

Übersetzt mit DeepL

## Eine gemeinsame neuronale Grundlage für psychiatrische Komorbidität

- [Chao Xie](#),
- [Shitong Xiang](#),
- [Chun Shen](#),
- [Xuerui Peng](#),
- [Jujiao Kang](#),
- [Yuzhu Li](#),
- [Wei Cheng](#),
- [Shiqi He](#),
- [Marina Bobou](#),
- [M. John Broulidakis](#),
- [Betteke Maria van Noort](#),
- [Zuo Zhang](#),
- [Lauren Robinson](#),
- [Nilakshi Vaidya](#),
- [Jeanne Winterer](#),
- [Yuning Zhang](#),
- [Sinead King](#),
- [Tobias Banaschewski](#),
- [Gareth J. Barker](#),
- [Arun L. W. Bokde](#),
- [Uli Bromberg](#),
- [Christian Büchel](#),
- [Herta Flor](#),
- [Antoine Grigis](#),
- [IMAGEN-Konsortium](#),
- [STRATIFY/ESTRA-Konsortium](#) &
- [ZIB-Konsortium](#)

*Nature Medicine* **Band 29**, Seiten 1232-1242 (2023) [Diesen Artikel zitieren](#)

- 34k Zugriffe
- 22 Zitate
- 1542 Altmetriken
- Details zur [Metrik](#)

Eine [Autorenkorrektur](#) zu diesem Artikel wurde am 09. August 2023 veröffentlicht.

Eine [Autorenkorrektur](#) zu diesem Artikel wurde am 09. August 2023 veröffentlicht.

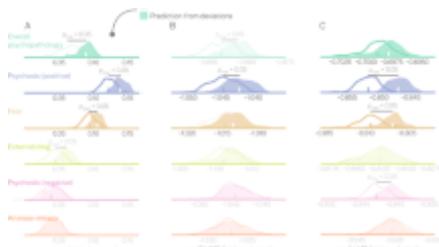
Dieser Artikel wurde [aktualisiert](#)

### Abstrakt

In neueren Studien wurde ein allgemeiner psychopathologischer Faktor vorgeschlagen, der gemeinsamen Komorbiditäten zwischen psychiatrischen Störungen zugrunde liegt. Die neurobiologischen Mechanismen und die Verallgemeinerbarkeit dieses Faktors sind jedoch nach wie vor unklar. In dieser Studie haben wir eine große longitudinale Neuroimaging-Kohorte vom Jugend- bis zum jungen Erwachsenenalter (IMAGEN) verwendet, um einen neuropsychopathologischen (NP)

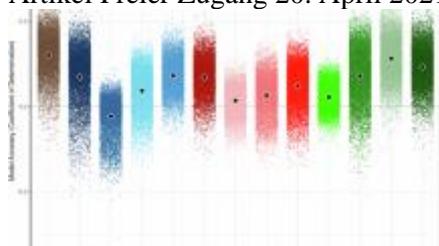
Faktor für externalisierende und internalisierende Symptome mithilfe von Multitasking-Konnektomen zu definieren. Wir zeigen, dass dieser NP-Faktor eine einheitliche, genetisch bedingte, verzögerte Entwicklung des präfrontalen Kortex darstellen könnte, die zu einer schlechten Exekutivfunktion führt. Wir zeigen auch, dass dieser NP-Faktor in verschiedenen Entwicklungsphasen reproduzierbar ist, von der Präadoleszenz bis zum frühen Erwachsenenalter, und dass er auf das Ruhezustandskonnektom und klinische Stichproben (die ADHD-200-Stichprobe und das STRATIFY & ESTRA-Projekt) verallgemeinerbar ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir eine reproduzierbare und allgemeine neuronale Grundlage identifizieren, die den Symptomen verschiedener psychischer Störungen zugrunde liegt, und dabei mehrdimensionale Erkenntnisse aus dem Verhalten, der Neurobildung und den genetischen Substraten zusammenführen. Diese Erkenntnisse können dazu beitragen, neue therapeutische Maßnahmen für psychiatrische Komorbiditäten zu entwickeln.

