigt ein anhaltendes Muster exzessiver motorischer Aktivität, das durch die soziale Umgebung oder durch Aufforderungen nicht durchgreifend beeinflussbar ist.)}
C) Impulsivität	1. Platzt häufig mit der Antwort heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist. 2. Kann häufig nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist (bei Spielen oder in Gruppensituationen). 3. Unterbricht und stört andere häufig (platzt z.B. in Gespräche oder in Spiele anderer hinein). 4. Redet häufig übermäßig viel (ohne angemessen auf soziale Beschränkungen zu reagieren). {Im DSM-IV unter Hyperaktivität subsumiert.}

Anmerkung: { } = nur DSM-IV; () = nur ICD-10.

Abb. 1: Symptom-Kriterien der hyperkinetischen Störung nach ICD-10 (Forschungskriterien) und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV

Quelle: Döpfner M, Frölich J & Lehmkuhl G: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Seiten 1-2, (ISBN 9783840919398) © 2013 Hogrefe Verlag, Göttingen.

Im Rahmen der Diagnostik soll eine ausführliche Exploration der PatientInnen sowie der Bezugspersonen erfolgen. Außerdem soll der Entwicklungsstand durch eine körperliche und neurologische Untersuchung beurteilt werden sowie eine Verhaltensbeobachtung durchgeführt werden. Zur Vertiefung der Exploration können die ADHS-spezifischen Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen des Diagnostiksystems für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-V für Kinder und Jugendliche – III (DISYPS III) oder das ADHS-Diagnostikum für Kinder und Jugendliche genutzt werden. Ergänzend stehen mit der Grundintelligenztest Skala 2 (CFT 20), dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (WISC-V) und dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WAIS-IV) psychologische Tests zur Beurteilung der Intelligenz, mit dem d2-Test und der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung – Kinderversion „Das Schloss der Geister“ Tests zur Beurteilung der Aufmerksamkeit sowie Tests der Lese- und Rechtschreib-Leistungen und der emotionalen und sozialen Entwicklung zur Verfügung (3).

Die in dieser Studie genutzte *Child Behavior Checklist* (CBCL/4-18) wird zur Erfassung von emotionalen Auffälligkeiten, Verhaltensauffälligkeiten, sozialen Kompetenzen und somatischen Beschwerden nach Einschätzung der Eltern eingesetzt. Die CBCL umfasst zwei Teile. Der erste Teil fragt nach Kompetenzen in den Bereichen Schule, Aktivität und soziale Kompetenz. Im zweiten Teil werden über 113 Items die Störungsbereiche ängstlich / depressiv (AD), rückzünftig / depressiv (WD), körperliche Beschwerden (SC), soziale Probleme (SP), Denk-, Schlaf- und repetitive Probleme (THP), Aufmerksamkeitsprobleme (AP), regelverletzendes Verhalten (RBB), aggressives Verhalten (AB) sowie andere Probleme (OP) erfasst. Die Symptomausprägung wird mittels einer dreistufigen Skala (0: nicht zutreffend, 1: etwas oder manchmal zutreffend, 2: genau oder häufig zutreffend) erfasst. Die Störungsbereiche werden anschließend den drei Gesamtskalen „internale Probleme“ (Int), „externale Probleme“ (Ext) und „Gesamtauffälligkeit“ (Total) zugeordnet.

Zur Überprüfung der Diagnose wurden in dieser Studie die Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen des DISYPS III ADHS genutzt. Der Selbstbeurteilungsbogen für Kinder und Jugendliche zwischen 11 und 18 Jahren und der Fremdbeurteilungsfragebogen für Eltern oder LehrerInnen, deren Kinder oder SchülerInnen zwischen 3 und 18 Jahren alt sind, fragen jeweils über 29 Items die fünf Bereiche „Unaufmerksamkeit“, „Hyperaktivität / Impulsivität“, „Gesamtsymptomatik“, „Funktionsbeeinträchtigung und Leidensdruck“ sowie „Kompetenzen“ ab. Über die Überprüfung der ADHS-Diagnose hinaus wurden die Ergebnisse dieser Fragebögen nicht weiter in der Analyse berücksichtigt.

1.3 Ätiologie

Die Entstehung einer ADHS ist multifaktoriell und bislang noch nicht vollständig geklärt. In Abb. 2 wird die Komplexität der verschiedenen Einflussfaktoren deutlich.

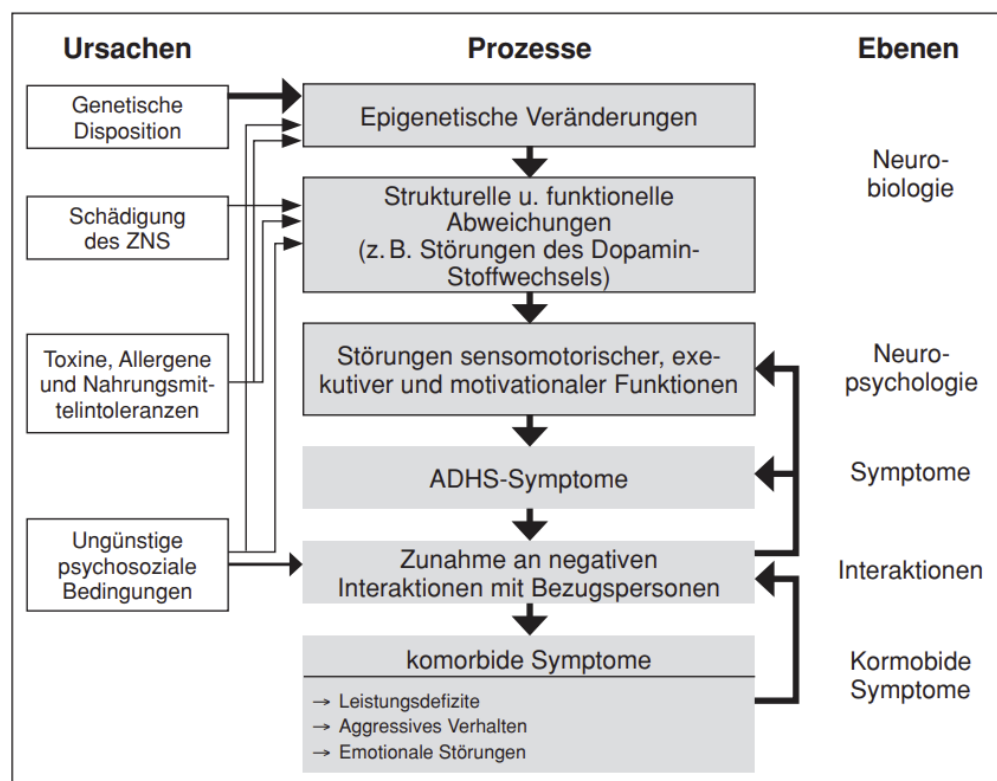


Abb. 2: Bio-psycho-soziales Modell zur Entstehung von ADHS (modifiziert nach Döpfner et al., 2010b)
 Quelle: Döpfner M, Frölich J & Lehmkuhl G: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS),
 Seiten 17, (ISBN 9783840919398) © 2013 Hogrefe Verlag, Göttingen.

Die bisherigen Studien weisen darauf hin, dass biologische Faktoren eine größere Rolle spielen als psychosoziale Faktoren, wobei die Entstehung von ADHS nur in einem begrenzten Umfang durch biologische Faktoren erklärt werden kann (13).

Aus zahlreichen Untersuchungsbefunden geht hervor, dass bei ADHS-PatientInnen eine Dysfunktion des kortiko-striatalen Netzwerks vorliegt (13). Man geht davon aus, dass insbesondere Umweltfaktoren und genetische Prädispositionen, die die strukturelle und funktionelle Hirnentwicklung beeinflussen, von großer Bedeutung sind. (3)

Das Auftreten von familiärer Häufung weist auf genetische Faktoren hin. Bei Verwandten ersten Grades liegt ein zwei- bis achtfach erhöhtes Risiko vor, ebenfalls an ADHS zu erkranken. (14, 15)

Die Heritabilität von ADHS beträgt 0,76 %. Demzufolge können 76 % der phänotypischen Varianz durch genetische Faktoren und deren Interaktion mit Umweltfaktoren erklärt werden. An der Entstehung von ADHS sind nach aktuellem Stand eine Vielzahl von miteinander interagierenden Genvarianten beteiligt. (3, 14)

Ebenso konnten Studien eine erhöhte Prävalenz für ADHS bei genetischen Syndromen wie dem Fragilen-X-Syndrom (16), der tuberösen Sklerose (17), dem Turner- und Klinefelter-Syndrom (18), dem Williams-Beuren-Syndrom (19) und dem DiGeorge-Syndrom (20) feststellen. Der Einfluss von Umweltrisiken wird aufgrund der erschwerten Nachweisbarkeit und der unklaren Kausalität der Umweltfaktoren diskutiert. Unter Verdacht, an der Entstehung von ADHS mitzuwirken, stehen insbesondere Umwelttoxene wie Alkohol und Nikotin während der Schwangerschaft, Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht sowie psychosoziale Bedingungen wie z. B. Vernachlässigung. (3)

Linnet et al. (2015) konnten in einer Studie mit 170 Kindern mit ADHS und 3765 gesunden Kontrollen ein dreifach erhöhtes Risiko für ein Kind feststellen, ADHS infolge pränatalen Nikotinkonsums zu bekommen (21).

In einer Studie von Gustavson et al. (2017) wurde anhand der Daten der *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (>100.000 Kinder) der Einfluss von mütterlichem pränatalen Nikotinkonsum, väterlichem Nikotinkonsum, mütterlichem Nikotinkonsum in vorherigen Schwangerschaften sowie großmütterlichem Nikotinkonsum während der Schwangerschaft mit der Mutter verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft im Vergleich nicht stärker mit einer ADHS-Erkrankung des Kindes assoziiert war. Ein intrauteriner Effekt des Nikotinkonsums erschien daher als unwahrscheinlich. (22)

Franz et al. (2018) untersuchten in einer Meta-Analyse den Einfluss von Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht auf die Entstehung von ADHS. Dabei wurde zwischen niedrigem (< 1500 g) und sehr niedrigem (< 1000 g) Geburtsgewicht sowie zwischen vorzeitiger (< 32 Wochen) und extrem früher (< 28 Wochen) Geburt differenziert. Die Ergebnisse zeigten ein zweifach erhöhtes Risiko an ADHS zu erkranken für Frühgeburten vor der 32. Schwangerschaftswoche und einem Gewicht von weniger als 1500 g sowie ein vierfach erhöhtes Risiko bei Geburt vor der 28. Schwangerschaftswoche und einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 g. Die Ursachen für die erhöhte Vulnerabilität wurden nicht geklärt. Als mögliche Einflussfaktoren wurden prä- und postnatale Widrigkeiten, elterliche Probleme, biologische Faktoren wie die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse oder perinatale systemische Entzündungen, die strukturelle und funktionelle Hirnstörungen verursachen, benannt. (23)

Ebenso konnten Schädelhirntraumata, Infektionen des zentralen Nervensystems sowie Verletzungen des Kindes oder Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt mit der späteren Entwicklung von ADHS-Symptomen in Verbindung gebracht werden (13).

1.4 Einfluss von Komorbiditäten

ADHS geht oft mit anderen psychiatrischen Komorbiditäten einher, die die Beeinträchtigung der PatientInnen erhöhen und die Therapie erschweren können. Die gemischte ADHS-Erscheinungsform weist häufiger das Vorhandensein von Komorbiditäten auf als die übrigen ADHS-Erscheinungsformen. (24)

Etwa zwei Drittel der ADHS-PatientInnen weisen mindestens eine Komorbidität auf (24, 25). Zu den häufigen Komorbiditäten zählen Störungen des Sozialverhaltens (20 – 50 %), oppositionelle Verhaltensstörungen (50 – 60 %), Depression (16 – 26 %), Angststörungen (10 – 40 %), bipolare Störungen (11 – 75 %), Tic-Störungen (20 %), Zwangsstörungen (6 – 15 %), Autismus-Spektrum-Störungen (65 – 80 %) sowie Schlafstörungen und Lernstörungen (25 – 40 %). (24, 26, 27)

Mädchen mit ADHS weisen im Vergleich zu gesunden Mädchen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf, an psychiatrischen Komorbiditäten zu erkranken. Die relative Wahrscheinlichkeit für externalisierende Erkrankungen wie oppositionelle Verhaltensstörungen (5,6-fach erhöht) oder Störungen des Sozialverhaltens (9,4-fach erhöht) lag dabei höher als die für internalisierende Erkrankungen wie Angststörungen (3,2-fach erhöht) oder Depression (4,2-fach erhöht). (28)

Kinder mit einer kombinierten Störung des Sozialverhaltens haben im Vergleich zu Kindern, die ausschließlich eine ADHS-Symptomatik aufweisen, deutlich höhere Entwicklungsrisiken. Dabei haben Kinder und Jugendliche mit ADHS und einer früh einsetzenden und ausgeprägten kombinierten Störung des Sozialverhaltens ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer antisozialen Persönlichkeitsstörung, spätere Delinquenz oder Substanzmissbrauch. (13)

Anhaltende schulische Misserfolge und die Entwicklung sozialer Schwierigkeiten der Kinder und Jugendlichen können den Aufbau eines

gesunden Selbstbewusstseins verhindern und die Entwicklung einer depressiven Störung unterstützen (13).

Die Symptome der Komorbiditäten können die Kernsymptome der ADHS überdecken und so den Diagnoseprozess erschweren. Ebenso kann die Diagnostik der Komorbiditäten bei starker ADHS-Symptomatik schwierig sein und zu ungünstigeren Verläufen und verzögerter Behandlung führen. ADHS-PatientInnen mit Komorbiditäten und dadurch größerer Beeinträchtigung bekommen häufiger eine medikamentöse Behandlung ausschließlich oder zusätzlich zur psychotherapeutischen Behandlung. (24)

1.5 Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns bei ADHS

Zahlreiche strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS konnten in den vergangenen Jahren festgestellt werden. Die Ergebnisse sind vielfältig und zum Teil widersprüchlich.

Kinder mit ADHS weisen ein geringeres Gehirnvolumen als gesunde Kontrollkinder auf, wobei vor allem eine Verminderung der grauen Substanz nachgewiesen werden konnte (29, 30). Chang et al. (2012) identifizierten die graue Substanz als den Bereich mit den meisten Unterschieden zwischen ADHS-PatientInnen und gesunden Kontrollen (31).

Castellanos et al. (2002) stellten eine Volumenminderung des gesamten Großhirns von etwa 3 % sowie des Kleinhirns von etwa 3,5 % bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollen fest. Diese Ergebnisse persistierten über die Folgeuntersuchung innerhalb von 10 Jahren. Unmedizierte Kinder und Jugendliche mit ADHS zeigten dabei signifikante Volumenminderungen des Großhirns um bis zu 5,8 % und des Kleinhirns um bis zu 6,2 %. Außerdem zeigte sich im Vergleich eine

deutliche Volumenminderung der weißen Substanz bei unmedizierten Kindern und Jugendlichen. (32)

Norman et al. (2016) konnten in einer Meta-Analyse struktureller und funktioneller MRT-Studien feststellen, dass Kinder mit ADHS strukturelle und funktionelle Abweichungen der Basalganglien bzw. der Insula aufweisen. Es zeigten sich dort eine Minderung der grauen Substanz sowie eine reduzierte Funktion im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Zusätzlich war eine Unteraktivierung überwiegend im rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex sowie eine Minderung der grauen Substanz im ventromedialen präfrontalen Kortex nachweisbar. (33)

Zusätzlich wurden der linke Gyrus temporalis superior, der linke Gyrus occipitalis, der hintere cinguläre Kortex, der untere Temporallappen, der mediale Gyrus frontalis superior, der rechte Parahippocampus, der Hirnstamm sowie das Corpus Callosum als signifikant veränderte Hirnbereiche bei ADHS-PatientInnen beschrieben (34, 35).

Sowell et al. (2003) stellten in einer MRT-Studie eine bilaterale Volumenminderung sowohl des unteren dorsalen präfrontalen Kortex als auch des anterioren temporalen Kortex bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS fest (36). Die Differenzkarte A in Abb. 3 zeigt in Rot die Verminderung der Hirngröße um bis zu 3 mm in den genannten Hirnbereichen.

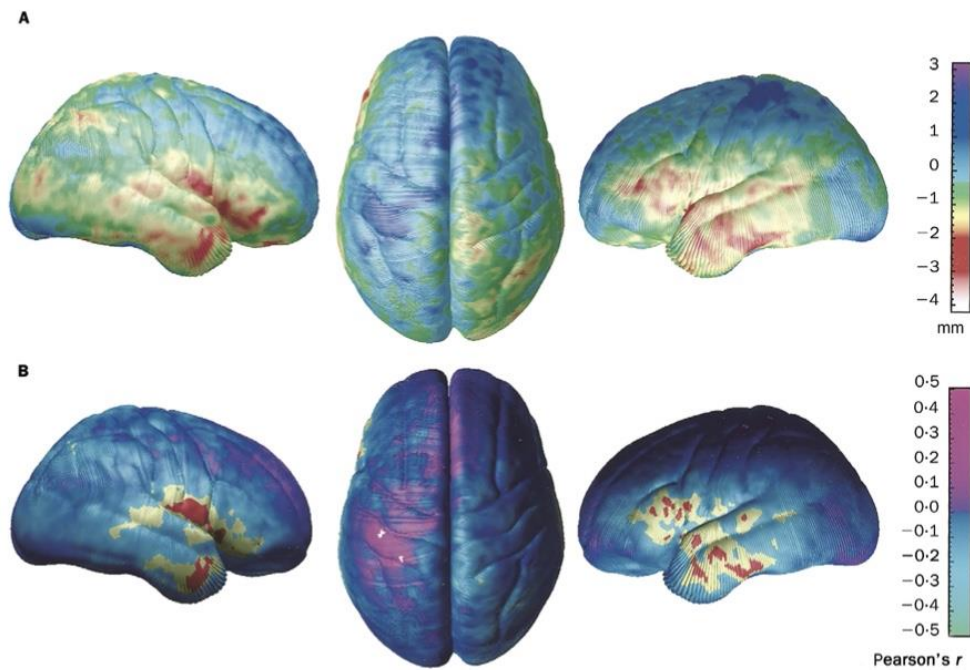


Abb. 3: Differenzkarten zur Entfernung vom Zentrum (A) und statistische Karten (B)

Die Karten der Gruppendifferenz (A) zeigen die Unterschiede in der Ausdehnung der Hirnoberfläche oder der lokalen Hirnform (in mm) und die statistischen Karten der Gruppendifferenz (B) zeigen die Signifikanz dieser Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen entsprechend des Farbbalkens auf der rechten Seite (Pearsonsche Korrelationskoeffizienten von -0.5 bis 0.5). (A) Man beachte die Verringerung der Hirngröße um bis zu 3 mm in den anterioren temporalen und ventrolateralen frontalen Regionen auf beiden Seiten. (B) Gelb eingefärbte Regionen entsprechen Korrelationskoeffizienten, die bei einem Schwellenwert von $p = 0.05$ eine signifikante Verringerung des Abstands vom Zentrum bei den Patienten zeigen, und rot eingefärbte Regionen entsprechen einer Abnahme bei einem Schwellenwert von $p = 0.01$. Positive Korrelationen - d. h. ein größerer Abstand vom Zentrum bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen - waren nur im linken parietalen Kortex signifikant, der weiß dargestellt ist.

Quelle: Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003 Nov 22;362(9397):1699-707.

Des Weiteren wurde eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte Dichte der grauen Substanz im Bereich des hinteren Temporallappens sowie des unteren Parietallappens beidseits nachgewiesen. (36)

Zametkin et al. (2019) stellten bereits bei seit der Kindheit an ADHS erkrankten Erwachsenen mittels Positronen-Emissions-Tomografie eine Reduktion des Glukosestoffwechsels um 8,1 % fest. Insbesondere der prämotorische sowie der obere präfrontale Kortex waren betroffen. (37) Außerdem konnte mittels Single-Photon-Emissions-Computertomografie bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS ein verminderter regionaler zerebraler Blutfluss im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex festgestellt werden (38).

2006 belegten Zang et al. in einer Studie mit 13 Jungen mit ADHS anhand von funktionellen MRTs im Ruhezustand im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Verringerung der Amplitude von niedrigfrequenten Fluktuationen des BOLD-Signals im rechten unteren frontalen Kortex, im linken sensomotorischen Kortex, bilateral im Zerebellum und im Vermis. Die Amplitude von niedrigfrequenten Fluktuationen des BOLD-Signals weist im Ruhezustand auf die neuronale Aktivität hin. Eine erhöhte Amplitude konnte im rechten anterioren cingulären Kortex, im linken sensomotorischen Kortex sowie bilateral im Hirnstamm festgestellt werden. (39)

Hingegen konnten Samea et al. (2019) in einer großen Meta-Analyse mit 96 Studien zu Hirnveränderungen bei Kindern mit AHDS keine signifikanten strukturellen oder funktionellen Änderungen erkennen (40). Ebenso konnte eine aktuelle Studie von Bernanke et al. (2022) mit Daten der ABCD-Studie von 10.736 Kindern zwischen neun und zehn Jahren unterschiedlicher Herkunft nur moderate strukturelle Veränderungen nachweisen (41).

1.6 Machine Learning

Maschinelles Lernen ist ein Bereich der Künstlichen Intelligenz. Dabei sollen Computer nicht nur in großen Datensätzen Muster erkennen können, sondern auch aus diesen Daten lernen und darauf basierend Prognosen erstellen, die eigenen Ergebnisse analysieren und selbst Anpassungen des Algorithmus vornehmen.

Zur Mustererkennung wird eine *Support Vector Machine* (SVM) genutzt. Hierbei handelt es sich um ein mathematisches Verfahren und nicht um eine eigentliche Maschine.

Es dient als Klassifikator und Regressor. Aufgabe der SVM ist es, eine Menge von Daten in zwei Klassen einzuteilen, so dass um die Grenze zwischen den Klassen ein möglichst großer freier Raum entsteht (siehe

Abb. 4). Dieser Raum ist notwendig, um Daten, die nicht genau den Trainingsdaten entsprechen, so zuverlässig wie möglich der richtigen Klasse zuzuordnen.

