

Aus dem LVR-Klinikum Düsseldorf
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiterin: Univ.-Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl

Die Klassifikation von Patienten und Patientinnen mit
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
basierend auf der Struktur des Gehirns anhand der Technik
des maschinellen Lernens

Die Rolle der ADHS-spezifischen Merkmale Hyperaktivität,
Impulsivität und Aufmerksamkeit

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Alexandra Zisi
2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl

Zweitgutachterin: Prof. Dr. phil. Bettina Pollok

Für meine Familie

Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine häufige neuropsychiatrische Entwicklungsstörung bei Kindern und Jugendlichen, die mit Hyperaktivität und Impulsivität, einer verringerten Aufmerksamkeit oder eine Kombination dieser Symptome einhergeht. Die Suche nach biologischen Markern von ADHS ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Durch computerbasierte Klassifikationsstudien werden automatisierte Vorhersagen über die individuelle Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer/innen (ADHS- oder Kontrollgruppe) angestrebt. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, durch die Kombination zweier Datenmodalitäten eine *Support Vector Machine* (SVM)-basierte Klassifikation zwischen Personen mit und ohne ADHS zu ermöglichen und dabei explizit die Bedeutung von hirnstrukturellen (Datenmodalität 1) und klinischen ADHS-Merkmalen (Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeit; Datenmodalität 2) für die Klassifikation zu untersuchen. Die Stichprobe bestand aus 45 ADHS-Patienten/ -Patientinnen und 46 Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen. Vorverarbeitete, hirnstrukturelle Magnetresonanztomographie (MRT)-Bilder der grauen Substanz und klinische Symptomscores zu Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeit wurden in einem SVM-basierten Klassifikationsansatz mit *Repeated-Nested-Cross-Validation* eingespeist. Die angewandte *Machine Learning*-Strategie umfasste die unimodale Bestimmung der Klassifikationsgenauigkeit sowie die Berechnung des Genauigkeitsgewinns durch die Kombination beider Datenmodalitäten mittels später Fusion. Als Gütekriterium diente primär die *Balanced Accuracy* (BAC) und die *Area under the Curve* (AUC). In einem zweiten Schritt wurde der Zusammenhang zwischen den klinischen Symptomen und dem SVM-*Decision Score* untersucht. Die Kombination beider Datenmodalitäten erreichte eine BAC von 85,7 % und eine AUC von 0,90 und übertraf die Genauigkeit der Vorhersage der unimodalen *Classifier*. Analysen der *Feature Weights* zeigten in der Kontrollgruppe eine hohe Relevanz von Strukturen aufmerksamkeitsregulierender Zentren im fronto-temporo-parietalen Kortex sowie im Zerebellum für die Klassifikation, während in der ADHS- Gruppe eher okzipitale Areale und der Thalamus klassifikationsrelevant waren. Die Ergebnisse stehen im Einklang zu weiteren Bildgebungsstudien, in denen Veränderungen dieser Hirnareale unter anderem als ADHS-spezifische Entwicklungsverzögerungen gedeutet werden. Bei der klinischen Modalität wies der Aufmerksamkeitsparameter die höchste Klassifikationsgewichtung auf. Je stärker die Symptomausprägung der ADHS-Gruppe, desto besser war ihre Klassifizierbarkeit gegenüber der Kontrollgruppe. Durch die Hinzunahme von weiteren Datensätzen könnte der *Classifier* dieser Arbeit in Zukunft extern validiert und auf weitere Fragestellungen im Hinblick auf die unterschiedlichen Geschlechter und Komorbiditäten erweitert werden.

Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common neuropsychiatric disorder in children and adolescents that is associated with hyperactivity and impulsivity, inattention, or a combination of these symptoms. A current research subject is the search for biological markers of ADHD. Computer-based classification studies have been used to achieve automated predictions about the individual group membership of the study participants (ADHD- or control group).

The aim of this doctoral thesis was to combine two data modalities to enable a Support Vector Machine (SVM)-based classification between people with and without ADHD to specifically investigate the importance of brain morphological (data modality 1) and clinical, ADHD-specific parameters (hyperactivity, impulsivity and inattention; data modality 2) for the classification algorithm.

The study sample consisted of 45 ADHD patients and 46 control subjects. Preprocessed, structural grey matter magnetic resonance imaging (MRI)-images (modality 1) and ADHD-specific parameters of hyperactivity, impulsivity and inattention (modality 2) were inserted into an SVM-based classification algorithm with Repeated-Nested-Cross-Validation. The machine learning method we used included the unimodal determination of the classification accuracy as well as the calculation of the accuracy gain when combining both modalities via late fusion. The primarily used quality criteria were Balanced Accuracy (BAC) and Area under the Curve (AUC). In a second step, the correlation between clinical features and the SVM-Decision score was examined.

The combination of both modalities achieved a BAC of 85,7% and an AUC of 0,90, surpassing the performances of the unimodal classifiers. Analyses of the Feature Weights showed a high relevance of attention-regulating centers in the fronto-temporo-parietal cortex and in the cerebellum at the brain-structural level in the classification of the control group, while in the ADHD group, occipital cerebral regions and the thalamus were relevant for the classification. The results are in line with other imaging studies in which structural changes in those relevant brain regions are interpreted as, inter alia, ADHD-specific developmental delays. Out of the ADHD-specific parameters, the attention parameter had the highest Feature Weight for the classification. The stronger the symptom severity of the ADHD group, the better their classifiability against control subjects. In the future, the classifier of this study could be externally validated by applying it to independent datasets and therefore potentially expand it with regard to the different genders and comorbidities.

Abkürzungsverzeichnis

ABCD-Study	<i>Adolescent Brain Cognitive Development-Study</i>
ACC	Anteriorer Cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
AUC	<i>Area under the Curve</i>
BAC	<i>Balanced Accuracy</i>
CSF	Zerebrospinale Flüssigkeit (<i>Cerebrospinal Fluid</i>)
CV	Kreuzvalidierung (<i>Cross-Validation</i>)
DARTEL	<i>Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra</i>
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V.
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
DGSPJ	Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V.
DIPS	Diagnostisches Interview für psychische Störungen
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ENIGMA	<i>Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta-Analysis</i>
FBB-ADHS	Fremdbeurteilungsbogen für ADHS
FWHM	<i>Full Width Half Maximum</i>
GM	Graue Substanz (<i>Grey Matter</i>)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme
IQ	Intelligenzquotient
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>

MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PCC	Posteriorer Cingulärer Kortex
PFC	Präfrontaler Kortex
PPV	Positiver prädiktiver Wert
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
TIV	Totales intrakranielles Volumen
WM	Weißer Substanz (<i>White Matter</i>)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung	1
1.1.1	Begriffsklärung und Symptomatik der ADHS	1
1.1.2	ADHS-Erscheinungsformen	4
1.1.3	Epidemiologie	5
1.1.4	Diagnostische Methoden	6
1.1.5	Komorbiditäten und Differentialdiagnosen	7
1.1.6	Ätiologische Faktoren von ADHS	8
1.2	<i>Machine Learning</i> und Klassifikation	10
1.2.1	Begriffsklärung: <i>Machine Learning</i> -basierte Klassifikation	10
1.2.2	<i>Support Vector Machine</i>	11
1.2.3	<i>Feature extraction</i> und Visualisierung	14
1.2.4	<i>Feature reduction</i> und <i>Feature selection</i>	14
1.2.5	Generalisierbarkeit des Modells – Interne und externe Validierung	15
1.2.6	Evaluation des Klassifikationsmodells	18
1.3	<i>Machine Learning</i> in der ADHS-Forschung	19
1.4	Ziele der Arbeit	22
2	Material und Methoden	24
2.1	Stichprobenbeschreibung	24
2.2	MRT-Bildgebung	26
2.3	Vorverarbeitung der MRT-Bilder	26
2.4	Klassifikation durch <i>Machine Learning</i>	27
2.4.1	Multimodaler Ansatz	27
2.4.2	Präprozessierung der Datenmodalitäten	28
2.4.3	Einbettung in ein Kreuzvalidierungsschema	28
2.4.4	Klassifikation durch die SVM	29
2.4.5	Visualisierung	30
2.4.6	Gütekriterien	31

2.5	Korrelationen zwischen ADHS-spezifischer Symptomatik und dem SVM- <i>Decisionscore</i>	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Gruppenunterschiede demographischer und klinischer Variablen.....	32
3.2	Ergebnisse der Klassifikationsmodelle.....	34
3.3	Post-Hoc univariate Statistik.....	40
4	Diskussion	43
4.1	Multimodaler Klassifikationsansatz	43
4.2	Hirnstrukturelle und klinische ADHS-Merkmale.....	46
4.3	Die Rolle der ADHS-spezifischen Symptome.....	52
4.4	Der Aspekt der externen Validierung und Generalisierbarkeit.....	55
4.5	Limitationen und Ausblick	56
4.6	Schlussfolgerungen	58
	Literaturverzeichnis	60
	Danksagung	80

1 Einleitung

1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung

1.1.1 Begriffsklärung und Symptomatik der ADHS

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gehört nach der aktuellen Version des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) V der *American Psychiatric Association* zu den neuronalen Entwicklungsstörungen und ist eine vorwiegend im Kindes- und Jugendalter auftretende Erkrankung, die durch die Kernsymptome einer verringerten Aufmerksamkeitsfähigkeit, Hyperaktivität und Impulsivität geprägt ist (American Psychiatric Association, 2013). Das Erscheinungsbild der Erkrankung kann aus einer Kombination der Kernsymptome oder auch mit Schwerpunkt auf einer dieser Merkmale bestehen. Unaufmerksamkeit manifestiert sich bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen etwa in Form von einer verringerten Ausdauer bei Aufgaben, fehlendem Fokus sowie Desorganisiertheit, die nicht Folge von mangelndem Verständnis oder Trotz sind (American Psychiatric Association, 2013; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. [DGKJP], Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. [DGPPN] & Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. [DGSPJ], 2017). Impulsivität geht mit unüberlegten, reaktiven Handlungen einher, die ohne Abwägung möglicher langfristiger Konsequenzen geschehen (Tripp & Wickens, 2009). Diese können sowohl verbal als auch motorisch sein. Ursache dafür kann die damit assoziierte sofortige Erfüllung eigener Bedürfnisse sein (American Psychiatric Association, 2013; Tripp & Wickens, 2009). Im sozialen Kontext kann dies z. B. ein ständiges Unterbrechen des Gesprächspartners bedeuten. Hyperaktivität ist im Sinne von übermäßigem Bewegungsdrang und motorischer Aktivität zu verstehen, die im Kontext der Situation als unangebracht wahrgenommen werden. Manifestationen können sich als ständiges Zappeln, Klopfen, Umherlaufen oder extreme Unruhe und Unfähigkeit, still zu sitzen, äußern (American Psychiatric Association, 2013; DGKJP, DGPPN &

DGSPJ, 2017). Eine detaillierte Übersicht der ADHS-Merkmale ist in Tabelle 1 zu finden.

Tabelle 1: Merkmale der ADHS nach DSM V-Klassifikation

Unaufmerksamkeit	Hyperaktivität und Impulsivität
Oft unzureichende Beachtung von Einzelheiten oder häufige Flüchtigkeitsfehler bei Schulaufgaben, der Arbeit oder anderen Tätigkeiten	Häufiges Zappeln oder Klopfen mit Händen und Füßen oder Herumrutschen auf Stühlen
Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder Spielen beizubehalten	Häufiges Verlassen des Sitzplatzes in Situationen, bei denen Sitzen erwartet wird
Oft unzureichende Wahrnehmung einer direkten Ansprache in Gesprächen (mit den Gedanken woanders, abwesend wirkend)	Häufiges Herumlaufen oder Klettern in dafür unangebrachten Situationen (bei Jugendlichen und Erwachsenen kann dies auch lediglich ein Unruhegefühl sein)
Unzureichende Durchführung von Anweisungen und Unfähigkeit, angefangene Schulaufgaben oder andere Pflichten zu Ende zu bringen	Unfähigkeit, ruhig zu spielen oder Freizeitaktivitäten nachzugehen
Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren	Unfähigkeit, längere Zeit still zu sitzen, wie „unter Strom“ oder „von einem Motor angetrieben“
Abneigung oder Vermeiden von Aufgaben, die anhaltende, mentale Anstrengung erfordern (etwa Hausaufgaben, Berichterstattung)	Häufig exzessives Reden
Häufiges Verlieren von Gegenständen, die für Aufgaben oder Aktivitäten erforderlich sind (z. B. Schulmaterial, Werkzeug, Mobiltelefone)	Oft voreiliges Antworten, bevor die Frage beendet wurde
Leichte Ablenkung durch äußere Reize	Schwierigkeiten zu warten, bis er oder sie an der Reihe ist (etwa beim Anstehen)
Vermehrte Vergesslichkeit bei täglichen Tätigkeiten (bei Jugendlichen und Erwachsenen z. B. in Form von Nichteinhaltung von Terminen und Zahlung von Rechnungen)	Häufiges Unterbrechen und Stören von Gesprächen oder Aktivitäten anderer

Zur Diagnosestellung nach DSM V sollten mindestens sechs Symptome aus dem Bereich der Unaufmerksamkeit oder aus dem Bereich der Hyperaktivität und Impulsivität bereits vor dem 12. Lebensjahr über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten aufgetreten sein. Voraussetzung ist ein erkennbares Leiden oder eine Einschränkung in mehreren Lebensbereichen des Patienten/ der Patientin, beispielsweise in der Schule, im Elternhaus und/ oder bei der Arbeit. Eine anderweitige neuropsychiatrische Erkrankung als Ursache des Symptombildes muss zudem ausgeschlossen werden.

Nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme (ICD-10) lässt sich ADHS in die Gruppe der Hyperkinetischen Störungen (F 90.0, F 90.8 und F 90.9) oder, bei ausschließlichem Aufmerksamkeitsdefizit ohne motorische Komponente, in die Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (F 98.8) einordnen (Dilling et al., 2016). Ein Unterschied zur DSM V-Klassifikation ist das enger gefasste Manifestationsalter von unter sieben Jahren und die Unterscheidung von klinischen Kriterien und Forschungskriterien. Die klinischen Kriterien umfassen das Auftreten von sowohl Unaufmerksamkeit als auch Hyperaktivität und Impulsivität über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Mit Forschungskriterien ist das Vorhandensein von mindestens sechs aus insgesamt neun Kriterien zu Unaufmerksamkeit, drei von vier Kriterien zu Hyperaktivität und mindestens ein von insgesamt drei Kriterien zu Impulsivität gemeint. Der ICD-10-Klassifikation zufolge müssen affektive Störungen und tiefgreifende Entwicklungsstörungen als Ursache für die Symptomatik ausgeschlossen werden.

1.1.2 ADHS-Erscheinungsformen

In der nun veralteten DSM IV-Klassifikation werden drei ADHS-Subtypen unterschieden (Saß & Houben, 2001). Der Hyperaktiv-Impulsive Subtyp, der Unaufmerksame Subtyp sowie der Kombinierte Subtyp wurden nach den jeweils dominant auftretenden Symptomkriterien diagnostiziert (Saß & Houben, 2001). Nach Diskussionen in der Literatur über die Plausibilität und Beständigkeit dieser Subtypen (Willcutt et al., 2012) wurde in der aktuellen DSM V-Version der Begriff des Subtyps zu Gunsten des Begriffs „Erscheinungsform“ umgeändert (American Psychiatric Association, 2013). Grund dafür ist die durch Studien belegte

(Biederman et al., 2000; Lahey et al., 2005) Dynamik zwischen den Präsentationsformen im Laufe der Zeit. So konnten beispielsweise Patienten/ Patientinnen mit hauptsächlich hyperaktiv-impulsiver Symptomatik in späteren Lebensjahren nicht mehr genügend Kriterien für ebendiese Erscheinungsform erreichen und erfüllten im Verlauf vielmehr die Kriterien der Kombinierten Erscheinungsform der ADHS (Lahey et al., 2005). Im Vergleich zu Unaufmerksamkeit zeigte sich des Weiteren mit steigendem Alter eine größere Rückbildung der motorischen Hyperaktivität und Impulsivität (Biederman et al., 2000; Willcutt, 2012). Während die die geschätzte Prävalenz der Hyperaktiv-Impulsiven Erscheinungsform bei Vorschulkindern am höchsten war (Willcutt, 2012), war bei Erwachsenen die kombinierte Erscheinungsform in einer italienischen Studie mit 70 % die am meisten Vertretene (Salvi et al., 2019). Mit der Begriffsänderung wurde eine Veranschaulichung dieser Dynamik des Symptombildes angestrebt.

1.1.3 Epidemiologie

ADHS ist mit einer weltweiten Prävalenz von 7,6 % bei drei- bis zwölfjährigen Kindern und 5,6 % bei dreizehn bis achtzehnjährigen Jugendlichen (Salari et al., 2023) eine häufig vorkommende Erkrankung. In Deutschland wurde bei bis 17-jährigen Mitgliedern einer spezifischen Krankenversicherung nach ICD-10-Kriterien zuletzt eine Zunahme der ADHS-Prävalenz von 5 % (im Jahr 2009) auf 6,1 % (im Jahr 2014) angegeben (Bachmann et al., 2017). Mit einem Wert von 9,2-10,2 % zeigten neunjährige Kinder dabei die größte Prävalenz von ADHS, wengleich die Häufigkeit in allen Altersgruppen im Jahr 2014 im Vergleich zu 2009 anstieg (Bachmann et al., 2017). Je nach genutztem Klassifikationssystem unterscheiden sich jedoch auch die Prävalenzwerte. So wurde in einer deutschen Studie bei 7 bis 17-Jährigen eine Prävalenz von 5 % nach DSM IV-Kriterien gemessen, nach ICD 10-Kriterien aber lediglich 1 % (Döpfner, Breuer et al., 2008). ADHS wird übereinstimmend häufiger bei Jungen als bei Mädchen diagnostiziert (Bachmann et al., 2017; Willcutt, 2012). Die insgesamt am häufigsten diagnostizierte ADHS-Erscheinungsform nach DSM IV-Kriterien ist die Unaufmerksame Erscheinungsform (Döpfner, Breuer et al., 2008; Willcutt, 2012), lediglich im Vorschulalter dominiert die Hyperaktiv-/ Impulsive Erscheinungsform (Willcutt, 2012). Bei in der Kindheit mit ADHS diagnostizierten Patienten und Patientinnen

betrug die Prävalenz im Erwachsenenalter etwa 57 % (Fayyad et al., 2017), wobei die durchschnittliche Prävalenz bei allen Erwachsenen (ungeachtet einer erfolgten ADHS-Diagnostik in der Kindheit) auf internationaler Ebene, je nach Quelle, mit etwa 2,58 %- 2,80 % angegeben wird (Fayyad et al., 2017; Song et al., 2021). Nicht mit ADHS diagnostizierte Erwachsene, die ADHS-Symptome zeigten, wiesen nach Song et al. (2021) eine Prävalenz von 6,76 % auf. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen einer hohen Prävalenz von ADHS und Familien mit niedrigem Einkommen beobachtet (Larsson et al., 2014). Abschließend hängen die Prävalenzwerte zudem nachweislich von der Wahl der Diagnosekriterien ab: Im Vergleich zur früheren DSM IV-Klassifikation führte die Verwendung von DSM V-Kriterien zu steigenden Prävalenzwerten (Matte et al., 2015; Salari et al., 2023). So zeigte sich als konkretes Beispiel bei jungen Erwachsenen eine um 27 % gestiegene Prävalenzrate durch die Nutzung der aktuellen Fassung der DSM V-Klassifikation im Vergleich zur früheren DSM IV-Klassifikation (Matte et al., 2015).

1.1.4 Diagnostische Methoden

Die Diagnostik von ADHS basiert aktuell auf klinischen Kriterien und umfasst neben der eigentlichen Diagnosestellung die Erfassung von komorbiden Erkrankungen und möglichen Differentialdiagnosen (DGKJP, DGPPN & DGSPJ, 2017). Dazu sind mehrere Sitzungen und Untersuchungen notwendig, die die Mitarbeit der Eltern und Bezugspersonen, Erzieher/ -innen, Lehrer/ -innen aber auch die des Kindes bzw. des Jugendlichen selbst erfordern. Das individuelle Symptombild wird durch explorative Gespräche mit den genannten Personengruppen herausgearbeitet. Strukturierte oder halbstrukturierte Interviews, ADHS-Checklisten und Fragebögen werden dabei herangezogen. Ein in Deutschland häufig verwendetes Schema für ein strukturiertes Interview bei Patienten/ Patientinnen im Kindesalter und für ihre Eltern ist beispielsweise das (Kinder-) DIPS (Diagnostische Interview für psychische Störungen) im Kindes- und Jugendalter (Margraf et al., 2017; Schneider et al., 2017). Als Beispiel für eine ADHS-Checkliste lässt sich die Diagnose-Checkliste für hyperkinetische Störungen (Döpfner, Görtz-Dorten & Lehmkuhl, 2008) anführen. Für die Befragung des Umfelds einschließlich Eltern, Lehrern/ Lehrerinnen und Erziehern/ Erzieherinnen eignen sich

Fremdbeurteilungsbögen, wie der Fremdbeurteilungsbogen für ADHS (FBB-ADHS) (Döpfner & Görtz-Dorten, 2017).

Für die Quantifizierung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen und zur Verlaufsbeobachtung hilfreich sind zudem psychologische Testverfahren. Unter anderem werden dabei computergestützte Verfahren, wie z. B. die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann & Fimm, 2017), oder die speziell für Kinder entwickelte Version dessen (Zimmermann et al., 2002), eingesetzt: Durch das Einblenden verschiedener Reize, auf die durch Tastendruck möglichst schnell und präzise reagiert werden muss, wird die Aufmerksamkeitsspanne der Testpersonen erhoben. Zudem können weitere psychologische Testverfahren angewandt werden, um mögliche Begleiterscheinungen von ADHS wie Lernschwächen, etwa Lese-, Rechen- und Rechtsschreibstörungen (DuPaul et al., 2013), einen verminderten Intelligenzquotienten (IQ) (Simonoff et al., 2007) oder eine gestörte soziale (Ferretti et al., 2019) bzw. emotionale Entwicklung (Stern et al., 2020) zu identifizieren. Für die Diagnose einer ADHS muss ausgeschlossen werden, dass eine dieser Begleiterscheinungen die eigentliche Ursache des Symptombildes darstellen (American Psychiatric Association, 2013).

Um somatische Ursachen der ADHS-Symptomatik auszuschließen, sollte möglichst eine zusätzliche körperliche Untersuchung und eine Laborkontrolle erfolgen. Im Fokus steht dabei der Ausschluss eines Schilddrüsenleidens, einer möglichen Absence-Epilepsie zur Abgrenzung gegenüber der Unaufmerksamen Erscheinungsform und der Ausschluss von möglichen Seh-, Hör- oder Schlafstörungen als mögliche Mitverursacher von Konzentrations- und Aufmerksamkeitsmangel (Banaschewski et al., 2017).

1.1.5 Komorbiditäten und Differentialdiagnosen

ADHS tritt selten isoliert auf. Je nach Studie zeigten etwa 52 % (Jensen & Steinhausen, 2015) bis teils 87 % der ADHS-Patienten/ -Patientinnen (Kadesjö & Gillberg, 2001) im Kindes- und Jugendalter Symptome für mindestens eine weitere psychiatrische Erkrankung oder Entwicklungsstörung, etwa 26,2 % (Jensen & Steinhausen, 2015) bis teils 67 % von ihnen (Kadesjö & Gillberg, 2001) sogar für

mindestens zwei zusätzliche Erkrankungen. Bei Kindern werden die Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten, Tic-Störungen sowie Verhaltensweisen der Autismus-Spektrum-Störung mit ADHS assoziiert (Gillberg et al., 2004; Rommelse et al., 2009). Als weitere komorbide Diagnosen werden Zwangsstörungen mit einer Häufigkeit von bis zu 60 % in der Literatur angegeben (Abramovitch et al., 2015). Zusätzlich treten bei etwa 30 % der ADHS-Patienten/ - Patientinnen Angststörungen auf (Bélanger et al., 2018). Störungen des Sozialverhaltens kommen bei etwa 16,5 % der ADHS-Patienten/ - Patientinnen vor (Jensen & Steinhausen, 2015) und werden als Folge unbehandelter ADHS- und oppositioneller Symptomatik diskutiert (Lahey et al., 2009). Herauszuheben ist zudem die Gruppe der Lernstörungen, die nach DSM V zu den neuralen Entwicklungsstörungen gezählt werden (American Psychiatric Association, 2013). Deren Auftreten bei ADHS wird zwischen 31 % und 45 % geschätzt (DuPaul et al., 2013). Viele der Komorbiditäten zeigen Gemeinsamkeiten und Überschneidungen mit der ADHS-Symptomatik auf. So konnte ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Hyperaktivität und Verhaltensstörungen festgestellt werden (Taylor et al., 1996). Weiterhin sind ADHS-Symptome bei komorbiden Verläufen nachweislich stärker ausgeprägt als bei Patienten und Patientinnen ohne Komorbiditäten (Mansour et al., 2017; Simonoff et al., 2007). Erwachsene Betroffene sind darüber hinaus vermehrt für Suchterkrankungen (Biederman et al., 1997), depressive Episoden und Persönlichkeitsstörungen prädisponiert (Banaschewski et al., 2017; Biederman, 2005).