### Ähnliche Inhalte, die von anderen angesehen werden



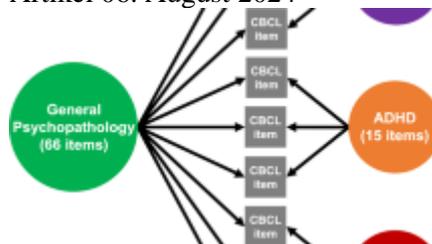
### Transdiagnostische Dimensionen der Psychopathologie erklären die individuellen Abweichungen von der normativen Entwicklung der Gehirnstruktur

Artikel Freier Zugang 20. April 2021



### Kartierung der entwicklungsneurologischen Prädiktoren für Psychopathologie

Artikel 06. August 2024



### Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz und allgemeinen und spezifischen Dimensionen der Psychopathologie bei Kindern

Artikel 21 Januar 2021

## Hauptseite

Die Koexistenz mehrerer psychiatrischer Erkrankungen, bekannt als psychiatrische Komorbidität<sup>1</sup> hat aufgrund ihrer hohen Prävalenz und ihrer lang anhaltenden Auswirkungen große Aufmerksamkeit erregt<sup>2</sup>. Personen mit komorbiden psychiatrischen Diagnosen weisen häufig schlechtere Ergebnisse und schwere Defizite in verschiedenen kognitiven und verhaltensbezogenen Bereichen auf<sup>3</sup>. Viele psychiatrische Störungen, z. B. externalisierende und internalisierende Störungen, haben ihren ungefähren Höhepunkt in der Adoleszenz, was mit dem Auftreten von Komorbidität zusammenfällt.<sup>4,5</sup> So ergab eine bevölkerungsbezogene Studie über das Wohlbefinden von Jugendlichen, dass 27,9 % der Teilnehmer im Alter von 14 bis 17 Jahren mehrere diagnostische Kriterien erfüllten<sup>6</sup>. Die hohe Prävalenz komorbider psychischer Störungen deutet auf gemeinsame neurobiologische Ursprünge der verschiedenen Psychopathologien hin<sup>2</sup>. Der neuropsychopathologische Mechanismus der psychiatrischen Komorbidität, insbesondere in der kritischen Phase der Adoleszenz, ist jedoch nach wie vor nicht klar.

In jüngster Zeit gibt es Hinweise auf einen allgemeinen Psychopathologie-Faktor (d. h. den p-Faktor), der einer höheren Anfälligkeit für verschiedene psychiatrische Störungen zugrunde liegt<sup>7</sup>. Statistisch gesehen fasst der p-Faktor ein Muster positiver Korrelationen zwischen den Symptomen zusammen; er lässt jedoch keinen Raum für alternative latente Effekte (z. B. eine Anti-Korrelation zwischen den Symptomen). In der Tat wurde argumentiert, dass der p-Faktor für das Verhalten weitgehend einer Summe aller Symptome entspricht<sup>8</sup>. Darüber hinaus stützten sich frühere Neuroimaging-Studien, die die neuronalen Korrelate des p-Faktors untersuchten, hauptsächlich auf aufgabenfreie Modalitäten, wie Ruhezustand<sup>9</sup> Diffusion<sup>10</sup> und strukturelle Magnetresonanztomographie (MRI)<sup>11</sup>. Obwohl diese aufgabenfreien neuronalen Korrelate des p-Faktors vielfältige neurobiologische Informationen liefern, helfen sie jedoch nicht bei der Spezifizierung der neurokognitiven Prozesse, die den verschiedenen Psychopathologien zugrunde liegen.<sup>12,13</sup> Stattdessen können die relevanten kognitiven Schaltkreise des Gehirns mit Hilfe von funktionellen Multitask-MRT-Daten (fMRI) abgebildet werden, die auch schon früher zur Identifizierung von schaltungsspezifischen neuronalen Signaturen von externalisierenden Symptomen verwendet wurden<sup>14</sup>.