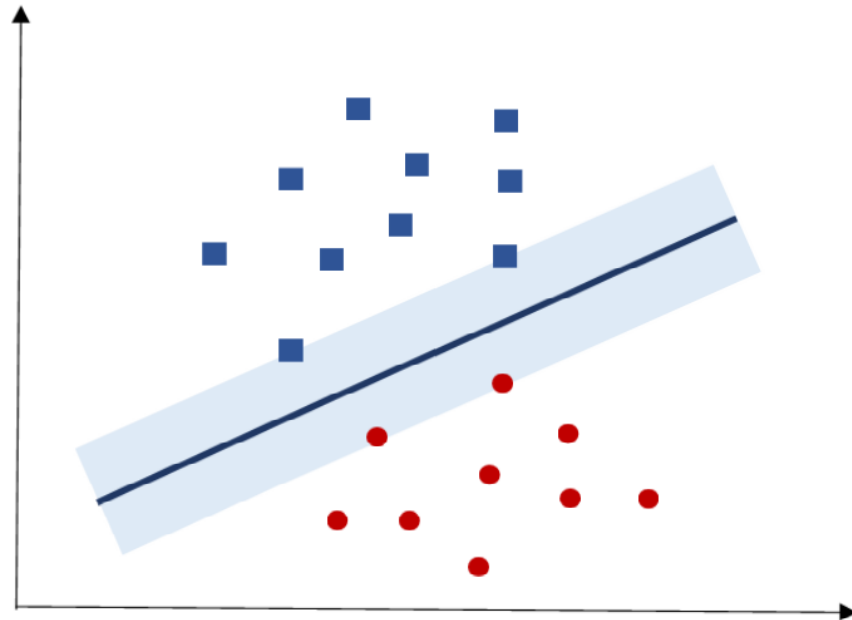


Abb. 4: Funktion einer Support Vector Machine

Bei der Auswertung der Daten wird die Genauigkeit der Vorhersage durch das *Machine Learning* Modell, d.h. die Treffsicherheit, mit der die Daten der richtigen Klasse zugeordnet werden, als *Accuracy* bezeichnet.

$$Accuracy = \frac{\text{Anzahl korrekt klassifizierter Fälle}}{\text{Anzahl aller klassifizierter Fälle}}$$

Die *balanced Accuracy* wird zur Bestimmung der Genauigkeit genutzt, wenn die beiden Klassen ungleich verteilt sind, d.h. eine Klasse häufiger auftritt als die andere.

$$balanced\ Accuracy = \frac{Sensitivität + Spezifität}{2}$$

Die Sensitivität und die Spezifität sind dabei Gütekriterien für diagnostische Tests. Um die Sensitivität und die Spezifität berechnen zu können, wird die Anzahl der richtig positiv / negativ sowie der falsch positiv / negativ eingeordneten Fälle benötigt (siehe Tabelle 1).

	erkrankt	gesund	
Vorhersage: erkrankt	richtig positiv (true positive / TP)	falsch positiv (false positive / FP)	TP + FP = alle Test-Positiven
Vorhersage: gesund	falsch negativ (false negative / FN)	richtig negativ (true negative / TN)	FN + TN = alle Test-Negativen
	TP + FN = alle Erkrankten	FP + TN = alle Gesunden	

Tabelle 1: Vierfeldertafel zur Bestimmung der Kennwerte für ein Testverfahren

Die Sensitivität gibt den Anteil der erkrankten Personen an, der richtig als erkrankt erkannt wurde.

$$\text{Sensitivität} = \frac{TP}{TP + FN}$$

Die Spezifität gibt den Anteil gesunder Personen an, der richtig als gesund erkannt wurde.

$$\text{Spezifität} = \frac{TN}{FP + TN}$$

Weitere Parameter zur Bewertung von Testverfahren sind der positive und der negative prädiktive Wert. Der positive prädiktive Wert gibt den Anteil der Personen mit positivem Testergebnis wieder, der auch wirklich

erkrankt ist. Der negative prädiktive Wert entspricht dem Anteil der Personen mit einem negativen Testergebnis, der wirklich gesund ist.

$$\text{positiver prädiktiver Wert} = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$\text{negativer prädiktiver Wert} = \frac{TN}{TN + FN}$$

Um die Leistung eines *Machine Learning* Modells einschätzen zu können, ist eine externe Validierung notwendig. Dabei wird untersucht, ob die Ergebnisse des Modells auch auf die Gesamtbevölkerung angewendet werden können, d. h., ob das Modell auch bei anderen und ggf. größeren Datensätzen ähnliche Ergebnisse erzielt.

Zur Untersuchung der *Accuracy* eines *Machine Learning* basierten Testverfahrens werden *Decision Scores* verglichen. Diese sind ein individuelles Maß für die Sicherheit einer Klassifikation bezogen auf das individuelle Testsubjekt. Der *Decision Score* basiert auf der Anzahl der Klassifikationen, mit der das individuelle Testsubjekt als ADHS-PatientIn oder gesunde Kontrollperson klassifiziert wurde. Dabei sind niedrige *Decision Scores* um 0 unsichere Entscheidungen, hohe bzw. hoch positive Werte sichere Entscheidungen, dass das individuelle Testsubjekt ADHS-PatientIn ist, und negative bzw. hoch negative Werte eine sichere Entscheidung, dass das Testsubjekt eine gesunde Kontrollperson ist.

Künstliche Intelligenz findet in der Medizin immer häufiger Anwendung. Sie kann Patientendaten, Bilddaten, Biosignale wie z. B. Elektrokardiogramme, Elektroenzephalogramme, Elektromyografien und Elektroretinografien oder Laborwerte analysieren und automatisch hinsichtlich Diagnose, Prognose oder Prävention interpretieren. Die Algorithmen sind in der Lage, basierend auf bereits existierenden Daten und damit verbundenen Diagnosen entsprechende Muster zu erkennen und den Krankheitsbildern zuzuordnen und somit diagnostische Prozesse zu erleichtern. Weitere Anwendungsbereiche sind unter anderem die

robotergestützte Chirurgie, das Treffen von Behandlungsentscheidungen oder die Arzneimittelentwicklung.

Auch in der psychiatrischen Forschung gewinnt *Machine Learning* immer mehr an Bedeutung. In den vergangenen Jahren wurden einige Klassifikatoren zur Klassifizierung von ADHS-PatientInnen und gesunden Kontrollen untersucht und publiziert. Einer Meta-Analyse von Pulini et al. (2019) zufolge entsprachen nur 59 % der veröffentlichten Klassifikatoren den aktuellen methodischen Standards aufgrund von Kreisanalysen, bei denen die Validierung an der Studienstichprobe und nicht an einer unabhängigen Stichprobe erfolgte oder durch eine zu geringe Stichprobengröße. Die *Accuracy* der Klassifikatoren befand sich in einem Bereich von 60 – 80 %, der für einen klinischen Einsatz noch zu niedrig ist. Für die Klassifizierung wurden hauptsächlich bildmorphologische Daten genutzt. (42)

Die zusätzliche Nutzung von nicht bildmorphologischen Daten bietet großes Potenzial. Bledsoe et al. (2020) erreichten mit einem SVM-basierten Klassifikationsmodell mit neuropsychologischen Daten eine *Accuracy* von 100% bei ADHS-PatientInnen und gesunden Kontrollen (43). Eine Kombination unterschiedlicher Datenmodalitäten wurde bisher noch wenig erforscht. Riaz et al. (2018) konnten allerdings schon eine Verbesserung der *Accuracy* durch die Kombination von Bilddaten und anderen Datenmodalitäten nachweisen (44).

1.7 Zielsetzung der Arbeit

ADHS gehört in Deutschland zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die Erkrankung geht mit einem Chancenverlust insbesondere für die nicht oder erst spät diagnostizierten Betroffenen und hohen Kosten für das Gesundheitssystem einher. Häufig wird die Diagnostik durch das Auftreten von einer oder mehreren Komorbiditäten erschwert und eine Behandlung erfolgt mit Verzögerung.

In der Diagnostik von Erkrankungen spielen *Machine Learning* basierte Verfahren in der Medizin eine immer größere Rolle. Auch im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen werden aktuell entsprechende Algorithmen zu diagnostischen Zwecken oder zur Früherkennung untersucht. Angesichts der hohen Prävalenz und der individuellen Symptomatik von ADHS sind objektive Marker in der Diagnostik von großer Bedeutung. Diese Arbeit untersucht den Einfluss von ADHS-Erscheinungsformen und Komorbiditäten auf die Klassifikationsleistung eines *Machine Learning* Modells anhand von sMRT-Bildern und CBCL-Werten zur Diagnostik von ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Darüber hinaus werden die Datenmodalitäten sMRT und CBCL hinsichtlich ihrer Aussagekraft zur Diagnostik von ADHS untersucht.

Das Ziel der Arbeit ist, durch Nutzung geeigneter Daten und Identifikation von Einflussfaktoren die Klassifikationsleistung des Algorithmus zu verbessern, damit der klinische Einsatz zukünftig eine Unterstützung im Diagnoseprozess für ÄrztInnen und TherapeutInnen bieten kann.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um nicht-therapeutische biomedizinische Grundlagenforschung am Menschen. Untersucht wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 8 - 18 Jahren mit durchschnittlicher Intelligenz (≥ 70). Die Stichprobe bestand aus ADHS-PatientenInnen und sich normal entwickelnden Kindern und Jugendlichen (typically developing children and adolescents, TDCA).

Für die erkrankten TeilnehmerInnen galten zum Untersuchungszeitpunkt folgende Einschlusskriterien:

- ADHS-Diagnose gemäß den Diagnosekriterien des DSM-V oder der ICD-10,
- keine Entwicklungsverzögerung,
- keine psychotischen oder neurologischen Erkrankungen.
- Weiterhin sollten die PatientInnen unmediziert zur Untersuchung erscheinen mit einer Einnahmepause von 48 Stunden.

Für die gesunden Kontrollen galten die Ausschlusskriterien:

- aktuelle oder vergangene psychiatrische und neurologische Erkrankungen,
- psychiatrische und/oder neurologische Erkrankungen in der Familie,
- Medikation.

Ferner galten die allgemeinen MRT-spezifischen Ausschlusskriterien (z. B. metallische Implantate, *Braceletts*, Klaustrophobie).

Die Untersuchungsmethoden umfassten eine strukturelle MRT-Untersuchung sowie die Erhebungen der Grundintelligenz mittels CFT-20, der ADHS-Symptomatik mittels der DISYPS ADHS Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen sowie der *Child Behavior Checklist* (CBCL). Wenn die Ergebnisse eines vergleichbaren Intelligenztests (z. B.

WAIS-IV oder WISC-V) weniger als 1,5 Jahre alt am Tag der Testung vorlagen, wurden diese berücksichtigt und kein CFT 20 mehr erhoben. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert. Allen TeilnehmerInnen wurde neben dem Studienk rzel eine laufende Nummer zugewiesen. Die ausführlichen Studieninformationen, Einverständniserklärungen und Fragebögen befinden sich im Anhang.

Die Rekrutierung der ADHS-PatientInnen erfolgte von August 2016 bis März 2018 in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums Würzburg und von Januar 2020 bis Juni 2021 in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des LVR-Klinikums D sseldorf. Die Rekrutierung von KontrollprobandInnen erfolgte in Form von Mundpropaganda.

Im ersten Schritt wurde zunächst eine Klassifikation anhand von MRT-Bildern und CBCL-Werten durchgeführt. Post-hoc wurden die *Decision Scores* für die einzelnen StudienteilnehmerInnen sowie die Anzahl der falsch zugeordneten Fälle im Hinblick auf Unterschiede zwischen ADHS-Erscheinungsform und Komorbiditäten analysiert. Anschließend wurde eine zweite Klassifikation unter der zusätzlichen Berücksichtigung von den Erscheinungsformen und Komorbiditäten als Kovariaten durchgeführt.

Um die Ergebnisse extern validieren zu können, wurde das *CMI Data Set* (N = 413) von Kindern und Jugendlichen mit und ohne ADHS *gematched* nach Alter, Geschlecht und ADHS-Erscheinungsform herangezogen.

2.2 Stichprobenbeschreibung

Untersucht wurden 66 Kinder- und Jugendliche mit ADHS zwischen 8,3 und 17,2 Jahren ($\bar{x}$ 12,54 J.) sowie 45 TDCA zwischen 9,2 und 18 Jahren ($\bar{x}$ 12,92 J.) Die Patientengruppe bestand aus acht Mädchen und 58 Jungen, die Kontrollgruppe aus vier Mädchen und 41 Jungen.

36 PatientInnen wurden mit Methylphenidat (davon bei 20 PatientInnen in retardierter Form, Tagesdosis: $M = 32 \pm 11,1$ mg), drei mit Lisdexamphetamin (Tagesdosis: $M = 50$ mg) und einer mit Atomoxetin (Tagesdosis = 18 mg) behandelt. Die nicht medikamentös behandelten PatientInnen waren entweder medikamentös unbedarft ($N = 10$) oder nahmen seit mehr als einem Jahr keine Medikamente mehr ein ($N = 14$).

Der durchschnittliche Intelligenzquotient der Patientengruppe betrug 100,59, der der Kontrollgruppe 109,29. Die CBCL-Ergebnisse können Tabelle 2 entnommen werden.

	ADHS N = 66 (M$\pm$SD)	Kontrollen N = 45 (M$\pm$SD)	Sign.
Geschlecht	m: 58 w: 8	m: 41 w: 4	t: - 0,534 p: 0,594
Alter	12,538 $\pm$ 2,264	12,915 $\pm$ 2,512	t: -0,824 p: 0,412
IQ	100,59 $\pm$ 11,240	109,29 $\pm$ 16,194	t: - 3,000 p: 0,004
CBCL_Total	45,77 $\pm$ 24,240	11,40 $\pm$ 10,080	t: 10,289 p < 0,001
CBCL_Int	9,35 $\pm$ 7,199	3,96 $\pm$ 4,005	t: 5,047 p < 0,001
CBCL_Ext	14,95 $\pm$ 10,168	3,71 $\pm$ 4,860	t: 7,774 p < 0,001
CBCL_AD	4,29 $\pm$ 3,658	1,58 $\pm$ 1,751	t: 5,207 p < 0,001
CBCL_THP	3,27 $\pm$ 3,511	0,44 $\pm$ 0,813	t: 6,302 p < 0,001
CBCL_SC	2,02 $\pm$ 2,395	1,69 $\pm$ 1,976	t: 0,961 p: 0,338
CBCL_SP	4,39 $\pm$ 3,753	0,53 $\pm$ 0,944	t: 7,993 p < 0,001
CBCL_WD	3,14 $\pm$ 2,806	0,82 $\pm$ 1,248	t: 5,898 p < 0,001
CBCL_AP	8,18 $\pm$ 3,547	1,56 $\pm$ 1,841	t: 5,207 p < 0,001
CBCL_RBB	4,20 $\pm$ 3,647	0,64 $\pm$ 1,417	t: 7,161 p < 0,001
CBCL_AB	10,52 $\pm$ 7,482	3,07 $\pm$ 3,834	t: 6,872 p < 0,001
CBCL_OP	5,18 $\pm$ 3,378	1,16 $\pm$ 1,623	t: 8,369 p < 0,001

Tabelle 2: Übersicht der demographischen und klinischen Daten von ADHS-PatientInnen und Kontrollen in Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD)

Statistische Signifikanz (Sign.) nach T-Test mit t-Wert (t) und p-Wert (p)

Innerhalb der ADHS-Gruppe lag bei 38 PatientInnen das gemischte Erscheinungsbild (Komb), in 27 Fällen das unaufmerksame (Unaufm) sowie einmal das hyperaktive (Hyper) Erscheinungsbild vor. Aufgrund der niedrigen Fallzahl des hyperaktiven Erscheinungsbildes wurde dieses bei den vergleichenden Analysen der unterschiedlichen Erscheinungsformen nicht weiter berücksichtigt. Bei allen acht ADHS-Patientinnen lag das kombinierte Erscheinungsbild vor. Von den 58 Jungen mit ADHS hatten 27 das unaufmerksame, einer das hyperaktive und 30 das kombinierte Erscheinungsbild. Die Unterschiede der demographischen und klinischen Daten zwischen der gemischten und der unaufmerksamen Erscheinungsform können Tabelle 3 entnommen werden.

	Unaufmerksam N = 27 (M±SD)	Kombiniert N = 38 (M±SD)	Sign.
Komorbiditäten	0,33 ± 0,480	0,66 ± 0,481	t: -2,683 p 0,009
IQ	101,92 ± 10,914	99,09 ± 11,654	t: 0,879 p: 0,384
CBCL_Total	35,63 ± 19,337	52,26 ± 25,121	t: -2,884 p 0,005
CBCL_Int	7,85 ± 5,607	10,13 ± 7,977	t: -1,276 p 0,206
CBCL_Ext	10,11 ± 7,175	18,45 ± 10,757	t: -3,746 p < 0,001
CBCL_AD	2,96 ± 2,609	4,97 ± 3,795	t: -2,380 p 0,020
CBCL_THP	2,56 ± 3,286	3,55 ± 3,399	t: -1,182 p 0,242
CBCL_SC	1,81 ± 1,594	2,18 ± 2,865	t: -0,663 p 0,510
CBCL_SP	3,04 ± 2,993	5,18 ± 3,910	t: -2,396 p 0,020
CBCL_WD	3,07 ± 2,908	3,13 ± 2,792	t: -0,080 p 0,936
CBCL_AP	8,41 ± 3,935	8,03 ± 3,341	t: 0,421 p 0,675
CBCL_RBB	3,44 ± 3,796	4,82 ± 3,486	t: -1,506 p 0,137
CBCL_AB	6,41 ± 4,466	13,93 ± 7,965	t: -4,503 p < 0,001
CBCL_OP	4,19 ± 2,588	5,79 ± 3,721	t: -1,931 p 0,045

Tabelle 3: Übersicht der demographischen und klinischen Daten der unaufmerksamen und der kombinierten Erscheinungsform in Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD)
 Statistische Signifikanz (Sign.) nach T-Test mit t-Wert (t) und p-Wert (p)

Bei 31 PatientInnen gab es keine Komorbiditäten. 35 PatientInnen berichteten von Komorbiditäten, die in die drei Gruppen (hyperkinetische) Störungen des Sozialverhaltens (ICD-10: F90.1, F91, N = 17), umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fähigkeiten (ICD-10: F81, N = 7) und affektive Störungen / Angststörungen / emotionale Störungen des Kindesalters (ICD-10: F32, F40 / F41, F93, N = 11) zusammengefasst wurden.

Weitere berichtete Komorbiditäten waren Enuresis (N = 2) und Enkopresis (N = 1), Bindungsstörung (N = 2), Zwangsstörung (N = 3) und Asperger-Autismus (N = 1). Die Verteilung der Komorbiditäten in Bezug auf die Erscheinungsbilder ist in Tabelle 4 dargestellt.

	Unaufm (N = 27)	Hyper (N = 1)	Komb (N = 38)	Gesamt- summe
Keine	18	0	13	31
F90.1, F91	4	0	13	17
F81	3	0	4	7
F32, F40 / F41, F93	2	1	8	11

Tabelle 4: Verteilung der Komorbiditäten auf die unterschiedlichen Erscheinungsformen

Von 58 männlichen ADHS-Patienten hatten 27 keine Komorbidität. Die häufigste Komorbidität der Jungen war die Störung des Sozialverhaltens (N = 16). In der Gruppe der weiblichen ADHS-Patientinnen (N = 8) hatte die Hälfte der Patientinnen keine Komorbiditäten. Die häufigste Komorbidität kam aus dem Bereich der affektiven Störungen / Angststörungen / emotionalen Störungen des Kindesalters (N = 3). Die Verteilung der Komorbiditäten nach Geschlecht ist in Tabelle 5 dargestellt.

		keine Komorb.	F90.1, F91	F81	F32, F40 / F41, F93	Gesamt- summe
Sex	m	27	16	7	8	58
	w	4	1	0	3	8
Gesamt- summe		31	17	7	11	66

Tabelle 5: Verteilung der Komorbiditäten nach Geschlecht der ADHS-PatientInnen

Die CMI-Stichprobe (N = 414) bestand aus 264 ADHS-PatientInnen zwischen 7,2 und 12,4 Jahren sowie 150 TDCA zwischen 7,4 und 13,7 Jahren.

Während die ADHS-Gruppe mit 201 Jungen und 63 Mädchen eine ungleiche Geschlechterverteilung zeigte, lag in der TDCA-Gruppe eine ausgewogene Verteilung von 76 Jungen und 74 Mädchen vor. Alle CBCL-Werte waren bei der ADHS-Gruppe signifikant höher als in der TDCA-Gruppe (siehe Tabelle 6).

	ADHS (N = 264) (M $\pm$ SD)	TDCA (N = 150) (M $\pm$ SD)	Sign.
Sex	m: 201 w: 63	m: 76 w: 74	t: - 5,313 p < 0,001
Alter	9,811 $\pm$ 2,623	10,529 $\pm$ 3,169	t: -2,350 p: 0,020
IQ	99,28 $\pm$ 19,792	106,77 $\pm$ 17,814	t: -7,493 p: 0,003
CBCL_Total	53,99 $\pm$ 26,006	19,89 $\pm$ 16,823	t: 16,094 p < 0,001
CBCL_Int	10,71 $\pm$ 7,458	5,19 $\pm$ 5,232	t: 8,764 p < 0,001
CBCL_Ext	15,92 $\pm$ 10,433	5,171 $\pm$ 5,574	t: 13,584 p < 0,001
CBCL_AD	5,57 $\pm$ 4,280	2,24 $\pm$ 2,492	t: 9,943 p < 0,001
CBCL_THP	4,54 $\pm$ 3,391	1,49 $\pm$ 1,764	t: 11,962 p < 0,001
CBCL_SC	2,57 $\pm$ 2,457	1,51 $\pm$ 2,097	t: 4,606 p < 0,001
CBCL_SP	5,77 $\pm$ 4,051	1,87 $\pm$ 2,446	t: 12,148 p < 0,001
CBCL_WD	2,58 $\pm$ 2,490	1,44 $\pm$ 2,048	t: 4,995 p < 0,001
CBCL_AP	10,83 $\pm$ 3,763	3,63 $\pm$ 3,630	t: 18,906 p < 0,001
CBCL_RBB	4,33 $\pm$ 3,635	1,59 $\pm$ 2,256	t: 9,417 p < 0,001
CBCL_AB	11,58 $\pm$ 7,467	3,58 $\pm$ 3,799	t: 14,361 p < 0,001
CBCL_OP	6,25 $\pm$ 3,442	2,54 $\pm$ 2,440	t: 12,705 p < 0,001

Tabelle 6: Demographische und klinische Daten der CMI-Stichprobe in Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD)

Statistische Signifikanz (Sign.) nach T-Test mit t-Wert (t) und p-Wert (p)

2.3 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum wurde am 06.03.2019 durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erteilt.

Die Studie entsprach der Deklaration von Helsinki in ihrer neuesten Fassung und wurde von den Ethikkommissionen der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg (Nr. 238-14) und der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland (Nr. 2018-306) genehmigt. Die TeilnehmerInnen und ihre Eltern / Erziehungsberechtigten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

2.4 Methoden und Untersuchungsmaterialien

Die Aufnahmen wurden mit einem *3-Tesla-TIM-Trio-Scanner* (Siemens, Erlangen, Deutschland) am Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Würzburg und mit einem *3-Tesla-PRISMA-Scanner* (Siemens, Erlangen, Deutschland) in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt.