1.1.6 Ätiologische Faktoren von ADHS

Die Ätiologie der ADHS ist noch nicht vollständig erforscht. Für die Ausprägung des klinischen Erscheinungsbildes wird eine multifaktorielle Genese aus genetischen, exogenen und entwicklungsbedingten Faktoren verantwortlich gemacht. Die Heritabilität von phänotypischen ADHS-Merkmalen betrug bei 37 Zwillings- und symptom-basierten Studien im Mittel 74 % (Faraone & Larsson, 2019). Unterstützt wird dies auch durch weitere familiäre Häufungen der Diagnose in Geschwister-, Zwillings- und Adoptionsstudien, die eine genetische Komponente nahelegen (Langner et al., 2013; Sprich et al., 2000). W. Chen et al. (2008) gaben in ihrer Studie eine Wiederholungsrate von ADHS bei Geschwistern von ADHS-

Patienten/ -Patientinnen von 12,7 % an. Molekularbiologisch scheinen genetische Polymorphismen, vor allem in Bezug auf das dopaminerge System und der Synapsen- und Neuroplastizität, eine Rolle zu spielen (Demontis et al., 2019).

Bezüglich hirnstruktureller Unterschiede wurde, im Vergleich zur weißen Substanz (*White Matter*, WM) und der zerebrospinalen Flüssigkeit (*Cerebrospinal Fluid*, CSF), die graue Substanz (*Grey Matter*, GM) als die relevanteste Modalität mit dem meisten Informationsgehalt bei der Unterscheidung zwischen ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen identifiziert (C.-W. Chang et al., 2012). Zudem weisen ADHS-Patienten/ -Patientinnen ein verringertes globales Hirnvolumen im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen auf (Boedhoe et al., 2020; Krain & Castellanos, 2006; Nakao et al., 2011; Vilgis et al., 2016). Bezogen auf einzelne Hirnregionen zeigten sich die prominentesten Unterschiede zum einen in frontalen, temporalen und parietalen Regionen (Vilgis et al., 2016), zum anderen auch in präfrontalen Regionen, im Zerebellum sowie in den Basalganglien (Krain & Castellanos, 2006; Mahone & Denckla, 2017; Vieira et al., 2018). In einer großen, univariaten Studie wiesen ADHS-Patienten im Kindesalter eine geringere kortikale Dicke im Gyrus fusiformis und im Temporalpol, sowie ein geringere Oberfläche in temporalen Regionen und im frontalen Gyrus cinguli, auf (Hoogman et al., 2019). Eine Volumenzunahme hingegen wurde zuletzt unter anderem im motorischen Kortex und im supplementär motorischen Kortex (Sutclubasi Kaya et al., 2018) festgestellt.

Shaw et al. (2007) zufolge ist für diese regionalen Unterschiede eine zeitliche Entwicklungsverzögerung ebendieser Hirnstrukturen verantwortlich. Die physiologische Hirnentwicklung geht bekanntermaßen mit einer Volumenabnahme des Kortex bzw. der kortikale Dicke einher (Frangou et al., 2022; Tamnes et al., 2017). Demnach erreicht die kortikale Dicke ihr Maximum im Kindes- oder frühen Jugendalter und nimmt dann allmählich wieder ab, was in der Literatur als *Cortical Thinning* bezeichnet wird (Matthews et al., 2014; Tamnes et al., 2017). In einer Zusammenstellung verschiedener Studien stellt Matthews et al. (2014) den Entwicklungsprozess zusammenfassend wie folgt dar: zunächst verlieren primär sensomotorische Kortexareale, dann frontale und präfrontale Areale sowie temporale und parietale Hirnregionen an Volumen. Während der Entwicklungsprozess des Kortex bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen keine signifikanten

Unterschiede zu Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen aufweist, so unterschieden sich in einer longitudinalen Studie von Shaw et al. (2007) mit jeweils 223 ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen die Zeitpunkte der maximalen kortikalen Dicke wie folgt: Im Vergleich zu Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen erfolgte die Verringerung der kortikalen Dicke in mehr als 50 % des Kortex verspätet. Im Durchschnitt handelte es sich um eine Entwicklungsverzögerung von drei Jahren. Am stärksten bemerkbar machte sich die Verzögerung des *Thinnings* bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen in präfrontalen Hirnarealen mit einem Unterschied von bis zu fünf Jahren. Dahingegen setzte die Verringerung der kortikalen Dicke im primärmotorischen Kortex bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen früher ein. Die Kombination aus verzögert entwickelten Handlungskontroll-, Planungs- und Aufmerksamkeitsarealen und der verfrühten Reifung des primärmotorischen Kortex wird somit als ein möglicher Faktor für die ADHS-Ätiologie gesehen (Mahone & Denckla, 2017; Shaw et al., 2007). Bestärkt wird diese Theorie durch die Korrelation von verstärktem *Thinning* des Kortex (schnellere Reifung) mit einer Verringerung ADHS-typischer Symptomatik (Shaw et al., 2011).

Schließlich werden als weitere ätiologische Faktoren exogene Risikofaktoren wie beispielweise ein niedriger sozioökonomischer Status der Familie (Larsson et al., 2014) und Nikotin- bzw. Alkoholkonsum während der Schwangerschaft oder Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht in Zusammenhang mit ADHS diskutiert (Sciberras et al., 2017).

1.2 Machine Learning und Klassifikation

1.2.1 Begriffsklärung: Machine Learning-basierte Klassifikation

Machine Learning beschreibt den computerbasierten Prozess, Muster in gegebenen Daten zu erkennen und anhand dieser Vorhersagen für zukünftige, davon unabhängige Datensätze zu treffen (Zarogianni et al., 2013). In klassifikationsbasierten Studien gilt es, die Relation von Merkmalen des Datensatzes zu ihren jeweiligen Gruppenzugehörigkeiten zu erforschen. Voraussetzung für die (*Machine Learning*-basierte) Klassifikation ist dabei, dass die zu vorhersagenden

Gruppenzugehörigkeiten kategorial sind (Pereira et al., 2009; Tulay et al., 2019). In der psychiatrischen Forschung ist dies etwa der Fall, wenn Patienten und Patientinnen in verschiedene diagnostische Gruppen einteilbar sind. Es gilt dabei, ein computerbasiertes Modell zu entwickeln, das beide Gruppen, etwa ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen, optimal voneinander differenzieren kann und auch auf zukünftige, neue Datensätze anwendbar ist (Zarogianni et al., 2013). Der erlernte Algorithmus des Modells wird als *Classifier* bezeichnet (Kassraian-Fard et al., 2016).

Ein Merkmal wird auch als *Feature* bezeichnet und stellt in diesem Kontext ein Charakteristikum dar, das aus dem Datensatz extrahiert wird und Informationsgehalt hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit aufweist (Wolfers et al., 2015). So werden bei der strukturellen Bildgebung beispielsweise Voxelintensitäten als *Features* herangezogen, während bei anamnestischen Fragestellungen unter anderem auch Symptomscores genutzt werden. Es können generell zwei Formen des *Machine Learnings* unterschieden werden: das überwachte und das unüberwachte *Machine Learning* (Bray et al., 2009). Sind nun dem Fragesteller die Gruppenzugehörigkeiten der *Features* a priori bekannt, entspricht dies dem überwachten *Machine Learning* (Dwyer et al., 2018; Orrù et al., 2012). Das unüberwachte *Machine Learning* hingegen hat zum Ziel, bisher unbekannte Muster in gegebenen Daten zu erforschen, ohne dass dem Fragesteller a priori Informationen über die Gruppenzugehörigkeit bekannt sind (Bray et al., 2009; Orrù et al., 2012). Letzteres geht jedoch über die Fragestellung dieser Arbeit hinaus und kann ergänzend in entsprechender Literatur (Bray et al., 2009; Dwyer et al., 2018) nachgeschlagen werden.

1.2.2 Support Vector Machine

Die in dieser Arbeit genutzte *Support Vector Machine* (SVM) wurde erstmals von Cortes und Vapnik (1995) beschrieben. Es handelt sich um eine etablierte, multivariate Methode des überwachten *Machine Learnings*, die unter anderem zur Klassifikation von Gruppenmerkmalen genutzt wird. In der Literatur zur *Neuroimaging*-Mustererkennung, insbesondere auch im Bereich der *Machine Learning*-basierten ADHS-Forschung, ist sie die am häufigsten verwendete Methode (Arbabshirani et al., 2017; Orrù et al., 2012; Zhang-James et al., 2023). Ziel ist

die Entwicklung einer optimalen Trennfunktion, die die Gruppen möglichst treffsicher anhand ihrer *Features* abgrenzt. Im zweidimensionalen Raum ist diese Trennfunktion eine Gerade der Formel $f(x) = wx + b$. Variable w stellt den Normalenvektor dar, für die Variable x kann ein beliebiger Datensatzwert eingesetzt werden und b beschreibt den Ordinatenabschnitt, wobei $\frac{b}{w}$ den senkrechten Abstand der Trennfunktion zum Ursprung darstellt. Alle Datenpunkte, die nicht auf der Trennfunktion $f(x)$ liegen, haben ein positives oder ein negatives Vorzeichen und befinden sich somit entweder auf der einen, oder auf der anderen Seite der Trennfunktion. Auf diese Weise wird bei der Klassifikation die Gruppenvorhersage der einzelnen *Features* errechnet.

Im höherdimensionalen Raum entspricht die Trennfunktion einer sogenannten Hyperebene. Für ihre Konstruktion werden ausschließlich diejenigen Datenpunkte hinzugezogen, die der Trennfunktion am nächsten liegen. Sie werden als Stützvektoren bzw. *Support Vectors* bezeichnet und stellen im übertragenen Sinne diejenigen Datenpunkte der beiden Gruppen dar, die am schwierigsten in eine dieser Gruppen eingeteilt werden können (Orrù et al., 2012). Umgekehrt wird die Gruppenzugehörigkeit jener Datenpunkte umso eindeutiger, je weiter diese von der Trennfunktion entfernt liegen. Die optimale Ausrichtung der Trennfunktion wird nun so gewählt, dass der maximal mögliche Abstand (*Margin*) zwischen den Stützvektoren beider Gruppen zu ebendieser Trennfunktion gegeben ist (siehe Abb. 1) (Zarogianni et al., 2013). Durch die Nutzung von *Support Vectors* können somit selbst subtilste Unterschiede der beiden Gruppen bei der Klassifikation mit einbezogen werden.

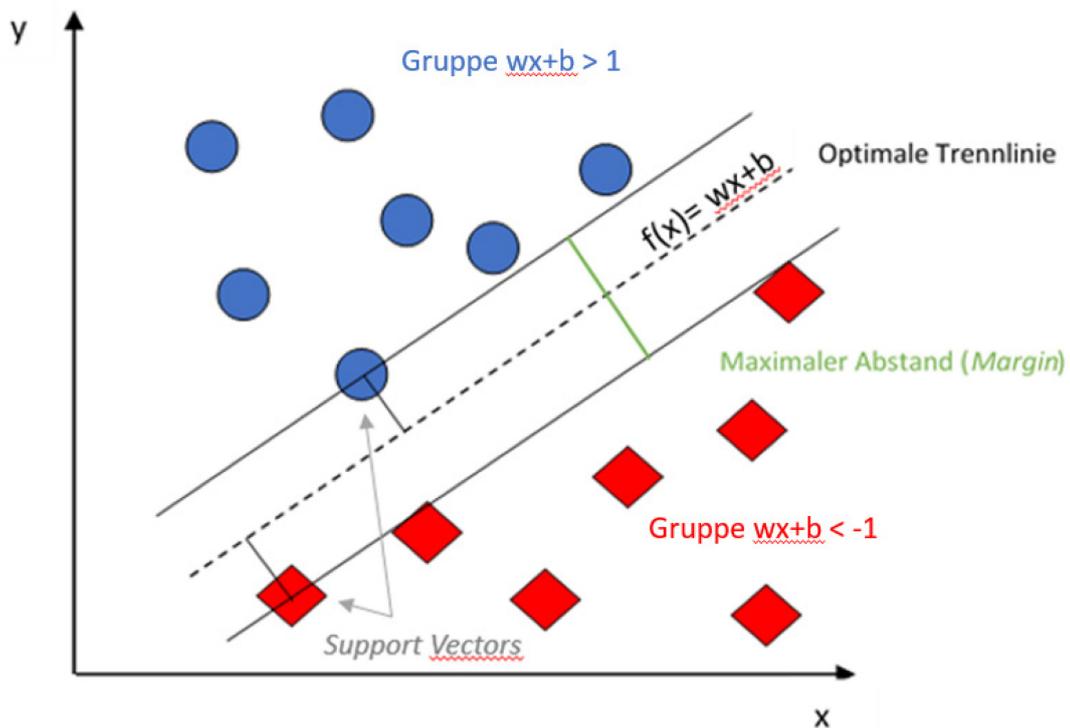


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Klassifikation anhand der SVM

Quelle: In Anlehnung an Zarogianni et al., 2013

Die blauen Kreise und die roten Rechtecke stellen jeweils Datenpunkte der jeweiligen Gruppe (blau/rot) dar. Die optimale Trennfunktion (mehrfach unterbrochene Linie) in der Formel

$f(x) = wx + b$ (w : Normalenvektor; x : beliebige Datensatzvariable, b : Ordinatenabschnitt, wobei $\frac{b}{w}$ den senkrechten Abstand der Trennlinie zum Ursprung darstellt) wird nach dem Prinzip des größtmöglichen Abstands (*Margin*) derjenigen Datenpunkte konstruiert, die dieser Trennfunktion am nächsten liegen. Diese Datenpunkte werden als *Support Vectors* bezeichnet.

Die Anzahl der genutzten *Support Vectors* kann durch den sogenannten C-Parameter, oder auch Regularisierungsparameter genannt, moduliert werden (Dwyer et al., 2018): Je kleiner der C-Parameter, desto mehr *Support Vectors* werden für die Konstruktion der Trennfunktion hinzugezählt und desto strenger wird die Entscheidungsgrenze des Modells. Der *Classifier* ist dabei umso genauer auf die jeweils vorliegende Stichprobe angepasst. Die Anwendung des *Classifiers* auf neue Datensätze wird dadurch jedoch erschwert. Das beschriebene Phänomen wird als *Overfitting* bezeichnet. Um dem entgegenzuwirken, werden Techniken wie etwa die Kreuzvalidierung (siehe Kapitel 1.2.5) genutzt. Umgekehrt würde die Hinzunahme nur weniger *Support Vectors* für die Trennfunktion bzw. durch die Einstellung eines größeren C-Parameters zu einer schlechteren

Klassifikationsgenauigkeit bei der bekannten Stichprobe, jedoch zu einer besseren Generalisierbarkeit (siehe Kapitel 1.2.5) des *Classifiers* auf unbekannte Daten führen.

1.2.3 Feature extraction und Visualisierung

Um eine Klassifikation zu ermöglichen, müssen die eingegebenen Daten (etwa Magnetresonanztomographie (MRT)-Bilder oder demographische Variablen) zunächst in eine für das Computersystem prozessierbare Form, den *Features*, umgewandelt werden (Zarogianni et al., 2013). In der strukturellen MRT-Bildgebung bestehen die *Features* letztlich aus verschiedenen Voxelintensitäten, die für die SVM (siehe Kapitel 1.2.2) im hochdimensionalen Raum in unterschiedliche Merkmalsvektoren, sogenannte *Feature Vectors*, umgewandelt werden (Orrù et al., 2012; Zarogianni et al., 2013).

Im Zuge des Modelltrainings erhält jedes *Feature* eine Gewichtung, an der die Aussagekraft des *Features* für die vollzogene Klassifikationsanalyse abzulesen ist (*Feature Weights*). Die *Feature Weights* sind als hochdimensionale Merkmalsvektoren allerdings nicht interpretierbar und bezüglich ihrer statistischen Signifikanz nicht aussagekräftig (Gaonkar & Davatzikos, 2013). Sie sollten daher zurück in ihre ursprüngliche Form (etwa Voxelintensitäten oder demographische Variablen) transformiert werden. Dieser Prozess wird als Visualisierung bezeichnet (Dwyer et al., 2017).

1.2.4 Feature reduction und Feature selection

Feature reduction bzw. *Dimensionality reduction* wird in der Literatur teils synonym mit dem Begriff *Feature selection* genutzt (Tulay et al., 2019) und teils davon abgegrenzt (Bray et al., 2009). *Feature selection* ist ein Prozess, bei dem die Anzahl der für die Klassifikation genutzten *Features* reduziert wird, und zwar möglichst ohne, dass ein Informationsverlust der Daten geschieht. Bei hochdimensionalen Daten kann dadurch zum einen die Rechengeschwindigkeit erhöht und gleichzeitig die Klassifikationsgenauigkeit und Generalisierbarkeit des *Classifiers* verbessert werden (Chu et al., 2012; Dwyer et al., 2018). Es stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, wie etwa Filter oder *Wrapper* (Arbabshirani

et al., 2017; Dwyer et al., 2018). *Feature reduction* hingegen als Oberbegriff zur *Feature selection* meint nicht unbedingt die gänzliche Aussortierung weniger relevanter *Features*, sondern kann auch die Umstrukturierung aller vorhandenen *Features* im Sinne einer Reduktion der Datendimensionalität bedeuten. Eine häufig verwendete Methode der *Feature reduction* ist die *Principal Component Analysis* (PCA), im Deutschen Hauptkomponentenanalyse genannt. Beim *Neuroimaging* dient die Konstruktion von Hauptkomponenten aus den hochdimensionalen Daten etwa dazu, die relevantesten Informationen dieser Daten herauszuarbeiten und mögliche Störfaktoren der Voxel zu verringern (Kassraian-Fard et al., 2016; Lemm et al., 2011; Tulay et al., 2019). Die PCA stellt keine Selektion von einzelnen *Features*, sondern vielmehr eine Kombination vorhandener *Features* dar (Kassraian-Fard et al., 2016), durch die die größte Varianz des *Feature-Pools* erklärt wird (Bray et al., 2009). Während *Feature extraction* einen obligaten Prozess des maschinellen Lernens darstellt, sind die *Feature selection* und *Feature reduction* optional (Orrù et al., 2012).

1.2.5 Generalisierbarkeit des Modells – Interne und externe Validierung

Generalisierbarkeit beschreibt im Kontext des *Machine Learnings*, inwiefern das aus den vorliegenden Daten errechnete Modell auf neue Datensätze anwendbar ist (Dwyer et al., 2018) und dient somit als Validierungsparameter. In der prädiktiven Modellrechnung werden interne und externe Validierungsparameter unterschieden.

Bei der internen Validierung lässt sich die Schätzung der Anwendbarkeit des Modells auf neue Datensätze bei einer ausreichend großen Stichprobe direkt in die maschinelle Modellfindung integrieren (Ramspek et al., 2021). Indem der vorhandene Datensatz bei der Klassifikation in (Modell-)trainings- und Testsets geteilt wird, wird eine Durchmischung der Daten zur Modellberechnung mit den Daten für die Modellvalidierung verhindert. Eine etablierte Methode der internen Validierung ist die Kreuzvalidierung. Beispielhaft wird im Folgenden auf die sogenannte *Nested-Cross-Validation* eingegangen. Neben der *Nested-Cross-Validation* existieren noch weitere Kreuzvalidierungsschemata wie etwa die *Leave-One-Out-Cross-Validation* (Sammut & Webb, 2010). Die *Nested-Cross-*

Validation gilt als aktueller Goldstandard und beinhaltet die Aufteilung des Ursprungsdatensets in eine übergeordnete, äußere Kreuzvalidierungseinheit und eine darin eingebettete, innere Kreuzvalidierungseinheit (Dwyer et al., 2018). Fortan wird die *innere* Kreuzvalidierungsstichprobe vereinfacht als *Cross-Validation 1* (CV 1) und die *äußere* Kreuzvalidierungsstichprobe als *Cross-Validation 2* (CV 2) bezeichnet. Das Training des Klassifikationsmodells etwa durch SVM sowie die Parameteroptimierung finden in CV 1 statt, bevor die resultierenden Modelle dann an davon unabhängigen, zuvor ausgelassenen Daten der übergeordneten CV 2 angewandt und getestet werden. Schematisch ist dieser Vorgang in Abb. 2 dargestellt.

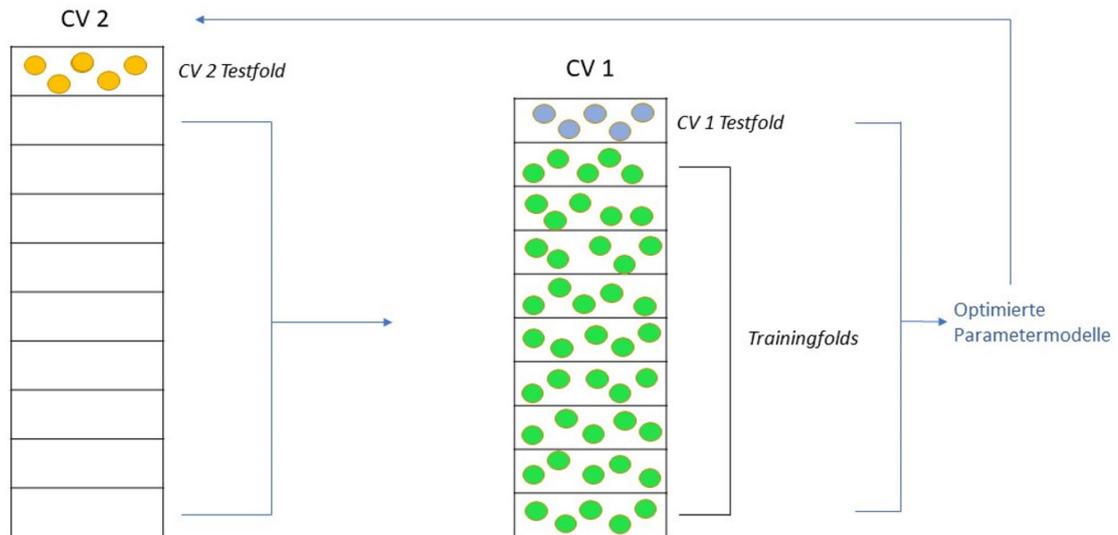


Abb. 2: Schematische Darstellung der Nested-Cross-Validation

Quelle: In Anlehnung an Dwyer et al., 2017

Dargestellt ist eine schematische, zufällige Aufteilung eines Datensets in eine übergeordnete *Cross-Validation* 2-Einheit (CV 2) und eine darin eingebettete CV 1-Einheit mit jeweils zehn Fächern (*Folds*). Eine CV 2-*Fold* wird als Testset beibehalten (gelbe Datenpunkte), die restlichen Daten werden in der CV 1-Einheit trainiert (grüne Datenpunkte). Die entstandenen Modelle werden wiederum an einem separaten CV 1-Testset (blaue Datenpunkte) angewandt. Die aus der CV 1-Einheit resultierenden optimierten Parametermodelle werden schließlich auf die CV 2-Einheit und das ausgelassene CV 2-Testset appliziert.