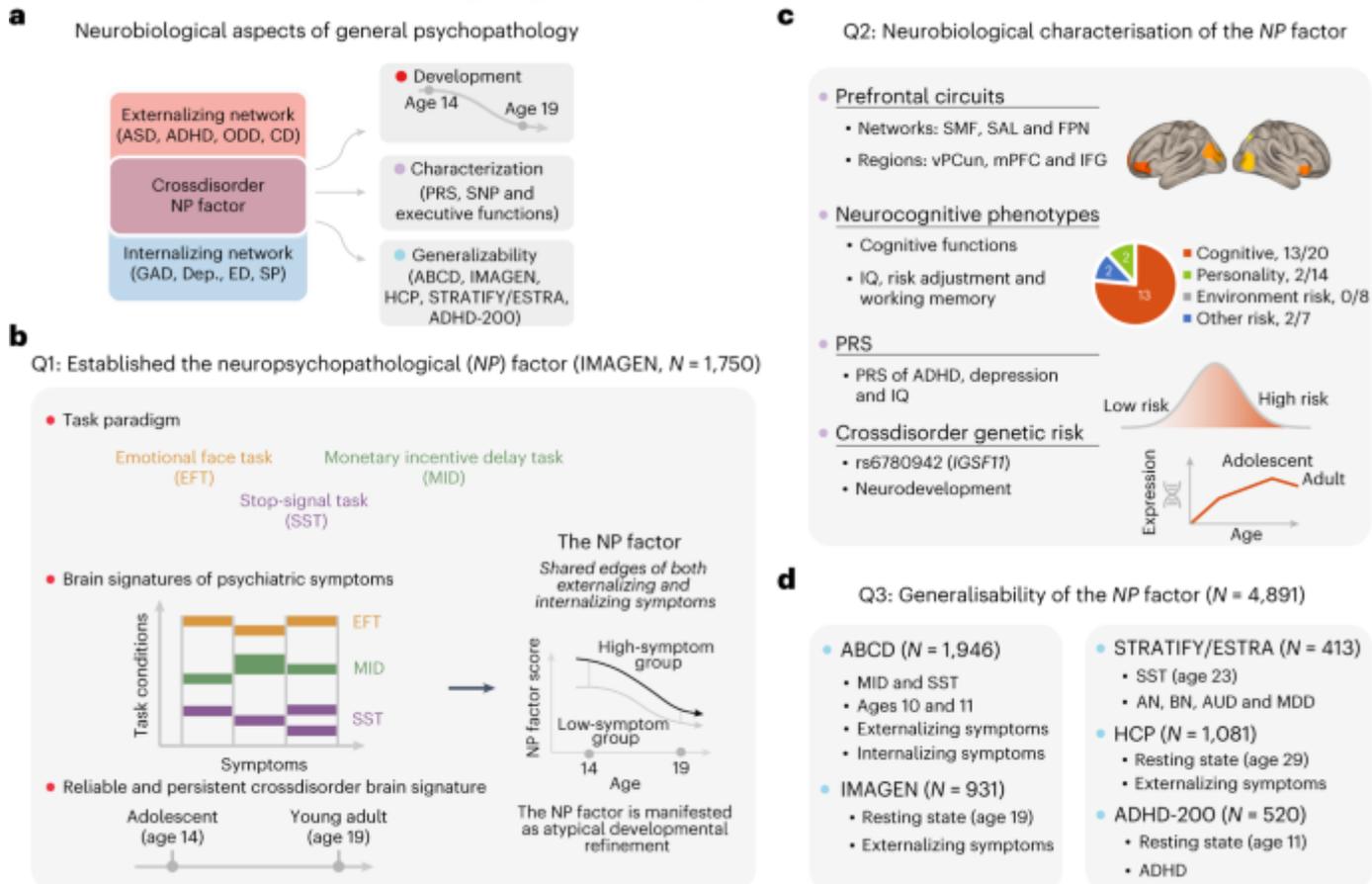
Im Gegensatz dazu haben genetische Studien zu anderen Störungen gezeigt, dass viele psychiatrische Störungen in hohem Maße positiv genetisch korreliert sind.<sup>15,16</sup> und dass die gemeinsamen genetischen Varianten überwiegend mit neurologischen Entwicklungsprozessen zusammenhängen<sup>17,18</sup>. Es wurden jedoch auch entgegengesetzte genetische Effekte zwischen psychiatrischen Störungen festgestellt<sup>17</sup> was die Komplexität der gemeinsamen biologischen Prozesse bei verschiedenen psychischen Störungen noch deutlicher macht. Daher ist es notwendig, verhaltensbiologische, bildgebende und genetische Erkenntnisse zu integrieren, um kohärente neurobiologische, störungsübergreifende neuronale Faktoren (d. h. den NP-Faktor) zu ermitteln, die nicht nur von verschiedenen Psychopathologien geteilt werden, sondern auch spezifischen kognitiven Hirnkreisläufen und genetischen Varianten zugeschrieben werden könnten.