T1w_MPR: Wiederholungszeit (ms): 2500

Echozeit [1] (ms): 2,22

Flip-Winkel: 8°

Anzahl der Mittelungen: 1

Schichtdicke (mm): 0,8

Voxelgröße x (mm): 0,8

Voxelgröße y (mm): 0,8

Anzahl der Schichten: 208

Dauer (min): 6:54

Die sMRT-Daten wurden mit der *CAT12-Toolbox* vorverarbeitet, und die daraus resultierenden Wahrscheinlichkeitskarten der grauen Substanz gingen in maschinelle Lernanalysen ein.

2.5 Statistik

Die Analysen der demographischen und klinischen Daten und die *post-hoc* Analysen der *Decision Scores* wurden mit dem *Statistical Package* für *Social Science* – *SPSS Statistics* durchgeführt. Die Analysen des maschinellen Lernens wurden mit der *Software NeuroMiner* Version 1.05 durchgeführt und umfassten einen zweistufigen Ansatz. Im ersten Schritt wurde ein Klassifikator auf Basis der Datenmodalitäten sMRT (Datenmodalität 1) und der Summen- und *Dimensionsscores* der CBCL (Datenmodalität 2) ermittelt. Die verwendete *Machine-Learning*-Strategie umfasste sowohl die unimodale Bestimmung der Klassifikationsleistung als auch die Berechnung des Leistungsgewinns durch *Bootstrap-Aggregation (Bagging)* zweier Datenmodalitäten.

Für beide Datenmodalitäten umfasste die Bestimmung des Klassifikators eine Vorverarbeitung mit Skalierung und Bereinigung der Daten sowie eine Korrektur für Alter und Geschlecht im Sinne einer partiellen Regression, um mit diesen Variablen verbundene Effekte zu entfernen. Beim sMRT-Klassifikator wurde eine zusätzliche Glättung mit einem Gauß-Kernel von 8 mm (*full-width at half-maximum* / FWHM) vorgenommen und eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt, um die Dimensionalität zu reduzieren (wobei 80 % der Varianz erhalten blieben). Für alle Modalitäten wurde eine verschachtelte Kreuzvalidierung mit fünf *Foldings* in beiden Zyklen und jeweils drei Permutationen durchgeführt. Der angewandte Lernalgorithmus stammte von *LIBSVM – A Library for Support Vector Machines*. Die *Slack*-Parameter variierten zwischen 0,004 und 256.

Die Anwendung des Klassifikators bei der Kreuzvalidierung wurde im Sinne des überwachten Lernens durchgeführt. Analog zum ersten Schritt wurden die *Decision Scores* für jeden individuellen Fall sowie die falsch zugeordneten Fälle in Bezug auf die Unterschiede zwischen den ADHS-Erscheinungsformen und Komorbiditäten verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Modell 1

3.1.1 Modellgenerierung

Im ersten Modell wurde eine Klassifikation anhand der sMRT-Bilder und der CBCL-Werte ohne Berücksichtigung weiterer Kovariaten durchgeführt.

3.1.2 Machine Learning

Die Klassifikation in ADHS- und Kontrollgruppe anhand von sMRT-Daten erreichte eine *balanced Accuracy* von 53,2 % bei einer Sensitivität von 90,9 % und einer Spezifität von 15,6 %.

Die Klassifikation basierend auf den CBCL-Werten erreichte hingegen eine *balanced Accuracy* von 91,4 % bei einer Sensitivität von 89,4 % und einer Spezifität von 93,3 %.

Nach der *Bootstrap-Aggregation* von CBCL- und sMRT-Daten konnte eine *bagged balanced Accuracy* von 84,4 % bei einer Sensitivität von 95,5 % und einer Spezifität von 73,3 % erzielt werden (siehe Tabelle 7 sowie Abb. 5-7).

Ergebnisse

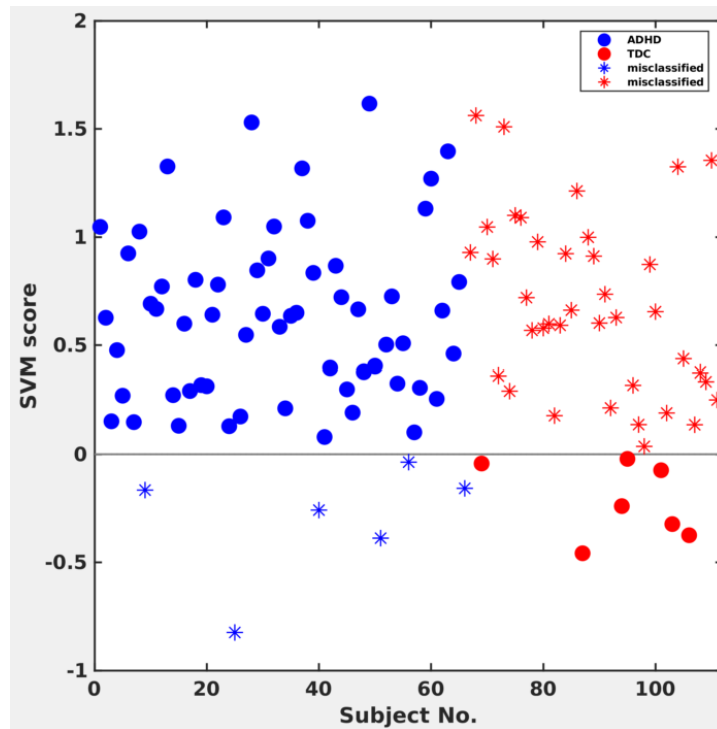


Abb. 5: Diagramm zur Klassifikationsleistung von Modell 1 – sMRT erstellt in Matlab

Punkte: korrekte Klassifizierungen, Sternchen: Fehlklassifizierungen
blau: ADHS, rot: TDCA

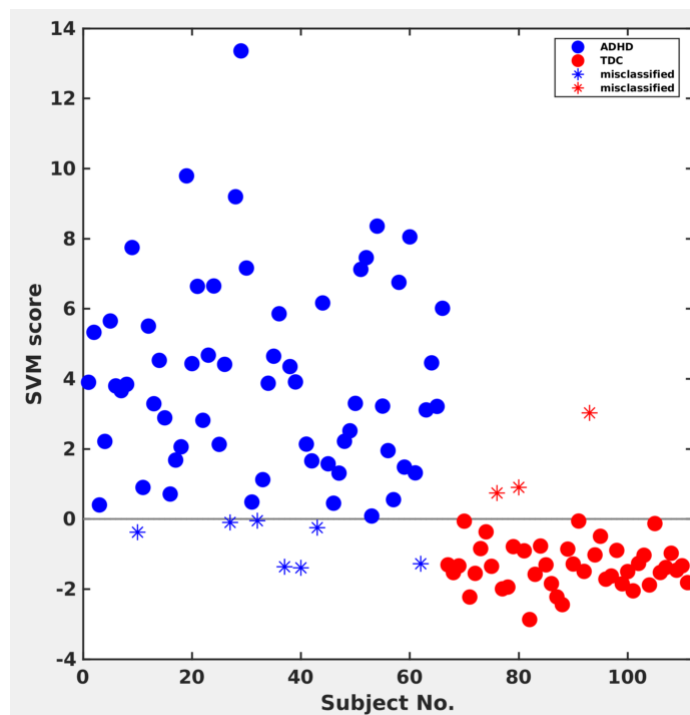


Abb. 6: Diagramm zur Klassifikationsleistung von Modell 1 – CBCL erstellt in Matlab

Punkte: korrekte Klassifizierungen, Sternchen: Fehlklassifizierungen
blau: ADHS, rot: TDCA

Ergebnisse

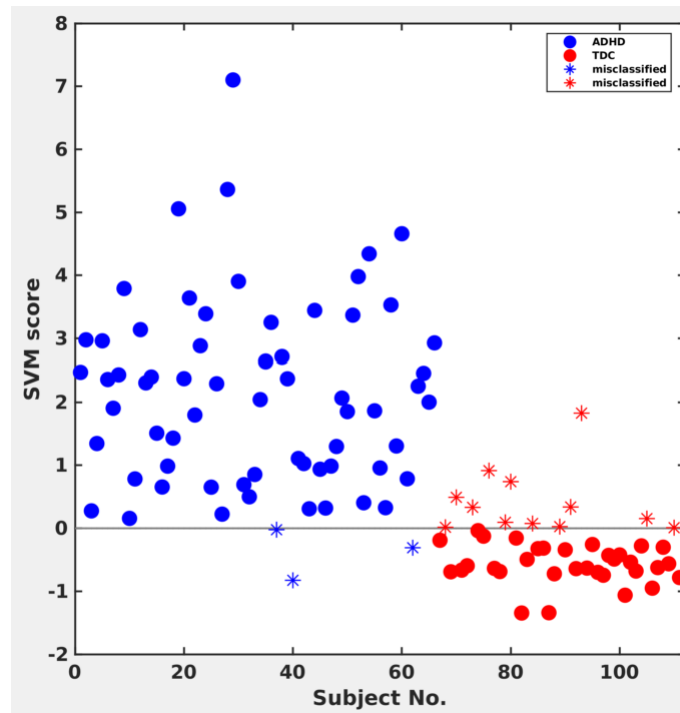


Abb. 7: Diagramm zur Klassifikationsleistung von Modell 1 – bagged erstellt in Matlab

Punkte: korrekte Klassifizierungen, Sternchen: Fehlklassifizierungen
blau: ADHS, rot: TDCA

	Modell 1		
	sMRT	CBCL	bagged
TP / TN	60 / 7	59 / 42	63 / 33
FP / FN	38 / 6	3 / 7	12 / 3
balanced Accuracy (%)	53,2	91,4	84,4
Sensitivität (%)	90,9	89,4	95,5
Spezifität (%)	15,6	93,3	73,3
positiver prädiktiver Wert (%)	61,2	95,2	84,0
negativer prädiktiver Wert (%)	53,8	85,7	91,7

Tabelle 7: Ergebnisse der Klassifikation in Modell 1

3.2 Post-hoc Analysen

3.2.1 ADHS-PatientInnen

In den anatomischen Analysen konnten signifikante Unterschiede zwischen der ADHS- und der Kontrollgruppe im präfrontalen Kortex und im Cerebellum festgestellt werden. Bei der ADHS-Gruppe waren diese Strukturen im Vergleich zur Kontrollgruppe kleiner (siehe Tabelle 8 und Abb. 8).

Globales Maximum			k	t	Hirnregion
x	y	z			
-28	-60	-62	1820	4,67	Laterales Cerebellum rechts
-32	-45	-24	2014	4,42	Mediales Cerebellum
16	21	-14	2352	4,10	Ventromedialer präfrontaler Kortex
24	-80	-24	2241	3,85	Dorsales Cerebellum

Tabelle 8: Lokalisationen der Hirnregionen mit signifikanten Unterschieden zwischen ADHS-PatientInnen und Kontrollen

Height threshold $t = 3,168152$ ($p < 0,001$ uncorr.)

Extent threshold $k = 1000$ Voxel

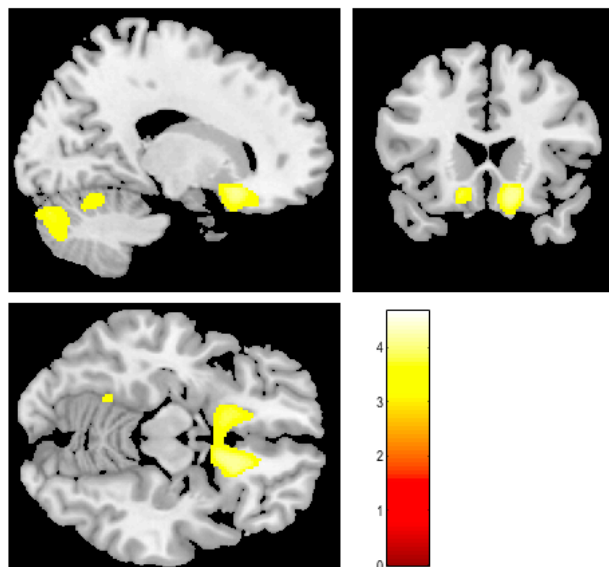


Abb. 8: Anatomische Darstellung der signifikant verkleinerten Hirnregionen bei ADHS-PatientInnen im Vergleich zu den TDCA (erstellt in Matlab)

Height threshold $t = 3,168152$ ($p < 0,001$ uncorr.)

Extent threshold $k = 1000$ Voxel

Bereiche mit einem t-Wert $> 3,168152$ sind gelb dargestellt.

Auch im CBCL erreichten ADHS-PatientInnen in fast allen Bereichen signifikant höhere Werte als die gesunden Kontrollen (siehe Tabelle 2). Der Gesamtwert CBCL Total betrug in der Patientengruppe durchschnittlich 45,77, während die Kontrollgruppe einen durchschnittlichen Wert von 11,40 ($t(93): 10,289, p: < 0,001$) erreichte. Lediglich im Bereich der körperlichen Beschwerden war der Unterschied nicht signifikant ($t(109): 0,961, p: 0,338$).

Die multivariaten Varianzanalysen aller ADHS-PatientInnen ergaben signifikante Unterschiede zum Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ bei der Klassifikation basierend auf den CBCL-Werten (Wilks $\lambda = 0,673, F(13, 52) = 1,944, p = 0,046$) in den Bereichen Gesamtauffälligkeit, externale Probleme, soziale Probleme, Aufmerksamkeitsprobleme und regelverletzendes Verhalten (siehe Tabelle 9).

	Abhängige Variable	Typ III Quadratsumme	df	Quadratistischer Mittelwert	F	Sig.
CBCL	CBCL_Total	7553,51	1	7553,518	15,779	,000
	CBCL_Int	274,423	1	274,423	5,675	,020
	CBCL_Ext	867,590	1	867,590	9,486	,003
	CBCL_AD	64,019	1	64,019	5,087	,028
	CBCL_THP	63,343	1	63,343	5,495	,022
	CBCL_SC	13,251	1	13,251	2,358	,130
	CBCL_SP	97,951	1	97,951	7,665	,007
	CBCL_WD	26,819	1	26,819	3,539	,064
	CBCL_AP	187,712	1	187,712	19,066	,000
	CBCL_RBB	94,977	1	94,977	7,900	,007
	CBCL_AB	362,175	1	362,175	7,075	,010
	CBCL_OP	65,678	1	65,678	6,217	,015

Tabelle 9: Test der Zwischensubjekteffekte ADHS-PatientInnen: CBCL
Signifikante Unterschiede fett gedruckt

Es lagen keine signifikanten Unterschiede bei der Klassifikation anhand von sMRT-Bildern (Wilks $\lambda = 0,935, F(13, 52) = 0,279, p = 0,993$) oder

beiden Datenmodalitäten (Wilks $\lambda = 0,889$, $F(13, 52) = 0,499$, $p = 0,915$) vor.

3.2.2 Erscheinungsform

Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters ($t(63) = 0,688$, $p = 0,494$), des IQ ($t(47) = 0,879$, $p = 0,384$) und des Geschlechts ($\chi^2 = 7,700$, $p = 0,053$) zwischen den Erscheinungsformen.

Zwischen der gemischten und der unaufmerksamen Erscheinungsform konnten signifikante Größenunterschiede (unaufm > gemischt) im Cerebellum festgestellt werden (siehe Tabelle 10 und Abb. 9).

Globales Maximum			k	t	Hirnregion
x	y	z			
46	-75	-45	842	4,67	Laterales Cerebellum rechts
-46	-74	-48	893	4,42	Laterales Cerebellum links
6	-62	-30	1293	4,10	Mediales Cerebellum

Tabelle 10: Lokalisationen der Hirnregionen mit signifikanten Unterschieden der unaufmerksamen und der gemischten Erscheinungsform

Height threshold $t = 3,224709$ ($p < 0,001$ uncorr.)

Extent threshold $k = 800$ Voxel

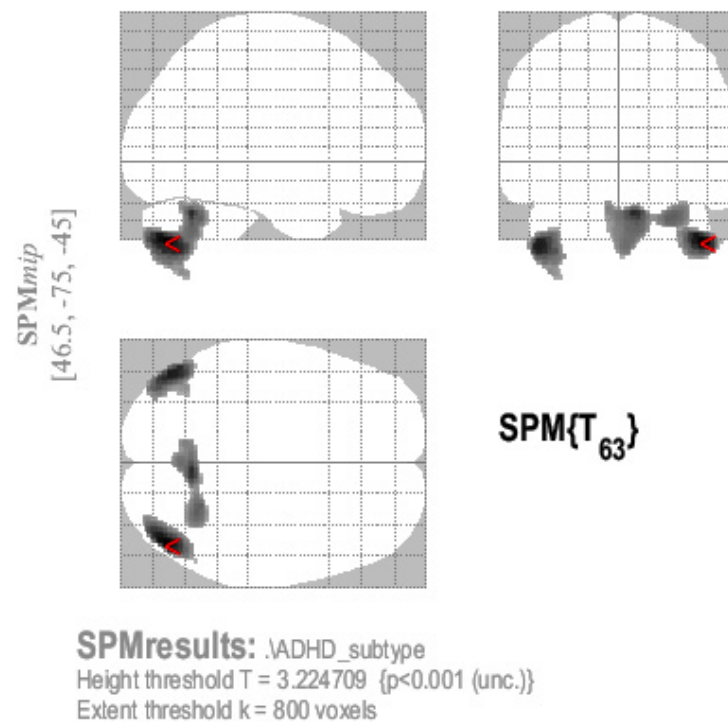


Abb. 9: Darstellung der Hirnregionen mit signifikanten Unterschieden zwischen der unaufmerksamen und der kombinierten Erscheinungsform

ADHS-PatientInnen mit kombinierter Erscheinungsform hatten zudem signifikant ($t(63) = -2,683$, $p = 0,009$) häufiger Komorbiditäten als PatientInnen der unaufmerksamen Erscheinungsform.

Zusätzlich waren die CBCL-Werte für den Gesamtwert ($t(63) = -2,844$, $p = 0,005$), für externale Probleme ($t(63) = -3,507$, $p = 0,001$) und für aggressives Verhalten ($t(60) = -4,503$, $p = 0,000$) signifikant, sowie für ängstlich / depressives Verhalten ($t(63) = -2,380$, $p = 0,020$) und für soziale Probleme ($t(63) = -2,396$, $p = 0,020$) mit einer Tendenz zur Signifikanz höher als bei der unaufmerksamen Erscheinungsform (siehe Tabelle 3).

Die Analyse der *Desicion Scores* ergab vergleichbare und damit nicht signifikant unterschiedliche *Desicion Scores* der ADHS-PatientInnen unter Einbezug der Erscheinungsformen bei der Klassifikation anhand von MRT (Wilks $\lambda = 0,931$, $F(13, 49) = 0,279$, $p = 0,992$), CBCL (Wilks $\lambda = 0,975$, $F(13, 49) = 0,095$, $p = 1,000$) oder beiden Datenmodalitäten (Wilks $\lambda = 0,894$, $F(13, 49) = 0,447$, $p = 0,943$).

Jedoch lag eine signifikant ($\chi^2 = 6,304$, $p = 0,017$) höhere Anzahl von falsch negativen Zuordnungen basierend auf CBCL-Werten bei der unaufmerksamen Erscheinungsform im Vergleich zur kombinierten vor (siehe Tabelle 11).

		ADHS-Erscheinungsform		Gesamtsumme
		Unaufmerks	Komb	
CBCL	richtig positiv	21	37	58
	falsch negativ	6	1	7
Gesamtsumme		27	38	65

Tabelle 11: Ergebnisse der Klassifikation anhand von CBCL-Werten in Abhängigkeit von der Erscheinungsform

Es gab keine signifikanten Unterschiede bei der Klassifikation anhand von MRT ($\chi^2 = 0,183$, $p = 1,00$) und beiden Datenmodalitäten ($\chi^2 = 0,195$, $p = 0,686$).

Auch unter der zusätzlichen Berücksichtigung der Komorbiditäten-Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Erscheinungsformen bei der Klassifikation anhand von sMRT, CBCL und beiden Datenmodalitäten.

3.2.3 Komorbiditäten

Hirnmorphologisch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Komorbiditäten-Gruppen festgestellt werden. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters ($F(3,45) = 0,676$, $p = 0,571$), des Geschlechts ($\chi^2 = 3,975$, $p = 0,264$) und des IQ ($F(3,45) = 0,656$, $p = 0,583$).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Komorbiditätengruppen hinsichtlich der Erscheinungsform ($\chi^2 = 12,691$, $p = 0,048$).

Im Vergleich der Komorbiditätengruppen lagen vergleichbare *Decision Scores* vor. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Klassifikation

anhand von sMRT ($\chi^2 = 4,539$, $p = 0,209$), CBCL ($\chi^2 = 2,802$, $p = 0,423$) oder beiden Datenmodalitäten ($\chi^2 = 6,559$, $p = 0,087$).

Die Komorbiditätengruppen hatten jedoch einen signifikanten Einfluss auf die CBCL-Werte Gesamtwert ($F(3,62) = 6,485$, $p = 0,001$), externale Probleme ($F(3,62) = 8,121$, $p = 0,000$), regelverletzendes Verhalten ($F(3,62) = 6,913$, $p = 0,000$) und aggressives Verhalten ($F(3,62) = 6,947$, $p = 0,000$).

Dabei hatten PatientInnen mit einer Störung des Sozialverhaltens (ICD-10: F90.1 oder F91) als Komorbidität signifikant höhere CBCL-Werte in den Bereichen Gesamtauffälligkeit, externale Probleme, aggressives Verhalten und regelverletzendes Verhalten im Vergleich zu PatientInnen mit zusätzlicher Lernstörung oder ohne weitere Komorbidität (siehe Tabellen 12a und 12b).

Es gab bis auf eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,023$) bei regelverletzendem Verhalten keine signifikanten Unterschiede zu PatientInnen mit einer emotionalen Störung (F32, F40 / F41, F93).