Bei der externen Validierung wird die Generalisierbarkeit und Reproduzierbarkeit des Modells bestimmt, indem das Modell in einem separaten Schritt und nach erfolgter Evaluation (siehe Kapitel 1.2.6) nachträglich auf einen unabhängigen, neuen Datensatz appliziert wird (Ramspek et al., 2021). Dabei ist die Auswahl des externen Datensatzes für die Interpretation der Validierung essentiell. Ähnelt dieser zu sehr der Trainingsstichprobe, so könnte zwar die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse untersucht werden, nicht jedoch ihre universelle Anwendbarkeit auf unterschiedliche Bevölkerungsgruppen (Ramspek et al., 2021). Um also zusätzlich eine Aussage über die Generalisierbarkeit treffen zu können, sollte ein sich von der Trainingsstichprobe unterscheidender Datensatz gewählt werden, je nach zu beantwortender Forschungsfrage (z. B. unterschiedliche Altersgruppen) (Ramspek et al., 2021). Darüber hinaus ist eine ausreichende Stichprobengröße des externen Datensatzes, optimalerweise mit mindestens 100 Teilnehmern/ Teilnehmerinnen pro Klassifikationsgruppe (Collins et al., 2016), notwendig. Im Rahmen internationaler Forschungsorganisationen, wie beispielsweise ENIGMA (*Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta-Analysis*) (Thompson et al.,

2020), werden in den letzten Jahren sowohl umfassende Datensätze unterschiedlicher Modalitäten und unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen, als auch Klassifikationsmodelle zur Verfügung gestellt, die besonders die externe Validierung der einzelnen Studien erleichtern und somit die *Machine Learning*-basierte Forschung rasant vorantreiben. Zum einen können so eigene *Classifiers* an fremden Datensätzen getestet werden, zum anderen aber auch umgekehrt frei zugängliche, an fremden Datensätzen trainierte *Classifier* an der eigenen Stichprobe angewandt werden (van Rooij et al., 2022). Letzteres spiegelt das übergeordnete Ziel der Klassifikationsstudien wider, bei dem die klinische Anwendung eines an mehreren Datensätzen validierten *Classifiers* als Unterstützung der Diagnostik bei Individuen angestrebt wird.

1.2.6 Evaluation des Klassifikationsmodells

Für die Evaluation des *Classifiers* und seiner Performance werden am häufigsten die Maße Sensitivität, Spezifität und Klassifikationsgenauigkeit bzw. *Accuracy* verwendet (Zarogianni et al., 2013). Sensitivität beschreibt den Anteil der als richtig positiv klassifizierten Fälle (Zarogianni et al., 2013), im Kontext dieser Arbeit also der Anteil der Probanden und Probandinnen, die richtig als ADHS-Patienten/-Patientinnen identifiziert wurden. Spezifität meint den Anteil der als richtig negativ eingeordneten Fälle (Zarogianni et al., 2013), wie etwa die richtige Einordnung von Probanden und Probandinnen in die Kontrollgruppe. *Accuracy* beschreibt den prozentualen Anteil an richtigen Vorhersagen, also die Summe der richtig positiven und falsch negativen Vorhersagen, dividiert durch die Gesamtanzahl aller Vorhersagen des Modells (Mateos-Pérez et al., 2018). Die Klassifikationsgenauigkeit von ungleich großen Gruppen wird durch die Verwendung der sogenannten *Balanced Accuracy* (BAC) ausbalanciert. Sie ist definiert als $BAC = [Sensitivität + Spezifität] / 2$. Alternativ geben einige Studien die *Area under the Curve* (AUC) an (Bohland et al., 2012; Zhang-James et al., 2021). Ein AUC-Wert von 1 bedeutet dabei eine 100 % richtige Einordnung aller Vorhersagen eines Klassifikationsmodells. Ein AUC-Wert von 0,5 spricht hingegen für eine gänzlich zufällige Einordnung der Vorhersagen (Bohland et al., 2012; Zhang-James et al., 2023).

Additiv können der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) herangezogen werden. Der PPV errechnet sich in Klassifikationsstudien aus der Anzahl der richtig zur Patientengruppe zugeordneten Teilnehmenden (hierbei etwa richtig als ADHS-Patienten/ -Patientinnen klassifizierte Teilnehmenden), geteilt durch die Summe aller Teilnehmenden, die richtiger- oder fälschlicherweise vom *Classifier* in die Gruppe der Patienten/ Patientinnen eingeordnet wurden. Umgekehrt errechnet sich der NPV aus der Anzahl der richtig zur Kontrollgruppe zugeordneten Teilnehmenden, geteilt durch die Summe aller Teilnehmenden, die vom *Classifier* in die Kontrollgruppe eingeordnet wurden.

1.3 Machine Learning in der ADHS-Forschung

Hinsichtlich der hohen Prävalenz der Erkrankung (Polanczyk et al., 2007; Salari et al., 2023) ist die Suche nach objektiven Markern, die das Erscheinungsbild von ADHS zufriedenstellend erklären, von großer Bedeutung und momentan Gegenstand der Forschung. Neben genetischen und exogenen ätiologischen Faktoren werden, wie in Kapitel 1.1.6 aufgeführt, auch entwicklungsbedingte hirnstrukturelle Unterschiede in der Literatur diskutiert.

In den letzten Jahren wurden zunehmend multivariate maschinelle Analysen zur Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen genutzt. Mit dem Ziel einer Unterstützung der ADHS-Diagnostik anhand objektiver Kriterien wurden überwiegend bildmorphologische Modalitäten in Form von hirnfunktionellen und hirnstrukturellen Datenmodalitäten, aber auch demographische Variablen verwendet, wie die folgenden, angeführten Studien zeigen. In einer Studienpopulation aus 12- bis 16-jährigen Heranwachsenden etwa konnte unter alleiniger Nutzung von hirnstrukturellen MRT-Bildern bei der SVM-basierten Klassifikation eine *Accuracy* von 61,1 % erreicht werden, funktionelle Daten erbrachten in der selben Stichprobe hingegen eine *Accuracy* von 77,8 % (Iannaccone et al., 2015). Eine *Accuracy* von bis zu 79,3 % wurde zudem in einem vergleichbaren, hirnstrukturellen Ansatz mit jeweils 29 männlichen Jugendlichen pro Gruppe erreicht (Lim et al., 2013). Als weiteres Beispiel lässt sich eine umfangreiche Klassifikationsstudie von Zhang-James et al. (2021) bei Kindern und Erwachsenen aufführen: Basierend auf ausschließlich

hirnstrukturellen Daten wurden die besten Klassifikationsergebnisse bei Probanden und Probandinnen im Kindesalter erzielt, allerdings lediglich mit einer AUC von 0,64. Im Erwachsenenalter hingegen konnte allein unter Verwendung hirstruktureller Daten keine signifikante Klassifikation erreicht werden (Zhang-James et al., 2021). Zhang-James et al. (2021) bestätigen somit die Tendenz früherer Studien (Rubia, 2007; Shaw et al., 2007; Wyciszkievicz et al., 2017) und deuten auf eine Entwicklungsverzögerung bei der ADHS hin.

Das Potential von symptomorientierten Modalitäten zeigte eine Studie mit 35 Probanden/ Probandinnen, die ausschließlich klinische Parameter, erhoben aus Fremdbeurteilungsbögen und Aufmerksamkeitstestung, nutzte und damit bei der SVM-basierten Klassifikation eine teils hundertprozentige *Accuracy* erzielte (Bledsoe et al., 2020). Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch durch die kleine Stichprobengröße sowie methodischer Schwächen (keine externe Validierung) limitiert (Pulini et al., 2019). Aktuelle Ergebnisse mit einem Datensatz aus insgesamt 1421 Probanden/ Probandinnen führten zu einer SVM-basierten *Accuracy* von über 87,7 % im Trainingsset und 92,4 % im Testset unter ausschließlicher Verwendung von symptom-basierten Fremdbeurteilungsbögen (Mooney et al., 2022). Des Weiteren ist durch die Verwendung klinischer Testung nicht nur die Klassifikation zwischen ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen möglich, sondern mit einer *Accuracy* von 85-90 % auch zwischen einzelnen ADHS-Erscheinungsformen (Impulsive und Kombinierte Erscheinungsform) (Lin et al., 2022).

Einige Klassifikationsstudien testeten kombinierte Ansätze aus bildgebungs-basierten Modalitäten und klinisch-anamnestischen Variablen. Bei diesen multimodalen Klassifikationsansätzen bestanden Letztere jedoch überwiegend aus demographischen Daten, etwa aus dem Alter und dem Geschlecht der Patienten/ Patientinnen, beispielhaft wie in den Studien von Bohland et al. (2012) und Colby et al. (2012). Ghiassian et al. (2016) nutzte darüber hinaus zusätzlich den IQ als Klassifikationsvariable. Es zeigte sich mit etwa 69 % eine höhere *Accuracy* der anamnestisch-demographischen Modalitäten im Vergleich zur strukturellen Modalität (66,1 %) (Ghiassian et al., 2016). Die Kombination der beiden Modalitäten führte zu einer leicht verbesserten *Accuracy* mit einem Wert von 69,6 % (Ghiassian et al., 2016). Die verbesserte Klassifikation der Probanden/

Probandinnen bei der Kombination von Datenmodalitäten spiegelt sich übereinstimmend in der Literatur wieder (Bohland et al., 2012; Colby et al., 2012; Riaz et al., 2018; Zhang-James et al., 2021), allerdings in einem ähnlich geringen Ausmaß wie in der Studie von Ghiassian et al. (2016).

Strukturen, die sich durch *Machine Learning* als prädiktiv für die ADHS-Gruppe herausstellten, bestanden nach Iannaccone et al. (2015) unter anderem aus sich früh entwickelten Hirnarealen wie den okzipitalen und parahippocampalen Hirnregionen sowie dem Posterioren Cingulären Kortex (PCC), inferioren temporalen Regionen, dem Kleinhirn und dem Hirnstamm. Prädiktive Regionen für die Gruppe der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen bestanden überwiegend aus sich eher spät entwickelnden Regionen wie etwa Teile des frontalen Kortex und Anterioren Cingulären Kortex (ACC), des Gyrus postcentralis und der Insula (Iannaccone et al., 2015). Verschiedene Anteile der frontalen Gyri waren in der aufgeführten Studie hingegen sowohl für die Klassifikation der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen, als auch für die ADHS-Gruppe relevant (Iannaccone et al., 2015). In einer Metaanalyse stellten sich im direkten Vergleich ebenfalls frontale Hirnregionen, das Zerebellum und zusätzlich das Corpus callosum sowie der rechte Nucleus caudatus als bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen signifikant veränderte Hirnregionen heraus (Valera et al., 2007).

Hinsichtlich der Rolle der Symptomparameter bei der Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen kommen die bisherigen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dabei handelte es sich, wie im Folgenden aufgeführt, überwiegend um univariate Studienansätze, die die Symptomatik in Korrelation zu den festgestellten Volumenveränderungen der grauen Substanz setzten. Während teils keine signifikanten Korrelationen zwischen der ADHS-Symptomatik und den festgestellten Volumenveränderungen detektiert wurden (Lim et al., 2013), so zeigten wiederum andere univariate Studien signifikante Zusammenhänge der Hirnstruktur mit der klinischen Ausprägung des Krankheitsbilds. Eine verringerte Aufmerksamkeit etwa korrelierte mit einer Volumenreduktion des linken frontalen Gyrus (Brieber et al., 2007) und des ventromedialen, präfrontalen Kortex (PFC) (Albaugh et al., 2017). Beschrieben wurde zudem, dass eine Verringerung der lateralen und posterioren Thalamusregionen mit vermehrter Hyperaktivität, eine Vergrößerung des posterioren und

medialen sowie des linken anterolateralen Thalamus hingegen mit erhöhter Unaufmerksamkeit einherging (Ivanov et al., 2010). Eine Verringerung des ACC-Volumens und des Vermis gingen ebenfalls mit verstärkter ADHS-Symptomatik einher (Bledsoe et al., 2013; Ivanov et al., 2014). Auch in funktionellen Studien wurden bereits Abweichungen bei der Aktivierung des ACC und fronto-striataler Bahnen etwa bei der Aufrechterhaltung der Wachsamkeit und Ausführung von Exekutivfunktionen festgestellt (Konrad et al., 2006).

1.4 Ziele der Arbeit

Die aktuelle Studienlage legt einen Forschungsbedarf hinsichtlich hirnstrukturell basierten ADHS-Klassifikationsstudien nahe, zumal die Anzahl an Klassifikationen, die ausschließlich auf hirnstrukturellen Daten basieren, im Vergleich zu Klassifikationsansätzen mit funktionellen MRT-Datensätzen, gering ist (Zhang-James et al., 2023). Zudem führten ausschließlich klinisch-symptomorientierte Studien zu besseren Ergebnissen als ausschließlich hirnstrukturell-basierte Studien, wie am folgenden Beispiel ersichtlich: In der klinisch-symptomorientierten Studie von Mooney et al. (2022) konnte unter Nutzung der SVM eine *Accuracy* von über 87 % im Trainingsset erreicht werden, während die hirnstrukturell-basierte Klassifikation von Iannaccone et al. (2015) zu einer *Accuracy* von 61,1 % führte. Des Weiteren wird in der Literatur das Potential multimodaler Ansätze veranschaulicht (Ghiassian et al., 2016; Riaz et al., 2018). Wie in Kapitel 1.3 aufgeführt, wurden in bisherigen multimodalen Klassifikationsansätzen allerdings vorwiegend demographische Variablen in Kombination mit bildgebungsbasierten Daten benutzt (beispielhaft bei Bohland et al. (2012) und Colby et al. (2012)), obwohl klinische ADHS-Parameter in unimodalen Klassifikationen großes Potential zeigten (Bledsoe et al., 2020; Mooney et al., 2022).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es somit, eine SVM-basierte Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen im Kindes- und Jugendalter zu entwickeln und anhand der Kombination von hirnstrukturellen und symptomorientierten, klinischen Datenmodalitäten die für die Klassifikation relevanten Parameter zu identifizieren.

Auf Basis bereits vorhandener Literatur wurden folgende Ergebnisse erwartet:

- Eine bessere *Accuracy* des Modells der klinischen Datenmodalität im Vergleich zum Modell der hirnstrukturellen Datenmodalität bei separater Klassifikation (Bledsoe et al., 2020; Iannaccone et al., 2015; Lim et al., 2013; Mooney et al., 2022; Slobodin et al., 2020; Zhang-James et al., 2023)
- Eine verbesserte *Accuracy* und damit ein Informationsgewinn durch die Kombination der hirnstrukturellen und klinischen Datenmodalität (Bohland et al., 2012; Ghiassian et al., 2016; Riaz et al., 2018)
- Lokalisation der für die Klassifikation relevanten Hirnstrukturen bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen in den Basalganglien, dem Zerebellum in okzipitalen Hirnregionen, dem Thalamus und frontalen Bereichen (Iannaccone et al., 2015; Lim et al., 2013; Vieira et al., 2018)
- Lokalisation der für die Klassifikation relevanten Hirnstrukturen bei Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen in fronto-parieto-temporalen Hirnregionen sowie im ACC (Iannaccone et al., 2015)

In einem zweiten Schritt galt es, den Zusammenhang zwischen *Accuracy* und den ADHS-spezifischen Symptomen zu erforschen und somit die Relevanz der klinischen Symptomausprägung in Verbindung mit fokal relevanten Hirnstrukturen zu eruieren (Ball et al., 2019; Iannaccone et al., 2015).

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

Die Datenerhebung der insgesamt 92 Probanden und Probandinnen im Alter von 8 bis 18 Jahren war bereits vor Beginn dieses Promotionsvorhabens am Universitätsklinikum Würzburg abgeschlossen. Davon waren 46 Probanden/ Probandinnen der Gruppe der ADHS-Patienten/ -Patientinnen zugehörig, während die restlichen 46 Probanden/ Probandinnen als alters- und geschlechtsspezifisch abgestimmte, gesunde Kontrollen dienten. Aufgrund von Bewegungsartefakten bei der MRT-Bildgebung wurde ein Proband aus der Gruppe der ADHS-Patienten/ -Patientinnen ausgeschlossen. Letztlich wurden 45 ADHS-Patienten/ -Patientinnen (5 weiblich, 40 männlich) und 46 Kontrollen (4 weiblich, 42 männlich) für das weitere Vorgehen ausgewählt. In der Gruppe der ADHS-Patienten/ -Patientinnen waren 26 Personen in medikamentöser Behandlung mit Stimulantien. Die Einnahme wurde bei ihnen 48 Stunden vor der Untersuchung ausgesetzt. Bei 8 von den restlichen 19 Personen mit ADHS wurde vor mindestens einem Jahr die medikamentöse Behandlung abgesetzt; elf Personen hatten gar keine medikamentöse Therapie erhalten. Die Identität der 91 Probanden/ Probandinnen lag in pseudonymisierter Form (ADHS-Gruppe z. B. ADHD_001, Kontrollgruppe z. B. KON_001) vor.

Die ADHS-spezifischen Symptome Impulsivität, Hyperaktivität und Aufmerksamkeit wurden durch einen klinischen Neuropsychologen ermittelt und festgehalten. Dazu wurde zum einen der ADHS-spezifische FBB-ADHS (Döpfner & Görtz-Dorten, 2017; Kersting et al., 2016) genutzt, der durch die Eltern der Probanden/ Probandinnen ausgefüllt wurde. Zum anderen erfolgte die separate Erfassung von behavioralen Impulsivitäts- und Aufmerksamkeitsparametern mittels des ADHS-Selbstbeurteilungsbogens (Döpfner & Görtz-Dorten, 2017) und des *4-Choice-Serial-Reaction-Time-Tasks* (Voon, 2014; Voon et al., 2014), einem Maus- oder *Touchscreen*-basierten Reaktionstest. Im Detail setzen sich die Werte zum Parameter „Impulsivität“ aus den vorzeitigen Reaktionen („*premature responses*“) der Teilnehmer/-innen aus dem *4-Choice-Serial-Reaction-Time-Task* und aus den Impulsivitäts-/Hyperaktivitätsscores des ADHS-

Selbstbeurteilungsbogens zusammen. Der Parameter „Aufmerksamkeit“ bestand analog dazu aus den Aufmerksamkeitsscores des genannten ADHS-Selbstbeurteilungsbogens sowie aus der prozentualen Treffgenauigkeit des *4-Choice-Serial-Reaction-Time-Tasks*.

Aus der ADHS-Gruppe gehörten 27 Patienten/ Patientinnen der Unaufmerksamen Erscheinungsform an (alle männlich) und 18 Personen der Kombinierten ADHS-Erscheinungsform (5 weiblich, 13 männlich). Aus der Gruppe der ADHS-Patienten/ -Patientinnen wurden insgesamt 5 Personen zusätzlich mit einer Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten, 3 Personen mit zusätzlicher Angststörung, sowie 6 Personen mit einer Lese-Recht-schreibstörung diagnostiziert.

Als Einschlusskriterium für alle Probanden/ Probandinnen diente ein IQ von >80, der anhand der Kurzversion des *Culture Fair Intelligence Tests* (CFT-20R) (Weiß, 2006) und der *Wechsler Nonverbal Scale of Ability* (Petermann & Wechsler, 2014) sichergestellt wurde. Bei zwei Probanden aus der ADHS-Gruppe fehlte die Angabe zum IQ-Wert und wurde stattdessen durch Mittelwertimputation ergänzt.

Weiterhin wurde das Vorhandensein einer psychiatrischen Erkrankung bei den Probanden/Probandinnen der Kontrollgruppe durch das (Kinder-) DIPS (Diagnostisches Interview für psychische Störungen) (Margraf et al., 2017; Schneider et al., 2017) ausgeschlossen. Eine altersgerechte physische Entwicklung wurde durch einen Arzt anhand der Tanner-Stadien (Marshall & Tanner, 1969) und phänotypischen Merkmale der Pubertät (z. B. Menarche bei den Mädchen und Stimmbruch bei den Jungen) gemessen. In Tabelle 2 (Kapitel 3.1) ist die demographische Beschreibung der Stichprobe zu finden.

Es lag eine Einverständniserklärung der Teilnehmenden und der Erziehungsberechtigten sowie ein Ethikvotum der Universität Würzburg [Aktenzeichen 238/14] vor.

2.2 MRT-Bildgebung

Die hirnstrukturellen Daten wurden durch ein 3-Tesla-MRT-Gerät (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit der Magnetization-Prepared-Rapid-Echo-Sequenz erfasst. Es resultierten hochaufgelöste, T1-gewichtete, strukturelle MRT-Bilder (Voxelgröße: $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, Repetitionszeit= 2400ms, Echozeit= 2,26ms, Untersuchungsfeld (*Field Of View*)= 256mm, Flipwinkel= 9° , 176 Schnittbilder).

2.3 Vorverarbeitung der MRT-Bilder

Durch das Matlab R2016b- (The MathWorks Inc., 2016) und SPM12-, Version 7219 (Friston, 2007) -basierte Programm cat12, Version 1355 (Gaser et al., 2022), wurden die T1-gewichteten, strukturellen MRT-Bilder der Probanden/ Probandinnen vorverarbeitet. Ziel dieser Vorverarbeitung war es, hirnanatomische Bilder der GM zu erhalten. Dazu wurde der Segmentierungsprozess in cat12, eine Erweiterung der in SPM12 genutzten Technik (Ashburner & Friston, 2005), ausgeführt (für eine detaillierte Beschreibung des Vorverarbeitungsprozesses sei auf das cat12-Manual (Gaser & Kurth, 2021) sowie auf Koutsouleris et al. (2018) verwiesen). Im Wesentlichen besteht er aus einer Auftrennung der Hirnstrukturen der GM, der WM und der CSF in jeweils neue Bilder anhand von SPM12-*Tissue-Probability-Maps*, die auf unterschiedlichen Voxelintensitäten dieser Hirnstrukturen beruhen (Segmentierung) und einer Ausrichtung der Bilder auf den standardisierten *Montreal Neurological Institute* (MNI)-Raum, wodurch etwa interindividuelle Formunterschiede und Kopfpositionen während der Untersuchung korrigiert werden (Normalisierung). Für die Ausrichtung der Bilder im MNI-Raum verwendet cat12 das DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra*)- (Ashburner, 2007) und *Geodesic-Shooting-Standardtemplate* (Ashburner & Friston, 2011). Zudem wurden die segmentierten Bilder der GM unter Hinzunahme der Jacobi-Determinante für Unterschiede hinsichtlich des Volumens korrigiert (Modulation) (Good et al., 2001). Durch ein *Skull Stripping* wurden die MRT-Bilder von extrazerebralen Strukturen wie die Schädelskalotte, Gefäßstrukturen und Meningen bereinigt. Als zusätzlicher Vorverarbeitungsschritt erfolgte das *Smoothing* der MRT-Bilder mit einem 10mm *Full Width Half Maximum* (FWHM) Gauß'schen Kernel (Ashburner & Friston, 2000).

Für die folgenden methodischen Schritte lagen die MRT-Bilder somit in der Form „smwp1“ (s= *smoothed*, m= *modulated*, w= *warped/ normalized*, p1= GM) vor. Die Voxelauflösung betrug $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ mm}^3$. Ein Beispielbild dieser Form, wie es für den Klassifikationsalgorithmus genutzt wurde, ist in Abb. 3 dargestellt.

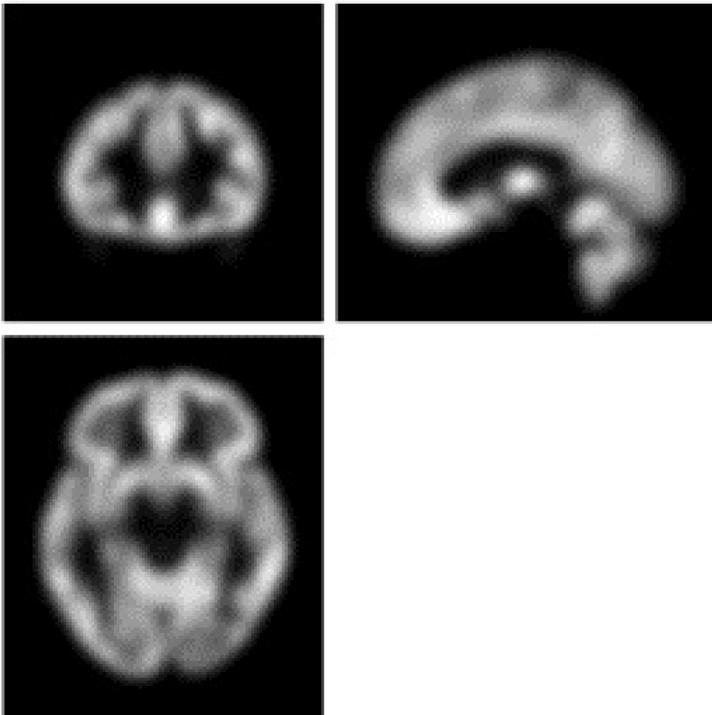


Abb. 3: Beispiel eines vorverarbeiteten MRT- Bildes

T1- gewichtete MRT- Bilder wurden anhand des cat12- Tools, einer SPM12 und Matlab-basier- ten Applikation, vorverarbeitet. Die Vorverarbeitung umfasste im Wesentlichen eine Segmentie- rung, Normalisierung und Modulierung der MRT- Bilder. Zudem wurden die entstandenen Bilder mit einem 10mm FWHM (Full Width Half Maximum) Gauß'schen Kernel geglättet. Die resultie- renden Bilder lagen schließlich in der Form „smwp1“ (s: smoothed, m: modulated, w: warped/ normalized, p1: graue Substanz) mit einer Auflösung von $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ mm}^3$ vor (hier beispiel- haft dargestellt).