Insbesondere gibt es immer mehr Belege dafür, dass viele psychische Störungen als extreme Abweichungen von einem kontinuierlichen Spektrum in der Bevölkerung verstanden werden können und dass verschiedene psychische Störungen ähnliche Defizite bei mehreren kognitiven Funktionen aufweisen können, wie dies in den Kriterien für den Forschungsbereich vorgesehen ist<sup>19</sup>. Dieses neue Verständnis inspiriert uns dazu, potenzielle transdiagnostische neurobiologische Prozesse anhand von populationsbasierten Daten zu untersuchen, die mit aufgabenbasierten fMRTs mehrerer kognitiver Domänen und Symptommessungen angereichert sind, die ein breites Spektrum psychischer Störungen abdecken. Dieser Ansatz ermöglicht es uns auch, das Dilemma von Fall-Kontroll-Studien bei der Identifizierung transdiagnostischer Biomarker zu umgehen, bei denen Komorbidität im Allgemeinen als ein wichtiger Störfaktor angesehen wird, der entfernt werden muss. In Anbetracht der Replikationskrise bei Neuroimaging-Studien wurde außerdem vorgeschlagen, dass die Kombination großer Neuroimaging-Stichproben und maschineller Lernverfahren (d. h. die Kombination von Trainings- und Validierungsprozessen) die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der identifizierten Neurobiomarker erhöhen könnte.<sup>20,21</sup>

In dieser Studie werden wir die folgenden drei spezifischen Hauptfragen zu den gemeinsamen neuronalen Grundlagen von Verhaltenssymptomen im Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen

untersuchen (Abb. 1a): (1) Können wir einen NP-Faktor nachweisen, der sowohl externalisierenden als auch internalisierenden Symptomen zugrunde liegt, und zwar auf der Grundlage der multiplen aufgabenbasierten Konnektome der fMRI? (2) Wird der NP-Faktor durch genetische und neurobehaviorale Substrate komorbider psychischer Störungen unterstützt? (3) Kann der NP-Faktor auf andere Entwicklungsstadien und klinische, störungsübergreifende Datensätze verallgemeinert werden?

**Abb. 1: Übersicht über die Forschungsfragen und Analysen.**



**a**, Diese Studie zielt darauf ab, drei Fragen (Q1-Q3) zu verschiedenen neurobiologischen Aspekten der allgemeinen Psychopathologie zu beantworten. **b**, Wir identifizierten den NP-Faktor im IMAGEN-Datensatz im Alter von 14 und 19 Jahren auf der Grundlage von aufgabenbasierter FC mit einem CPM (Q1;  $N = 1.750$ ). **c**, Wir charakterisierten den NP-Faktor anhand verschiedener neurokognitiver Verhaltensweisen und genetischer Substrate (Q2). **d**, Wir überprüften die Generalisierbarkeit des NP-Faktors in verschiedenen Entwicklungsperioden anhand verschiedener fMRI-Zustände (Q3;  $N = 4.942$ ). AN, Anorexia nervosa (Magersucht); BN, Bulimia nervosa (Ess-Brech-Sucht); AUD, Alkoholkonsumstörung; MDD, Major Depressive Störung; ADHD, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; ASD, Autismus-Spektrum-Störung; CD, Verhaltensstörung; ODD, Oppositionelles Trotzverhalten; GAD, Allgemeine Angststörung; Dep, Depression; ED, Essstörung; SP, spezifische Phobie; FPN, frontoparietales Netzwerk; IFG, inferiorer frontaler Gyus; mPFC, medialer präfrontaler Kortex; SAL, Salienznetzwerk; SMF, superiores mediales frontales Netzwerk; NP-Faktor-Score, die Konnektivitätsstärke des NP-Faktors; vPCun, ventraler Precuneus.