Ergebnisse

	Komorb. 1	Komorb. 2	Mittelwert- differenz	Standard- fehler	Sig.	95 % Konfidenz- intervall	
						Unter- grenze	Ober- grenze
CBCL Total	keine	F90/F91	-22,45	6,535	,006	-40,26	-4,64
		F81	11,05	9,061	1,000	-13,65	35,75
		F32, F40 / F41, F93	-17,81	7,599	,134	-38,52	2,91
	F90/ F91	keine	22,45	6,535	,006	4,64	40,26
		F81	33,50	9,724	,006	7,00	60,01
		F32, F40 / F41, F93	4,65	8,379	1,000	-18,19	27,48
	F81	keine	-11,05	9,061	1,000	-35,75	13,65
		F90/F91	-33,50	9,724	,006	-60,01	-7,00
		F32, F40 / F41, F93	-28,86	10,469	,046	-57,39	-,32
	F32, F40/ F41, F93	keine	17,81	7,599	,134	-2,91	38,52
		F90/F91	-4,65	8,379	1,000	-27,48	18,19
		F81	28,86	10,469	,046	,32	57,39
CBCL Ext	keine	F90/F91	-11,72	2,662	,000	-18,98	-4,47
		F81	3,45	3,692	1,000	-6,61	13,51
		F32, F40 / F41, F93	-5,09	3,096	,630	-13,53	3,34
	F90/F91	keine	11,72	2,662	,000	4,47	18,98
		F81	15,18	3,962	,002	4,38	25,97
		F32, F40 / F41, F93	6,63	3,414	,340	-2,67	15,93
	F81	keine	-3,45	3,692	1,000	-13,51	6,61
		F90/F91	-15,18	3,962	,002	-25,97	-4,38
		F32, F40 / F41, F93	-8,55	4,265	,297	-20,17	3,08
	F32, F40/ F41, F93	keine	5,09	3,096	,630	-3,34	13,53
		F90/F91	-6,63	3,414	,340	-15,93	2,67
		F81	8,55	4,265	,297	-3,08	20,17

Tabelle 12a: Unterschiede der CBCL-Werte zwischen den Komorbiditäten-Gruppen
Signifikante Unterschiede fett gedruckt

Ergebnisse

			Mittel- wert- differenz	Standard- fehler	Sig.	95 % Konfidenz- intervall	
						Unter- grenze	Ober- grenze
CBCL RBB	keine	F90/F91	-3,63	,976	,003	-6,29	-,97
		F81	1,91	1,353	,974	-1,77	5,60
		F32, F40 / F41, F93	,12	1,134	1,000	-2,97	3,21
	F90/F91	keine	3,63	,976	,003	,97	6,29
		F81	5,55	1,452	,002	1,59	9,50
		F32, F40 / F41, F93	3,75	1,251	,023	,35	7,16
	F81	keine	-1,91	1,353	,974	-5,60	1,77
		F90/F91	-5,55	1,452	,002	-9,50	-1,59
		F32, F40 / F41, F93	-1,79	1,563	1,000	-6,05	2,47
	F32, F40/ F41, F93	keine	-,12	1,134	1,000	-3,21	2,97
		F90/F91	-3,75	1,251	,023	-7,16	-,35
		F81	1,79	1,563	1,000	-2,47	6,05
CBCL AB	keine	F90/F91	-8,32	2,000	,001	-13,77	-2,87
		F81	1,31	2,773	1,000	-6,25	8,87
		F32, F40 / F41, F93	-4,62	2,326	,308	-10,96	1,72
	F90/F91	keine	8,32	2,000	,001	2,87	13,77
		F81	9,63	2,976	,012	1,52	17,74
		F32, F40 / F41, F93	3,70	2,564	,928	-3,29	10,68
	F81	keine	-1,31	2,773	1,000	-8,87	6,25
		F90/F91	-9,63	2,976	,012	-17,74	-1,52
		F32, F40 / F41, F93	-5,94	3,204	,413	-14,67	2,80
	F32, F40/ F41, F93	keine	4,62	2,326	,308	-1,72	10,96
		F90/F91	-3,70	2,564	,928	-10,68	3,29
		F81	5,94	3,204	,413	-2,80	14,67

Tabelle 12b: Unterschiede der CBCL-Werte zwischen den Komorbiditäten-Gruppen

Signifikante Unterschiede fett gedruckt

Die multivariate Varianzanalyse der ADHS-PatientInnen unter Berücksichtigung der Komorbiditäten ergab keine signifikanten Unterschiede bei der Klassifikation anhand von sMRT-Bildern (Wilks $\lambda = 0,751$, $F(13, 50) = 1,274$, $p = 0,260$), CBCL (Wilks $\lambda =$

0,954, $F(13, 50) = 0,184$, $p = 0,999$) und beiden Datenmodalitäten (Wilks $\lambda = 0,836$, $F(13, 50) = 0,755$, $p = 0,701$).

3.2.4 TDCA

Bei den prädiktiven Analysen der TDCA gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Klassifikation auf sMRT (Wilks $\lambda = 0,867$, $F(10, 34) = 0,521$, $p = 0,863$) oder auf beiden Datenmodalitäten (Wilks $\lambda = 0,673$, $F(10, 34) = 1,656$, $p = 0,133$) basierend.

Lediglich bei der Klassifikation anhand von CBCL-Werten gab es signifikante Unterschiede (Wilks $\lambda = 0,280$, $F(10, 34) = 8,757$, $p = 0,000$) in den Bereichen Gesamtwert, externalisierend, soziale Probleme, Aufmerksamkeitsprobleme, regelverletzendes Verhalten und aggressives Verhalten (siehe Tabelle 13).

	Abhängige Variable	Typ III Quadratsumme	df	Quadrat-ischer Mittelwert	F	Sig.
CBCL	CBCL_Total	1277,157	1	1277,157	17,196	,000
	CBCL_Int	1,625	1	1,625	,099	,754
	CBCL_Ext	409,625	1	409,625	27,975	,000
	CBCL_AD	1,835	1	1,835	,593	,446
	CBCL_THP	,635	1	,635	,959	,333
	CBCL_SC	,229	1	,229	,058	,811
	CBCL_SP	6,914	1	6,914	9,209	,004
	CBCL_WD	,102	1	,102	,064	,802
	CBCL_AP	83,968	1	83,968	55,426	,000
	CBCL_RBB	29,359	1	29,359	21,414	,000
	CBCL_AB	219,657	1	219,657	22,113	,000
	CBCL_OP	10,935	1	10,935	4,479	,040

Tabelle 13: Test der Zwischensubjekteffekte TDCA: CBCL

Signifikante Unterschiede fett gedruckt

3.3 Modell 2

3.3.1 Modellgenerierung

Den Ergebnissen der post-hoc Analysen entsprechend wurde das Modell durch Implementierung der Erscheinungsformen und der Komorbiditäten modifiziert.

3.3.2 Machine Learning

Durch die Berücksichtigung von ADHS-Erscheinungsformen und Komorbiditäten als Kovariaten im zweiten Modell konnte die Klassifikationsleistung anhand von sMRT-Daten auf eine *balanced Accuracy* von 68,4 % gesteigert werden. Auch die *balanced Accuracy* der Klassifikation basierend auf CBCL-Werten erhöhte sich auf 96,3 %. Die *bagged balanced Accuracy* mit beiden Datenmodalitäten erreichte einen Wert von 92,6 % bei einer Sensitivität von 98,5 % und einer Spezifität von 86,7 % (siehe Tabelle 14 und Abb. 10 bis 12).

	Modell 2 (inkl. Erscheinungsform und Komorbidität)		
	sMRT	CBCL	bagged
Balanced Accuracy (%)	68,4	96,3	92,6
Sensitivität (%)	87,9	97,0	98,5
Spezifität (%)	48,9	95,6	86,7
positiver prädiktiver Wert (%)	71,6	97,0	91,5
negativer prädiktiver Wert (%)	73,3	95,6	97,5

Tabelle 14: Ergebnisse der auf maschinellem Lernen basierenden Klassifikationsanalyse in Modell 2

Ergebnisse

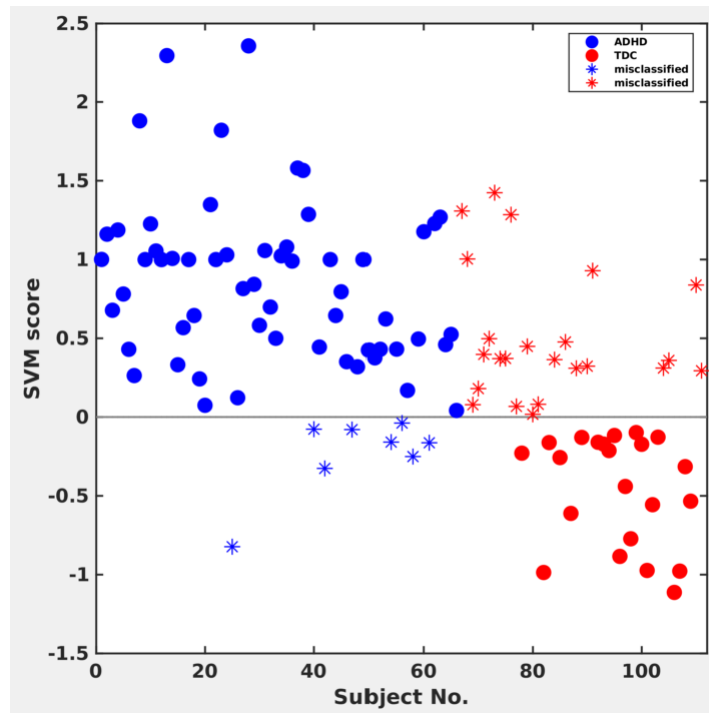


Abb. 10: Diagramm zur Klassifikationsleistung von Modell 2 - sMRT erstellt in Matlab

Punkte: korrekte Klassifizierungen, Sternchen: Fehlklassifizierungen
blau: ADHS, rot: TDCA

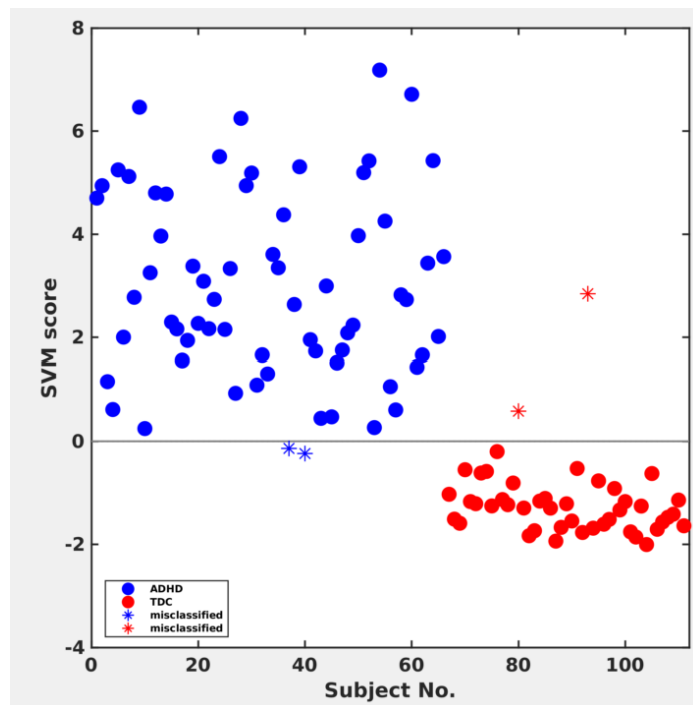


Abb. 11: Diagramm zur Klassifikationsleistung von Modell 2 - CBCL erstellt in Matlab

Punkte: korrekte Klassifizierungen, Sternchen: Fehlklassifizierungen
blau: ADHS, rot: TDCA

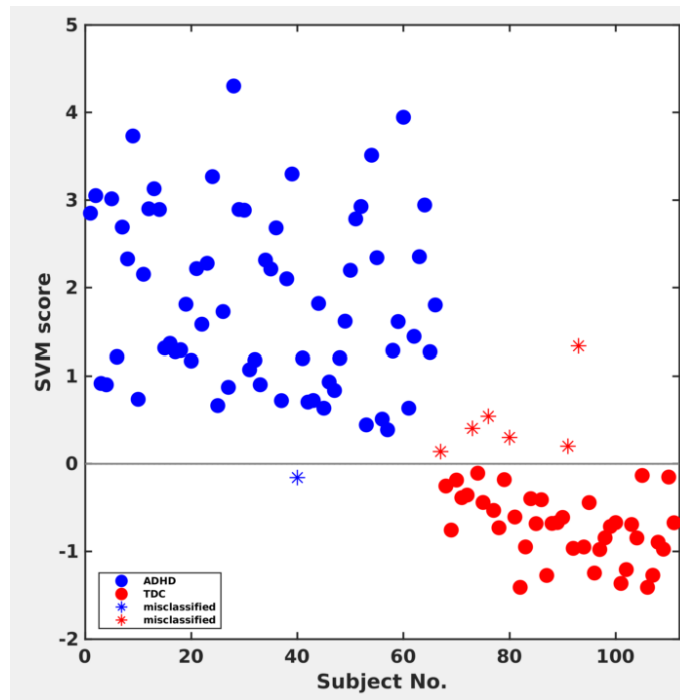


Abb. 12: Diagramm zur Klassifikationsleistung von Modell 2 - Bagged erstellt in Matlab

Punkte: korrekte Klassifizierungen, Sternchen: Fehlklassifizierungen
blau: ADHS, rot: TDC

3.3.3 Externe Validierung

Bei der externen Validierung durch die Anwendung des Klassifikators nach Modell 2 auf die CMI-Stichprobe konnte eine *balanced Accuracy* von 80,7 % bei einer Sensitivität von 97,3 % und einer Spezifität von 64,0 % erzielt werden. Sieben der 264 ADHS-PatientInnen wurden falsch als gesund eingestuft, jedoch 54 der 150 KontrollprobandInnen wurden falsch als ADHS-PatientInnen klassifiziert (siehe Abb. 13).

Ergebnisse

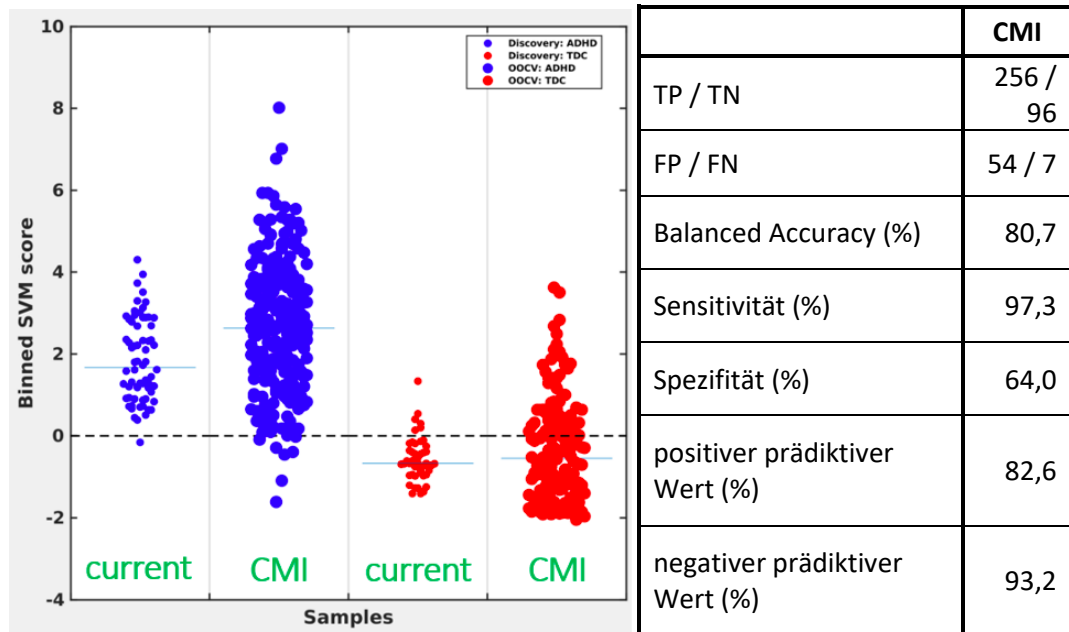


Abb. 13: Klassifikationsleistung der externen Validierung

Diagramm zur externen Validierung (links)

blau: ADHS, rot: TDC, current: Datenstichprobe dieses Projekts, CMI: Validierungsstichprobe

Tabelle zur Klassifikationsleistung der externen Validierung (rechts)

4. Diskussion

4.1 Einfluss von Erscheinungsformen

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei der kombinierten Erscheinungsform signifikant häufiger Komorbiditäten vorliegen als bei der unaufmerksamen Erscheinungsform. Zudem unterscheiden sich die CBCL-Werte zwischen den Erscheinungsformen signifikant. Die kombinierte Erscheinungsform weist höhere CBCL-Werte auf als die unaufmerksame Erscheinungsform.

Tung et al. (2016) stellten im Hinblick auf die Erscheinungsformen keine geschlechtsabhängigen Unterschiede fest. Der Meta-Analyse zufolge könnte aber die unaufmerksame Erscheinungsform insbesondere mit Trennungsängsten und die hyperaktive Erscheinungsform mit externalisierenden Problemen, generalisierter Angststörung, Suizidversuchen und selbstverletzendem Verhalten korrelieren. (28)

Insgesamt zeigt sich damit ein möglicher Einfluss der Erscheinungsformen auf die Prävalenz von Komorbiditäten, aber auch auf klinische Diagnoseverfahren.

4.2 Einfluss von Komorbiditäten

Entgegen der früheren Annahme, dass Mädchen mit ADHS eher internalisierende Komorbiditäten und Jungen mit ADHS eher externalisierende Komorbiditäten aufweisen, zeigen aktuelle Studien vergleichbare Komorbiditäten bei Jungen und Mädchen.

Tung et al. (2016) stellten auch bei Mädchen mit ADHS eine höhere Prävalenz von externalisierenden als von internalisierenden Komorbiditäten fest. Im Vergleich zu Jungen mit ADHS zeigten Mädchen mit ADHS zwar eine höhere Prävalenz an komorbiden Angststörungen, im Vergleich zu gesunden Mädchen war das Risiko für eine komorbide Störung des Sozialverhaltens und eine oppositionelle Störung des Sozialverhaltens jedoch deutlich höher als für depressive Störungen oder

Angststörungen. Tung et al. (2016) erklärten insbesondere das im Vergleich zu Jungen erhöhte Risiko der Entwicklung einer Angststörung bei Mädchen mit ADHS durch individuelle und umweltbedingte Faktoren (u. a. kognitive Faktoren, Temperament, Überbehütung durch die Eltern), die unabhängig von der ADHS-Erkrankung zu sehen sind. (28)

Mohammadi et al. (2021) wiesen zudem darauf hin, dass sich die Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Alter unterscheiden können. Depressive Störungen, soziale Phobien, generalisierte Angststörungen, Zwangsstörungen sowie Alkohol- und Nikotinkonsum wurden signifikant häufiger bei den älteren jugendlichen ADHS-PatientInnen und Trennungsängste signifikant häufiger bei den jüngeren ADHS-PatientInnen festgestellt. (45)

Auch wenn die prädiktiven Analysen der Komorbiditäten-Gruppen in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zeigen, liegen bei der kombinierten Erscheinungsform signifikant mehr Komorbiditäten vor als bei der unaufmerksamen Erscheinungsform.

Komorbiditäten können auch Einfluss auf die hirnmorphologischen Bilder und die klinischen Daten (z. B. CBCL-Werte) haben. Diese Studie konnte insbesondere für eine komorbide Störung des Sozialverhaltens eine signifikante Erhöhung der CBCL-Werte in den Bereichen Gesamtauffälligkeit, externale Probleme, aggressives Verhalten und regelverletzendes Verhalten feststellen.

Die Symptomatik der Komorbiditäten kann die ADHS-Symptomatik verdecken und somit die klinische Diagnostik erschweren. Für eine möglichst sichere Diagnostik sollten Komorbiditäten und deren altersabhängige Entwicklung in allen Diagnostik-Verfahren und somit auch in *Machine Learning* basierten Modellen mitberücksichtigt werden.

4.3 Hirnmorphologische Unterschiede

Auf hirnmorphologischer Ebene konnten signifikante Volumenminderungen im präfrontalen Kortex und im Cerebellum bei ADHS-

PatientInnen festgestellt werden. Zudem lag bei der gemischten Erscheinungsform eine signifikante Volumenminderung im Cerebellum im Vergleich zur unaufmerksamen Erscheinungsform vor. Der Einbezug der Erscheinungsform bei der Diagnostik anhand von hirmmorphologischen Daten ist daher sinnvoll.

Ähnliche hirmmorphologische Ergebnisse wurden durch Norman et al. (2016) und Castellanos et al. (2002) beschrieben (32, 33). Ivanov et al. (2014) stellten nicht nur eine zerebelläre Volumenminderung, sondern auch korrespondierend eine Verminderung der lateralen Oberfläche der linken vorderen und der rechten hinteren Kleinhirnhemisphäre fest. Eine ausgeprägte Symptomatik war mit einer regionalen Volumenminderung des Vermis assoziiert. (46).

Insgesamt scheint ADHS zu strukturellen Veränderungen im Gehirn zu führen. Diese sind jedoch so heterogen wie das Erkrankungsbild selbst und deshalb nicht über alle Populationen hinweg aussagekräftig. Die Heterogenität spiegelt sich ebenfalls in den Ergebnissen dieser Studie wider, in der die Klassifikation anhand von sMRT-Bildern nur eine *balanced Accuracy* von 53 % in Modell 1 und von 68 % in Modell 2 erzielt. Insbesondere die Spezifität lag mit 15,6 % (Modell 1) und 48,8 % (Modell 2) in einem niedrigen Bereich.

Einige Studien verwiesen zudem auf strukturelle Veränderungen des Gehirns unter Medikation mit Stimulanzien wie Methylphenidat. So wurden unter anderem Veränderungen im Bereich des anterioren cingulären Cortex (47), des Pulvinars (48) und des hinteren unteren Kleinhirns (49) beschrieben. Während unmedizierte Kinder mit ADHS eine Volumenminderung in diesen Bereichen aufwiesen, konnte diese bei gesunden Kindern oder ADHS-PatientInnen unter Einnahme von Stimulanzien nicht festgestellt werden.

Der Nucleus caudatus war laut Castellanos et al. (2002) nicht von diesem Effekt betroffen, da es in diesem Bereich sowohl bei den PatientInnen als auch den Kontrollen zu einer Volumenabnahme in der Adoleszenz kam (32).

In einer Metaanalyse von Studien basierend auf voxelbasierter Morphometrie korrelierte das Volumen der grauen Substanz im rechten Nucleus caudatus jedoch positiv mit einer Medikation (50). Shaw et al. (2009) fanden in einer longitudinalen Studie eine Verdünnung des Kortex bei unmedizierten ADHS-PatientInnen im Vergleich zu gesunden ProbandInnen. Bei PatientInnen, die mit Stimulanzien behandelt wurden, konnte die kortikale Verdünnung nicht festgestellt werden. Diese Studie legt nahe, dass eine Behandlung mit Stimulanzien die Reduzierung der kortikalen Substanz in frontalen und parieto-okzipitalen Regionen während des Heranwachsens vermindert. (51)

Castellanos et al. stellten auch eine Normalisierung des Volumens der weißen Substanz bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS unter einer Behandlung mit Methylphenidat fest (52). Dieser Effekt konnte in einer Studie von De Zeeuw et al. (2012), in der seit langer Zeit medizierte PatientInnen mit PatientInnen, die erst kurz mit Stimulanzien behandelt worden waren, verglichen wurden, nicht bestätigt werden (53).

Insgesamt lässt sich jedoch festhalten, dass MRT-Studien eine Normalisierung von einigen Gehirnstrukturen, sowohl die graue als auch die weiße Substanz betreffend, durch die Behandlung mit Stimulanzien festgestellt haben.

Diese Ergebnisse sollten in zukünftigen Studien für *Machine Learning* basierte Diagnoseverfahren für ADHS, die mit hirnmorphologischen Daten arbeiten, berücksichtigt werden.