2.4 Klassifikation durch *Machine Learning*

2.4.1 Multimodaler Ansatz

Für die Durchführung der Klassifikationsanalysen wurde das Programm Neuro- miner (Koutsouleris et al., 2017) verwendet. Beide Modalitäten (1. vorverarbei- tete, hirnstrukturelle MRT-Bilder und 2. ADHS-spezifische Symptomscores) wur- den separat und nach Diagnosegruppen sortiert (45 ADHS-Patienten/ -Patientin- nen und 46 Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen) in das Programm

eingefügt. Die hirnstrukturellen Daten wurden hinsichtlich des totalen intrakraniellen Volumens (TIV) adjustiert, um für die unterschiedlich großen Kopfgrößen und Hirnvolumina der Probanden/ Probandinnen zu korrigieren. Mit Hilfe von cat12 wurden zuvor deshalb die TIV-Werte, zusammengestellt aus dem Volumen der GM, der WM und der CSF, aus den strukturellen MRT-Bildern extrahiert.

2.4.2 Präprozessierung der Datenmodalitäten

Für den nachfolgenden Klassifikationsprozess wurden *Machine Learning*-basierte Vorverarbeitungsschritte für beide Datenmodalitäten in Neurominer definiert (Präprozessierung). Die Präprozessierung wurde als separate Schrittfolge vor der SVM-basierten Klassifikation automatisiert ausgeführt und erfolgte für beide Datenmodalitäten unabhängig voneinander.

Folgende Schritte wurden durchgeführt:

1. Regression der Kovariablen Alter und IQ
2. Skalierung der Daten auf einer Skala von -1 bis 1.
3. Ausschließlich bei der hirnstrukturellen Modalität wurde zudem vor der Skalierung eine PCA mit dem Ziel durchgeführt, Hauptkomponenten zu konstruieren, die 80 % der Gesamtvarianz erklären (Hansen et al., 1999; Koutsouleris et al., 2015).

2.4.3 Einbettung in ein Kreuzvalidierungsschema

Für eine vorangehende allgemeine Veranschaulichung des Kreuzvalidierungsprozesses sei auf Kapitel 1.2.5 verwiesen.

Die Präprozessierung und Klassifikation mittels SVM in Neurominer erfolgten innerhalb eines automatisierten *Repeated-Nested-Cross-Validation*-Schemas (Dwyer et al., 2017; Filzmoser et al., 2009). Durch eine zufällige Aufteilung des Datensatzes in strikt getrennte Trainings- und Testsets wurde einem Informationsaustausch zwischen den Gruppen und einer Überanpassung des Modells an die vorliegenden Daten entgegengewirkt. Die CV 1 und die CV 2 wurden auf eine Struktur von 10 x 10 CV 1/ CV 2-Fächern eingestellt. Von den zehn CV 2-Fächern wurde ein Fach als Testset ausgelassen, die restlichen Daten wurden in CV 1

nochmals zehnfach unterteilt (wiederum mit einem Testset). Die Präprozessierung der Daten und das Training des *Classifiers* mit den verschiedenen C-Parametern (11 Modelle pro CV 1-Fach) geschah in den CV 1-Trainingsfächern. Jedes entstandene Modell für einen *Classifier* wurde auf das ausgelassene Testset in CV 1 angewandt. Die beste Parameterkombination über alle CV 1-Einheiten hinweg wurde dann auf das ausgelassene CV 2-Testset appliziert. Um weiterhin eine bessere Generalisierbarkeit des Modells zu gewährleisten, wurden zusätzlich nach jedem Kreuzvalidierungszyklus die Verteilung der Probanden/ Probandinnen auf die Trainings- und Testsets innerhalb der CV 1- und CV 2-Einheiten neu definiert (Dwyer et al., 2017; Filzmoser et al., 2009).

2.4.4 Klassifikation durch die SVM

Es wurden drei verschiedene Klassifikationsansätze für die Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen ausgeführt:

1. Klassifikation anhand der hirnstrukturellen Datenmodalität
2. Klassifikation anhand der klinischen Datenmodalität
3. Multimodaler Ansatz: Klassifikation anhand der Kombination beider Datenmodalitäten durch späte Fusion (*Bootstrap-Aggregation*, sogenanntes *Bagging*)

Für das Training des *Classifiers* an den präprozessierten Datenmodalitäten wurde die SVM-Technik (Cortes & Vapnik, 1995) anhand des LIBSVM (*library for support vector machines*)-Tools (C.-C. Chang & Lin, 2011) verwendet. Es wurden elf verschiedene C-Parameter von 0.015625 bis 16 für das Training des *Classifiers* genutzt.

Die Kombination der beiden Modalitäten für den multimodalen Klassifikationsansatz erfolgte mittels *Bagging* (Breiman, 1996; Polikar, 2006), einer Methode der späten Datenfusion. Bei der späten Datenfusion durchlaufen beide Modalitäten zunächst das Training der *Classifier* separat, bevor die *Classifier* dann auf Ebene der entstandenen Entscheidungsfunktionen bzw. auf Ebene der *Decision Scores* kombiniert werden. Beim *Bagging* werden dazu während des Trainingvorgangs per Zufallsprinzip verschiedene Teilmengen aus den vorhandenen

Trainingsdaten der jeweiligen Modalität gebildet, die wiederum zu unterschiedlichen *Classifiern* und Entscheidungsfunktionen führen. Die Erzeugung von Teilmengen aus den Trainingsdaten erfolgt mit Ersatz. Demnach kann jedes genutzte *Feature* mehrmals zur Generierung von Stichproben aus den Trainingsdaten verwendet werden. Nach Polikar (2006) werden bei der Klassifikation die beim Training entstandenen *Classifier* der Teilmengen aus den beiden Modalitäten kombiniert, indem für alle Teilnehmenden die Mehrheit der Vorhersagen über die jeweilige Gruppe angenommen wird. Im Neurominer-Manual (Dwyer et al., 2017) wird der spätere Fusionsvorgang als Kombination der *Decisionscores* der verschiedenen Modalitäten für alle Probanden/ Probandinnen beschrieben.

2.4.5 Visualisierung

Eine Visualisierung der entstandenen Klassifikationsgewichtungen beider Modalitäten wurde mittels Neurominer durchgeführt. Bei der hirnstrukturellen Modalität wurden dazu die Gewichtungen der *Feature vectors* wieder zurück auf die Voxelebene projiziert, um diejenigen Hirnregionen zu veranschaulichen, die für die Klassifikation mittels SVM ausschlaggebend waren (siehe dazu auch Kapitel 1.2.3). Bei der klinischen Modalität wurden die Gewichtungen der vier *Features* in Form eines Balkendiagramms visualisiert. Bei beiden Modalitäten wurde dabei die *CV-Ratio* der *Feature Weights* genutzt. Diese beschreibt die Summe der Medianklassifikationsgewichtungen über alle CV 1-Fächer hinweg, geteilt durch den Standardfehler (Dwyer et al., 2017).

Für die Auswertung der relevanten Hirnregionen wurde das Programm MRICron (2-Klausel-BSD-Lizenz) (Rorden & Brett, 2000) verwendet. Die visualisierten *Feature Weights* wurden zunächst mit 10mm FWHM geglättet und dann auf ein Standardhirn (ch2better.nii.gz) mit dem *Threshold* -2,1 und +2,3 bis +2,9 projiziert. Voxel mit positiven *Threshold*-Werten zeigten dabei Hirnregionen an, die prädiktiv für die ADHS-Gruppe waren, während Voxel mit negativen *Threshold*-Werten Hirnregionen anzeigten, die für die Kontrollgruppe prädiktiv waren. Unter Hinzunahme des *Automated Anatomical Labeling*-Atlanten (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) wurden als nächstes die jeweiligen Hirnregionen identifiziert.

2.4.6 Gütekriterien

Als Gütekriterium der Klassifikation diene primär die BAC und die AUC. Zudem wurden sekundär die Sensitivität und Spezifität, der PPV und der NPV als Gütekriterien herangezogen. Für eine Definition der genutzten Gütekriterien sei auf Kapitel 1.2.6 verwiesen. SVM-basierte *Decisionscores* für jeden Probanden bzw. jede Probandin resultierten zudem aus den Klassifikationsansätzen.

2.5 Korrelationen zwischen ADHS-spezifischer Symptomatik und dem SVM-*Decisionscore*

Für die univariaten statistischen Verfahren wurde das Programm IBM SPSS Statistics for Windows (Version 26) benutzt. Um zu untersuchen, ob und inwiefern die ADHS-spezifischen Merkmale Impulsivität und Aufmerksamkeit mit den klassifikationsbasierten SVM-*Decisionscores* des multimodalen Ansatzes mittels später Fusion zusammenhängen, wurden post-hoc-Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt. Insgesamt wurden folgende Korrelationsansätze untersucht:

Der Zusammenhang zwischen

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. Impulsivität | und dem SVM- <i>Decisionscore</i> |
| 2. Aufmerksamkeit | und dem SVM- <i>Decisionscore</i> |
| 3. FBB-Hyperaktivität/
Impulsivität | und dem SVM- <i>Decisionscore</i> |
| 4. FBB-Aufmerksamkeit | und dem SVM- <i>Decisionscore</i> |

Nach Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von $p < 0,013$ als statistisch signifikant erachtet. Für die Beurteilung der Korrelationsstärke wurde der Korrelationskoeffizient (r) hinzugezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppenunterschiede demographischer und klinischer Variablen

ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen wiesen bezüglich des Alters, des Geschlechts und des TIVs keine signifikanten Gruppenunterschiede auf. Der mittlere IQ-Wert war in der ADHS- Gruppe signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 2). Bezüglich der klinisch erhobenen Variablen zeigte sich eine signifikant stärkere Ausprägung der Symptomparameter für Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeit in der ADHS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Demographische Beschreibung der Stichprobe

	Kontrollpro- banden/ Kontrollpro- bandinnen (n=46)	ADHS-Pati- enten/ -Pati- entinnen (n=45)	χ^2-Test/ T-Test	p-Wert (2-seitig)
Geschlecht - männlich - weiblich	42 4	40 5	0,15	0,70
Alter (in Jahren)	12,89 (SD=2,51)	12,61 (SD=2,20)	0,57	0,572
IQ-Wert	109,28 (SD=16,01)	101,69 (SD=10,38)	2,68	0,009
TIV (in cm ³)	1527,35 (SD=104,42)	1484,84 (SD=136,61)	1,67	0,098
Klinische Daten				
Impulsivität	2,91 (SD=1,81)	3,85 (SD=1,97)	-2,38	0,020
Aufmerksamkeit	0,72 (SD=0,61)	2,03 (SD=0,64)	-9,97	<0,001
FBB-Hyp/ Imp	0,19 (SD=0,34)	1,12 (SD=0,71)	-8,00	<0,001
FBB-Aufmerksamkeit	0,52 (SD=0,56)	1,78 (SD=0,61)	-10,31	<0,001

SD: Standardabweichung; TIV: Totales Intrakranielles Volumen; IQ: Intelligenzquotient; FBB: Fremdbeurteilungsbogen-basierte Parameter; Hyp/ Imp: Hyperaktivität/ Impulsivität. Bei der kategoriellen Variable „Geschlecht“ wurde der χ^2 -Test durchgeführt, bei den übrigen metrischen Variablen (Alter, IQ, TIV und den klinischen Daten) wurde hingegen der T-Test verwendet. Beim FBB-ADHS gelten die Werte 0-0,49 als unauffällig, 0,5-1,49 als leicht auffällig und 1,5-3 als sehr auffällig (Kersting et al., 2016). Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics for Windows (Version 26) durchgeführt.

3.2 Ergebnisse der Klassifikationsmodelle

In drei verschiedenen Ansätzen wurden (1.) hirnstrukturelle Daten, (2.) klinische Daten sowie (3.) die Kombination dieser Datenmodalitäten für die Klassifikation zwischen ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen verwendet. Die Klassifikation zwischen ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen anhand der hirnstrukturellen Modalität ergab eine BAC von 57,1 % (AUC= 0,64), während die Klassifikation anhand der klinischen Modalität zu einer BAC von 83,5 % (AUC= 0,91) führte. Der multimodale Ansatz mittels später Fusion der Modalitäten führte zu einer BAC von 85,7 % (AUC= 0,90) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen

	BAC (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
Hirnstrukturelle Modalität	57,1	57,8	56,5	56,5	57,8	0,64
Klinische Modalität	83,5	82,2	84,8	84,1	83,0	0,91
Fusion der Modalitäten	85,7	84,4	87,0	86,4	85,1	0,90

BAC: *Balanced Accuracy*; PPV: positiver prädiktiver Wert; NPV: negativer prädiktiver Wert; Angaben in Prozent (%); AUC: *Area under the Curve*

Somit verbesserte sich die BAC bei der Fusion beider Datenmodalitäten im Vergleich zur Verwendung nur einer Datenmodalität für die Klassifikation. Die Verteilung von richtig klassifizierten und falsch eingeordneten Probanden/ Probandinnen durch das Fusionsmodell beider Modalitäten ist in Abb. 4 anhand der *SVM-Decision scores* dargestellt. Von den ADHS-Patienten/ -Patientinnen wurden 38 Probanden/ Probandinnen durch das Modell richtig eingeordnet, während 7 von den Probanden/ Probandinnen fälschlicherweise in die Gruppe der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen sortiert wurden. Von den Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen wurden 40 vom *Classifier* richtig als solche erkannt,

während 6 Probanden/ Probandinnen fälschlicherweise zu den ADHS-Patienten/ -Patientinnen gezählt wurden.

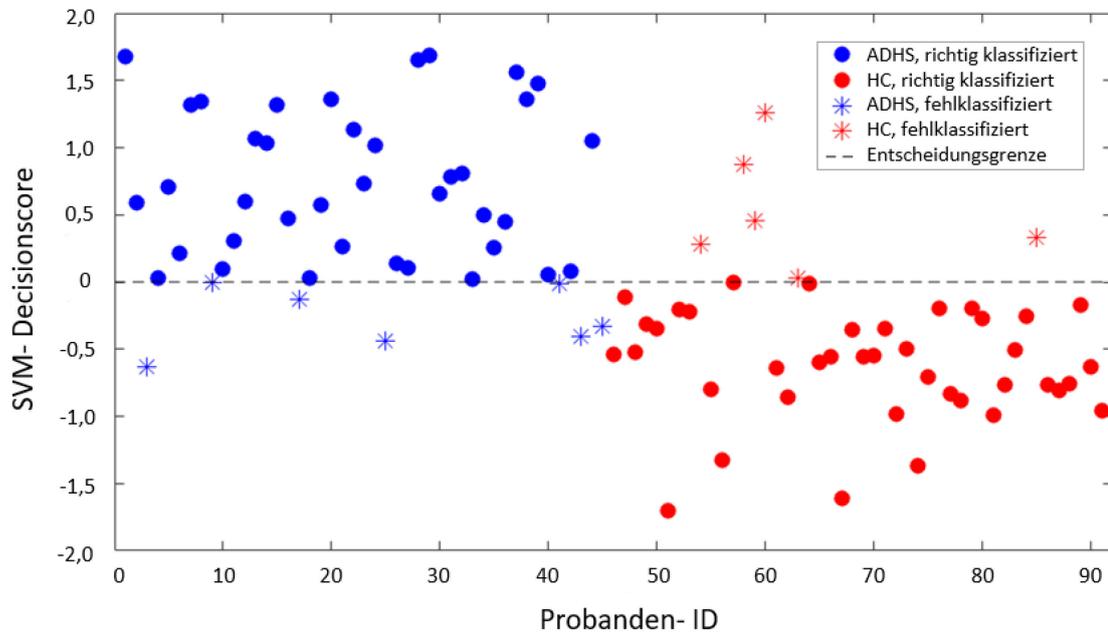


Abb. 4: Mittlere SVM-Decision scores der ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen

SVM: *Support Vector Machine*, Probanden-ID: Probanden-Identitätsnummer (anonymisierte Kennzahl von eins bis einundneunzig); ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätssyndrom-Patienten; HC: *Healthy Controls* (Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen)

Durch die Visualisierung anhand von *Feature Weight*-basierten *CV-Ratio-Maps* konnten die Hirnregionen der GM veranschaulicht werden, die für die Erstellung des *Classifiers* ausschlaggebend waren (siehe Abb. 5 und Abb. 6). Die *Feature Weights* der Hirnstrukturen zeigten, dass frontale Hirnregionen, der temporale Pol, parietale Regionen und das Zerebellum prädiktiv für die Kontrollgruppe waren (rot markierte Hirnstrukturen), während Regionen des Thalamus und okzipitale Hirnregionen hingegen für die ADHS-Gruppe prädiktiv waren (blau markierte Hirnstrukturen).

Im Detail bestanden Strukturen, die für die Kontrollgruppe prädiktiv waren, aus dem Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis), dem Gyrus frontalis medius und dem Gyrus frontalis superior der linken Hemisphäre. In der rechten Hemisphäre war der Gyrus frontalis medius an orbitalen Anteilen mit Übergang zum Gyrus rectus, das ACC und der Gyrus prä- und postcentralis (inferiore Anteile) betroffen.

Im Parietallappen zeigten sich für die Klassifikation der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen relevante Strukturen im Gyrus angularis beidseits sowie am Lobulus parietalis inferior und im Gyrus supramarginalis der rechten Hemisphäre. Bezüglich des Temporallappens waren der Gyrus temporalis medius und der Gyrus temporalis inferior der rechten Hemisphäre, der Gyrus temporalis inferior der linken Hemisphäre und der Gyrus fusiformis beidseits für die Kontrollgruppe klassifikationsrelevant. Weitere für die Kontrollgruppe relevanten Hirnstrukturen fanden sich im rechten Gyrus parahippocampalis sowie in kleinen Teilen des Gyrus occipitalis inferior und des Gyrus occipitalis medius beidseits. Schließlich zeigten sich Teile beider Kleinhirnhemisphären prädiktiv für die Gruppe der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen. Regionen der GM, die für die Klassifikation der ADHS-Gruppe relevant waren, konnten hingegen überwiegend in medialen okzipitalen Hirnregionen festgestellt werden. Davon betroffen waren der rechte Cuneus sowie der Gyrus lingualis und der Calcarinus beider Hemisphären. Darüber hinaus zeigten die *Feature Weights*, dass Kluster des rechten Hippocampusgebietes sowie des Thalamus beider Hemisphären für die Klassifikation der ADHS-Gruppe prädiktiv waren.

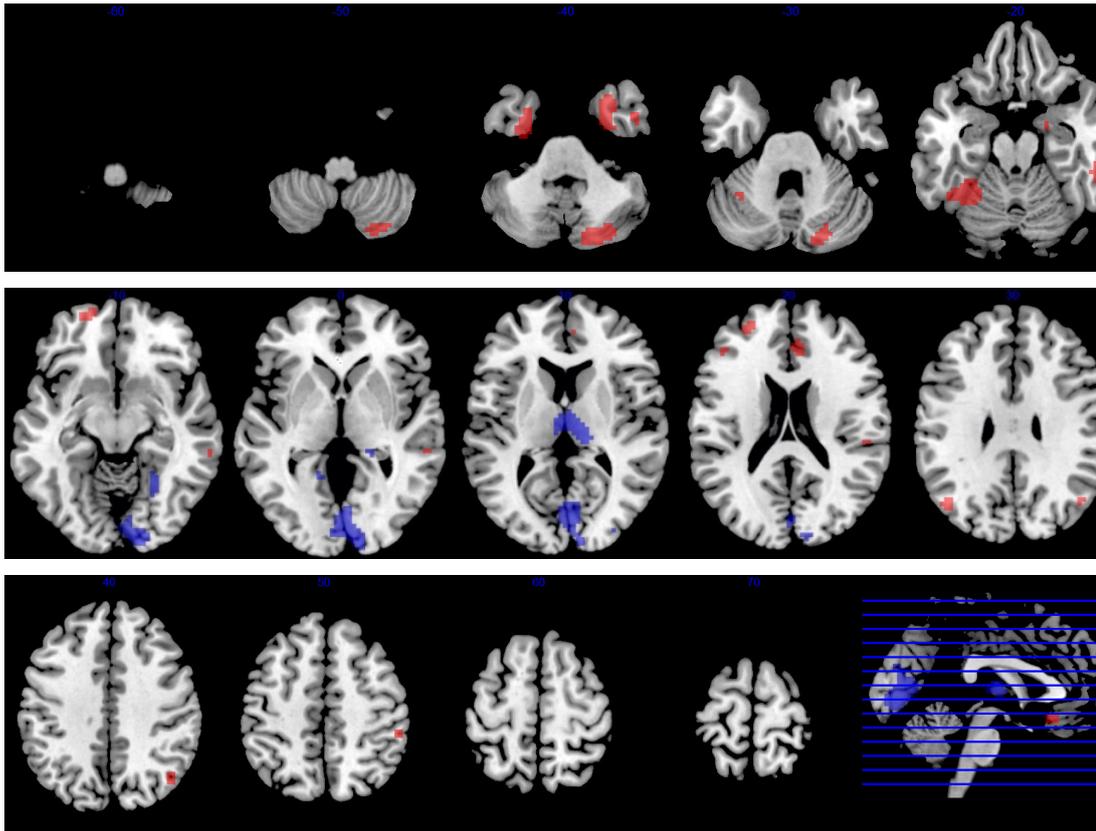


Abb. 5: Darstellung der relevanten Hirnstrukturen der grauen Substanz für die SVM-basierte Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollen in der Sagittalan-sicht

Die für die SVM-basierte Klassifikation relevanten Hirnstrukturen wurden anhand von *Feature Weight*-basierten *CV-Ratio-Maps*, die auf das chbeter2-Standardhirn in MRICron appliziert wurden, veranschaulicht. In roter Farbe sind Strukturen der grauen Substanz dargestellt, die bei der Klassifikation für die Kontrollgruppe prädiktiv waren (Threshold bei -2.1). In Blau sind die Strukturen der grauen Substanz dargestellt, die für die ADHS-Gruppe prädiktiv waren (Threshold +2.3 bis +2.9).

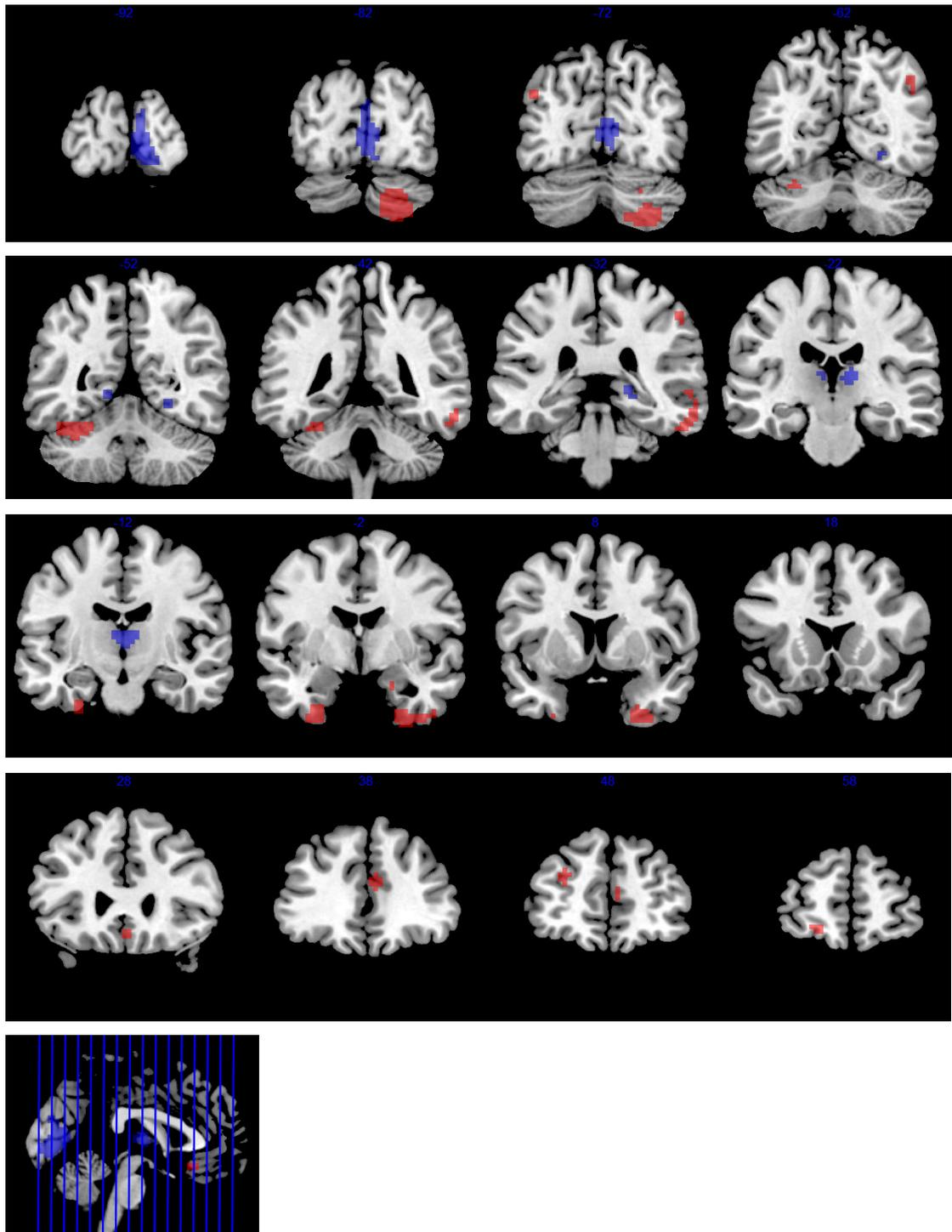


Abb. 6: Darstellung der relevanten Hirnstrukturen der grauen Substanz für die SVM-basierte Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollen in der Koronaran-sicht

Für die SVM-basierte Klassifikation relevanten Hirnstrukturen wurden anhand von *Feature Weight*-basierten *CV-Ratio-Maps*, die auf das chbetter2-Standardhirn in MRICron appliziert wurden, veranschaulicht. In Rot sind Strukturen dargestellt, die bei der Klassifikation für die Kontrollgruppe prädiktiv waren (Threshold bei -2.1). In Blau sind Strukturen der grauen Substanz dargestellt, die für die ADHS-Gruppe prädiktiv waren (Threshold $+2.3$ bis $+2.9$).

Die *Feature Weights* der ADHS-spezifischen Parameter Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeit wurden in Form eines Balkendiagramms visualisiert (siehe Abb. 7). Wie bei der hirnstrukturellen Modalität wurde auch hier die *CV-Ratio* der *Feature Weights* herangezogen. Die beiden Aufmerksamkeitsparameter zeigten verglichen mit den Parametern „Hyperaktivität/ Impulsivität“ die stärkste Gewichtung und waren für die Klassifikation der ADHS-Patienten/ -Patientinnen prädiktiv. Ebenfalls prädiktiv für die Klassifikation der ADHS-Gruppe war der FBB-ADHS-basierte Parameter „Hyperaktivität/ Impulsivität“, während der behaviorale Parameter „Impulsivität“, basierend auf dem ADHS-Selbstbeurteilungsbogen und dem *4-Choice-Serial-Reaction-Time-Task* (siehe Kapitel 2.1), prädiktiv für die Gruppe der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen war (siehe Abb. 7).

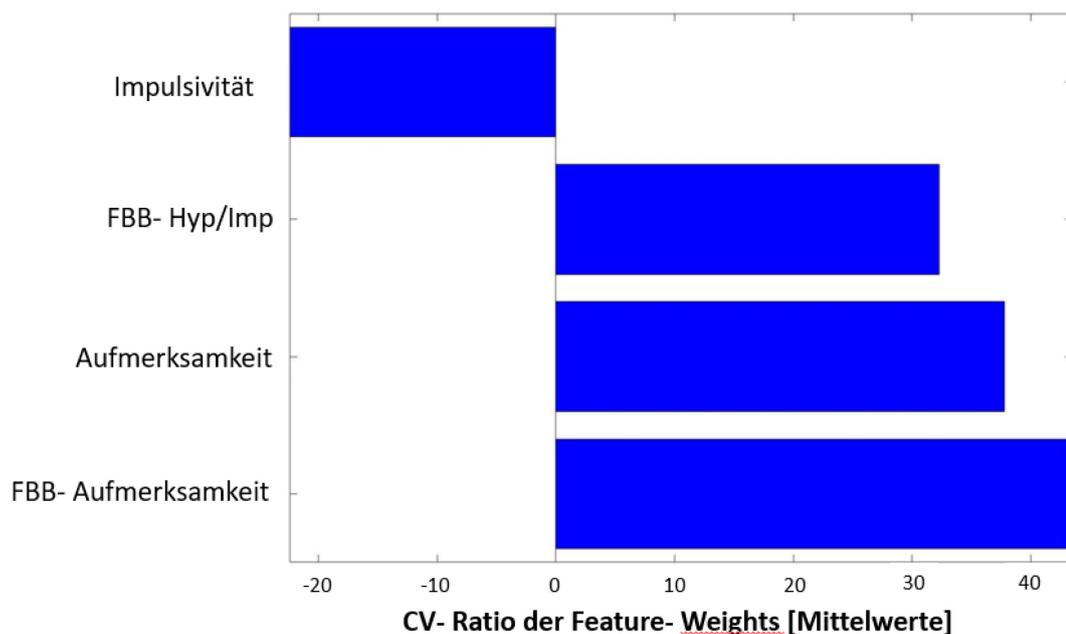


Abb. 7: Cross-Validation-Ratio der klinischen *Feature Weights* bei der Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen

FBB: (ADHS-) Fremdbeurteilungsbogen-basierte Symptomparameter; Hyp/ Imp: Hyperaktivität/ Impulsivität; CV: *Cross-Validation*

Parameter mit positiven *CV-Ratio*-Werten der *Feature Weights* waren dabei prädiktiv für die Gruppe der ADHS-Patienten/ -Patientinnen, während Parameter mit negativen *CV-Ratio*-Werten prädiktiv für die Gruppe der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen waren.

3.3 Post-Hoc univariate Statistik

Um den Zusammenhang zwischen den ADHS-spezifischen klinischen Daten und den *SVM-Decisionsscore* des multimodalen Ansatzes zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt. Das Signifikanzniveau betrug nach der Bonferroni-Korrektur $p < 0,013$.

Höhere FBB-Impulsivitäts- und Hyperaktivitätswerte korrelierten positiv und auf statistisch signifikanter Basis mit dem *SVM-Decisionsscore* (FBB-Hyperaktivität/ Impulsivität: $r = 0,777$; $p < 0,001$). Der behaviorale Parameter „Impulsivität“ wies eine positive Korrelation zum *SVM-Decisionsscore* auf, allerdings nicht auf statistisch signifikanter Basis (Impulsivität: $r = 0,261$, $p = 0,013$). Es konnte ein statistisch signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen verringerter Aufmerksamkeit der Probanden/ Probandinnen und dem *SVM-Decisionsscore* festgestellt werden (Aufmerksamkeit: $r = 0,884$; $p < 0,001$; FBB-Aufmerksamkeit: $r = 0,881$; $p < 0,001$). In Betrachtung der jeweiligen Korrelationskoeffizienten zeigt sich eine stärkere Korrelation der Aufmerksamkeitsparameter mit dem *SVM-Decisionsscore* verglichen mit den Hyperaktivitäts-/ Impulsivitätsparametern. Die Ergebnisse der post-hoc-Korrelationen sind in Abb. 8 und Abb. 9 graphisch veranschaulicht.

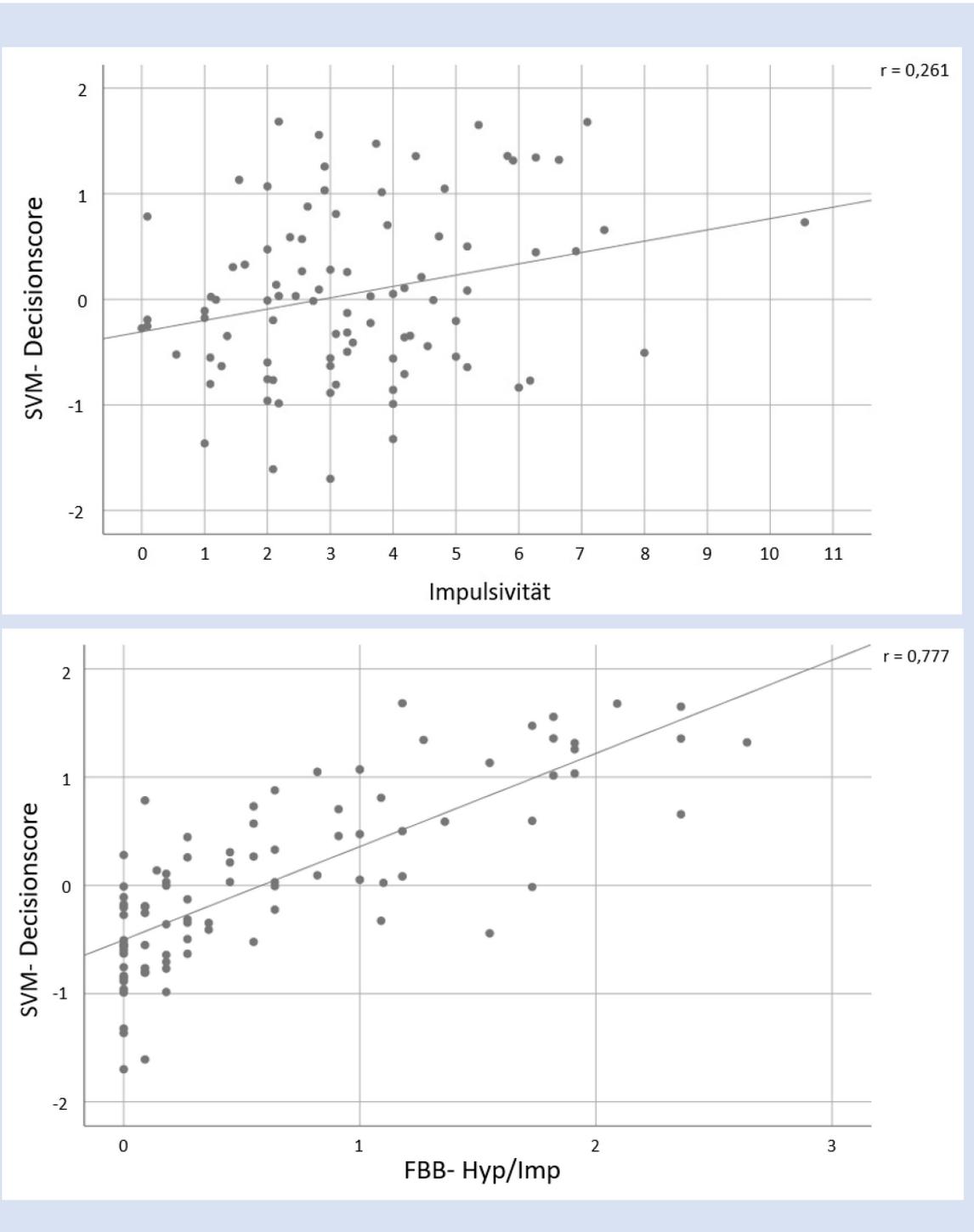


Abb. 8: Zusammenhang zwischen den ADHS-spezifischen Symptomparametern Hyperaktivität und Impulsivität und dem SVM-Decision score
 SVM: *Support Vector Machine*, FBB-Hyp/Imp: (ADHS-) Fremdbeurteilungsbogen-basierte Hyperaktivitäts- und Impulsivitätsparameter

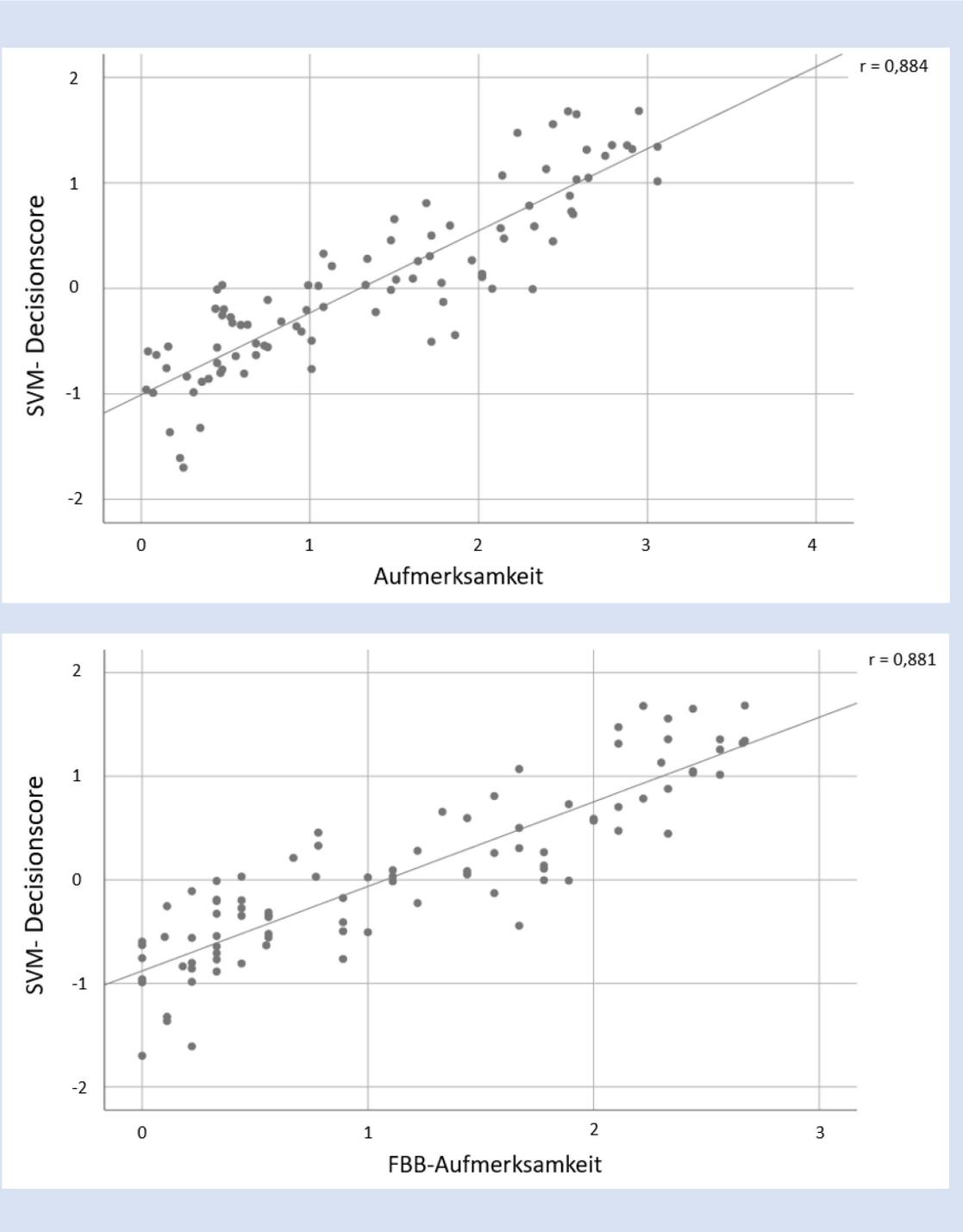


Abb. 9: Zusammenhang zwischen dem ADHS-spezifischen Symptomparameter Aufmerksamkeit und dem SVM-Decision score
SVM: *Support Vector Machine*; FBB-Aufmerksamkeit: (ADHS-) Fremdbeurteilungsbogen-basierter Aufmerksamkeitsparameter

4 Diskussion

4.1 Multimodaler Klassifikationsansatz

Durch die Anwendung der SVM und der Kombination von hirnstrukturellen und klinischen Datenmodalitäten konnte eine Klassifikation zwischen ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen erreicht werden. Verglichen mit der Klassifikation einzelner Modalitäten erzielte der multimodale Ansatz mit einer BAC von 85,7 % (AUC= 0,90) das beste Ergebnis.

Dass die Kombination verschiedener Datenmodalitäten die Klassifikation verbessert, steht im Einklang zur Literatur. Multimodale Klassifikationsansätze aus demographischen (Alter, Geschlecht und IQ), funktionellen und/ oder strukturellen MRT-Bildern zeigten eine bessere *Accuracy* bei der Unterscheidung der Gruppen im Vergleich zu einzelnen Modalitäten (Bohland et al., 2012; Colby et al., 2012; Riaz et al., 2018). Als konkretes Beispiel konnte Ghiassian et al. (2016) durch die Hinzunahme von demographischen Angaben wie Alter, Geschlecht und den IQ zu strukturellen Daten eine geringe Verbesserung der Klassifikation von 66,1 % auf 69,6 % erreichen. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit übertraf das der aufgeführten Studie. Diese Diskrepanz könnte durch die Verwendung ADHS-spezifischer Symptomatik anstelle demographischer Variablen zur Klassifikation erklärt werden und darauf hindeuten, dass Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeit als klinische Parameter eine höhere Aussagekraft für die Klassifikation aufweisen. Allerdings unterscheidet sich neben dem methodischen Vorgehen auch die kleinere Stichprobengröße dieser Studie im Vergleich zum ADHD-200-Datenset (769 Probanden/ Probandinnen für das Trainings- und 171 Probanden/ Probandinnen für das Testset), das bei Ghiassian et al. (2016) verwendet wurde.

Die bessere Klassifizierbarkeit bei kombinierten Modalitäten steht zudem im Einklang zur multikausalen ADHS-Theorie (Luo et al., 2019) und der Notwendigkeit, ADHS als ganzheitliches Krankheitsbild zu betrachten, das aus einem Zusammenspiel von Ursachen resultiert. Mit jeder neuen Modalität erhält der *Classifier* zusätzliche Informationen, die für die Identifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen entscheidend sein könnten. Auch Colby et al. (2012) interpretiert die große Anzahl an notwendigen *Features* und die niedrige *Accuracy* von 55 % in seiner

Studie als Zeichen der Heterogenität des Krankheitsbildes. Des Weiteren wurden bereits Korrelationen zwischen klinischer Symptomatik und funktionellen Defiziten festgestellt, die auf einen Zusammenhang der Modalitäten hindeuten (Iannaccone et al., 2015). Demnach ist in der zukünftigen Forschung gerade die gemeinsame Betrachtung der Modalitäten und ihre Interaktion, im Kontrast zu isolierten Veränderungen, herauszuheben.

Dennoch gilt es hierbei zu beachten, dass der Informationsgewinn des *Classifiers* unter Einbezug der hirnstrukturellen Datenmodalitäten im Vergleich zur alleinigen Nutzung der klinischen Datenmodalität gering ausfiel (BAC von 83,5% bei ausschließlicher Nutzung der klinischen Modalität im Vergleich zur BAC von 85,7% bei dem multimodalen Ansatz). In der Literatur sind vergleichbare Ergebnisse mit lediglich geringen Verbesserungen der multimodalen Ansätze beschrieben (Bohland et al., 2012; Colby et al., 2012; Ghiassian et al., 2016; Riaz et al., 2018; Zhang-James et al., 2023), sodass für die praktische Umsetzung im klinischen Alltag letztlich kritisch abzuwägen ist, ob der hohe zeitliche und finanzielle Aufwand einer zusätzlichen Erhebung von hirnstrukturellen (MRT-)Datensätzen den Nutzen gegenüber der alleinigen Verwendung von klinischen Daten zu diesem Zeitpunkt überwiegt. Um den Informationsgewinn des *Classifiers* durch hirnstrukturelle Daten zu optimieren und somit in Zukunft multimodale Klassifikationsansätze im klinischen Alltag anwenden zu können, sind weitere Studien in größerem Umfang notwendig.

Bei den unimodalen Klassifikationsansätzen konnte hinsichtlich der hirnstrukturellen Modalität eine BAC von lediglich 57,1 % (AUC= 0,64) erreicht werden. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit anderen multivariaten Studien, die den Fokus ausschließlich auf bildgebungsbasierte Daten setzten. Insbesondere lässt sich hierbei die ausschließlich auf hirnstrukturellen Daten basierte, umfangreiche Studie von Zhang-James et al. (2021) mit insgesamt 4183 Probanden/ Probandinnen unterschiedlicher Altersgruppen anführen: Dort wurden die besten Klassifikationsergebnisse bei ADHS-Patienten und -Patientinnen im Kindesalter mit einem AUC-Wert von 0,64 erzielt, identisch zum hiesigen AUC-Wert beim unimodal-hirnstrukturellen Klassifikationsansatz. Trotz der kleineren Stichprobe und methodischer Unterschiede unterstützt dies zu einem gewissen Grad die Plausibilität des hiesigen *Classifiers* und der als relevant eingestuften Hirnstrukturen.

Bei Erwachsenen konnten Zhang-James et al. (2021) allerdings keine signifikante Klassifikation durch alleinige Nutzung von hirnstrukturellen Daten erreichen. Im Einklang zu früheren Studien (Rubia, 2007; Shaw et al., 2007; Wyciskiewicz et al., 2017) wird dies somit als mögliche Entwicklungsverzögerung von ADHS-Patienten/ -Patientinnen gedeutet (Zhang-James et al., 2021).

Als weiteres Beispiel konnten Dai et al. (2012) durch Nutzung von *resting state*- und strukturellen MRT-Bildern eine *Accuracy* von 61,5 % bei einem separatem Testset erreichen. Iannaccone et al. (2015) berichtete bei der hirnstrukturellen Modalität von einer ähnlichen *Accuracy* (61,1 %) des SVM-basierten Ansatzes und führte als mögliche Erklärung für die im Vergleich zu vereinzelt weiteren hirnstrukturell-basierten Studien (Lim et al., 2013; Peng et al., 2013) niedrigere *Accuracy* die hohe Medikationsrate in seiner Stichprobe an. Von den ADHS-Patienten/ -Patientinnen in der vorliegenden Arbeit nahmen 26 bis 48 Stunden vor der Untersuchung Stimulantien ein, die restlichen 19 Teilnehmer/-innen setzten die Medikation seit mindestens einem Jahr ab oder haben niemals welche erhalten. Auch wenn in der Literatur eine mögliche Normalisierung des GM-Volumens durch Medikation beschrieben ist (Frodl & Skokauskas, 2012), lag der Fokus dieser Studie nicht auf den Einfluss der Stimulantientherapie und müsste in weiteren Studien separat untersucht werden. Wie weiter oben aufgeführt, sind im Kontrast zu den hiesigen Ergebnissen in der Literatur durchaus hirnstrukturell basierte Klassifikationsansätze mit höheren *Accuracies* von 79,3 % (Lim et al., 2013) oder sogar 90,2 % (Peng et al., 2013) beschrieben. Aufgrund unterschiedlicher *Machine Learning*-Methoden (*Gaussian Process Classification* und *Extreme Machine Learning*) ist jedoch nur bedingt ein Vergleich zu diesen Studien möglich.

Darüber hinaus war es zu erwarten, dass nicht-bildgebungsbasierte Modalitäten zu einer besseren Abgrenzung der beiden Diagnosegruppen im Vergleich zur Hirnstruktur führten (Brown et al., 2012). Symptombasierte Studien wie der hiesige Ansatz sind in der Literatur allerdings lediglich sporadisch zu finden. Insbesondere in multimodalen Ansätzen wurden bisher überwiegend demographische Variablen als nicht-bildgebungsgestützte Modalität für die Klassifikation genutzt, wobei dennoch, in Einklang mit den hiesigen Ergebnissen, die Tendenz einer besseren Klassifikation im Vergleich zu hirnanatomischen/ hirnfunktionellen Daten bestehen blieb (Bohland et al., 2012; Brown et al., 2012; Colby et al., 2012).

In einem unimodalen, SVM-basierten Ansatz mit ausschließlich klinischen, ADHS-spezifischen Symptomparametern für die Klassifikation wurde etwa eine 100 %-tige *Accuracy* bei der Klassifikation erreicht (Bledsoe et al., 2020). Dass ausschließlich ADHS-Patienten/ -Patientinnen der Kombinierten Erscheinungsform und insgesamt nur 26 Probanden in die Studie aufgenommen wurden (Bledsoe et al., 2020), könnte einen Teil der Diskrepanz zu dem Ergebnis dieser Arbeit bei der klinischen Modalität erklären. Eine weitere, auf klinischen Fremdbeurteilungsbögen-fokussierende, unimodale Studie mit insgesamt 1423 Probanden erzielte unter Nutzung der SVM eine *Accuracy* von 87,7 % (Trainingsset) bzw. 92,4 % (Testset) und übertraf somit die Ergebnisse dieser Studie (Mooney et al., 2022). Grund dafür könnte die verbesserte Generalisierbarkeit des externen *Classifiers* auf eine Vielzahl an Probanden (im Vergleich zur hiesig kleineren Stichprobe) sein. Dies wird durch die erfolgreiche Anwendung auf eine unabhängige Stichprobe bestätigt (Mooney et al., 2022).