4.4 CBCL und klinische Daten

Die Klassifikationen anhand der CBCL-Werte zeigen im Vergleich zu denen mit sMRTs eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität. Insbesondere die hohe Spezifität (93,3 % in Modell 1 und 95,6 % in Modell 2) stellt einen großen Nutzen für zukünftige Klassifikatoren dar. Der CBCL als klinisches Testverfahren erweist sich damit im Vergleich zum sMRT als leistungstärkere Grundlage für den Klassifikator.

Ähnliche Ergebnisse erzielte eine Studie von Öztekin et al. (2021), bei der die Einschätzung der Exekutivfunktionen in Form des *Behavior Rating Inventory of Executive Function* von LehrerInnen durchgeführt, signifikant bessere Ergebnisse als neurokognitive Tests oder hirnmorphologische Daten ergaben. (54)

Bledsoe et al. (2016) erreichten bei der Klassifikation von ADHS (nur gemischte Erscheinungsform) unter Nutzung von ausschließlich neuropsychologischen Daten (d2-Test, halbstrukturiertes klinisches Interview, Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests, Elternfragebogen) eine Genauigkeit von 100 %. (43)

Kautzki et al. (2020) erzielten mit der Analyse von Geninformationen in Form von *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) eine Genauigkeit von 80 % bei der Klassifikation von ADHS. Sie identifizierten die Serotonintransporter- sowie 5-Hydroxytryptamin 1B- Rezeptor- und 5-Hydroxytryptamin 2A-Rezeptor-Gene als Gene mit krankheitsspezifischem Effekt. (55)

Psychologische und neuropsychologische Testungen erweisen sich sowohl in dieser Studie als auch in anderen Studien gegenüber neurokognitiven Tests und hirnmorphologischen Daten als überlegen im Hinblick auf die Klassifikationsleistung. Daher sollten weitere psychologische Tests und Fragebögen zur Steigerung der Klassifikationsleistung untersucht werden, um eine möglichst sichere Diagnostik zu ermöglichen.

4.5 Machine Learning

Peng et al. (2013) konnten bei der Klassifikation von ADHS anhand von sMRTs durch die Nutzung einer *Extreme Learning Machine* (ELM) eine *Accuracy* von 90,18 % erreichen. Im Vergleich dazu ergab die Nutzung einer SVM eine *Accuracy* von 84,3 %. (56)

ELM arbeitet schneller als herkömmliche Algorithmen, da es ohne die Vielzahl an Wiederholungen lernt. Im Vergleich zu SVM erreicht ELM eine bessere Klassifizierungsleistung bei weniger Optimierungseinschränkungen und ist hinsichtlich der Trainingsgeschwindigkeit und Generalisierungsfähigkeit überlegen. (57)

Für einen sinnvollen und effizienten Einsatz im klinischen Alltag ist dementsprechend die Nutzung von hochleistungsfähigen Algorithmen nötig. Weitere Studien zum Einfluss der verschiedenen Algorithmen des maschinellen Lernens sowie die Weiterentwicklung dieser sind notwendig.

4.6 Limitierungen

Die Aussagekraft der Studie ist durch die geringe Anzahl der PatientInnen begrenzt. Weitere Untersuchungen an einer größeren Stichprobe sollten erfolgen, um mehr Effekte zwischen den Gruppen darstellen zu können.

Die Studie kann keine Aussage über den Einfluss der hyperaktiven Erscheinungsform treffen. Studien mit einer größeren Fallzahl der hyperaktiven Erscheinungsform sind dahingehend notwendig.

Ebenso konnte diese Studie aufgrund der begrenzten Fallzahl nur den Einfluss weniger Komorbiditäten überprüfen. Eine Untersuchung weiterer Komorbiditäten ist sinnvoll. Auch die Aufgliederung der affektiven Störungen, der Angststörungen und der emotionalen Störungen des Kindesalters in einzelne Komorbiditäten-Gruppen sollte zur besseren Differenzierung erfolgen.

Um akute Effekte durch Stimulanzien auf die psychologische Testung oder die MRT-Untersuchung auszuschließen, wurde die Einnahme der Stimulanzien 48 Stunden vor Untersuchung pausiert. Langzeiteffekte durch die Einnahme von Stimulanzien insbesondere auf die Hirnstruktur können nicht ausgeschlossen werden.

Die Klassifikationsleistung bei der CMI-Stichprobe war mit einer *balanced Accuracy* von 80,7 % geringer als die *balanced Accuracy* im zweiten Modell (92,6 %). Die moderate Spezifität kann darauf zurückzuführen sein,

dass die KontrollprobandInnen der CMI-Stichprobe nicht explizit als gesunde KontrollprobandInnen rekrutiert wurden. Es handelte sich vielmehr um Kinder und Jugendliche, die von ihren Eltern aufgrund von Auffälligkeiten in der Ambulanz vorgestellt wurden. Die diagnostischen Verfahren ergaben keine spezifische Diagnose, weshalb sie als „keine Diagnose angegeben“ gekennzeichnet wurden.

4.7 Zusammenfassung

Ausgehend von einer stetig zunehmenden Nutzung computergestützter Diagnoseverfahren in der Medizin und der differentialdiagnostisch schwer abgrenzbaren und komorbiditätenreichen Erkrankung ADHS wurde in dieser Studie der Einfluss von ADHS-Erscheinungsformen und Komorbiditäten auf die *Accuracy* eines *Machine Learning* Modells zur Diagnostik von ADHS bei Kindern und Jugendlichen untersucht.

Mit Hilfe eines SVM-basierten Klassifikators wurden ADHS-PatientInnen und gesunde Kontrollen anhand von sMRT-Bildern und CBCL-Werten als gesund oder erkrankt zugeordnet. Es wurde untersucht, ob sich sMRT-Bilder und CBCL-Werte als Datenmodalitäten für einen *Machine Learning* basierten Klassifikator eignen und wie diese durch die ADHS-Erscheinungsformen und vorliegende Komorbiditäten beeinflusst werden. Gegenstand der Untersuchung war darüber hinaus, den Zugewinn durch die zusätzliche Nutzung nicht-bildmorphologischer Daten auf die Klassifikationsleistung zu überprüfen.

Diese Studie konnte den Einfluss von Erscheinungsformen und Komorbiditäten insbesondere auf die CBCL-Werte und damit auch auf die Klassifikationsleistung belegen.

Zusammenfassend sind der Einbezug weiterer klinischer Datenmodalitäten aber auch die Auswahl hochleistungsfähiger *Machine Learning Tools* zur Verbesserung der Klassifikationsleistung sinnvoll. Die Analyse und Aufnahme weiterer klinischer Daten als Parameter für

Klassifikatoren sollte in weiteren Studien untersucht werden, um eine zuverlässige computergestützte Diagnose von ADHS zu ermöglichen.

Die *balanced Accuracy* von 80,6 % reicht noch nicht für den alleinigen klinischen Einsatz. Diese Studie und weitere Studien belegen jedoch bereits das Potenzial computergestützter Diagnoseverfahren zur Objektivierung und einheitlicheren Gestaltung des Diagnoseprozesses. Die Untersuchungen weiterer klinischer Parameter für eine Verbesserung der Klassifikationsleistung sind notwendig und sinnvoll, um die Diagnosestellung zu erleichtern. Die ADHS-Erscheinungsformen und Komorbiditäten konnten hier schon als relevante Faktoren festgestellt werden.

Machine Learning kann bei der Analyse großer Datensätze unterstützen und Muster bzw. Zusammenhänge erkennen. Eine Vielzahl unterschiedlicher Daten aus Neurofeedback-Tests, MRT-Bildern, psychologischen Tests oder klinischen Werten kann mit einbezogen und damit die Effizienz der Diagnostik effizienter und präziser gestaltet werden. Bei der Diagnose von ADHS müssen jedoch zahlreiche weitere Faktoren, wie z.B. die Familienanamnese, das klinische Erscheinungsbild, Komorbiditäten, genetische Informationen und Verhaltensmuster, die eine umfassende klinische Bewertung durch Fachpersonal voraussetzen, berücksichtigt werden.

Machine Learning kann die Diagnostik und die Erstellung personalisierter Behandlungspläne von ADHS bereits jetzt im klinischen Alltag unterstützen und die klinische ärztlich-therapeutische Erfahrung ergänzen, aber diese nicht ersetzen.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. **Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL et al.** The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007, 164(6):942-8. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.942. PMID: 17541055.
2. **Göbel K, Baumgarten F, Kuntz B, Hölling H, Schlack R (2018).** ADHS bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 3(3): 46–53. DOI 10.17886/RKI-GBE-2018-078.
3. **Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ AWMF-Registernummer 028-045.**
4. **Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M.** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mar 3;114(9):149-159. doi: 10.3238/arztebl.2017.0149. PMID: 28351467; PMCID: PMC5378980.
5. **Schlack, R, Mauz, E, Hebebrand, J et al.** Hat die Häufigkeit elternberichteter Diagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland zwischen 2003–2006 und 2009–2012 zugenommen? *Bundesgesundheitsbl*. **57**, 820–829 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00103-014-1983-7>.
6. **Huss M, Hölling H, Kurth BM, Schlack R.** How often are German children and adolescents diagnosed with ADHD? Prevalence based on the judgment of health care professionals: results of the German health and examination survey (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Dec;17 Suppl 1:52-8. doi: 10.1007/s00787-008-1006-z. PMID: 19132304.
7. **Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, Demyttenaere K, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Lépine JP, Mora ME, Ormel J, Posada-Villa J, Sampson N.** Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry*. 2009 Jan 1;65(1):46-54. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.005. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19006789; PMCID: PMC2629074.
8. **Larsson H, Dilshad R, Lichtenstein P, Barker ED.** Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Sep;52(9):954-63. doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02379.x. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21434915.
9. **Ruiz-Goikoetxea M, Cortese S, Aznarez-Sanado M, Magallón S, Alvarez Zallo N, Luis EO, de Castro-Manglano P, Soutullo C, Arrondo G.** Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jan; 84:63-71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.007. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29162520.
10. **Frazier TW, Youngstrom EA, Glutting JJ, Watkins MW.** ADHD and achievement: meta-analysis of the child, adolescent, and adult literatures and a concomitant study with college students. *J Learn Disabil*. 2007 Jan-Feb;40(1):49-65. doi: 10.1177/00222194070400010401. PMID: 17274547.

11. **Klassen AF, Miller A, Fine S.** Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):e541-7. doi: 10.1542/peds.2004-0844. PMID: 15520087.
12. **Libutzki B, Ludwig S, May M, Jacobsen RH, Reif A, Hartman CA.** Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a claims data analysis. *Eur Psychiatry*. 2019 May; 58:38-44. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.019. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30802682.
13. **Döpfner M, Frölich J, Lehmkuhl G.** *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)*. Göttingen: Hogrefe Verlag, 2013. (ISBN 9783840919398).
14. **Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P.** Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1313-23. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024. Epub 2005 Jan 21. PMID: 15950004.
15. **Faraone SV, Larsson H.** Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019 Apr; 24(4):562-575. doi: 10.1038/s41380-018-0070-0. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29892054; PMCID: PMC6477889.
16. **Lo-Castro A, D'Agati E, Curatolo P.** ADHD and genetic syndromes. *Brain Dev*. 2011 Jun; 33(6):456-61. doi: 10.1016/j.braindev.2010.05.011. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20573461.
17. **de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF.** The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): a postal survey of UK families. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Feb; 16(1):16-24. doi: 10.1007/s00787-006-0570-3. Epub 2007 Jan 31. PMID: 17268883.
18. **Bruining H, Swaab H, Kas M, van Engeland H.** Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics*. 2009 May; 123(5):e865-70. doi: 10.1542/peds.2008-1954. Epub 2009 Apr 13. PMID: 19364768.
19. **Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, Fricke JS, Mervis CB.** Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Sep 5;141B(6):615-22. doi: 10.1002/ajmg.b.30344. PMID: 16823805; PMCID: PMC2561212.
20. **Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, Gillberg C.** Attention deficits in children with 22q.11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Dec; 47(12):803-7. doi: 10.1017/S0012162205001702. PMID: 16288669.
21. **Linnet KM, Wisborg K, Obel C, Secher NJ, Thomsen PH, Agerbo E, Henriksen TB.** Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics*. 2005 Aug; 116(2):462-7. doi: 10.1542/peds.2004-2054. PMID: 16061604.
22. **Gustavson K, Ystrom E, Stoltenberg C, Susser E, Surén P, Magnus P, Knudsen GP, Smith GD, Langley K, Rutter M, Aase H, Reichborn-Kjennerud T.** Smoking in Pregnancy and Child ADHD. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):e20162509. doi: 10.1542/peds.2016-2509. PMID: 28138005; PMCID: PMC5260151.
23. **Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, Procianoy RS, Rohde LA, Moreira-Maia CR.** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018 Jan;141(1):e20171645. doi: 10.1542/peds.2017-1645. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29255083.

24. **Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP, Termine C, Bonati M; Lombardy ADHD Group.** Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Dec;26(12):1443-1457. doi: 10.1007/s00787-017-1005-z. Epub 2017 May 19. PMID: 28527021.
25. **Zablotsky B, Bramlett MD, Visser SN, Danielson ML, Blumberg SJ.** Latent Class Analysis of ADHD Neurodevelopmental and Mental Health Comorbidities. *J Dev Behav Pediatr*. 2018 Jan; 39(1):10-19. doi: 10.1097/DBP.0000000000000508. PMID: 28902066; PMCID: PMC5747544.
26. **DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD.** Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment. *J Learn Disabil*. 2013 Jan-Feb;46(1):43-51. doi: 10.1177/0022219412464351. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23144063.
27. **Pliszka SR.** Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: implications for management. *Paediatr Drugs*. 2003;5(11):741-50. doi: 10.2165/00148581-200305110-00003. PMID: 14580223.
28. **Tung I, Li JJ, Meza JI, Jezior KL, Kianmahd JS, Hentschel PG, O'Neil PM, Lee SS.** Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Oct;138(4):e20160430. doi: 10.1542/peds.2016-0430. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27694280; PMCID: PMC9923580.
29. **Batty MJ, Liddle EB, Pitiot A, Toro R, Groom MJ, Scerif G, Liotti M, Liddle PF, Paus T, Hollis C.** Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Mar;49(3):229-38. doi: 10.1016/j.jaac.2009.11.008. PMID: 20410712; PMCID: PMC2829134.
30. **Vilgis V, Sun L, Chen J, Silk TJ, Vance A.** Global and local grey matter reductions in boys with ADHD combined type and ADHD inattentive type. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 Aug 30;254:119-26. doi: 10.1016/j.psychres.2016.06.008. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27399309.
31. **Chang CW, Ho CC, Chen JH.** ADHD classification by a texture analysis of anatomical brain MRI data. *Front Syst Neurosci*. 2012 Sep 18;6:66. doi: 10.3389/fnsys.2012.00066. PMID: 23024630; PMCID: PMC3444803.
32. **Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL.** Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1740-8. doi: 10.1001/jama.288.14.1740. PMID: 12365958.
33. **Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J, Rubia K.** Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Aug 1;73(8):815-825. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0700. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2017 Oct 1;74(10):1079. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2018 Mar 1;75(3):303. PMID: 27276220.
34. **Iannaccone R, Hauser TU, Ball J, Brandeis D, Walitza S, Brem S.** Classifying adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) based on functional and structural imaging. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Oct;24(10):1279-89. doi: 10.1007/s00787-015-0678-4. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25613588.

35. **Seidman LJ, Valera EM, Makris N.** Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1263-72. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.019. Epub 2005 Jan 22. PMID: 15949998.
36. **Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS.** Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003 Nov 22;362(9397):1699-707. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14842-8. PMID: 14643117.
37. **Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM.** Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*. 1990 Nov 15;323(20):1361-6. doi: 10.1056/NEJM199011153232001. PMID: 2233902.
38. **Spalletta G, Pasini A, Pau F, Guido G, Menghini L, Caltagirone C.** Prefrontal blood flow dysregulation in drug naive ADHD children without structural abnormalities. *J Neural Transm (Vienna)*. 2001;108(10):1203-16. doi: 10.1007/s007020170010. PMID: 11725823.
39. **Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, Tian LX, Jiang TZ, Wang YF.** Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*. 2007 Mar;29(2):83-91. doi: 10.1016/j.braindev.2006.07.002. Epub 2006 Aug 17. Erratum in: *Brain Dev*. 2012 Apr;34(4):336. PMID: 16919409.
40. **Samea F, Soluki S, Nejati V, Zarei M, Cortese S, Eickhoff SB, Tahmasian M, Eickhoff CR.** Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: A neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 May;100:1-8. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.011. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30790635; PMCID: PMC7966818.
41. **Bernanke J, Luna A, Chang L, Bruno E, Dworkin J, Posner J.** Structural brain measures among children with and without ADHD in the Adolescent Brain and Cognitive Development Study cohort: a cross-sectional US population-based study. *Lancet Psychiatry*. 2022 Mar;9(3):222-231. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00505-8. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35143759.
42. **Pulini AA, Kerr WT, Loo SK, Lenartowicz A.** Classification Accuracy of Neuroimaging Biomarkers in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Effects of Sample Size and Circular Analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019 Feb;4(2):108-120. doi: 10.1016/j.bpsc.2018.06.003. Epub 2018 Jun 27. PMID: 30064848; PMCID: PMC6310118.
43. **Bledsoe JC, Xiao C, Chaovalitwongse A, Mehta S, Grabowski TJ, Semrud-Clikeman M, Pliszka S, Breiger D.** Diagnostic Classification of ADHD Versus Control: Support Vector Machine Classification Using Brief Neuropsychological Assessment. *J Atten Disord*. 2020 Sep;24(11):1547-1556. doi: 10.1177/1087054716649666. Epub 2016 May 26. PMID: 27231214.
44. **Riaz A, Asad M, Alonso E, Slabaugh G.** Fusion of fMRI and non-imaging data for ADHD classification. *Comput Med Imaging Graph*. 2018 Apr;65:115-128. doi: 10.1016/j.compmedimag.2017.10.002. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29137838.
45. **Mohammadi MR, Zarafshan H, Khaleghi A, Ahmadi N, Hooshyari Z, Mostafavi SA, Ahmadi A, Alavi SS, Shakiba A, Salmanian M.** Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. *J Atten Disord*. 2021 Jun;25(8):1058-1067. doi: 10.1177/1087054719886372. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31833803.
46. **Ivanov I, Murrough JW, Bansal R, Hao X, Peterson BS.** Cerebellar morphology and the effects of stimulant medications in youths with attention deficit-hyperactivity disorder.

Neuropsychopharmacology. 2014 Feb;39(3):718-26. doi: 10.1038/npp.2013.257. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24077064; PMCID: PMC3895250.

47. **Semrud-Clikeman M, Plińska SR, Lancaster J, Liotti M.** Volumetric MRI differences in treatment-naïve vs chronically treated children with ADHD. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):1023-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000237385.84037.3c. Erratum in: *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):2091. PMID: 17000972.

48. **Ivanov I, Bansal R, Hao X, Zhu H, Kellendonk C, Miller L, Sanchez-Pena J, Miller AM, Chakravarty MM, Klahr K, Durkin K, Greenhill LL, Peterson BS.** Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2010 Apr;167(4):397-408. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030398. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20123910; PMCID: PMC4282161.

49. **Bledsoe J, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR.** A magnetic resonance imaging study of the cerebellar vermis in chronically treated and treatment-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type. *Biol Psychiatry*. 2009 Apr 1;65(7):620-4. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.030. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19150052; PMCID: PMC2675536.

50. **Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D.** Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*. 2011 Nov;168(11):1154-63. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11020281. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865529.

51. **Shaw P, Sharp WS, Morrison M, Eckstrand K, Greenstein DK, Clasen LS, Evans AC, Rapoport JL.** Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2009 Jan;166(1):58-63. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08050781. Epub 2008 Sep 15. PMID: 18794206; PMCID: PMC2700349.

52. **Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL.** Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1740-8. doi: 10.1001/jama.288.14.1740. PMID: 12365958.

53. **de Zeeuw P, Mandl RC, Hulshoff Pol HE, van Engeland H, Durston S.** Decreased frontostriatal microstructural organization in attention deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2012 Aug;33(8):1941-51. doi: 10.1002/hbm.21335. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21826757; PMCID: PMC6869977.

54. **Öztekin I, Finlayson MA, Graziano PA, Dick AS.** Is there any incremental benefit to conducting neuroimaging and neurocognitive assessments in the diagnosis of ADHD in young children? A machine learning investigation. *Dev Cogn Neurosci*. 2021 Jun;49:100966. doi: 10.1016/j.dcn.2021.100966. Epub 2021 May 21. PMID: 34044207; PMCID: PMC8167232.

55. **Kautzky A, Vanicek T, Philippe C, Kranz GS, Wadsak W, Mitterhauser M, Hartmann A, Hahn A, Hacker M, Rujescu D, Kasper S, Lanzenberger R.** Machine learning classification of ADHD and HC by multimodal serotonergic data. *Transl Psychiatry*. 2020 Apr 7;10(1):104. doi: 10.1038/s41398-020-0781-2. PMID: 32265436; PMCID: PMC7138849.

56. **Peng X, Lin P, Zhang T, Wang J.** Extreme learning machine-based classification of ADHD using brain structural MRI data. *PLoS One*. 2013 Nov 19;8(11):e79476. doi: 10.1371/journal.pone.0079476. PMID: 24260229; PMCID: PMC3834213.

57. **Wang, J., Lu, S., Wang, SH. et al.** A review on extreme learning machine. *Multimed Tools Appl* **81**, 41611–41660 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11042-021-11007-7>.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: **Symptom-Kriterien der hyperkinetischen Störung nach ICD-10 (Forschungskriterien) und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV**
Aus Döpfner M, Frölich J, G.Lehmkuhl: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyper-aktivitätsstörung (ADHS), Seiten 1-2, (ISBN 9783840919398) © 2013 Hogrefe Verlag, Göttingen.

Abb. 2: **Bio-psycho-soziales Modell zur Entstehung von ADHS (modifiziert nach Döpfner et al., 2010b)**
Aus Döpfner M, Frölich J, Lehmkuhl G: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Seite 17, (ISBN 9783840919398) © 2013 Hogrefe Verlag, Göttingen.

Abb. 3: Übersetzt: **Differenzkarten zur Entfernung vom Zentrum (A) und statistische Karten (B)**
Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2003 Nov 22;362(9397):1699-707.