Durch eine aktuelle Studie (Lin et al., 2022) wird das Potential symptombasierter Klassifikationsansätze darüber hinaus im Hinblick auf die verschiedenen ADHS-Erscheinungsformen hervorgehoben. Die Klassifikation der Impulsiven ADHS-Erscheinungsform gegenüber der Kombinierten ADHS-Erscheinungsform erreichte dabei eine *Accuracy* von 85-90 % (Lin et al., 2022).

4.2 Hirnstrukturelle und klinische ADHS-Merkmale

Im Kontrast zur Literatur (Boedhoe et al., 2020; Krain & Castellanos, 2006; Nakao et al., 2011; Vilgis et al., 2016) wiesen ADHS-Patienten/ -Patientinnen im direkten Vergleich zu den gleichaltrigen Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des TIV auf. Allerdings fiel der TIV-Mittelwert der ADHS-Gruppe kleiner aus als der Mittelwert der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 2), wodurch zumindest eine übereinstimmende Tendenz des geringeren TIV in der ADHS-Gruppe zu erkennen war. In einem multivariaten Ansatz liegt der Fokus allerdings nicht auf die Feststellung von direkten Volumenunterschieden, sondern auf der Identifikation von Merkmalen, die eine Unterscheidung zwischen den Gruppen ermöglichen. *Feature Weights* der GM zeigten, dass sich für die Klassifikation der Kontrollgruppe unter anderem fronto-temporo-parietale Strukturen wie etwa das ACC, Teile des PFC (superiore, mediale und inferiore

Gyri frontales), temporale Gyri und ein parahippocampales Cluster als prädiktiv erwiesen. Im Einklang dazu steht die multivariate Studie von Iannaccone et al. (2015), die unter Verwendung funktioneller Aktivierungsmuster des Gehirns bei der Fehler- und Konfliktverarbeitung ebenfalls die Relevanz der frontoparietalen Strukturen, etwa des ACC und der prä- und postzentralen Gyri, für die Klassifikation der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen auf funktionaler Ebene aufzeigt. Die Verwendung von strukturellen MRT-Bildern allein führte bei Iannaccone et al. (2015) lediglich zu einer *Accuracy* von 61,1 %, ähnlich wie bei den hiesigen Ergebnissen der strukturellen Modalität (*Accuracy* von 57,1 %). Dass die genannten Hirnregionen sowohl auf funktionaler Ebene wie bei Iannaccone et al. (2015), als auch auf struktureller Ebene wie in der hiesigen Studie, prädiktiv für die Gruppe der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen waren, könnte auf entwicklungsbedingte Unterschiede der Kontrollgruppe im Vergleich zur ADHS-Gruppe hindeuten. So stellten Shaw et al. (2011) bei den hierbei klassifikationsrelevanten frontalen und präfrontalen Hirnregionen die größte Entwicklungsverzögerung beim *Cortical Thinning* in der ADHS-Gruppe fest. Der *Classifier* könnte also regelrecht strukturierte bzw. altersgerecht entwickelte Aufmerksamkeitsareale im Frontalhirn bei Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen im Vergleich zu möglichen entwicklungsbedingten, strukturellen Defiziten dieser Areale bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen identifiziert haben. Allerdings sind in der Literatur Diskrepanzen bezüglich ADHS-spezifischer Veränderungen in (prä-)frontalen Regionen zu finden. Im Gegensatz zu Shaw et al. (2011) stellten Vilgis et al. (2016) in Teilen der superioren, medialen und inferioren frontalen Gyri, die sich dem PFC zuordnen lassen und hierbei prädiktiv für die Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen-Gruppe waren, Volumenreduktionen der grauen Substanz bei männlichen ADHS-Patienten derselben Altersgruppe fest. Auch im orbitofrontalen Bereich zeigte sich in der Literatur eine Abnahme des GM-Volumens bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen (Kumar et al., 2017; Nickel et al., 2018). Neben einem verzögerten *Cortical Thinning* kommt also auch eine Volumenminderung der GM in den genannten Hirnregionen bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen in Frage. Darüber hinaus wurden auch im ACC Verringerungen der kortikalen Dicke bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen beschrieben (Bledsoe et al., 2013; Kumar et al., 2017), die mit ADHS-spezifischen Symptomen korrelieren (Bledsoe et al., 2013). Als zentrale Struktur des limbischen Systems fungiert der

ACC als emotionsregulierende und aufmerksamkeitsprozessierende Instanz. Des Weiteren ist der ACC in höhere kognitive Funktionen wie der Lösung von Problemen eingebunden und bei der Verarbeitung sensorischer Informationen involviert. Nach Albaugh et al. (2017) geht bei jugendlichen ADHS-Patienten/ -Patientinnen eine verringerte Aufmerksamkeitsfähigkeit mit einer Reduktion der GM im ventromedialen PFC einher. Dass der ACC, zusammen mit weiteren fronto-parieto-temporalen Klustern, hier prädiktiv für die Gruppe der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen war, könnte durch eine kortikale Reifungsverzögerung ebendieser Strukturen und des Zerebellums bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen erklärt werden (Rubia, 2007; Shaw et al., 2007). Passend zur Relevanz der beschriebenen frontalen Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungszentren des Gehirns für die Klassifikation, bestätigte sich in dieser Arbeit die hohe Relevanz des klinischen Aufmerksamkeitsparameters auch durch die stärkere Klassifikationsgewichtung im Vergleich zu den klinischen Parametern „Hyperaktivität/ Impulsivität“ (siehe Kapitel 3.3).

Des Weiteren zeigten Analysen der *Feature Weights*, dass bei der Klassifikation Teile der beiden Kleinhirnhemisphären ebenfalls prädiktiv für die Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen-Gruppe waren. Übereinstimmend dazu lässt sich eine vergleichbare, multivariate Studie von Lim et al (2013) aufführen, die ebenso stärkere Klassifikationsgewichtungen für die Gruppe der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen in den zerebellären Hemisphären aufwies. Korrelierend dazu konnte in univariaten Vergleichsanalysen eine Reduktion der GM des Zerebellums in der ADHS-Gruppe festgestellt werden (Ivanov et al., 2014; Lim et al., 2015; Lim et al., 2013; Wyciszkievicz et al., 2017). In einer Studie beim direkten Vergleich der Oberflächenstruktur des Zerebellums bei Kindern und Jugendlichen wurde eine verringerte Oberfläche lateraler Kleinhirnanteile in der linken vorderen und rechten hinteren Hemisphäre beobachtet, während sich das Gesamtvolumen des Zerebellums nicht zwischen den Gruppen unterschied (Ivanov et al., 2014). Die Reduktion der GM der rechten, posterioren Kleinhirnhemisphäre blieb in der Literatur auch im Vergleich zu Personen mit Autismusspektrumstörung bestehen (Lim et al., 2015) und deutet somit auf eine explizit ADHS-spezifische Veränderung hin. Dass die Kleinhirnhemisphären hierbei, basierend auf den *Feature Weights*, prädiktiv für die Kontrollgruppe waren, ließe sich mit strukturellen Veränderungen des Kleinhirns bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen erklären,

die konsekutiv zur Unterscheidbarkeit gegenüber der Kontrollgruppe beitragen könnten. Veränderungen des Zerebellums bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen werden zudem als weiteres Indiz für eine Reifungsverzögerung bzw. als eine verzögerte Hirnentwicklung interpretiert (Wyciszkievicz et al., 2017). Dass der *Classifier* zerebelläre Regionen als relevant eingestuft hat, könnte somit auf einer entwicklungsbedingten strukturellen Diskrepanz zwischen Personen mit und ohne ADHS basieren. Allerdings sind für eine definitive Aussage diesbezüglich unterstützende longitudinale Studienansätze notwendig, die den Umgang dieser explorativen Arbeit überschreiten. Im Kontrast zur bisherigen Studienlage konnte in dieser Arbeit die Relevanz des Vermis cerebelli nicht beobachtet werden, obwohl bei den univariaten Ansätzen von Ivanov et al. (2014) und Bledsoe et al. (2011) das Ausmaß von Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeit mit einem veringertem Vermisvolumen korrelierte. Dass diese Beobachtung hierbei nicht bestätigt werden konnte, könnte an der Zusammensetzung der hiesigen Stichprobe aus überwiegend der Unaufmerksamen Erscheinungsform (nach DSM IV) zugeordneten ADHS-Patienten/ -Patientinnen liegen, während bei Ivanov et al. (2014) und Bledsoe et al. (2011) ausschließlich ADHS-Patienten/ -Patientinnen der Kombinierten Erscheinungsform rekrutiert wurden. Die Rolle des Vermis cerebelli bei unterschiedlichen ADHS-Erscheinungsformen stellt somit einen möglichen zukünftigen Forschungsansatz dar. In der Literatur ist darüber hinaus eine Normalisierung des Vermisvolumens durch Einnahme von Stimulantien beschrieben (Bledsoe et al., 2009). Allerdings ist der transversale, explorative Studienansatz dieser Arbeit nicht dazu geeignet, eine Aussage über den Effekt der medikamentösen Therapie zu treffen, zumal der medikamentöse Therapiestatus der ADHS-Patienten/ -Patientinnen variierte. Durch ein Aussetzen der Medikation 48 Stunden vor Untersuchungsbeginn wurde hierbei lediglich kurzfristigen, nicht jedoch langfristigen Effekten entgegengewirkt.

Wie eine Studie von Sun et al. (2020) nahelegt, ist es wichtig die relevanten Strukturen nicht nur isoliert voneinander, sondern auch als funktionelle Einheiten zu betrachten. Eine Dysfunktion fronto-striato-zerebellärer Netzwerke bei Personen mit ADHS ist bekannt (Lim 2015, Sun 2020). Die hierbei festgestellte Relevanz fronto-zerebellärer Regionen bei der Klassifikation könnte somit bestätigend Ausdruck dysfunktionaler Netzwerke sein, die bei der motorischen Regulation, der Bewegungskoordination, beim Arbeitsgedächtnis und der Inhibitionskontrolle

eine Rolle spielen. Im zeitlichen Verlauf wiesen ebendiese Strukturen eine kortikale Reifungsverzögerung auf (Rubia, 2007; Shaw et al., 2007), sodass eine entwicklungsbedingte Genese möglich erscheint.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass okzipitale Großhirnregionen wie der Cuneus und Calcarinus, der Gyrus lingualis, ein Cluster im rechten Hippocampus sowie die Thalami klassifikationsrelevant für die Gruppe der ADHS-Patienten/ -Patientinnen waren. Übereinstimmend zu diesen Ergebnissen zeigten auch bei Iannaccone et al. (2015) okzipitale Regionen eine Relevanz für die Klassifikation der ADHS-Patienten/ -Patientinnen, auch wenn einige Diskrepanzen bezüglich der betroffenen Strukturen zur hiesigen Studie zu finden sind. Die bei Iannaccone et al. (2015) festgestellte Relevanz des Pons und Hirnstamms konnte in der hiesigen Studie nicht bestätigt werden. Die Diskrepanzen in den Ergebnissen multivariater Studien lässt sich am ehesten durch eine hohe Diversität der Stichprobengröße und damit einhergehender eingeschränkter Generalisierbarkeit, der Stichprobenszusammensetzung und der genutzten Methodik erklären (Arbabshirani et al., 2017). Bestätigend zu den hiesigen Ergebnissen ist eine Relevanz der okzipitalen Hirnregionen, spezifisch des Gyrus lingualis und des Cuneus, für die Klassifikation zwischen der ADHS- und der Kontrollgruppe vorgeschrieben (Peng et al., 2013). Die genannten Strukturen sind Teil des visuellen Kortex und somit für die visuelle Informationsverarbeitung zuständig. Strukturelle Defizite des visuellen Kortex könnten zur Beeinträchtigung visueller Reizverarbeitung führen und Peng et al. (2013) zufolge eine potentielle Ursache der Unaufmerksamkeit bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen sein.

Im Einklang zu Colby et al. (2012) konnte in dieser Arbeit eine hohe Gewichtung des Thalamus bei der Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen identifiziert werden. Der Thalamus gilt als „Tor zum Bewusstsein“ und ist für die Weiterleitung und Modulation sensorischer und motorischer Impulse aus der Peripherie an die Großhirnrinde zuständig. In der Literatur sind bei univariaten Studien sowohl Volumenvergrößerungen (Fu et al., 2021; Ivanov et al., 2010) als auch Volumenreduktionen des Thalamus (Ivanov et al., 2014) bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen beschrieben. Während eine Volumenzunahme der medialen Thalamusareale mit Aufmerksamkeitsdefiziten korrelierte (Ivanov et al., 2010), hing eine Volumenreduktion der rechten, lateralen und linken posterioren

Thalamusregionen mit vermehrter Hyperaktivität zusammen (Ivanov et al., 2010). Die Erscheinungsform-spezifische Analyse von Fu et al. (2021) zeigte zudem eine Korrelation des rechten Thalamusvolumens mit der Unaufmerksamen ADHS-Erscheinungsform. Insgesamt gesehen deuten diese Erkenntnisse auf spezifische Veränderungen des Thalamus bei den verschiedenen ADHS-Erscheinungsformen hin und sollten in weiteren Studien näher untersucht werden.

Basierend auf früheren Erkenntnissen wurde eine Beteiligung der Basalganglien bei der Klassifikation, speziell des Nucleus caudatus (Brieber et al., 2007; Krain & Castellanos, 2006; Valera et al., 2007), erwartet. Bei weiblichen ADHS-Patientinnen konnten beispielsweise Bohland et al. (2012) eine starke Gewichtung des Kaudatuskerns als strukturelles Merkmal bei der Klassifikation zwischen ADHS-Patienten und Kontrollen feststellen. In einem anderen Beispiel waren weitere subkortikale Strukturen wie das Striatum, das Putamen und die Amygdala prädiktiv für die Klassifikation männlicher ADHS-Patienten gegenüber Kontrollprobanden (Lim et al., 2013). Allerdings konnte in der hiesigen Arbeit keine hohe Gewichtung der Basalganglien bei der Klassifikation identifiziert werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ließe sich in der kleinen Stichprobengröße finden. In zukünftigen Studien mit einer größeren Stichprobe könnte eine bessere Repräsentation des heterogenen ADHS-Krankheitsbildes gewährleistet werden. Im Einklang zu dieser Arbeit konnten allerdings Vilgis et al. (2016) ebenfalls keine Veränderung des Nucleus caudatus oder der restlichen Basalganglien im direkten Gruppenvergleich identifizieren. Dennoch konnten sie eine Assoziation des Alters mit dem rechten Kaudatusvolumen in der ADHS-Gruppe feststellen, die in der Kontrollgruppe fehlte. Mit steigendem Alter verkleinerte sich das Volumen, sodass auf eine ADHS-spezifische, altersabhängige Volumenveränderung geschlossen wurde (Vilgis et al., 2016). Um zu untersuchen, ob sich in einem multivariaten Ansatz die für die Klassifikation relevanten Strukturen mit steigendem Alter unterscheiden, sind weitere Studienansätze mit verschiedenen Altersgruppen notwendig. Bezüglich der Stimulantientherapie im Zusammenhang mit den Basalganglien sind in der Literatur widersprüchliche Aussagen zu finden. Zum einen ist eine Normalisierung des GM-Volumens, und insbesondere der Basalganglien (Nakao et al., 2011), beschrieben, zum anderen konnte in einer unterschiedlichen Studie kein signifikanter Effekt der Medikation auf die Basalganglien festgestellt werden (Shaw et al., 2014).

4.3 Die Rolle der ADHS-spezifischen Symptome

In Einklang zur Literatur (Ball et al., 2019; Iannaccone et al., 2015) führte eine stärkere Ausprägung der ADHS-spezifischen Symptome in dieser Studie zu einer besseren symptom- und hirnstrukturell basierten Klassifizierbarkeit der ADHS-Patienten/ -Patientinnen gegenüber Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen.

Demnach lassen sich ADHS-Patienten/ -Patientinnen dieser Studie mit einem ausgeprägten Symptombild gut mittels *Machine Learning* gegenüber Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen identifizieren. Umgekehrt lässt sich jedoch daraus schlussfolgern, dass die Identifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen mit weniger stark ausgeprägten Symptomen anhand von symptom-basierten und hirnstrukturellen Daten mittels *Machine Learning* in dieser Studie erschwert ist, zumal die hirnstrukturelle Modalität allein (mit einer BAC von 57,1 % und einem AUC-Wert von 0,64) das Potential der klinischen Modalität nicht kompensieren könnte.

Eine Kombination speziell symptom-spezifischer und bildgebungsbasierter Klassifikationsparameter ist lediglich vereinzelt in der Literatur zu finden. Als Beispiel beobachteten Shi et al. (2021), bestätigend zu der hiesigen Studie, eine Verbesserung der Klassifizierbarkeit bei der Kombination der unterschiedlichen Modalitäten. In ausschließlich klinisch basierten Klassifikationsstudien wurde die große Relevanz der ADHS-Symptomatik hingegen übereinstimmend bestätigt (Bledsoe et al., 2020; Mooney et al., 2022), wie bereits in Kapitel 4.2 aufgeführt.

Weitere Parameter, wie anamnestische Angaben (z. B. eine ADHS-Vorgeschichte in der Familie, männliches Geschlecht oder Lese- und Sprachstörungen) führten in der Literatur zwar zu einer erfolgreichen Klassifikation, allerdings lediglich mit einer BAC von 69 % (AUC= 0.75) (Garcia-Argibay et al., 2023) und konnten somit die symptom-basierten Parameter nicht übertreffen. Eine ausreichende Stärke der Symptomatik und eine gründliche Erfassung scheint somit für eine gelungene, maschinelle Klassifikation relevant zu sein. Besonders mild ausgeprägte ADHS-Verläufe können nur eingeschränkt durch *Machine Learning* identifiziert werden und sollten folglich weiterhin durch die klinische Expertise erfahrener Mediziner/ -innen oder Psychologen/ -innen evaluiert werden.

Sämtliche ADHS-spezifischen Symptome (Aufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität) zeigten positive Korrelationen mit dem SVM-*Decision*score. Mit Ausnahme des behavioralen Impulsivitätsparameters waren die Korrelationen dabei statistisch signifikant (siehe Kapitel 3.3). Dies bestätigt die Relevanz eines jeden Symptomparameters und steht im Einklang zur beschriebenen Heterogenität des ADHS-Symptombilds (Luo et al., 2019).

Dass hinsichtlich der Impulsivität, je nach genutztem Erfassungsinstrument (siehe Kapitel 2.1), Diskrepanzen bezüglich der statistischen Signifikanz auftreten, könnte zum einen durch die methodischen Unterschiede in der Erfassung der Symptomatik, zum anderen durch die Zusammensetzung der Stichprobe aus ADHS-Patienten/ -Patientinnen aus der vorwiegend Unaufmerksamen Erscheinungsform (27 Probanden/ Probandinnen) und der Kombinierten Erscheinungsform (18 Probanden/ Probandinnen) erklärt werden, während Probanden/ Probandinnen aus der vorwiegend Hyperaktiv-Impulsiven Erscheinungsform nicht vertreten waren. Die Symptome Hyperaktivität und Impulsivität wiesen zudem positive, jedoch im Vergleich zur Aufmerksamkeit weniger starke Korrelationen zum SVM-*Decision*score des multimodalen Klassifikationsansatzes auf. Demnach könnten durch den hiesigen *Classifier* ADHS-Patienten/ -Patientinnen mit vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Symptomatik weniger gut klassifiziert werden. Durch zukünftige Klassifikationsansätze mit Einbezug von Probanden/ Probandinnen aus der vorwiegend Hyperaktiv-Impulsiven Erscheinungsform ließe sich der *Classifier* diesbezüglich optimieren. In der Literatur waren nur vereinzelte symptom-spezifische Studien zu hirnstrukturellen Korrelaten der Hyperaktivität und Impulsivität zu finden. Albaugh et al. (2017) konnte einen Zusammenhang zwischen Hyperaktivität/ Impulsivität und einem verminderten Volumen im temporalen Kortex, der Insula sowie dem Operculum feststellen. Hyperaktivität korrelierte in einer Studie von Ivanov et al. (2010) mit einer Volumenabnahme in Teilen der Thalami (hierbei prädiktiv für die Gruppe der Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen). Zudem werden zusätzlich die Basalganglien als beeinflussende Strukturen der Hyperaktivität diskutiert (Sörös et al., 2019), die allerdings in der hiesigen Arbeit nicht als relevant eingestuft wurden. Durch größere Stichproben könnte die spezifische Bedeutung der Hyperaktivität und Impulsivität in Zusammenhang mit hirnstrukturellen Veränderungen näher untersucht werden.

Übereinstimmend zur stärkeren Gewichtung des Aufmerksamkeitsparameters im Vergleich zur Hyperaktivität und Impulsivität bei der Klassifikation, wies eine verringerte Aufmerksamkeit der Probanden/ Probandinnen die stärkste post-hoc-Korrelation (gemäß des zugehörigen Korrelationskoeffizienten) mit dem multimodalen SVM-*Decision score* auf. Auf hirnstruktureller Ebene waren passend dazu Areale der frontalen Aufmerksamkeitszentren bei der Klassifikation relevant. Durch ergänzende, univariate Korrelationsanalysen mit spezifischen, präfrontalen Aufmerksamkeitszentren ließe sich dieser Zusammenhang zukünftig weiter eruieren. In der Literatur beschreiben S. Chen et al. (2021) eine Korrelation zwischen steigender ADHS-Symptomatik und einer Asymmetrie orbitofrontaler Hirnregionen sowie des Gyrus cinguli, die ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Aufmerksamkeitsnetzwerken spielen. Zudem korrelierten in der Literatur Aufmerksamkeitsdefizite mit einer Volumenzunahme des Thalamus (Fu et al., 2021), der sich in dieser Arbeit prädiktiv für die Kontrollgruppe herausstellte. Im Vergleich zu anderen klinisch erhobenen Parametern gilt die Aufmerksamkeit, die durch Fremdfragebögen erfasst wird, als stärkster Prädiktor in der Diagnostik (Dvorsky et al., 2016). Grund dafür könnte der Rückgang hyperaktiver und impulsiver Symptome mit steigendem Alter sein, während Aufmerksamkeitsdefizite in vielen Fällen noch bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben (Biederman, 2005; Willcutt, 2012). Um den Effekt des Alters auf die Symptomzusammensetzung zu untersuchen, sind allerdings weitergehende Studien mit altersgetrennten Ansätzen notwendig.

Im Gegensatz zur hiesigen Studie korrelierte bei Iannaccone et al. (2015) lediglich der Hyperaktivitätsparameter statistisch signifikant mit dem funktionellen „*Error processing*“-basierten *Classifier*, während der Aufmerksamkeitsparameter nur einen statistischen Trend aufwies. Die Diskrepanz der Ergebnisse lässt sich am ehesten durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Stichproben bezüglich der Symptomausprägung sowie der Nutzung unterschiedlicher Modalitäten (primär funktionelle statt hirnstrukturelle MRT-Bildgebung) erklären.

4.4 Der Aspekt der externen Validierung und Generalisierbarkeit

Bei der Interpretation der hiesigen Ergebnisse sollte beachtet werden, dass sie ausschließlich auf die verwendete Stichprobe zutreffen und ihre Generalisierbarkeit auf davon unabhängige Stichproben stark eingeschränkt ist, zumal eine externe Validierung des *Classifiers* an einer unabhängigen Stichprobe nicht erfolgt ist. Durch internationale Forschungsorganisationen ist es zunehmend möglich, große Datensätze für verschiedene Forschungsfragen zu akkumulieren und zur Verfügung zu stellen, so unter anderem auch für ADHS-Klassifikationen. Ein solches Beispiel ist die ENIGMA-Organisation, durch die Zhang-James et al. (2021) an insgesamt 4183 Probanden und Probandinnen Klassifikationen auf Basis von hirnstrukturellen Daten durchführen konnten (siehe Kapitel 4.1). Weitere Forschungsorganisationen, die eine erleichterte Verfügbarkeit von umfangreichen Datensätzen ermöglichen, sind etwa die *Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD)-Study* (Casey et al., 2018), das *Healthy Brain Network* (Alexander et al., 2017) oder auch der in der Vergangenheit erfolgte ADHD-200 Wettbewerb (The ADHD-200 Consortium, 2012). Eine externe Validierung des *Classifiers* könnte zukünftig etwa im Rahmen einer solchen Forschungsorganisation angestrebt und verwirklicht werden.