7. Anhang

7.1 Studieninformation



LVR-Klinikverbund

LVR-Klinikum Düsseldorf · Postfach 12 05 10 · 40605 Düsseldorf

Datum und Zeichen bitte stets angeben

12.01.2023

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie**

Ärztliche Direktorin:
Univ.-Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl-Lechner

PD Dr. rer. nat. Susanne Neufang
Tel 0211 922-2795
Fax 0211 922-2709
Susanne.Neufang@lvr.de

Studieninformation für Eltern/Sorgeberechtigte von minderjährigen Studienteilnehmern

Serotonerge Modulation von Impulsivität – eine translationale MR-Bildge- bungsstudie mit Menschen und Mäusen

Liebe Eltern, liebe Sorgeberechtigte,

Impulsivität bzw. deren Störung wie z.B. die Aufmerksamkeitsdefizits- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) begegnen wir in unserem Alltag häufiger als wir denken. Bei Kindern zeigt sie sich häufig in Form von unkontrolliertem Verhalten wie z.B. dem Hineinplatzen in ein Gespräch, dem Stuhlkippen während der Schulstunde oder dem Unterbrechen der Rede seines Gegenübers. Dem Impuls nachzugeben, wird häufig als Erleichterung und „gutes Gefühl“ beschrieben. Es scheint also, dass bei impulsivem Verhalten auch Belohnungsempfinden eine Rolle spielt. Im Gehirn wird das Belohnungsempfinden mit dem Botenstoff Serotonin und Hirnregionen, die durch Serotonin angeregt werden, in Verbindung gebracht. Um besser zu verstehen, wie Serotonin und impulsives Verhalten zusammenhängen, führen wir diese Studie durch. Diese Studie wird nicht nur mit Kindern, sondern ebenfalls mit Mäusen durchgeführt, daher der Titel der Studie.

Ziel der Untersuchung

In dieser Studie möchten wir impulsives Verhalten bei Kindern mit und ohne ADHS beleuchten, unter der Fragestellung, welche Rolle ein bestimmtes Gen, nämlich das an der Produktion von Serotonin beteiligte *TPH2*-Gen (*TPH2*, Tryptophanhydroxylase 2) dabei spielt.

Im Einzelnen: Kinder mit ADHS sind impulsiver als Kinder ohne ADHS. Unterscheiden sich denn Patienten auch untereinander, wenn sie unterschiedliche Genvarianten tragen?



*Wir freuen uns über Ihre Hinweise zur Verbesserung unserer Arbeit. Sie erreichen uns unter der
Telefonnummer 0221 809-2255 oder senden Sie uns eine E-Mail an Anregungen@lvr.de.*

Vorstand des Klinikums: Dr. Peter Enders (Vorsitzender)
Univ.-Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl-Lechner, Klemens Maas
Besucher- und Lieferanschrift: Bergische Landstraße 2, 40629 Düsseldorf
Fernruf Vermittlung: 0211 922-0 / Internet: www.klinikum-duesseldorf.lvr.de
Bahnhaltstelle: Auf der Hardt/LVR-Klinikum, Linien U73, U83 und 709

Bankverbindung:
Sparkasse KölnBonn
IBAN: DE76 3705 0198 1933 3125 46, BIC: COLSDE33XXX

USt-IdNr.: DE 122 656 988, Steuer-Nr.: 214/5811/1267

Warum ist die Frage nach Genen wichtig? Konzentrationen von Botenstoffen sowie deren Wirkung werden stark von bestimmten Genvarianten beeinflusst. D.h. wenn ein Kind oder ein Erwachsener Träger der Variante A des *TPH2*-Gens ist, kann bei ihm eine etwas höhere Konzentration von Serotonin im Gehirn vorhanden sein, als wenn er Träger der Variante B wäre. Diese Varianz zwischen den Menschen ist ganz normal und bleibt oft ohne offensichtliche Auswirkung. In kranken Gehirnen jedoch können diese Unterschiede Krankheitssymptome beeinflussen. Im Fall von ADHS wäre die Frage ob Patienten mit Variante A impulsiver sind, als Patienten mit Variante B, d.h. ob Serotonin impulsives Verhalten beeinflusst.

Zur Bestimmung der Impulsivität führt Ihr Kind eine Computeraufgabe im Magnetresonanztomographen (MR-Tomographen) durch. Auf diese Weise erhalten wir sowohl Informationen wie gut und schnell Ihr Kind die Aufgabe durchführt als auch darüber, welche Hirnareale Ihr Kind bei der Durchführung der Aufgabe benutzt. In einer zweiten Messung wird die Hirnaktivität in Ruhe gemessen, dafür liegt Ihr Kind wach im MR-Tomographen, lediglich mit der Instruktion, nicht einzuschlafen.

Da wir von jedem Teilnehmer den Genotyp von *TPH2* bestimmen möchten, müssen wir Ihrem Kind zudem Blut abnehmen.

Wie läuft die Magnetresonanztomographie -Untersuchung ab?

Während der Untersuchung liegt Ihr Kind ca. 45 Minuten in dem MR-Tomographen. Dort führt Ihr Kind die Aufgabe durch, die ihm vor der Untersuchung außerhalb des Tomographen an einem Computer erklärt wurde. Teil dieser Aufgabe ist, dass ihr Kind für schnelle Antworten belohnt wird, bei zu langsamer Reaktion jedoch etwas von dem bereits Gewonnenen abgezogen wird. Während der Messungen, die keine Eigenleistung Ihres Kindes benötigen, darf sich Ihr Kind einen Film aussuchen, den es dann anschauen kann.

Im Anschluss an die MR-Untersuchung wird ein Mitarbeiter mit Ihrem Kind eine Reihe von Fragebögen und Interviews durchführen. Hierbei werden mittels Fragebögen verschiedene psychiatrische Krankheitssymptome des Kindes- und Jugendalters, Ängstlichkeit, Aggression sowie individuelle Stärken und Schwächen Ihres Kindes abgefragt. Zudem wird ein kurzes Intelligenzscreening von 15minütiger Dauer durchgeführt. Diese Überblicksmessung entspricht nicht einem vollständigen Intelligenztest und kann daher nicht als Intelligenzdiagnostik angesehen werden. Für uns aber dient es als erster Hinweis auf die Intelligenz Ihres Kindes.

Die Blutentnahme wird von einem dafür ausgebildeten Mitarbeiter durchgeführt. Wie bei einer Blutentnahme bei Ihrem Hausarzt wird dabei die Armbeuge sorgfältig desinfiziert und durch Einstechen mit einer Nadel in die Armvene insgesamt 25,5 ml (entsprechen 2 Esslöffel) Blut abgenommen.

Insgesamt dauern die beiden Untersuchungen etwa 2 Stunden. Die Untersuchungen können anstrengend sein. In den Untersuchungen sind daher Pausen eingebaut, wenn Ihr Kind zusätzliche Pausen benötigen sollte, kann es sich an den jeweiligen Untersucher wenden. Dies wird Ihrem

Kind vor jeder Untersuchung mitgeteilt. Es ist Ihnen bzw. Ihrem Kind zudem möglich, die Untersuchung zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen abubrechen.

Welche Risiken sind mit der Magnetresonanztomographie-Untersuchung verbunden?

Die Untersuchungsmethode ist als klinische Routineuntersuchung etabliert. Vor Beginn der Untersuchung erklären wir Ihrem Kind genau den Ablauf und es hat ausreichend Gelegenheit, sich mit dem Gerät vertraut zu machen. Dann wird Ihr Kind auf einer speziellen Liege mit dem Kopf voran in den MR-Tomographen gefahren. Dabei handelt es sich um ein röhrenförmiges Gebilde, in dem es auf dem Rücken liegen wird. Über eine Sprechanlage und ein Mikrofon steht Ihr Kind mit uns in ständiger Verbindung. Während der Zeit in der Röhre, die im Normalfall ca. 45 Minuten dauert, werden Bilder von dem Gehirn Ihres Kindes aufgenommen. Weil dabei ein lautes Klopfen und Lärm im Gerät entsteht, muss es einen Hörschutz tragen. Da Ihr Kind sich während dieser Untersuchung so wenig wie möglich bewegen soll, bieten wir ihm an, einen Film aus unserer Filmauswahl anzuschauen. Da die Röhre sehr wenig Raum bietet, kann es vorkommen, dass bei manchen Probanden durch die Enge Platzangst entsteht. Sollte dies bei Ihrem Kind der Fall sein, kann das der Untersuchungsleiter erkennen, da er sich in unmittelbarer Sichtweite aufhält. Außerdem ist es Ihrem Kind zu jedem Zeitpunkt möglich, mit dem Untersucher über die Sprechanlage zu sprechen und die Untersuchung gegebenenfalls abubrechen.

Diese Untersuchungen sind nicht invasiv und beeinträchtigen Ihr Kind nach heutigem Kenntnisstand nicht. Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen bestimmte Voraussetzungen gegeben sein. Füllen Sie deshalb bitte den beigelegten Fragebogen sorgfältig aus (s. u.).

Im Rahmen der MRT Untersuchung werden neben den rein wissenschaftlichen Messungen auch mehrere kurze klinisch-anatomische Messungen durchgeführt, die von einem Neuroradiologen routinemäßig begutachtet werden. Normalerweise sind diese unauffällig, trotzdem besteht die Möglichkeit, dass eine Unregelmäßigkeit (ein sog. **Zufallsbefund**) in dem Gehirn Ihres Kindes festgestellt wird, der manchmal auf eine Erkrankung hinweisen könnte. Bei Entdeckung eines solchen Zufallsbefundes wird Ihnen dieser Befund in einem persönlichen Gespräch mitgeteilt und der Kontakt zu einem entsprechenden Spezialisten hergestellt. Zudem wird Ihnen schriftlich mitgeteilt, um welchen Krankheitsverdacht es sich handelt sowie Empfehlungen, welche weiteren Untersuchungen für eine genauere diagnostische Abklärung angebracht wären.

Welche Risiken bergen eine Blutentnahme und genetische Analysen?

Gesundheitliche Risiken durch die Blutentnahme sind nicht zu erwarten. Gelegentlich kommt es an der Einstichstelle zur Bildung eines blauen Flecks; als Vorsichtsmaßnahme wird Ihr Kind aufgefordert, auf die Einstichstelle drücken. Zudem könnte es zu einer Entzündung rund um die Einstichstelle kommen. Damit dies nicht passiert, wird die Haut vorab desinfiziert und der Studienarzt/die Studienärztin trägt Handschuhe. In seltenen Fällen kann es zu einer Nervenschädigung kommen, die evtl. einen chronischen Verlauf nehmen könnte.

Bei jeder Erhebung, Speicherung und Übermittlung von Daten aus den Biomaterialien Ihres Kindes im Rahmen von Forschungsprojekten bestehen Vertraulichkeitsrisiken, insbesondere im Hinblick auf die Information zu der Erbsubstanz Ihres Kindes. Im Rahmen dieser Studie allerdings wird ausschließlich Mitarbeitern seitens der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie Mitarbeitern unseres Kooperationspartners der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik am Universitätsklinikum Würzburg Zugriff zu den Daten gewährt.

Genetische Zufallsbefunden sind bei der Bestimmung der Genvariante, die in dieser Studie untersucht wird, nicht zu befürchten. Es gibt insgesamt drei Varianten (G/G G/T T/T), wobei zum heutigen Zeitpunkt keine dieser Varianten mit einer speziellen Krankheit oder einem erhöhten Krankheitsrisiko in Verbindung gebracht wird.

Erfolgt eine Rückmeldung über die Ergebnisse der Datenerhebung und der Blutuntersuchung?

Sollte sich am Untersuchungstag zeigen, dass Ihr Kind z.B. Hinweise auf eine bestehende psychiatrische oder neurologische Erkrankung bzw. Intelligenzminderung aufweist, die in den Vorgesprächen noch nicht besprochen wurde, wird die Untersuchung zu dem Zeitpunkt abgebrochen. In diesem Fall würden wir, sofern Sie dies wünschen, für Sie und Ihr Kind in der Ambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie einen Termin zur genaueren Abklärung vereinbaren.

Die Datenerhebung und die Untersuchung des Blutes erfolgen für rein wissenschaftliche Zwecke ohne einen unmittelbaren Nutzen für die Teilnehmer. Individuelle Untersuchungsergebnisse werden im Regelfall nicht rückgemeldet (außer im Falle von Zufallsbefunden, s. o.).

Weiterhin haben Sie das Recht auf Auskunft über die Ihr Kind betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden. Wenn Sie dies möchten, werden kostenfreien Kopien ausgehändigt. Melden Sie sich dafür bei der Studienleiterin (s.u. Kontaktdaten).

Kann ich meine bzw. mein Kind seine Einwilligung widerrufen?

Sie können bzw. Ihr Kind kann jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie oder Ihr Kind von der Studienteilnahme zurücktreten. In diesem Fall werden bereits gewonnene Informationen ausgewertet, oder auf Ihren ausdrücklichen Wunsch bzw. den Ihres Kindes hin gelöscht und die Blutproben sowie das gewonnene genetische Material fachgerecht entsorgt. Dokumente und Fragebögen in Papierform werden geschreddert, elektronische Daten werden von den Datenträgern „endgültig gelöscht“ und Blutproben werden, gemäß der Richtlinien für Abfallentsorgung von medizinischen Abfällen, durch die Klinik (entweder durch die LVR-Klinik Düsseldorf oder das Universitätsklinikum Würzburg) entsorgt.

Bitte melden Sie sich im Falle eines Widerrufs bei Frau PD Dr. Susanne Neufang, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LVR Kliniken, Bergische Landstraße 2, 40629 Düsseldorf, Telefon: (0211) 922 – 2795.

Zudem werden wir Ihrem Kind, sobald es volljährig wird, erneut ein Einwilligungsschreiben zusenden, in dem wir ihn/sie um seine/ihre Einwilligung bitten.

Wie wird mit den Daten meines Kindes umgegangen? Welche Rechte besitze ich?

Sie sind in dem letzten Jahr bestimmt bereits mit der neuen Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (**DSGVO**) konfrontiert worden, welche die Datenschutzvorschriften in Europa regelt. Dieses Regelwerk gilt auch in Studien wie dieser in Bezug auf den Umgang mit personenbezogenen Daten. Zusätzlich zu den Vorgehensweisen, die in den oben genannten Abschnitten beschrieben wurden (Auskunft, Widerruf, Löschung), gelten folgende weitere Richtlinien.

Die zugrundeliegende Rechtslage beinhaltet, dass Sie als Eltern/Schutzbefohlene/n Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung geben, damit im Rahmen der Studie personenbezogene Daten Ihres Kindes erhoben werden dürfen. Seitens des Studienleiters wird zugesichert, dass die Daten richtlinienkonform behandelt werden und die Studie basierend auf der Deklaration von Helsinki (dies ist eine Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen) sowie der Leitlinie für Gute Klinische Praxis konzipiert wurde.

Für die Datenverarbeitung verantwortlich ist die Studienleiterin, Frau PD. Dr. Susanne Neufang, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bergische Landstraße 2, 40629 Düsseldorf, Telefon: 0211 922 2795, susanne.neufang@lvr.de.

Neben dem Recht auf Löschung und Widerruf haben Sie weiterhin das Recht, Ihr Kind betreffende unrichtige personenbezogene **Daten berichtigen** zu lassen sowie eine **Einschränkung der Verarbeitung** zu verlangen (d.h. die Daten dürfen gespeichert, aber nicht verarbeitet werden). Die eingeschränkte Verarbeitung müssten Sie explizit beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Studienleiter oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums.

Sie haben das Recht, die Ihr Kind betreffenden personenbezogenen **Daten zu erhalten**. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden.

Sie haben das Recht, jederzeit gegen **konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen** zur Verarbeitung der personenbezogenen Daten **Widerspruch einzulegen**. Eine solche Verarbeitung findet dann grundsätzlich nicht mehr statt. Es bestehen keine ethischen Bedenken von Seiten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gegen die Durchführung der Studie. Die Verantwortung trägt Frau PD Dr. Susanne Neufang (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bergische Landstraße 2, 40629 Düsseldorf).

Es wurde keine Patienten-/Probanden-Versicherung abgeschlossen. Dies schließt auch etwaige Wegeunfälle ein, die auf direktem Weg vom oder zum Ort der Untersuchung auftreten. Lediglich

bei der studienbedingten Blutentnahme steht Ihr Kind gemäß § 2 (1) Nr. 13b SGB VII unter dem Schutz der gesetzlichen Unfallversicherung. Sollten bei der Blutentnahme Verletzungen entstehen, richten Sie etwaige Ansprüche bitte an:

Unfallkasse Nordrhein-Westfalen
Sankt-Franziskus-Str. 146
40470 Düsseldorf
Tel.: 0211-90240"

Wenn ich weitere Fragen haben sollte?

In diesem Falle wenden Sie sich bitte an Ihre Studienarzt bzw. Ihre Studienärztin. Stellen Sie alle Fragen, die Ihnen wichtig erscheinen, und lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung zur Teilnahme Ihres Kindes an dieser wissenschaftlichen Untersuchung.

Möchten Sie eines der o.g. Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte zunächst an Ihren Studienleiter oder an den Datenschutzbeauftragten. Wenn dies nicht zum Erfolg führt, wenden Sie sich an die weiteren unten genannten Stellen.

Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Ihr Kind betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt.

Kontaktdaten:

Datenschutzkoordinator des Prüfzentrums

Verantwortlicher für die Datenverarbeitung (Klinikleitung / Prüfer)	
Name:	Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl-Lechner
Adresse:	Bergische Landstr. 2, 40629 Düsseldorf
Telefon:	0211-922 2001
E-Mail:	eva.meisenzahl@lvr.de
Datenschutzkoordinator des Prüfzentrums	
Name:	Jens Mucha
Adresse:	Bergische Landstr. 2, 40629 Düsseldorf
Telefon:	0211-922 1003
E-Mail:	Jens.mucha@lvr.de
Datenschutzbeauftragter des Prüfzentrums	
Name:	John Büder
Adresse:	LVR-Stabsstelle für Datenschutz und Medienrecht, 50663 Köln
Telefon:	0221-809 2550
E-Mail:	datenschutzbeauftragter@lvr.de
Datenschutz-Aufsichtsbehörde / Landesbeauftragter für den Datenschutz	
Name:	Landesbeauftragte/r für den Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen

Anhang

Seite 7

Adresse:	Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf
Telefon:	0211 38424 - 0
E-Mail:	poststelle@ldi.nrw.de

MRT-Fragebogen

Hohe Magnetfelder bewirken, dass metallische Implantate oder Fremdkörper im Körper wandern können, was zu Komplikationen führen kann. Das hohe Magnetfeld des Tomographen bewirkt weiterhin, dass elektronisch aktive Implantate (z.B. Herzschrittmacher) nicht mehr ordnungsgemäß funktionieren, deshalb dürfen Herzschrittmacher-Träger an dieser Studie nicht teilnehmen. Sollte Ihr Kind Schrittmacherträger sein, oder sollten sich Metallteile im Körper Ihres Kindes befinden, informieren Sie bitte das Untersuchungspersonal darüber.

Bei festen Zahnspangen bzw. Retainern kann es in seltenen Fällen zu Wärmeentwicklung kommen. In diesem Fall wird Ihr Kind dazu instruiert, die Messung abubrechen.

Metallteile, die Ihr Kind mit sich führt, sind eine potentielle Gefahr für Ihr Kind und Andere. Elektronische Datenträger und Geräte (z.B. Kredit- und Scheckkarten, Mobiltelefone, Uhren, Hörgeräte) können im Magnetfeld unbrauchbar werden. Bitte nehmen Sie Schlüssel, Geldbeutel, Mobiltelefone und dergleichen Ihres Kindes vor der Untersuchung an sich.

BITTE ALLE FRAGEN BEANTWORTEN	Ja	Nein
Trägt Ihr Kind ein aktives Implantat? (z.B. Herzschrittmacher, Neurostimulator, Medikamentenpumpe)		
Ist Ihr Kind schon einmal operiert worden? (gegebenenfalls wann und wie häufig)		
Befinden sich metallische oder elektronische Teile am oder im Körper Ihres Kindes? (z.B. Splitter, Prothesen, Metallplatten, Klammern, Zahnspangen, Spirale, Piercing)		
Ist Ihr Kind tätowiert?		
Hat oder hatte Ihr Kind mit Metallverarbeitung zu tun?		
Leidet Ihr Kind unter Angst vor engen Räumen oder Platzangst?		
Hatte Ihr Kind schon einmal epileptische Anfälle? (wenn ja, wann und wie häufig)		
Nimmt Ihr Kind momentan Medikamente? (wenn ja, bitte auflisten mit Dosierung)		
Wie ist das aktuelle Gewicht Ihres Kindes?	kg	
Wie ist die aktuelle Größe Ihres Kindes?	cm	

7.2 Einverständniserklärung Datenschutz Eltern

- Serotonerge Modulation von Impulsivität – eine translationale MR-Bildgebungsstudie mit Menschen und Mäusen -

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt und ich willige ein, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten meines Kindes erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über mein Kind erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann mein Kind nicht an der Studie teilnehmen.

- 1) Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie Daten meines Kindes erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie pseudonymisiert, d.h. in Form eines mehrstelligen Codes aus Buchstaben und Zahlen, aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten verschlüsselt an Kooperationspartner der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums Würzburg weitergegeben und für die genetische Auswertung der Blutproben verwendet werden. Ein Personenbezug ist damit für Dritte nicht mehr herstellbar.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung der Daten meines Kindes jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden die Daten meines Kindes unverzüglich gelöscht.
- 3) Ich willige ein, dass die Daten meines Kindes nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten meines Kindes gelöscht.

Mutter der/s Studienteilnehmers/in (Druckbuchstaben) Datum Unterschrift

Vater der/s Studienteilnehmers/in (Druckbuchstaben) Datum Unterschrift

Name des aufklärenden Arztes Datum Unterschrift
/der aufklärenden Ärztin

7.3 Einverständniserklärung Teilnahme Eltern

Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

- 1) Mir ist bekannt, dass in dieser Studie der Einfluss eines bestimmten Gens auf die Impulsivität meines Kindes untersucht wird. Dazu willige ich ein, dass mein Kind mittels MRT untersucht wird, eine Reihe von Fragebögen und Interviews durchführt und ihm/ihr Blut abgenommen wird.
- 2) Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie zurückziehen kann und weder mir noch meinem Kind dadurch Nachteile entstehen.
- 3) Mir ist bekannt, dass keine Wegeversicherung für Teilnehmer besteht und bei etwaigen Wegeunfällen auf dem Hin- oder Rückweg keine Ansprüche an den Studienleiter gerichtet werden können.

Hiermit willige ich in die Teilnahme meines Kindes an der Studie ein.