Angelehnt an die Studie von van Rooij et al. (2022) ließe sich umgekehrt in Zukunft untersuchen, ob bereits bestehende, externe *Classifier* auf die hiesige Stichprobe anwendbar sind. Statt einen *Classifier* anhand der eigenen Stichprobendaten zu entwerfen, nutzten van Rooij et al. (2022) für die Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen hinsichtlich ihrer Komorbiditäten einen bereits existierenden *Classifier*, der wiederum an einer unabhängigen, größeren Stichprobe trainiert wurde, namentlich den weiter oben aufgeführten ENIGMA-*Classifier* von Zhang-James et al. (2021). Im weiterführenden Sinne spiegelt dieses Vorgehen die angestrebte, klinische Anwendbarkeit der *Classifier* wider, wenn es um die Diagnostik neuer Patienten/ Patientinnen durch bereits bestehende, maschinelle Techniken geht. Durch ein ähnliches Procedere zukünftiger Forschungsansätze würde langfristig eine studienübergreifende Generalisierbarkeit der *Classifier*, und somit auch eine verbesserte Anwendbarkeit im klinischen Alltag, angeregt werden.

4.5 Limitationen und Ausblick

Im Folgenden werden Einschränkungen der Arbeit sowie Potentiale für weitere explorative Forschungsansätze aufgeführt. Auf methodischer Ebene limitiert die mit 91 Personen eher kleine Stichprobengröße die Aussagekraft der Ergebnisse. So ergab eine Untersuchung von 69 ADHS-Klassifikationsstudien, dass kleinere Stichproben grundsätzlich zu besseren Klassifikationsergebnissen tendierten als größere Stichproben (Pulini et al., 2019). Ein wesentlicher Faktor dabei war die Überanpassung des Modells an die jeweilige Stichprobe (Pulini et al., 2019). Um der Überanpassung des Modells an die aktuelle Stichprobe entgegenzuwirken, wurde als dimensionsreduzierende Methode die PCA angewandt. Außerdem wurden Trainings- und Testsets durch die *Repeated-Nested-Cross-Validation* strikt voneinander getrennt, sodass kein ungewollter Informationsaustausch zwischen diesen Einheiten stattfinden konnte. Die eingeschränkte Generalisierbarkeit des *Classifiers* wird darüber hinaus in Kapitel 4.4 separat diskutiert.

Bei rein multivariaten Ansätzen lässt sich keine Aussage über spezifische Volumenveränderungen der relevanten GM-Strukturen tätigen. Vielmehr werden diejenigen Kluster hervorgehoben, die für die möglichst optimale Unterscheidung der Gruppen relevant waren. In der Literatur konnte zudem gezeigt werden, dass die *Accuracy* in Bezug auf hirnstrukturelle Modalitäten durch zusätzliche Schritte bei der *Feature Selection* verbessert werden konnte, wenn Vorwissen über die jeweilige Fragestellung vorhanden war (Chu et al., 2012). Neben der hier genutzten PCA als dimensionsreduzierende Methode könnten in zukünftigen Studien andere Optimierungen, etwa die Eingrenzung der genutzten Voxel auf ebendiese spezifisch relevanten Hirnregionen (Iguar et al., 2012), getestet werden. Weiterhin wäre durch eine Erweiterung des Modells mit funktionellen MRT-Bildern zu den strukturellen Korrelaten (Colby et al., 2012; Iannaccone et al., 2015) eine umfassendere Untersuchung der Probanden/ Probandinnen möglich, zumal ADHS eine hohe Heterogenität bezüglich der Symptomatik und Ätiologie aufweist (Luo et al., 2019).

Ein zusätzlicher Aspekt ist die generell eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen multivariaten Studien aufgrund unterschiedlicher methodischer Ansätze. So wurden in der Literatur immer wieder unterschiedliche methodische Vorgehensweisen, Datenmodalitäten und Gütekriterien für die

Klassifikationsansätze verwendet (Arbabshirani et al., 2017; Zhang-James et al., 2023). Mit einheitlichen, vergleichbaren Studienmodellen und Validierungsparametern ließe sich das in Zukunft verhindern.

Hinsichtlich der klinischen Parameter des Modells wird deutlich, dass von den 45 ADHS-Patienten/ -Patientinnen 27 der Unaufmerksamen Erscheinungsform nach DSM IV zugehörig waren, während die restlichen 18 ADHS-Patienten/ -Patientinnen zu der Kombinierten Erscheinungsform gezählt wurden. Bei der Gewichtung der klinischen Symptomscores bezüglich der Klassifikation wurde folglich auch eine stärkere Gewichtung des Aufmerksamkeitsparameters sowie auf Ebene der Hirnstruktur eine stärkere Gewichtung von fronto-parieto-temporalen Aufmerksamkeitszentren beobachtet. Um relevante klinische Parameter anderer ADHS-Erscheinungsformen zu untersuchen, sind weitere, Erscheinungsform-spezifische Studien wie etwa der Ansatz von Bohland et al. (2012) notwendig. Bei ausreichend großen Stichproben wäre es außerdem interessant, geschlechtsspezifische Klassifikationsanalysen (Bohland et al., 2012; Sun et al., 2020) zu untersuchen, zumal Studien auf eine geschlechtsspezifische Variabilität kortikaler und subkortikaler Volumina bereits bei Gesunden hinweisen (Forde et al., 2020). Zukünftige Vergleiche zwischen weiblichen und männlichen Probanden/ Probandinnen könnten neue Erkenntnisse zu möglichen, geschlechtsspezifischen ADHS-Veränderungen liefern.

Eine weitere Herausforderung wird die Klassifizierbarkeit von ADHS-Patienten/ -Patientinnen gegenüber einer Vielzahl an psychiatrischen oder entwicklungsbedingten Erkrankungen sein. Beispielhaft lässt sich hierbei eine aktuelle, klinisch basierte Studie dazu mit einer *Accuracy* von 66,1 % anführen (Mikolas et al., 2022). Umgekehrt wirft die Häufigkeit an komorbiden Erkrankungen bei ADHS-Patienten/ -Patientinnen (Gillberg et al., 2004) die Frage auf, ob einige klassifikationsrelevante *Features* nicht diesen, häufig nicht erfassten, Komorbiditäten zuzuschreiben sind. In der hiesigen Arbeit war die Anzahl an Patienten und Patientinnen mit erfassten Komorbiditäten allerdings zu gering (siehe Kapitel 2.1), um diesen Ansatz weiter zu verfolgen. Da diese Frage auch in der Literatur bisher nicht ausreichend beantwortet werden konnte (van Rooij et al., 2022), stellt sie einen weiteren zukünftigen Forschungsansatz dar.

4.6 Schlussfolgerungen

Mit Hilfe des multimodalen Ansatzes konnte eine erfolgreiche Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen erfolgen. Erwartungsgemäß führte somit die Kombination zweier Modalitäten zu einer besseren Klassifikation als die unimodalen Ansätze, wodurch die Wichtigkeit multimodaler Informationsressourcen im Einklang zur hohen Heterogenität von ADHS nahegelegt wird. In dieser Arbeit konnte speziell das Potential klinischer Symptommerkmale bei der multimodalen Klassifikation hervorgehoben werden, zumal in früheren, multimodalen Studien vorwiegend demographische Merkmale als zusätzliche, nicht bildgebungsbasierte Modalität verwendet wurden (Bohland et al., 2012; Colby et al., 2012; Ghiassian et al., 2016; Zhang-James et al., 2023). Klinische Symptomparameter wurden lediglich sporadisch in unimodalen Klassifikationsstudien untersucht (Bledsoe et al., 2020; Lin et al., 2022; Mooney et al., 2022). Das Ausmaß des Informationsgewinns beim multimodalen Ansatz mit Einbezug der Hirnstrukturen im Vergleich zum ausschließlich klinischen Ansatz fiel jedoch gering aus, sodass eine zusätzliche Erhebung von hirnelementaren Daten im klinischen Alltag hinsichtlich des zeitlichen und finanziellen Aufwandes zu diesem Zeitpunkt nicht ausreichend gerechtfertigt werden kann. Hinsichtlich der bis dato vergleichsweise geringen Anzahl an hirnelementar basierten ADHS-Klassifikationsstudien (Zhang-James et al., 2023), könnten die hierigen Ergebnisse des multimodalen Ansatzes für zukünftige Forschungsprojekte unter Verwendung des *Machine Learning* dennoch als Inspiration dienen, Klassifikationen mit hirnelementaren Daten in Kombination mit symptomatischen Parametern in einem größeren Ausmaß durchzuführen, um weitere Fortschritte in der ADHS-Diagnostik zu ermöglichen.

Einzel betrachtet führte die klinische Modalität wie erwartet zu einer besseren Klassifikationsperformance als die hirnelementare Modalität. Im Vergleich zur Hyperaktivität und Impulsivität war speziell in dieser Stichprobe der Aufmerksamkeitsparameter als relevantestes klinisches Klassifikationsmerkmal herauszustellen, passend zu Erkenntnissen über die Persistenz der Unaufmerksamkeit im Vergleich zu sich rückbildenden hyperaktiven/ impulsiven Symptomen im zeitlichen Verlauf (Biederman, 2005; Willcutt, 2012). Die in der Literatur beschriebene Relevanz der primär aufmerksamkeitsregulierenden fronto-parieto-temporalen,

okzipitalen, zerebellären und thalamischen Gebiete bei der Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen konnte in dieser Arbeit repliziert werden. Basierend auf früheren Studien könnten Veränderungen in diesen Hirnregionen als ADHS-spezifische Entwicklungsverzögerungen interpretiert werden (Shaw et al., 2011). Lediglich in den Basalganglien und dem Vermis cerebelli konnte entgegen der Studienlage hierbei keine Klassifikationsrelevanz festgestellt werden. Allerdings limitiert unter anderem die kleine Stichprobengröße die Aussagekraft dieser Arbeit (Pulini et al., 2019).

Je ausgeprägter die klinische Symptomatik der ADHS-Patienten/ -Patientinnen, desto besser erwies sich ihre Klassifizierbarkeit gegenüber Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen anhand von hirnstrukturellen und klinischen Daten, wodurch die diagnostische Wichtigkeit klinisch erhobener Merkmale und deren Zusammenhang mit dem multimodalen *Classifier* verdeutlicht wurde.

In zukünftigen, umfangreicheren Studien auf möglicherweise internationaler Ebene und in Zusammenarbeit mit etablierten Forschungsorganisationen, könnte die Klassifikation von ADHS-Patienten/ -Patientinnen und Kontrollprobanden/ Kontrollprobandinnen unter Hinzunahme klinischer Symptomparameter und bildmorphologischen Modalitäten optimiert werden. Abschließend besteht Forschungsbedarf hinsichtlich des Einflusses der verschiedenen ADHS-Erscheinungsformen, der Geschlechter und der komorbiden Erkrankungen auf die Klassifikation.

Literaturverzeichnis

- Abramovitch, A., Dar, R., Mittelman, A. & Wilhelm, S. (2015). Comorbidity Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder Across the Lifespan: A Systematic and Critical Review. *Harvard review of psychiatry*, 23(4), 245–262. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000050>
- The ADHD-200 Consortium (2012). The ADHD-200 Consortium: A Model to Advance the Translational Potential of Neuroimaging in Clinical Neuroscience. *Frontiers in systems neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00062>
- Albaugh, M. D., Orr, C., Chaarani, B., Althoff, R. R., Allgaier, N., D'Alberto, N., Hudson, K., Mackey, S., Spechler, P. A., Banaschewski, T., Brühl, R., Bokde, A. L., Bromberg, U., Büchel, C., Cattrell, A., Conrod, P. J., Desrivières, S., Flor, H., Frouin, V., . . . Potter, A. S. (2017). Inattention and Reaction Time Variability Are Linked to Ventromedial Prefrontal Volume in Adolescents. *Biological psychiatry*, 82(9). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.01.003>
- Alexander, L. M., Escalera, J., Ai, L., Andreotti, C., Febre, K., Mangone, A., Vega-Potler, N., Langer, N., Alexander, A., Kovacs, M., Litke, S., O'Hagan, B., Andersen, J., Bronstein, B., Bui, A., Bushey, M., Butler, H., Castagna, V., Camacho, N., . . . Milham, M. P. (2017). An open resource for transdiagnostic research in pediatric mental health and learning disorders. *Scientific Data*, 4(1), 170181. <https://doi.org/10.1038/sdata.2017.181>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5. Aufl.). American Psychiatric Publ.
- Arbabshirani, M. R., Plis, S., Sui, J. & Calhoun, V. D. (2017). Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. *NeuroImage*, 145(Pt B), 137–165. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.079>
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>

- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1), 805–821.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2011). Diffeomorphic registration using geodesic shooting and Gauss–Newton optimisation. *NeuroImage*, 55(3), 954–967.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.049>
- Bachmann, C. J., Philipsen, A. & Hoffmann, F. (2017). ADHD in Germany: Trends in Diagnosis and Pharmacotherapy: A Country-wide Analysis of Health Insurance Data on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children, Adolescents and Adults From 2009–2014. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(9), 141–148.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0141>
- Ball, G., Malpas, C. B., Genc, S., Efron, D., Sciberras, E., Anderson, V., Nicholson, J. M. & Silk, T. J. (2019). Multimodal Structural Neuroimaging Markers of Brain Development and ADHD Symptoms. *The American journal of psychiatry*, 176(1), 57–66.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18010034>
- Banaschewski, T., Becker, K., Döpfner, M., Holtmann, M., Rösler, M. & Romanos, M. (2017). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Current Overview. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(9), 149–159.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0149>
- Bélanger, S. A., Andrews, D., Gray, C. & Korczak, D. (2018). ADHD in children and youth: Part 1-Etiology, diagnosis, and comorbidity. *Paediatrics & Child Health*, 23(7), 447–453. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy109>
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*, 57(11), 1215–1220.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.020>
- Biederman, J., Mick, E. & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *The American journal of psychiatry*, 157(5), 816–818. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.816>

- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Faraone, S. V., Weber, W., Curtis, S., Thornell, A., Pfister, K., Jetton, J. G. & Soriano, J. (1997). Is ADHD a Risk Factor for Psychoactive Substance Use Disorders? Findings From a Four-Year Prospective Follow-up Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(1), 21–29.
<https://doi.org/10.1097/00004583-199701000-00013>
- Bledsoe, J. C., Semrud-Clikeman, M. & Pliszka, S. R. (2009). An MRI Study of the Cerebellar Vermis in Chronically-Treated and Treatment-Naïve Children with ADHD-Combined Type. *Biological psychiatry*, 65(7), 620–624.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.030>
- Bledsoe, J. C., Semrud-Clikeman, M. & Pliszka, SR (2011). Neuroanatomical and Neuropsychological Correlates of the Cerebellum in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder--Combined Type. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(6).
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.02.014>
- Bledsoe, J. C., Semrud-Clikeman, M. & Pliszka, SR (2013). Anterior Cingulate Cortex and Symptom Severity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of abnormal psychology*, 122(2).
<https://doi.org/10.1037/a0032390>
- Bledsoe, J. C., Xiao, C., Chaovalitwongse, A., Mehta, S., Grabowski, T. J., Semrud-Clikeman, M., Pliszka, S. & Breiger, D. (2020). Diagnostic Classification of ADHD Versus Control: Support Vector Machine Classification Using Brief Neuropsychological Assessment. *Journal of attention disorders*, 24(11), 1547–1556.
<https://doi.org/10.1177/1087054716649666>
- Boedhoe, P. S. W., van Rooij, D., Hoogman, M., Twisk, J. W. R., Schmaal, L., Abe, Y., Alonso, P., Ameis, S. H., Anikin, A., Anticevic, A., Arango, C., Arnold, P. D., Asherson, P., Assogna, F., Auzias, G., Banaschewski, T., Baranov, A [Alexander], Batistuzzo, M. C., Baumeister, S., . . . van den Heuvel, O. A. (2020). Subcortical Brain Volume, Regional Cortical Thickness, and Cortical Surface Area Across Disorders: Findings From the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD Working Groups. *The American journal of psychiatry*, 177(9), 834–843.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19030331>

- Bohland, J. W., Saperstein, S., Pereira, F., Rapin, J. & Grady, L. (2012). Network, anatomical, and non-imaging measures for the prediction of ADHD diagnosis in individual subjects. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 78. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00078>
- Bray, S., Chang, C. & Hoeft, F. (2009). Applications of multivariate pattern classification analyses in developmental neuroimaging of healthy and clinical populations. *Frontiers in human neuroscience*, 3, 32. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.032.2009>
- Breiman, L. (1996). Bagging predictors. *Machine Learning*, 24(2), 123–140. <https://doi.org/10.1007/BF00058655>
- Brieber, S., Neufang, S., Bruning, N., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., Fink, G. R. & Konrad, K. (2007). Structural Brain Abnormalities in Adolescents With Autism Spectrum Disorder and Patients With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 48(12). <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01799.x>
- Brown, M. R. G., Sidhu, G. S., Greiner, R., Asgarian, N., Bastani, M., Silverstone, P. H., Greenshaw, A. J. & Dursun, S. M. (2012). ADHD-200 Global Competition: diagnosing ADHD using personal characteristic data can outperform resting state fMRI measurements. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 69. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00069>
- Casey, B. J., Cannonier, T., Conley, M. I., Cohen, A. O., Barch, D. M., Heitzeg, M. M., Soules, M. E., Teslovich, T., Dellarco, D. V., Garavan, H., Orr, C. A., Wager, T. D., Banich, M. T., Speer, N. K., Sutherland, M. T., Riedel, M. C., Dick, A. S., Bjork, J. M., Thomas, K. M., . . . Dale, A. M. (2018). The Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study: Imaging acquisition across 21 sites. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 32, 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.03.001>
- Chang, C.-W., Ho, C.-C. & Chen, J.-H. (2012). ADHD classification by a texture analysis of anatomical brain MRI data. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 66. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00066>
- Chang, C.-C. & Lin, C.-J. (2011). LIBSVM: A Library for Support Vector Machines. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 2(3). <https://doi.org/10.1145/1961189.1961199>

- Chen, S [Sijian], Guan, L., Tang, J., He, F. & Zheng, Y. (2021). Asymmetry in Cortical and Subcortical Structures of the Brain in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 17, 493–502.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S292444>
- Chen, W., Zhou, K., Sham, P., Franke, B., Kuntsi, J., Campbell, D., Fleischman, K., Knight, J., Andreou, P., Arnold, R., Altink, M., Boer, F., Boholst, M. J., Buschgens, C., Butler, L., Christiansen, H., Fliers, E., Howe-Forbes, R., Gabriëls, I., . . . Asherson, P. (2008). DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(8), 1450–1460.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30672>
- Chu, C., Hsu, A.-L., Chou, K.-H., Bandettini, P. & Lin, C [Chingpo] (2012). Does feature selection improve classification accuracy? Impact of sample size and feature selection on classification using anatomical magnetic resonance images. *NeuroImage*, 60(1), 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.066>
- Colby, J. B., Rudie, J. D., Brown, J. A., Douglas, P. K., Cohen, M. S. & Shehzad, Z. (2012). Insights into multimodal imaging classification of ADHD. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 59.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00059>
- Collins, G. S., Ogundimu, E. O. & Altman, D. G. (2016). Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study. *Statistics in medicine*, 35(2), 214–226.
<https://doi.org/10.1002/sim.6787>
- Cortes, C. & Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine Learning*, 20(3), 273–297. <https://doi.org/10.1007/BF00994018>
- Dai, D., Wang, J [Jieqiong], Hua, J. & He, H. (2012). Classification of ADHD children through multimodal magnetic resonance imaging. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 63. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00063>
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-

Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., . . . Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature genetics*, 63–75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V., Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. & Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (2017). *Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“: Version 1* [AWMF-Registernummer 028-045]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-045>

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H. & Schulte-Markwort, E. (Hrsg.). (2016). *Internationale Klassifikationen psychischer Störungen: ICD–10 Kapitel V (F): diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis* (6., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen gemäß ICD-10-GM (German Modification) 2016). Hogrefe.

Döpfner, M., Breuer, D., Wille, N., Erhart, M. & Ravens-Sieberer, U. (2008). How Often Do Children Meet ICD-10/DSM-IV Criteria of Attention Deficit-/Hyperactivity Disorder and Hyperkinetic Disorder? Parent-based Prevalence Rates in a National Sample--Results of the BELLA Study. *European child & adolescent psychiatry*, 17 Suppl 1. <https://doi.org/10.1007/s00787-008-1007-y>

Döpfner, M. & Görtz-Dorten, A. (2017). *DISYPS-III Diagnostik-System für Psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-5 für Kinder und Jugendliche - III*. Hogrefe.

Döpfner, M., Görtz-Dorten, A. & Lehmkuhl, G. (2008). *DISYPS-II Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche*. Huber.

DuPaul, G. J., Gormley, M. J. & Laracy, S. D. (2013). Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment. *Journal of learning disabilities*, 46(1), 43–51. <https://doi.org/10.1177/0022219412464351>

- Dvorsky, M. R., Langberg, J. M., Molitor, S. J. & Bouchtein, E. (2016). Clinical Utility and Predictive Validity of Parent and College Student Symptom Ratings in Predicting an ADHD Diagnosis. *Journal of clinical psychology*, 72(4), 401–418. <https://doi.org/10.1002/jclp.22268>
- Dwyer, D. B., Cabral, C., Haas, S., Ruef, A., Urquijo, M., Kambeitz, J., Kambeitz-Illankovic, L., Tupac, A., Weiske, J., Shang, J., Kalman, J. & PRONIA consortium. (2017). *NeuroMiner Manual. PRONIA, Personalized Prognostic Tools for Early Psychosis Management, Ludwig-Maximilians-Universität, München*. https://neurominer-git.github.io/NeuroMiner_1.1/intro.html#manual-for-neurominer-version-1-1
- Dwyer, D. B., Falkai, P. & Koutsouleris, N. (2018). Machine Learning Approaches for Clinical Psychology and Psychiatry. *Annual review of clinical psychology*, 14, 91–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045037>
- Faraone, S. V. & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562–575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- Fayyad, J., Sampson, N. A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L. H. S. G., Borges, G., Girolamo, G. de, Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Karam, E. G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.-E., Piazza, M., . . . Kessler, R. C. (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 9(1), 47–65. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0208-3>
- Ferretti, N. M., King, S. L., Hilton, D. C., Rondon, A. T. & Jarrett, M. A. (2019). Social Functioning in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Sluggish Cognitive Tempo. *The Yale journal of biology and medicine*, 92(1), 29–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923471/>
- Filzmoser, P., Liebmann, B. & Varmuza, K. (2009). Repeated double cross validation. *Journal of Chemometrics*, 23(4), 160–171. <https://doi.org/10.1002/cem.1225>
- Forde, N. J., Jeyachandra, J., Joseph, M., Jacobs, G. R., Dickie, E., Satterthwaite, T. D., Shinohara, R. T., Ameis, S. H. & Voineskos, A. N.

- (2020). Sex Differences in Variability of Brain Structure Across the Lifespan. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 30(10), 5420–5430. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa123>
- Frangou, S., Modabbernia, A., Williams, S. C. R., Papachristou, E., Doucet, G. E., Agartz, I., Aghajani, M., Akudjedu, T. N., Albajes-Eizagirre, A., Alnaes, D., Alpert, K. I., Andersson, M., Andreasen, N. C., Andreassen, O. A., Asherson, P., Banaschewski, T., Bargallo, N., Baumeister, S., Baur-Streubel, R., . . . Dima, D. (2022). Cortical thickness across the lifespan: Data from 17,075 healthy individuals aged 3-90 years. *Human brain mapping*, 43(1), 431–451. <https://doi.org/10.1002/hbm.25364>
- Friston, K. J. (2007). *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images*. Elsevier. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=282095>
- Frodl, T. & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 125(2), 114–126. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x>
- Fu, C., Chen, S [Shuangli], Qian, A., Zhou, R., Zhou, J., Li, J., Cheng, J., Yang, C., Zhao, K. & Wang, M. (2021). Larger thalamus correlated with inattentive severity in the inattentive subtype of ADHD without comorbidity. *Psychiatry research*, 304, 114079. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114079>
- Gaonkar, B. & Davatzikos, C. (2013). Analytic estimation of statistical significance maps for support vector machine based multi-variate image analysis and classification. *NeuroImage*, 78, 270–283. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.066>
- Garcia-Argibay, M., Zhang-James, Y., Cortese, S., Lichtenstein, P., Larsson, H. & Faraone, S. V. (2023). Predicting childhood and adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder onset: a nationwide deep learning approach. *Molecular Psychiatry*, 28(3), 1232–1239. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01918-8>
- Gaser, C., Dahnke, R., Thompson, P. M., Kurth, F. & Luders, E. (2022). CAT – A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI

Data. *bioRxiv*, 2022.06.11.495736.