Mutter der/s Studienteilnehmers/in (Druckbuchstaben) Datum Unterschrift

Vater der/s Studienteilnehmers/in (Druckbuchstaben) Datum Unterschrift

Name des aufklärenden Arztes Datum Unterschrift
/der aufklärenden Ärztin

7.4 Einverständniserklärung Datenschutz Kind

- Serotonerge Modulation von Impulsivität – eine translationale MR-Bildgebungsstudie mit Menschen und Mäusen -

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt und ich willige ein, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

- 1) Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie pseudonymisiert, d.h. nicht mit Deinem Namen, sondern in Form eines mehrstelligen Codes aus Buchstaben und Zahlen, aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an unseren Kooperationspartner der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums Würzburg weitergegeben und für folgende Zwecke (*genetische Auswertung der Blutproben*) verwendet werden. Dass die Blutprobe von Dir stammt, ist damit für Dritte nicht mehr herstellbar.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.
- 3) Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Name Studienteilnehmer/in (Druckbuchstaben)

Datum

Unterschrift

Name des aufklärenden Arztes
/der aufklärenden Ärztin

Datum

Unterschrift

7.5 Einverständniserklärung Teilnahme Kind

Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme		
1) Mir ist bekannt, dass es in dieser Studie um den Einfluss eines bestimmten Gens auf meine Impulsivität untersucht wird. Dazu willige ich ein, eine MRT-Untersuchung mitzumachen, eine Reihe von Fragebögen und Interviews zu beantworten und mir Blut abnehmen zu lassen.		
2) Mir ist bekannt, dass ich jederzeit die Studie abbrechen kann.		
Hiermit willige ich in die Teilnahme an der Studie ein.		
_____	_____	_____
Name Studienteilnehmers/in (Druckbuchstaben)	Datum	Unterschrift
_____	_____	_____
Name des aufklärenden Arztes /der aufklärenden Ärztin	Datum	Unterschrift

7.6 CFT 20

CFT 20-R**Auswertungsbogen****Persönliche Daten**

Name/Code-Nr.			
Schulart		Klasse	
Muttersprache			

	Jahr	Monat	Tag
Testdatum			
Geburtsdatum			
Testalter			

Testwerte

Testteile	Rohwert	Altersnormwerte			Klassenstufen-Schulart-Normwerte			
		IQ	T	SW	IQ	T	SW	PR
Teil 1-min								
Teil 1-max								
Teil 2								
Ges. 1+2-min								
Ges. 1+2-max								
Wortschatz								
Zahlenfolgen								

Testprofil

Testteile	Norm IQ/T	sehr schwacher	schwacher	unterer/oberer Mittelber.		hoher	sehr hoher Bereich	Testinhalte	
		2 %	14 %	34 %	34 %	14 %	2 %		
Teil 1-min/max								f(1)	„g/f“
Teil 2								f(2)	
Ges. 1+2-min/max								f	
Wortschatz								v	„g/c“
Zahlenfolgen								n	
Teil 1/Teil 2/WS/ZF								AM aus f/v/n*)	
IQ		55	70	85	100	115	130	145	IQ
T		20	30	40	50	60	70	80	T
SW		70	80	90	100	110	120	130	SW

Zeichenerklärung: *) Ein Durchschnittswert sollte nur dann berechnet werden, wenn die Profildifferenzen zwischen den Testteilen nicht signifikant sind! In das Profil können zusätzlich die Klassenstufennormen andersfarbig oder mit einem Punkt eingetragen werden.

Profildifferenzen (Signifikanzgrenzen 5%-Niveau)

Testteile	Teil 1	Teil 2	Ges. 1+2	WS	ZF
Teil 1	–	12	10	13	12
Teil 2	8	–	11	14	12
Ges. 1+2	7	8	–	12	10
Wortschatz (WS)	9	10	8	–	13
Zahlenfolgen (ZF)	8	9	8	9	–

Zeichenerklärung: RW = Rohwert; IQ = Intelligenzquotient: M = 100, s = 15; T = T-Wert: M = 50, s = 10; SW = Standardwert: M = 100, s = 10; PR = Prozentrang; f = figurale Aufgabendarstellung (CFT 20, f(1) = Teil 1, f(2) = Teil 2); v = verbale Inhalte (Wortschatz); n = numerische Aufgaben (Zahlenfolgen); „g/f“ = general fluid ability; „g/c“ = general crystallized ability

CFT 20-R**Subtestergebnisse**

Name/Code-Nr.: _____ Altersgruppe: _____

Teil 1

CFT 20-R	Items	Testergebnis absolut		Prozent des individuellen Rohwerts in Bezug auf die Itemzahl pro Subtest											
		RW-min	RW-max	RW % min	RW % max	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Subtests (ST)															
Reihenfortsetzen	15														
Klassifikationen	15														
Matritzen	15														
Topologien	11														
ST-Summe Teil 1	56														

Teil 2

CFT 20-R	Items	Testergebnis absolut	Prozent des individuellen Rohwerts in Bezug auf die Itemzahl pro Subtest											
Subtests (ST)		RW	RW %	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
Reihenfortsetzen	12													
Klassifikationen	12													
Matritzen	12													
Topologien	9													
ST-Summe Teil 2	45													

Die mittleren Subtestrohwerter nach Altersgruppen können aus 12.3 (Tabellen 26 und 27, im Manual Seite 166) für Teil 1 und Teil 2 entnommen werden.

Summe Teil 1 + 2

CFT 20-R	Items	Testergebnis absolut		Prozent des individuellen Rohwerts in Bezug auf die Itemzahl pro Subtest											
		RW-min	RW-max	RW % min	RW % max	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Subtests (ST)															
Reihenfortsetzen	27														
Klassifikationen	27														
Matritzen	27														
Topologien	20														
Summe Teil 1 + 2	101														

Beispiel Test Teil 1:

2 CFT 20-R Testheft – Teil 1

Dieses Testheft besteht aus zwei größeren Teilen, die ähnlich aufgebaut sind.

Beide Teile enthalten zeichnerische Problemstellungen, die in 4 Gruppen (Einzeltests) zusammengefasst sind.

Bei allen Aufgabengruppen (Einzeltests) stehen die leichten Aufgaben am Anfang, die schwierigeren am Ende. Wahrscheinlich wird niemand alle Aufgaben richtig lösen können. Man sollte sich nicht zu lange bei einer Aufgabe aufhalten und versuchen, möglichst viele Aufgaben zu lösen. Wenn man sich bei einer Lösung nicht ganz sicher ist, ist es besser, **die** Lösung auszuwählen, die am besten erscheint.

Alle Aufgaben haben immer nur **eine richtige Lösung!** Für die Bearbeitung der Aufgabengruppen steht nur eine begrenzte Zeit zur Verfügung. Wer vor Ablauf dieser Zeit mit einem Einzeltest fertig ist, sollte die anderen nicht stören, sondern die Aufgaben noch einmal überprüfen.

Alle Lösungen werden auf dem Antwortbogen eingetragen.

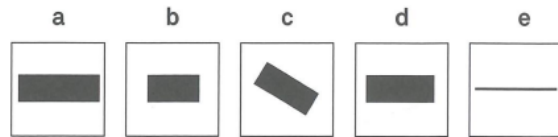
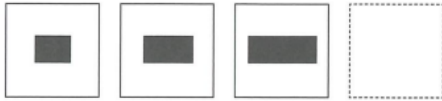
In diesem Testheft darf **nichts** geschrieben oder gezeichnet werden!

Auf keinen Fall darf umgeblättert werden, bevor dazu aufgefordert wird!

Test 1

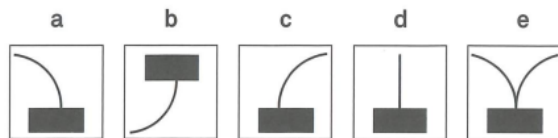
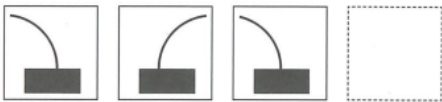
Beispiele

erstes Beispiel

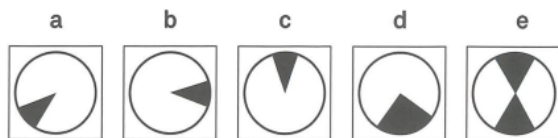
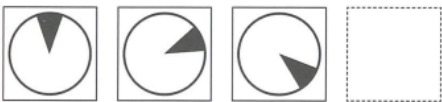


Bei diesem Beispiel ist **a** die richtige Lösung.
Sie ist auf dem Antwortbogen bereits angestrichen.

zweites Beispiel



drittes Beispiel

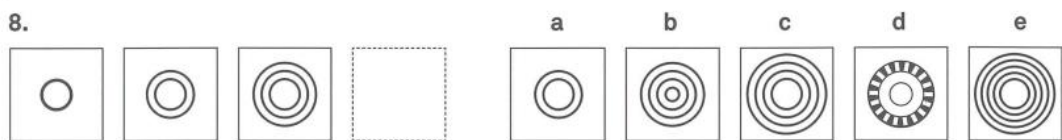
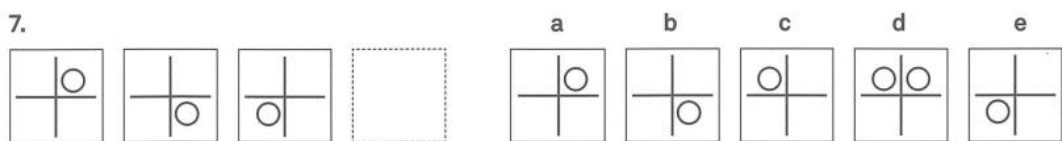
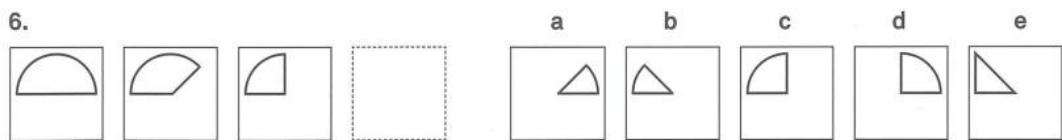
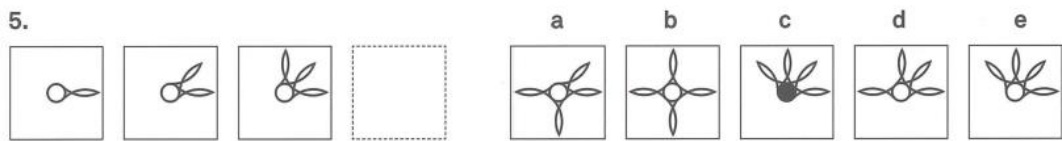
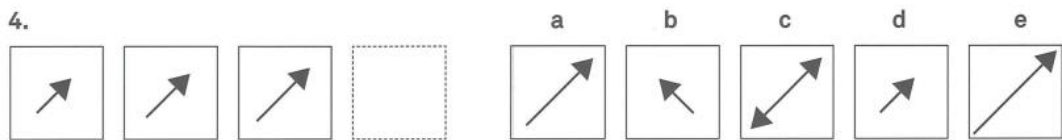
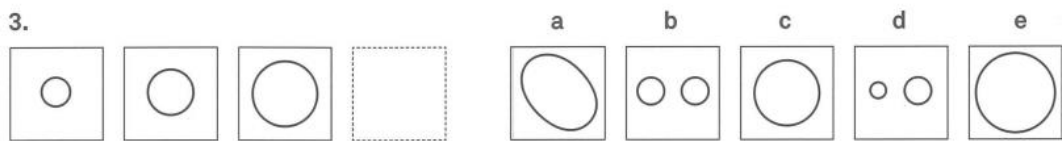
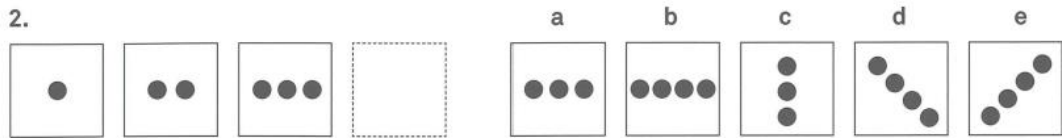
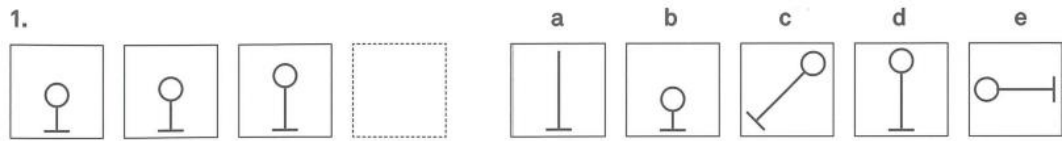


In jeder Reihe soll also immer diejenige von den 5 Figuren auf der rechten Seite ausgewählt werden, die zu den 3 Figuren auf der linken Seite am besten passt.

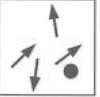
Der Buchstabe, der zu dieser Figur gehört, soll dann jeweils auf dem Antwortbogen angestrichen werden. Auf den beiden nächsten Seiten findet man 15 Aufgaben, die genauso gelöst werden sollen, wie wir das eben geübt haben.

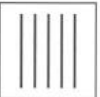
Halt! Bitte nicht umblättern, bevor dazu aufgefordert wird!

Test 1



Bitte weiter auf der nächsten Seite!

9.      

10.      

11.      

12.      

13.      

14.      

15.      

Ende von Test 1 **Halt!** Bitte nicht umblättern, bevor dazu aufgefordert wird!

7.7 DISYPS-III ADHS-Selbstbeurteilungsbogen

1

DISYPS-III: SBB-ADHS

Beurteilungsbogen für Kinder und Jugendliche – 11 bis 18 Jahre

Name:	Alter:	Geschlecht:	Datum:
Schultyp/Art der Berufsausbildung:		Klasse:	

Dieser Beurteilungsbogen beschreibt Verhaltensweisen und auch Verhaltensprobleme, die Kinder und Jugendliche haben können. Kreuze bitte für jede Aussage die Zahl an, die angibt, wie **zutreffend** diese Beschreibung für dich ist. Beurteile bitte alle Aussagen, auch dann, wenn dir einige Beschreibungen komisch erscheinen.

Teil A		Wie zutreffend ist die Beschreibung?			
		gar nicht	ein wenig	weitgehend	besonders
A01.	Ich beachte bei den Schularbeiten, bei anderen Tätigkeiten oder bei der Arbeit häufig Einzelheiten nicht oder mache häufig Flüchtigkeitsfehler (z. B. übersehe ich Einzelheiten, arbeite ungenau).	0	1	2	3
A02.	Ich habe bei Aufgaben oder Spielen oft Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit längere Zeit aufrechtzuerhalten und dabeizubleiben (z. B. kann ich mich im Unterricht, bei Unterhaltungen oder beim Lesen von Texten nicht lange konzentrieren).	0	1	2	3
A03.	Ich kann häufig nicht zuhören, wenn andere mich ansprechen (z. B. bin ich mit meinen Gedanken anderswo, selbst wenn es keine äußere Ablenkung gibt).	0	1	2	3
A04.	Ich kann häufig Aufträge von anderen nicht vollständig durchführen und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten im Haushalt oder am Arbeitsplatz häufig nicht zu Ende bringen (z. B. beginne ich Aufgaben, verliere aber schnell die Aufmerksamkeit und bin leicht abgelenkt).	0	1	2	3
A05.	Ich habe häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren (z. B. habe ich Schwierigkeiten, Aufgaben schrittweise nacheinander zu bearbeiten und Arbeitsmaterialien in Ordnung zu halten. Meine Arbeit ist unordentlich und unorganisiert. Ich habe eine schlechte Zeiteinteilung und kann vereinbarte Termine nicht einhalten).	0	1	2	3
A06.	Ich habe eine Abneigung gegen Aufgaben, bei denen ich mich länger konzentrieren und anstrengen muss (z. B. im Unterricht oder bei Hausaufgaben). Ich vermeide diese Aufgaben oder mache sie nur widerwillig.	0	1	2	3
A07.	Ich verliere häufig Gegenstände, die ich für bestimmte Aufgaben oder Aktivitäten benötige (z. B. Spielsachen, Schulmaterialien, Stifte, Bücher, Schlüssel, Brillen oder Handys).	0	1	2	3
A08.	Ich lasse mich oft durch die Umgebung (äußere Reize) oder durch eigene Gedanken leicht ablenken.	0	1	2	3
A09.	Ich bin bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich (z. B. bei der Erledigung von häuslichen Pflichten, bei Besorgungen oder ich vergesse, Schulsachen mitzunehmen oder Verabredungen einzuhalten).	0	1	2	3

Bitte wenden

Teil B		Wie zutreffend ist die Beschreibung?			
		gar nicht	ein wenig	weitgehend	besonders
B01.	Ich zappele häufig mit Händen und Füßen oder rutsche häufig auf dem Stuhl herum.	0	1	2	3
B02.	Ich stehe oft im Unterricht oder in anderen Situationen auf, in denen Sitzenbleiben erwartet wird.	0	1	2	3
B03a.	Ich laufe häufig herum oder klettere permanent, wenn es unpassend ist.	0	1	2	3
B03b.	Ich habe häufig ein starkes Gefühl der inneren Unruhe.	0	1	2	3
B04.	Ich habe häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder mich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen.	0	1	2	3
B05a.	Ich habe immer eine extreme Unruhe, die durch andere (Eltern, Lehrer/-in) oder durch Aufforderungen von ihnen kaum beeinflusst werden kann.	0	1	2	3
B05b.	Ich bin häufig »auf dem Sprung« oder handle oft, als wäre ich angetrieben (z. B. bin ich nicht in der Lage, für längere Zeit ruhig zu sein oder fühle mich dabei nicht wohl).	0	1	2	3
B06.	Ich platze häufig mit der Antwort heraus, bevor Fragen zu Ende gestellt sind, z. B. beende ich angefangene Sätze anderer; kann bei Unterhaltungen mit eigenen Beiträgen nicht abwarten.	0	1	2	3
B07.	Ich kann häufig nur schwer warten, bis ich an der Reihe bin (z. B. bei Spielen, in einer Gruppe oder in einer Warteschlange).	0	1	2	3
B08.	Ich unterbreche oder störe andere häufig (z. B. platze ich in die Unterhaltung oder Spiele anderer hinein, benutze Dinge anderer Leute, ohne zu fragen oder übernehme oder unterbreche Aktivitäten anderer).	0	1	2	3
B09.	Ich rede häufig übermäßig viel.	0	1	2	3

Teil F		Wie zutreffend ist die Beschreibung?			
		gar nicht	ein wenig	weitgehend	besonders
Die bisher beschriebenen Probleme können einen selbst, die eigenen Leistungen oder auch die Beziehungen zu anderen sehr belasten. Beurteile bitte zusätzlich noch folgende Aussagen, wenn zumindest eines der bislang beschriebenen Probleme für dich zutrifft. (Falls keine Probleme, bitte diesen Bereich durchstreichen.)					
F01.	Die genannten Probleme belasten meine Beziehungen zu anderen in meiner Familie (z. B. zu Eltern, Geschwistern).	0	1	2	3
F02.	Die genannten Probleme belasten meine Beziehungen zu Erwachsenen außerhalb meiner Familie (z. B. Lehrer/-in, Erzieher/-in).	0	1	2	3
F03.	Die genannten Probleme belasten meine Beziehungen zu anderen Kindern und Jugendlichen oder ich kann mich deshalb nicht an Freizeitaktivitäten beteiligen.	0	1	2	3
F04.	Durch die genannten Probleme habe ich Schwierigkeiten mit meinen Leistungen in der Schule oder am Arbeitsplatz.	0	1	2	3
F05.	Die genannten Probleme belasten mich selbst sehr.	0	1	2	3

Bitte weiter auf der nächsten Seite

Teil K Bitte beurteile abschließend noch die folgenden Aussagen.		Wie zutreffend ist die Beschreibung?			
		gar nicht	ein wenig	weitgehend	besonders
K01.	Ich achte bei Hausaufgaben auf die Details. Ich bin sehr exakt und genau.	0	1	2	3
K02.	Ich kann mich gut in etwas festbeißen, bis es erledigt ist.	0	1	2	3
K03.	Ich habe Spaß an Beschäftigungen, bei denen ich mich konzentrieren muss.	0	1	2	3
K04.	Ich bringe meine Aufgaben zügig zu Ende.	0	1	2	3
K05.	Ich kann mich ruhig, intensiv und lange mit einer Sache beschäftigen.	0	1	2	3
K06.	Ich überlege zuerst, bevor ich handle.	0	1	2	3

Vielen Dank für deine Mitarbeit!

7.8 DISYPS-III ADHS-Fremdbeurteilungsbogen

1

DISYPS-III: FBB-ADHS

Beurteilungsbogen für Eltern, Lehrer/-innen und Erzieher/-innen

Name des Kindes bzw. der/des Jugendlichen:

Alter: _____ Geschlecht: ☐ m ☐ w

Datum: _____

Schultyp/Art der Berufsausbildung: _____

Klasse: _____

beurteilt von: ☐ Vater ☐ Mutter ☐ Lehrer/-in ☐ Erzieher/-in ☐ anderer Person: _____

Dieser Fragebogen beschreibt Verhaltensweisen und Verhaltensprobleme sowie emotionale Probleme von Kindern und Jugendlichen. Kreuzen Sie bitte für jede Aussage die Zahl an, die angibt, wie zutreffend diese Beschreibung für das Kind bzw. die/den Jugendliche/-n ist. Wenn das nicht bekannt ist, kreuzen Sie bitte die 0 an. Beurteilen Sie bitte alle Aussagen, so gut Sie können, auch wenn Ihnen nicht alle Informationen vorliegen. Grau markierte Aussagen können Erzieher/-innen oder Lehrer/-innen in der Regel nur schlecht beurteilen. Für diese Aussagen kann die Beurteilung durch Erzieher/-innen oder Lehrer/-innen entfallen. Beurteilen Sie bitte ansonsten alle Aussagen, auch dann, wenn Ihnen einige Aussagen dem Alter des Kindes bzw. der/des Jugendlichen nicht angemessen erscheinen. Dieser Beurteilungsbogen wird sowohl zur Beurteilung von Kindern als auch von Jugendlichen eingesetzt.

Teil A		Wie zutreffend ist die Beschreibung?			
		gar nicht	ein wenig	weitgehend	besonders
A01.	Beachtet bei den Schularbeiten, bei anderen Tätigkeiten oder bei der Arbeit häufig Einzelheiten nicht oder macht häufig Flüchtigkeitsfehler (z. B. übersieht Einzelheiten, arbeitet ungenau).	0	1	2	3
A02.	Hat bei Aufgaben oder Spielen oft Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit längere Zeit aufrechtzuerhalten und dabeizubleiben (z. B. kann sich im Unterricht, bei Unterhaltungen oder beim Lesen von Texten nicht lange konzentrieren).	0	1	2	3
A03.	Scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere sie/ihn ansprechen (z. B. ist mit seinen Gedanken anderswo, selbst wenn es keine äußere Ablenkung gibt).	0	1	2	3
A04.	Kann häufig Aufträge von anderen nicht vollständig durchführen und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten im Haushalt oder am Arbeitsplatz häufig nicht zu Ende bringen (z. B. beginnt Aufgaben, verliert aber schnell die Aufmerksamkeit und ist leicht abgelenkt).	0	1	2	3
A05.	Hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren (z. B. Schwierigkeiten, Aufgaben schrittweise nacheinander zu bearbeiten und Arbeitsmaterialien in Ordnung zu halten. Die Arbeit ist unordentlich und unorganisiert. Hat eine schlechte Zeiteinteilung und kann vereinbarte Termine nicht einhalten).	0	1	2	3
A06.	Hat eine Abneigung gegen Aufgaben, bei denen man sich länger konzentrieren und anstrengen muss (z. B. im Unterricht oder bei Hausaufgaben). Vermeidet diese Aufgaben oder macht sie nur widerwillig.	0	1	2	3
A07.	Verliert häufig Gegenstände, die für bestimmte Aufgaben oder Aktivitäten benötigt werden (z. B. Spielsachen, Schulmaterialien, Stifte, Bücher, Schlüssel, Brillen oder Handys).	0	1	2	3
A08.	Lässt sich oft durch die Umgebung (äußere Reize) oder durch eigene Gedanken leicht ablenken.	0	1	2	3
A09.	Ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich (z. B. bei der Erledigung von häuslichen Pflichten, bei Besorgungen oder vergisst, Schulsachen mitzunehmen oder Verabredungen einzuhalten).	0	1	2	3

Bitte wenden

Teil B		Wie zutreffend ist die Beschreibung?			
		gar nicht	ein wenig	weitgehend	besonders
B01.	Zappelt häufig mit Händen und Füßen oder rutscht häufig auf dem Stuhl herum.	0	1	2	3
B02.	Steht oft im Unterricht oder in anderen Situationen auf, in denen Sitzenbleiben erwartet wird.	0	1	2	3
B03a.	Läuft häufig herum oder klettert permanent, wenn es unpassend ist.	0	1	2	3
B03b.	Beschreibt ein häufig auftretendes starkes Gefühl der inneren Unruhe (besonders bei Jugendlichen).	0	1	2	3
B04.	Hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen.	0	1	2	3
B05a.	Zeigt durchgängig eine extreme Unruhe, die durch die Umgebung oder durch Aufforderungen nicht dauerhaft beeinflussbar ist.	0	1	2	3
B05b.	Ist häufig »auf dem Sprung« oder handelt oft, als wäre sie/er angetrieben (z. B. ist nicht in der Lage, für längere Zeit ruhig zu sein oder fühlt sich dabei nicht wohl).	0	1	2	3
B06.	Platzt häufig mit der Antwort heraus, bevor Fragen zu Ende gestellt sind (z. B. beendet angefangene Sätze anderer; kann bei Unterhaltungen mit eigenen Beiträgen nicht abwarten).	0	1	2	3
B07.	Kann häufig nur schwer warten, bis sie/er an der Reihe ist (z. B. bei Spielen, in einer Gruppe oder in einer Warteschlange).	0	1	2	3
B08.	Unterbricht oder stört andere häufig (z. B. platzt in die Unterhaltung oder Spiele anderer hinein; benutzt Dinge anderer Leute, ohne zu fragen; übernimmt oder unterbricht Aktivitäten anderer).	0	1	2	3
B09.	Redet häufig übermäßig viel.	0	1	2	3

Teil F		Wie zutreffend ist die Beschreibung?			
		gar nicht	ein wenig	weitgehend	besonders
Beurteilen Sie bitte zusätzlich noch, wie zutreffend die folgenden Aussagen sind, wenn zumindest eines der bislang beschriebenen Probleme für das Kind bzw. die/den Jugendliche/-n zutrifft. (Falls keine Probleme, bitte diesen Bereich durchstreichen.)					
Für die grau markierten Aussagen kann die Beurteilung durch Erzieher/-innen oder Lehrer/-innen entfallen.					
F01.	Die genannten Probleme beeinträchtigen die Beziehungen zu Familienmitgliedern (z. B. Eltern, Geschwistern) erheblich.	0	1	2	3
F02.	Die genannten Probleme beeinträchtigen die Beziehungen zu Erwachsenen außerhalb der Familie (z. B. Lehrer/-in, Erzieher/-in) erheblich.	0	1	2	3
F03.	Die genannten Probleme beeinträchtigen die Beziehungen zu anderen Kindern und Jugendlichen und die Beteiligung an Freizeitaktivitäten erheblich.	0	1	2	3
F04.	Bei Schulkindern und berufstätigen Jugendlichen: Die genannten Probleme beeinträchtigen die schulischen bzw. die beruflichen Leistungen erheblich. Bei Kindergartenkindern: Die genannten Probleme beeinträchtigen die Teilnahme an Aktivitäten im Kindergarten oder in der Kindertagesstätte.	0	1	2	3
F05.	Sie/er leidet unter den genannten Problemen erheblich.	0	1	2	3
F06.	Die beschriebenen Verhaltensprobleme haben begonnen ...	1 vor dem Alter von 7 Jahren 2 zwischen dem Alter von 7 und 11 Jahren 3 nach dem Alter von 11 Jahren			
F07.	Die beschriebenen Verhaltensprobleme bestehen seit mindestens 6 Monaten	0 stimmt nicht 1 stimmt			

Bitte weiter auf der nächsten Seite

Teil K		Wie zutreffend ist die Beschreibung?			
Bitte beurteilen Sie abschließend noch, wie zutreffend die folgenden Aussagen sind.		gar nicht	ein wenig	weitgehend	besonders
K01.	Achtet bei Hausaufgaben auf die Details. Ist sehr exakt und genau.	0	1	2	3
K02.	Kann sich gut in etwas festbeißen, bis es erledigt ist.	0	1	2	3
K03.	Hat Spaß an Beschäftigungen, bei denen sie/er sich konzentrieren muss.	0	1	2	3
K04.	Bringt ihre/seine Aufgaben zügig zu Ende.	0	1	2	3
K05.	Kann sich ruhig, intensiv und lange mit einer Sache beschäftigen.	0	1	2	3
K06.	Überlegt zuerst, bevor sie/er handelt.	0	1	2	3

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anhang

V. 1. Wieviele Freunde hat Ihr Kind? ☐ Keine ☐ einen ☐ zwei bis drei ☐ vier oder mehr
(bitte Geschwister nicht mitzählen)

2. Wie oft pro Woche unternimmt Ihr Kind etwas mit seinen Freunden außerhalb der Schulstunden?
(bitte Geschwister nicht mitzählen) ☐ weniger als einmal ☐ ein- bis zweimal ☐ dreimal oder häufiger

VI. Verglichen mit Gleichaltrigen:

	schlechter	etwa gleich	besser	
a. Wie verträgt sich Ihr Kind mit den Geschwistern?	☐	☐	☐	☐ Einzelkind
b. Wie verträgt sich Ihr Kind mit anderen Kindern/Jugendlichen?	☐	☐	☐	
c. Wie verhält sich Ihr Kind gegenüber den Eltern?	☐	☐	☐	
d. Wie spielt oder arbeitet Ihr Kind alleine?	☐	☐	☐	

VII. 1. Gegenwärtige Schulleistungen (für Kinder ab 6 Jahren):

☐ besucht keine Schule

	ungenügend	unterdurchschnittlich	durchschnittlich	überdurchschnittlich
a. Lesen, Deutsch	☐	☐	☐	☐
b. Sachkunde, Geschichte oder Sozialkunde	☐	☐	☐	☐
c. Rechnen oder Mathematik	☐	☐	☐	☐
d. Naturwissenschaften (falls zutreffend)	☐	☐	☐	☐
andere Fächer e. _____	☐	☐	☐	☐
(wie Erdkunde, Fremdsprachen; f. _____	☐	☐	☐	☐
nicht Fächer wie g. _____	☐	☐	☐	☐
Kunst, Musik, Sport usw.)				

2. Besucht Ihr Kind eine Sonderschule bzw. hat es eine besondere Art der Beschulung (z.B. Integrationskind)?
☐ nein ☐ ja, bitte genaue Beschreibung:

3. Hat Ihr Kind eine Klasse wiederholt? ☐ nein ☐ ja, welche und warum:

4. Sind bei Ihrem Kind schon einmal Lernschwierigkeiten oder andere Probleme in der Schule aufgetreten?
☐ nein ☐ ja, bitte beschreiben:

Wann fingen die Probleme an?

Haben diese Probleme aufgehört? ☐ nein ☐ ja, wann:

Hat Ihr Kind eine Krankheit, körperliche oder geistige Beeinträchtigung oder Behinderung? ☐ nein ☐ ja
wenn ja, bitte beschreiben:

Worüber machen Sie sich bei Ihrem Kind die meisten Sorgen?

(evtl. bitte weiteres Blatt beifügen)

Was gefällt Ihnen an Ihrem Kind am besten?

(evtl. bitte weiteres Blatt beifügen)

Anhang

Es folgt eine Liste von Eigenschaften und Verhaltensweisen, die bei Kindern und Jugendlichen auftreten können. Nach jeder Eigenschaft finden Sie die Ziffern 0, 1, 2. Beantworten Sie bitte für jede Eigenschaft, ob sie jetzt oder innerhalb der letzten 6 Monate bei Ihrem Kind zu beobachten war. Wenn diese Eigenschaft genau so oder häufig zu beobachten war, kreuzen Sie die Ziffer 2 an, wenn die Eigenschaft etwas oder manchmal auftrat, die Ziffer 1, wenn sie für Ihr Kind nicht zutrifft, die Ziffer 0. Beantworten Sie bitte alle Fragen so gut Sie können, auch wenn Ihnen einige für Ihr Kind unpassend erscheinen.

0 = nicht zutreffend (soweit bekannt)	1 = etwas oder manchmal zutreffend	2 = genau oder häufig zutreffend
--	------------------------------------	----------------------------------

- | | |
|---|---|
| <p>1. Verhält sich zu jung für sein/ihr Alter 0 1 2</p> <p>2. Leidet unter Heuschnupfen oder anderen Allergien; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>3. Streitet oder widerspricht viel 0 1 2</p> <p>4. Hat Asthma 0 1 2</p> <p>5. Bei Jungen: verhält sich wie ein Mädchen
Bei Mädchen: verhält sich wie ein Junge 0 1 2</p> <p>6. Entleert den Darm außerhalb der Toilette, kotet ein 0 1 2</p> <p>7. Gibt an, schneidet auf 0 1 2</p> <p>8. Kann sich nicht konzentrieren, kann nicht lange aufpassen 0 1 2</p> <p>9. Kommt von bestimmten Gedanken nicht los; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>10. Kann nicht stillsitzen, ist unruhig oder überaktiv 0 1 2</p> <p>11. Klammert sich an Erwachsene oder ist zu abhängig 0 1 2</p> <p>12. Klagt über Einsamkeit 0 1 2</p> <p>13. Ist verwirrt oder zerstreut 0 1 2</p> <p>14. Weint viel 0 1 2</p> <p>15. Ist roh zu Tieren oder quält sie 0 1 2</p> <p>16. Ist roh oder gemein zu anderen oder schüchtert sie ein 0 1 2</p> <p>17. Hat Tagträume oder ist gedankenverloren 0 1 2</p> <p>18. Verletzt sich absichtlich oder versucht Selbstmord 0 1 2</p> <p>19. Verlangt viel Beachtung 0 1 2</p> <p>20. Macht seine/ihre eigenen Sachen kaputt 0 1 2</p> <p>21. Macht Sachen kaputt, die den Eltern, Geschwistern oder anderen gehören 0 1 2</p> <p>22. Gehorcht nicht zu Hause 0 1 2</p> <p>23. Gehorcht nicht in der Schule 0 1 2</p> <p>24. Ist schlecht 0 1 2</p> <p>25. Kommt mit anderen Kindern/Jugendlichen nicht aus 0 1 2</p> <p>26. Scheint sich nicht schuldig zu fühlen, wenn er/sie sich schlecht benommen hat 0 1 2</p> <p>27. Ist leicht eifersüchtig 0 1 2</p> <p>28. Ist oder trinkt Dinge, die nicht zum Essen oder Trinken geeignet sind; bitte beschreiben: (keine Süßigkeiten angeben) 0 1 2</p> <p>29. Fürchtet sich vor bestimmten Tieren, Situationen oder Plätzen (Schule ausgenommen); bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>30. Hat Angst, in die Schule zu gehen 0 1 2</p> <p>31. Hat Angst, etwas Schlimmes zu denken oder zu tun 0 1 2</p> <p>32. Glaubte, perfekt sein zu müssen 0 1 2</p> | <p>33. Fühlt oder beklagt sich, daß niemand ihn/sie liebt 0 1 2</p> <p>34. Glaubte, andere wollen ihm/ihr etwas antun 0 1 2</p> <p>35. Fühlt sich wertlos oder unterlegen 0 1 2</p> <p>36. Verletzt sich häufig ungewollt, neigt zu Unfällen 0 1 2</p> <p>37. Gerät leicht in Raufereien, Schlägereien 0 1 2</p> <p>38. Wird viel gehänselt 0 1 2</p> <p>39. Hat Umgang mit anderen, die in Schwierigkeiten geraten 0 1 2</p> <p>40. Hört Geräusche oder Stimmen, die nicht da sind; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>41. Ist impulsiv oder handelt, ohne zu überlegen 0 1 2</p> <p>42. Ist lieber allein als mit anderen zusammen 0 1 2</p> <p>43. Lügt, betrügt oder schwindelt 0 1 2</p> <p>44. Kaut Fingernägel 0 1 2</p> <p>45. Ist nervös oder angespannt 0 1 2</p> <p>46. Hat nervöse Bewegungen oder Zuckungen (betrifft nicht die unter 10 erwähnte Zappeligkeit); bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>47. Hat Alpträume 0 1 2</p> <p>48. Ist bei anderen Kindern/Jugendlichen nicht beliebt 0 1 2</p> <p>49. Leidet an Verstopfung 0 1 2</p> <p>50. Ist zu furchtsam oder ängstlich 0 1 2</p> <p>51. Fühlt sich schwindelig 0 1 2</p> <p>52. Hat zu starke Schuldgefühle 0 1 2</p> <p>53. Ist zu viel 0 1 2</p> <p>54. Ist immer müde 0 1 2</p> <p>55. Hat Übergewicht 0 1 2</p> <p>56. Hat folgende Beschwerden ohne bekannte körperliche Ursachen:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) Schmerzen (außer Kopf- oder Bauchschmerzen) 0 1 2</p> <p style="margin-left: 20px;">b) Kopfschmerzen 0 1 2</p> <p style="margin-left: 20px;">c) Übelkeit 0 1 2</p> <p style="margin-left: 20px;">d) Augenbeschwerden (ausgenommen solche, die durch Brille korrigiert sind); bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p style="margin-left: 20px;">e) Hautausschläge oder andere Hautprobleme 0 1 2</p> <p style="margin-left: 20px;">f) Bauchschmerzen oder Magenkrämpfe 0 1 2</p> <p style="margin-left: 20px;">g) Erbrechen 0 1 2</p> <p style="margin-left: 20px;">h) andere Beschwerden; bitte beschreiben 0 1 2</p> |
|---|---|

Anhang

0 = nicht zutreffend (soweit bekannt)	1 = etwas oder manchmal zutreffend	2 = genau oder häufig zutreffend
---	---	---

- | | |
|---|--|
| <p>57. Greift andere körperlich an 0 1 2</p> <p>58. Bohrt in der Nase, zupft oder kratzt sich an Körperstellen; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>59. Spielt in der Öffentlichkeit an den eigenen Geschlechtsteilen 0 1 2</p> <p>60. Spielt zu viel an den eigenen Geschlechtsteilen 0 1 2</p> <p>61. Ist schlecht in der Schule 0 1 2</p> <p>62. Ist körperlich unbeholfen oder ungeschickt 0 1 2</p> <p>63. Ist lieber mit älteren Kindern oder Jugendlichen als mit Gleichaltrigen zusammen 0 1 2</p> <p>64. Ist lieber mit Jüngeren als mit Gleichaltrigen zusammen 0 1 2</p> <p>65. Weigert sich zu sprechen 0 1 2</p> <p>66. Tut bestimmte Dinge immer und immer wieder, wie unter einem Zwang; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>67. Läuft von zu Hause weg 0 1 2</p> <p>68. Schreit viel 0 1 2</p> <p>69. Ist verschlossen, behält Dinge für sich 0 1 2</p> <p>70. Sieht Dinge, die nicht da sind; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>71. Ist befangen oder wird leicht verlegen 0 1 2</p> <p>72. Zündelt gerne oder hat schon Feuer gelegt 0 1 2</p> <p>73. Hat sexuelle Probleme; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>74. Produziert sich gern oder spielt den Clown 0 1 2</p> <p>75. Ist schüchtern oder zaghaft 0 1 2</p> <p>76. Schläft weniger als die meisten Gleichaltrigen 0 1 2</p> <p>77. Schläft tagsüber und/oder nachts mehr als die meisten Gleichaltrigen; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>78. Schmiert oder spielt mit Kot 0 1 2</p> <p>79. Hat Schwierigkeiten beim Sprechen; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>80. Starrt ins Leere 0 1 2</p> <p>81. Stiehlt zu Hause 0 1 2</p> <p>82. Stiehlt anderswo 0 1 2</p> <p>83. Hortet Dinge, die er/sie nicht braucht; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>84. Verhält sich seltsam oder eigenartig; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>85. Hat seltsame Gedanken oder Ideen; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>86. Ist störrisch, mürrisch oder reizbar 0 1 2</p> <p>87. Zeigt plötzliche Stimmungs- oder Gefühlswechsel 0 1 2</p> <p>88. Schmollt viel oder ist leicht eingeschnappt 0 1 2</p> <p>89. Ist mißtrauisch 0 1 2</p> <p>90. Flucht oder gebraucht obszöne (schmutzige) Wörter 0 1 2</p> | <p>91. Spricht davon, sich umzubringen 0 1 2</p> <p>92. Redet oder wandelt im Schlaf; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>93. Redet zuviel 0 1 2</p> <p>94. Hänzelt andere gern 0 1 2</p> <p>95. Hat Wutausbrüche oder hitziges Temperament 0 1 2</p> <p>96. Denkt zuviel an Sex 0 1 2</p> <p>97. Bedroht andere 0 1 2</p> <p>98. Lutscht am Daumen 0 1 2</p> <p>99. Ist zu sehr auf Ordentlichkeit oder Sauberkeit bedacht 0 1 2</p> <p>100. Hat Schwierigkeiten mit dem Schlafen; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>101. Schwänzt die Schule (auch einzelne Schulstunden) 0 1 2</p> <p>102. Zeigt zu wenig Aktivität, ist zu langsam oder träge 0 1 2</p> <p>103. Ist unglücklich, traurig oder niedergeschlagen 0 1 2</p> <p>104. Ist ungewöhnlich laut 0 1 2</p> <p>105. Trinkt Alkohol, nimmt Drogen oder mißbraucht Medikamente; bitte beschreiben: 0 1 2</p> <p>106. Richtet mutwillig Zerstörungen an 0 1 2</p> <p>107. Näßt bei Tag ein 0 1 2</p> <p>108. Näßt im Schlaf ein 0 1 2</p> <p>109. Quengelt oder jammert 0 1 2</p> <p>110. Bei Jungen: Möchte lieber ein Mädchen sein
Bei Mädchen: Möchte lieber ein Junge sein 0 1 2</p> <p>111. Zieht sich zurück, nimmt keinen Kontakt zu anderen auf 0 1 2</p> <p>112. Macht sich zuviel Sorgen 0 1 2</p> <p>113. Bitte beschreiben Sie hier Probleme Ihres Kindes, die bisher noch nicht erwähnt wurden:</p> <p>..... 0 1 2</p> <p>..... 0 1 2</p> <p>..... 0 1 2</p> <p>..... 0 1 2</p> <p>..... 0 1 2</p> <p>..... 0 1 2</p> |
|---|--|
- > Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.
- > Unterstreichen Sie bitte diejenigen Probleme, die Ihnen Sorgen machen.
- Vielen Dank !**

7.10 Nutzungsrecht Abb. 1 und Abb. 2

Sehr geehrte Frau Furtmann,

haben Sie vielen Dank für Ihre Abdruckanfrage zu unserem Titel *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)* von Döpfner, Frölich und Lehmkuhl.

Gern erteilen wir Ihnen hiermit kostenfrei das einfache, nicht exklusive Nutzungsrecht zum Abdruck der folgenden Tabellen und Abbildungen aus unserem obengenannten Titel im Rahmen Ihrer geplanten Dissertationsarbeit:

- Tabelle 1: Symptom-Kriterien der hyperkinetischen Störung nach ICD-10 (Forschungskriterien) und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV
- Tabelle 2: Häufigkeit komorbider Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS
- Abbildung 5: Bio-psycho-soziales Modell zur Entstehung von ADHS (modifiziert nach Döpfner et al., 2010b)

Bitte bedenken Sie, dass diese Rechte nicht übertragbar sind. Sollte unter der Abbildung oder im Bildquellenverzeichnis ein anderer Rechteinhaber genannt sein, sind Sie verpflichtet, sich bei diesem die Genehmigung einzuholen.

Bitte zitieren Sie die Quelle eindeutig zuordenbar, d.h. unterhalb der Abbildung sowie im Quellenverzeichnis/Bildquellenachweis.

Wir möchten der guten Form halber darauf hinweisen, dass die erteilte Abdruckgenehmigung nur für den von Ihnen beschriebenen Zweck und Umfang gilt. Jeder weitere Einsatz bedürfte einer erneuten Genehmigung.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg mit der Dissertation und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

Iris Krawinkel

IP & Rights

rights@hogrefe.de

Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG
Merkelstr. 3

37085 Göttingen

Deutschland
Tel. +49 551 99950-0
Fax +49 551 99950-111

www.hogrefe.de

Geschäftsführer: Dr. G.-Jürgen Hogrefe
Eingetragen beim AG Göttingen HRA 3361,
USt.-ID: DE 160968622

7.11 Nutzungsrecht Abb. 3

Dear Ann-Kathrin Furtmann

We hereby grant you permission to reprint the material below at no charge in your thesis subject to the following conditions:

RE: Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, The Lancet, Volume 362, Issue 9397, 2003, Pages 1699-1707, Figure 2 only (without modification)

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.

2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

“This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (Year).”

3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.

4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.

5. This permission is granted for non-exclusive world English and German rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.

6. As long as the article is embedded in your thesis, you can post/share your thesis in the University repository.

7. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

8. Posting of the full article/ chapter online is not permitted. You may post an abstract with a link to the Elsevier website www.elsevier.com, or to the article on ScienceDirect if it is available on that platform.

Kind regards,

Roopa Lingayath

Senior Copyrights Coordinator

ELSEVIER | HCM - Health Content Management

Visit [Elsevier Permissions](#)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Frau Prof. Eva Meisenzahl, die meine Dissertation begleitet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Frau PD Dr. Katja Biermann-Ruben und PD Dr. rer. nat. Susanne Neufang als Co-Betreuerinnen für die gute Betreuung und den geduldigen Einsatz.

Ein besonderer Dank gilt allen TeilnehmerInnen der Studie, ohne die die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Volker Reissner, Santiago Cabrera, Franziska Hutschenreuter und Tobias Marrenbach für die Unterstützung bei der Akquise der StudienteilnehmerInnen und der Datenverarbeitung bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Mutter und Ludwig für das Korrekturlesen meiner Doktorarbeit und für die Ruhe und Geduld, mit der sie stets an meiner Seite sind und mich auch in herausfordernden Phasen unterstützen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium und damit die Promotion durch ihre Unterstützung ermöglicht haben.

Ann-Kathrin Furtmann

Kleve, 20.03.2023