<https://doi.org/10.1101/2022.06.11.495736>

- Gaser, C. & Kurth, F. (2021, 30. Juni). *Manual Computational Anatomy Toolbox- CAT12*. <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12/CAT12-Manual-old.pdf>
- Ghiassian, S., Greiner, R., Jin, P. & Brown, M. R. G. (2016). Using Functional or Structural Magnetic Resonance Images and Personal Characteristic Data to Identify ADHD and Autism. *PloS one*, *11*(12), e0166934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166934>
- Gillberg, C., Gillberg, I. C., Rasmussen, P., Kadesjö, B., Söderström, H., Råstam, M., Johnson, M., Rothenberger, A. & Niklasson, L. (2004). Co-existing disorders in ADHD -- implications for diagnosis and intervention. *European child & adolescent psychiatry*, *13 Suppl 1*, 180-92. <https://doi.org/10.1007/s00787-004-1008-4>
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, *14*(1 Pt 1), 21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Hansen, L. K., Larsen, J., Nielsen, F. A., Strother, S. C., Rostrup, E., Savoy, R., Lange, N., Sidtis, J., Svarer, C. & Paulson, O. B. (1999). Generalizable patterns in neuroimaging: how many principal components? *NeuroImage*, *9*(5), 534–544. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0425>
- Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J. P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M. P., Jahanshad, N., Sudre, G., Wolfers, T., Earl, E. A., Soliva Vila, J. C., Vives-Gilabert, Y., Khadka, S., Novotny, S. E., Hartman, C. A., Heslenfeld, D. J., Schweren, L. J. S., Ambrosino, S., Oranje, B., . . . Franke, B. (2019). Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *The American journal of psychiatry*, *176*(7), 531–542. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>
- Iannaccone, R., Hauser, T. U., Ball, J., Brandeis, D., Walitza, S. & Brem, S. (2015). Classifying adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) based on functional and structural imaging. *European child & adolescent psychiatry*, *24*(10), 1279–1289. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0678-4>

- Igual, L., Soliva, J. C., Escalera, S., Gimeno, R., Vilarroya, O. & Radeva, P. (2012). Automatic brain caudate nuclei segmentation and classification in diagnostic of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 36(8), 591–600.
<https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2012.08.002>
- Ivanov, I., Bansal, R., Hao, X., Zhu, H., Kellendonk, C., Miller, L., Sanchez-Pena, J., Am Miller, Chakravarty, M. M., Klahr, K., Durkin, K., Greenhill, L. L. & Peterson, B. S. (2010). Morphological Abnormalities of the Thalamus in Youths With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The American journal of psychiatry*, 167(4).
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030398>
- Ivanov, I., Murrough, J. W., Bansal, R., Hao, X. & Peterson, B. S. (2014). Cerebellar Morphology and the Effects of Stimulant Medications in Youths With Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(3). <https://doi.org/10.1038/npp.2013.257>
- Jensen, C. M. & Steinhausen, H.-C. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 7(1), 27–38. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0142-1>
- Kadesjö, B. & Gillberg, C. (2001). The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 42(4), 487–492.
- Kassraian-Fard, P., Matthis, C., Balsters, J. H., Maathuis, M. H. & Wenderoth, N. (2016). Promises, Pitfalls, and Basic Guidelines for Applying Machine Learning Classifiers to Psychiatric Imaging Data, with Autism as an Example. *Frontiers in psychiatry*, 7, 177.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00177>
- Kersting, C., Lindemann, C., Mikolajczyk, R., Garbe, E. & Riedel, O. (2016). Auf dem Weg zu einer optimale(re)n Versorgung? Ergebnisse der Pilotierung eines ADHS-Selektivvertrages nach §+73c SGB V in Bremerhaven [Optimizing ADHD Treatment? Results of a Pilotstudy of the ADHD Selective Contract in Bremerhaven, Germany]. *Psychotherapie, Psychosomatik*,

medizinische Psychologie, 66(5), 187–194. <https://doi.org/10.1055/s-0042-100814>

- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R. & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional Attentional Networks in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from an Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological psychiatry*, 59(7), 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.013>
- Koutsouleris, N., Kambeitz-Ilankovic, L., Ruhrmann, S., Rosen, M., Ruef, A., Dwyer, D. B., Paolini, M., Chisholm, K., Kambeitz, J., Haidl, T., Schmidt, A., Gillam, J., Schultze-Lutter, F., Falkai, P., Reiser, M., Riecher-Rössler, A., Upthegrove, R., Hietala, J., Salokangas, R. K. R., . . . Borgwardt, S. (2018). Prediction Models of Functional Outcomes for Individuals in the Clinical High-Risk State for Psychosis or With Recent-Onset Depression: A Multimodal, Multisite Machine Learning Analysis. *JAMA psychiatry*, 75(11), 1156–1172. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2165>
- Koutsouleris, N., Meisenzahl, E. M., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Frodl, T., Kambeitz, J., Köhler, Y., Falkai, P., Möller, H.-J., Reiser, M. & Davatzikos, C. (2015). Individualized differential diagnosis of schizophrenia and mood disorders using neuroanatomical biomarkers. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 7), 2059–2073. <https://doi.org/10.1093/brain/awv111>
- Koutsouleris, N., Vetter, C. & Wiegand, A. (2017). *Neurominer* (Version 0.999) [Computer software]. https://github.com/neurominer-git/NeuroMiner_1.1
- Krain, A. L. & Castellanos, F. X. (2006). Brain Development and ADHD. *Clinical psychology review*, 26(4). <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.005>
- Kumar, U., Arya, A. & Agarwal, V. (2017). Neural alterations in ADHD children as indicated by voxel-based cortical thickness and morphometry analysis. *Brain & development*, 39(5), 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.12.002>
- Lahey, B. B., Pelham, W. E., Loney, J., Lee, S. S. & Willcutt, E. (2005). Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD From Preschool Through Elementary School. *Archives of general psychiatry*, 62(8). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.896>

- Lahey, B. B., van Hulle, C. A., Rathouz, P. J., Rodgers, J. L., D'Onofrio, B. M. & Waldman, I. D. (2009). Are oppositional-defiant and hyperactive-inattentive symptoms developmental precursors to conduct problems in late childhood? genetic and environmental links. *Journal of abnormal child psychology*, 37(1), 45–58. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9257-1>
- Langner, I., Garbe, E., Banaschewski, T. & Mikolajczyk, R. T. (2013). Twin and sibling studies using health insurance data: the example of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *PloS one*, e62177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062177>
- Larsson, H., Sariaslan, A., Långström, N., D'Onofrio, B. & Lichtenstein, P. (2014). Family Income in Early Childhood and Subsequent Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Quasi-Experimental Study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 55(5). <https://doi.org/10.1111/jcpp.12140>
- Lemm, S., Blankertz, B., Dickhaus, T. & Müller, K.-R. (2011). Introduction to machine learning for brain imaging. *NeuroImage*, 56(2), 387–399. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.004>
- Lim, L., Chantiluke, K., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Simmons, A., Mehta, M. A. & Rubia, K. (2015). Disorder-specific grey matter deficits in attention deficit hyperactivity disorder relative to autism spectrum disorder. *Psychological medicine*, 45(5), 965–976. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001974>
- Lim, L., Marquand, A., Cubillo, A. A., Smith, A. B., Chantiluke, K., Simmons, A., Mehta, M. A. & Rubia, K. (2013). Disorder-specific predictive classification of adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) relative to autism using structural magnetic resonance imaging. *PloS one*, 8(5), e63660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063660>
- Lin, I.-C., Chang, S.-C., Huang, Y.-J., Kuo, T. B. J. & Chiu, H.-W. (2022). Distinguishing different types of attention deficit hyperactivity disorder in children using artificial neural network with clinical intelligent test. *Frontiers in psychology*, 13, 1067771. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1067771>
- Luo, Y., Weibman, D., Halperin, J. M. & Li, X [Xiaobo] (2019). A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Frontiers in human neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00042>

- Mahone, E. M. & Denckla, M. B. (2017). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Historical Neuropsychological Perspective. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 23(9-10), 916–929.
<https://doi.org/10.1017/S1355617717000807>
- Mansour, R., Dovi, A. T., Lane, D. M., Loveland, K. A. & Pearson, D. A. (2017). ADHD severity as it relates to comorbid psychiatric symptomatology in children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Research in developmental disabilities*, 60, 52–64. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.11.009>
- Margraf, J., Cwik, J. C., Pflug, V. & Schneider, S. (2017). Strukturierte klinische Interviews zur Erfassung psychischer Störungen über die Lebensspanne. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 46(3), 176–186. <https://doi.org/10.1026/1616-3443/a000430>
- Marshall, W. A. & Tanner, J. M. (1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood*, 44(235), 291–303.
<https://doi.org/10.1136/adc.44.235.291>
- Mateos-Pérez, J. M., Dadar, M., Lacalle-Auriales, M., Iturria-Medina, Y., Zeigami, Y. & Evans, A. C. (2018). Structural neuroimaging as clinical predictor: A review of machine learning applications. *NeuroImage. Clinical*, 20, 506–522. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.08.019>
- The MathWorks Inc. (2016). *MATLAB* (Version 9.1 (R2016b)) [Computer software]. <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>
- Matte, B., Anselmi, L., Salum, G. A., Kieling, C., Gonçalves, H., Menezes, A., Grevet, E. H. & Rohde, L. A. (2015). ADHD in DSM-5: a field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults. *Psychological medicine*, 45(2), 361–373. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001470>
- Matthews, M., Nigg, J. T. & Fair, D. A. (2014). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Current topics in behavioral neurosciences*, 16, 235–266.
https://doi.org/10.1007/7854_2013_249
- Mikolas, P., Vahid, A., Bernardoni, F., Süß, M., Martini, J., Beste, C. & Bluschke, A. (2022). Training a machine learning classifier to identify ADHD based on real-world clinical data from medical records. *Scientific reports*, 12(1), 12934. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17126-x>
- Mooney, M. A., Neighbor, C., Karalunas, S., Dieckmann, N. F., Nikolas, M., Nousen, E., Tipsord, J., Song, X. & Nigg, J. T. (2022). Prediction of

- Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis Using Brief, Low-Cost Clinical Measures: A Competitive Model Evaluation. *Clinical Psychological Science*, 216770262211202.
<https://doi.org/10.1177/21677026221120236>
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K. & Mataix-Cols, D. (2011). Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. *The American journal of psychiatry*, 168(11). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020281>
- Nickel, K., van Tebartz Elst, L., Manko, J., Unterrainer, J., Rauh, R., Klein, C., Endres, D., Kaller, C. P., Mader, I., Riedel, A., Biscaldi, M. & Maier, S. (2018). Inferior Frontal Gyrus Volume Loss Distinguishes Between Autism and (Comorbid) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-A FreeSurfer Analysis in Children. *Frontiers in psychiatry*, 9, 521.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00521>
- Orrù, G., Pettersson-Yeo, W., Marquand, A. F., Sartori, G. & Mechelli, A. (2012). Using Support Vector Machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: a critical review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(4), 1140–1152. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.01.004>
- Peng, X., Lin, P., Zhang, T. & Wang, J [Jue] (2013). Extreme learning machine-based classification of ADHD using brain structural MRI data. *PloS one*, 8(11), e79476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079476>
- Pereira, F., Mitchell, T. & Botvinick, M. (2009). Machine learning classifiers and fMRI: a tutorial overview. *NeuroImage*, 45(1 Suppl), S199-209.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.11.007>
- Petermann, F. & Wechsler, D. (Hrsg.). (2014). *Wechsler nonverbal scale of ability: WNVJ ; Manual zur Durchführung und Auswertung ; Übersetzung und Adaptation der WNV von David Wechsler*. Pearson.
- Polanczyk, G., de, L. M. S., Horta, B. L., Biederman, J. & La Rohde (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *The American journal of psychiatry*, 164(6).
<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>

- Polikar, R. (2006). Ensemble based systems in decision making. *IEEE Circuits and Systems Magazine*, 6(3), 21–45.
<https://doi.org/10.1109/MCAS.2006.1688199>
- Pulini, A., Kerr, W. T., Loo, S. K. & Lenartowicz, A. (2019). Classification accuracy of neuroimaging biomarkers in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effects of sample size and circular analysis. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 4(2), 108–120.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.06.003>
- Ramspek, C. L., Jager, K. J., Dekker, F. W., Zoccali, C. & van Diepen, M. (2021). External validation of prognostic models: what, why, how, when and where? *Clinical Kidney Journal*, 14(1), 49–58.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa188>
- Riaz, A., Asad, M., Alonso, E. & Slabaugh, G. (2018). Fusion of fMRI and non-imaging data for ADHD classification. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 65, 115–128.
<https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2017.10.002>
- Rommelse, N. N. J., Altink, M. E., Fliers, E. A., Martin, N. C., Buschgens, C. J. M., Hartman, C. A., Buitelaar, J. K., Faraone, S. V., Sergeant, J. A. & Oosterlaan, J. (2009). Comorbid problems in ADHD: degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a future DSM. *Journal of abnormal child psychology*, 37(6), 793–804. <https://doi.org/10.1007/s10802-009-9312-6>
- Rorden, C. & Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural neurology*, 12(4), 191–200. <https://doi.org/10.1155/2000/421719>
- Rubia, K. (2007). Neuro-anatomic evidence for the maturational delay hypothesis of ADHD. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(50), 19663–19664.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0710329105>
- Salari, N., Ghasemi, H., Abdoli, N., Rahmani, A., Shiri, M. H., Hashemian, A. H., Akbari, H. & Mohammadi, M. (2023). The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Italian journal of pediatrics*, 49(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>

- Salvi, V., Migliarese, G., Venturi, V., Rossi, F., Torriero, S., Viganò, V., Cerveri, G. & Mencacci, C. (2019). ADHD in adults: clinical subtypes and associated characteristics. *Rivista di psichiatria*, 54(2), 84–89. <https://doi.org/10.1708/3142.31249>
- Sammut, C. & Webb, G. I. (Hrsg.). (2010). *Leave-One-Out Cross-Validation: Encyclopedia of Machine Learning*. Springer US. https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-0-387-30164-8_469
- Saß, H. & Houben, I. (Hrsg.). (2001). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-IV ; übersetzt nach der vierten Auflage des diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association* (3., unveränd. Aufl.). Hogrefe Verl. für Psychologie.
- Schneider, S., Pflug, V., Margraf, J. & In-Albon, T. (2017). *Kinder-DIPS: Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter*. <https://doi.org/10.13154/RUB.101.90>
- Sciberras, E., Mulraney, M., Silva, D. & Coghill, D. (2017). Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. *Current psychiatry reports*, 19(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0753-2>
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J. & Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity Disorder Is Characterized by a Delay in Cortical Maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49). <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
- Shaw, P., Gilliam, M., Liverpool, M., Weddle, C., Malek, M., Sharp, W., Greenstein, D., Evans, A., Rapoport, J. & Giedd, J. (2011). Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry*, 168(2), 143–151. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10030385>
- Shaw, P., Rossi, P. de, Watson, B., Wharton, A., Greenstein, D., Raznahan, A., Sharp, W., Lerch, J. P. & Chakravarty, M. M. (2014). Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(7), 780-9.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.05.003>

- Shi, L., Liu, X., Wu, K., Sun, K., Lin, C [Chunsen], Li, Z., Zhao, S. & Fan, X. (2021). Surface values, volumetric measurements and radiomics of structural MRI for the diagnosis and subtyping of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The European journal of neuroscience*, 54(10), 7654–7667. <https://doi.org/10.1111/ejn.15485>
- Simonoff, E., Pickles, A., Wood, N., Gringras, P. & Chadwick, O. (2007). ADHD symptoms in children with mild intellectual disability. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(5), 591–600. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e3180323330>
- Slobodin, O., Yahav, I. & Berger, I. (2020). A Machine-Based Prediction Model of ADHD Using CPT Data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 560021. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.560021>
- Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X [Xue] & Rudan, I. (2021). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 11, 4009. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04009>
- Sörös, P., Hoxhaj, E., Borel, P., Sadohara, C., Feige, B., Matthies, S., Müller, H. H. O., Bachmann, K., Schulze, M. & Philipsen, A. (2019). Hyperactivity/restlessness is associated with increased functional connectivity in adults with ADHD: a dimensional analysis of resting state fMRI. *BMC psychiatry*, 19(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2031-9>
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E. & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1432–1437. <https://doi.org/10.1097/00004583-200011000-00018>
- Stern, A., Agnew-Blais, J. C., Danese, A., Fisher, H. L., Matthews, T., Polanczyk, G. V., Wertz, J. & Arseneault, L. (2020). Associations between ADHD and emotional problems from childhood to young adulthood: a longitudinal genetically sensitive study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 61(11), 1234–1242. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13217>
- Sun, Y., Zhao, L., Lan, Z., Jia, X.-Z. & Xue, S.-W. (2020). Differentiating Boys with ADHD from Those with Typical Development Based on Whole-Brain Functional Connections Using a Machine Learning Approach.

Neuropsychiatric disease and treatment, 16, 691–702.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S239013>

- Sutclubasi Kaya, B., Metin, B., Tas, Z. C., Buyukaslan, A., Soysal, A., Hatiloglu, D. & Tarhan, N. (2018). Gray Matter Increase in Motor Cortex in Pediatric ADHD: A Voxel-Based Morphometry Study. *Journal of attention disorders*, 22(7), 611–618. <https://doi.org/10.1177/1087054716659139>
- Tamnes, C. K., Herting, M. M., Goddings, A.-L., Meuwese, R., Blakemore, S.-J., Dahl, R. E., Güroğlu, B., Raznahan, A., Sowell, E. R., Crone, E. A. & Mills, K. L. (2017). Development of the Cerebral Cortex across Adolescence: A Multisample Study of Inter-Related Longitudinal Changes in Cortical Volume, Surface Area, and Thickness. *The Journal of Neuroscience*, 37(12), 3402–3412. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3302-16.2017>
- Taylor, E., Chadwick, O., Heptinstall, E. & Danckaerts, M. (1996). Hyperactivity and Conduct Problems as Risk Factors for Adolescent Development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(9), 1213–1226. <https://doi.org/10.1097/00004583-199609000-00019>
- Thompson, P. M., Jahanshad, N., Ching, C. R. K., Salminen, L. E., Thomopoulos, S. I., Bright, J., Baune, B. T., Bertolín, S., Bralten, J., Bruin, W. B., Bülow, R., Chen, J., Chye, Y., Dannlowski, U., Kovel, C. G. F. de, Donohoe, G., Eyler, L. T., Faraone, S. V., Favre, P., . . . Zelman, V. (2020). ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Translational Psychiatry*, 10(1), 100. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0705-1>
- Tripp, G. & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.026>
- Tulay, E. E., Metin, B., Tarhan, N. & Arıkan, M. K. (2019). Multimodal Neuroimaging: Basic Concepts and Classification of Neuropsychiatric Diseases. *Clinical EEG and neuroscience*, 50(1), 20–33. <https://doi.org/10.1177/1550059418782093>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. & Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical

- Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E. & Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological psychiatry*, 61(12). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.011>
- van Rooij, D., Zhang-James, Y., Buitelaar, J., Faraone, S. V., Reif, A. & Grimm, O. (2022). Structural brain morphometry as classifier and predictor of ADHD and reward-related comorbidities. *Frontiers in psychiatry*, 13, 869627. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.869627>
- Vieira, d. M. B., Trigueiro, M. J. & Rodrigues, P. P. (2018). Systematic Overview of Neuroanatomical Differences in ADHD: Definitive Evidence. *Developmental neuropsychology*, 43(1). <https://doi.org/10.1080/87565641.2017.1414821>
- Vilgis, V., Sun, L., Chen, J., Silk, T. J. & Vance, A. (2016). Global and local grey matter reductions in boys with ADHD combined type and ADHD inattentive type. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 254, 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.06.008>
- Voon, V. (2014). Models of Impulsivity with a Focus on Waiting Impulsivity: Translational Potential for Neuropsychiatric Disorders. *Current Addiction Reports*, 1(4), 281–288. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0036-5>
- Voon, V., Irvine, M. A., Derbyshire, K., Worbe, Y., Lange, I., Abbott, S., Morein-Zamir, S., Dudley, R., Caprioli, D., Harrison, N. A., Wood, J., Dalley, J. W., Bullmore, E. T., Grant, J. E. & Robbins, T. W. (2014). Measuring "waiting" impulsivity in substance addictions and binge eating disorder in a novel analogue of rodent serial reaction time task. *Biological psychiatry*, 75(2), 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.013>
- Weiß, R. H. (2006). *Grundintelligenztest Skala 2 CFT 20-R mit WS: ZF-R ; Manual u. weiteres Material; [Revision (CFT 20-R) mit Wortschatztest und Zahlenfolgentest] WS/ZF-R CFT 20-R (Revision (WS/ZF-R) ; [Neuausg.]. Westermann-Test. Hogrefe.*
- Willcutt, E. G. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics : the journal of the*

- American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 9(3).
<https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
- Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tan-
 nock, R., Loo, S. K., Carlson, C. L., McBurnett, K. & Lahey, B. B. (2012).
 Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom di-
 mensions and subtypes. *Journal of abnormal psychology*, 121(4), 991–
 1010. <https://doi.org/10.1037/a0027347>
- Wolfers, T., Buitelaar, J. K., Beckmann, C. F., Franke, B. & Marquand, A. F.
 (2015). From estimating activation locality to predicting disorder: A re-
 view of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnos-
 tics. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 57, 328–349.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.001>
- Wyciszkievicz, A., Pawlak, M. A. & Krawiec, K. (2017). Cerebellar Volume in
 Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of
 child neurology*, 32(2). <https://doi.org/10.1177/0883073816678550>
- Zarogianni, E., Moorhead, T. W. J. & Lawrie, S. M. (2013). Towards the identifi-
 cation of imaging biomarkers in schizophrenia, using multivariate pattern
 classification at a single-subject level. *NeuroImage. Clinical*, 3, 279–289.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.003>
- Zhang-James, Y., Helminen, E. C., Liu, J., Franke, B., Hoogman, M. & Fara-
 one, S. V. (2021). Evidence for similar structural brain anomalies in youth
 and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a machine learning ana-
 lysis. *Translational Psychiatry*, 11(1), 82. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01201-4>
- Zhang-James, Y., Razavi, A. S., Hoogman, M., Franke, B. & Faraone, S. V.
 (2023). Machine Learning and MRI-based Diagnostic Models for ADHD:
 Are We There Yet? *Journal of attention disorders*, 27(4), 335–353.
<https://doi.org/10.1177/10870547221146256>
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (2017). *TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeits-
 prüfung* (Version 2.3.1) [Computer software]. Herzogenrath: Psytest.
- Zimmermann, P., Gondan, M. & Fimm, B. (2002). *Testbatterie zur Aufmerksam-
 keitsprüfung für Kinder (KITAP)* [Computer software]. Herzogenrath:
 Psychtest.

Danksagung

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

Zu allererst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Professor Dr. Meisenzahl-Lechner aufrichtig bedanken, die mir den Weg für dieses spannende Promotionsvorhaben geebnet hat. Vielen Dank für die Bereitstellung der dafür notwendigen Mittel und die gute, langjährige Betreuung.

Des Weiteren möchte ich meiner Zweitbetreuerin Frau Professor Dr. Pollok einen großen Dank aussprechen. Ihr vorbildliches Engagement, ihre stetige Erreichbarkeit und ihre wertvollen Anregungen waren für die Fertigstellung der Dissertation unverzichtbar und werden mir immer positiv in Erinnerung bleiben.

Ein besonderes Dankeschön gilt zudem Frau PD Susanne Neufang, die dieses Promotionsvorhaben von Beginn an entscheidend begleitet hat. Ohne ihre tatkräftige Unterstützung, ihre kompetente, fachliche Expertise und ihre wichtigen Denkanstöße wäre dieses Promotionsvorhaben nicht zustande gekommen. Vielen Dank für ein stets offenes Ohr und die freundliche Zusammenarbeit, an die ich immer gerne zurückdenken werde.

Außerdem möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern Maria und Michael, als auch bei meinem Bruder Theo bedanken. Es bedeutet mir unendlich viel, dass sie immer an mich geglaubt und mir den Rücken gestärkt haben. Schließlich gilt ein großer Dank meinen Freundinnen Ruth, Johanna und Ellen für ihren fortwährenden Beistand seit Beginn des Studiums, ihre Geduld und ihre unzähligen Ermutigungen.