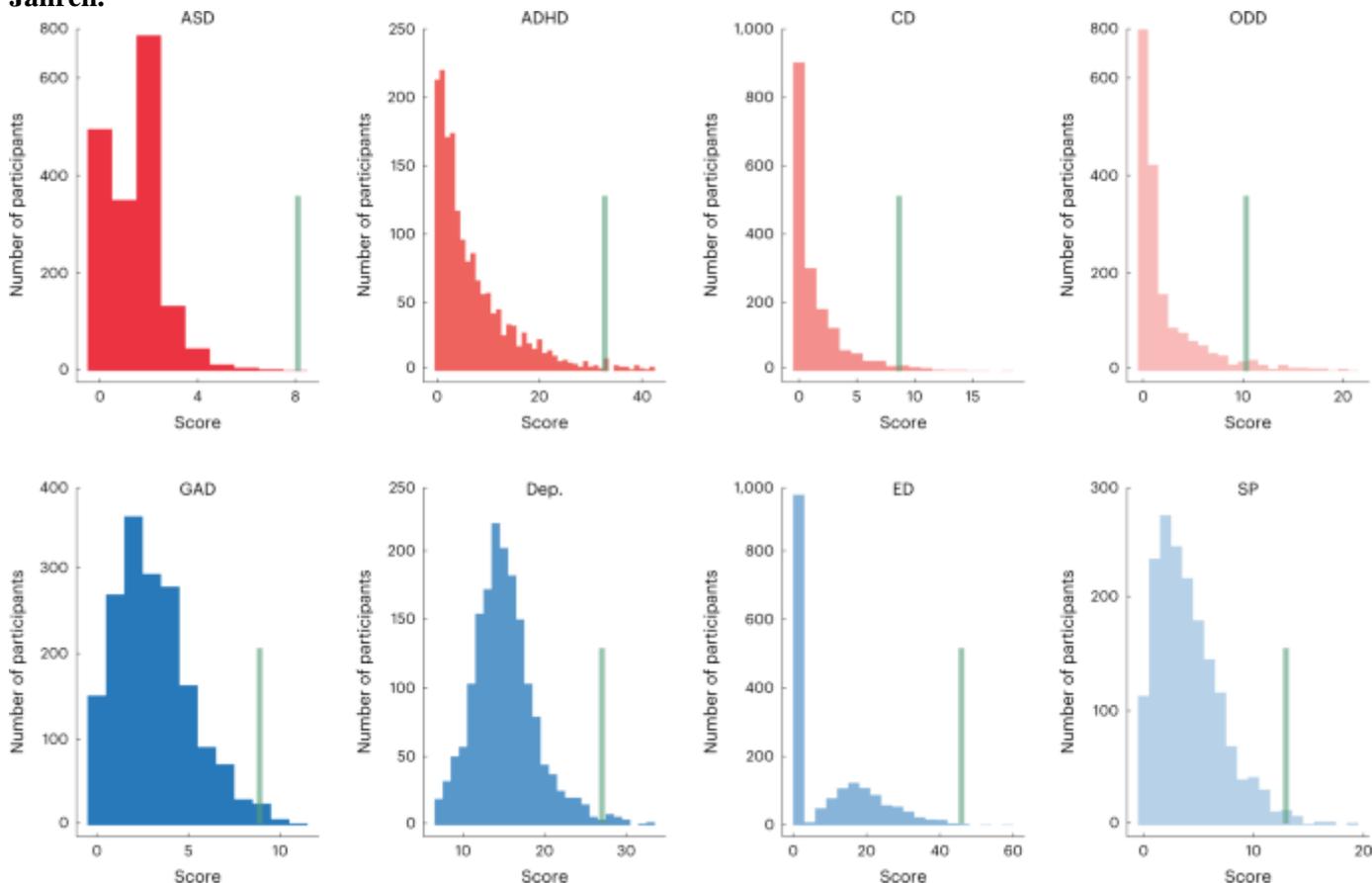
[Bild in voller Größe](#)

## Ergebnisse

### Zusammenfassung der wichtigsten Analyseschritte

Zunächst nutzten wir die bevölkerungsbasierte IMAGEN-Kohorte (im Alter von 14 Jahren,  $N = 1.750$ , 882 Mädchen; erweiterte Datentabelle [1](#)), um die Gehirnsignatur von acht Verhaltenssymptomen mithilfe des konnektivitätsbasierten Vorhersagemodells zu schätzen, das auf mehreren aufgabenbasierten fMRTs beruht (Abb. [1b](#)). Insbesondere schätzten wir die zustandsspezifische funktionelle Konnektivität (FC) mit Hilfe eines gut etablierten funktionellen Ganzhirnatlas<sup>22</sup>. Diese aufgabenbasierten FCs wurden in einem konnektombasierten prädiktiven Modell (CPM) verwendet<sup>23</sup> verwendet, um jedes der acht Verhaltenssymptome im Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen vorherzusagen (Abb. [2](#) und ergänzende Tabelle [1](#)). Zunächst wurden im CPM univariate signifikante FCs verwendet, um ein lineares Modell für die Vorhersage zu erstellen, und es wurde eine Kreuzvalidierung implementiert, um eine Überanpassung zu vermeiden und die Reproduzierbarkeit des Modells in neuen Proben zu verbessern<sup>24</sup> (Erweiterte Daten: Abb. [1a](#)). Zweitens führten wir Längsschnittdaten durch, um einen nachhaltigen transdiagnostischen NP-Faktor zu identifizieren, der sowohl externalisierende als auch internalisierende Symptome über das Jugend- und frühe Erwachsenenalter hinweg vorhersagen konnte (Abb. [1b](#) und Erweiterte Daten, Abb. [1b](#)). Drittens haben wir den NP-Faktor unter verschiedenen neurobiologischen Aspekten charakterisiert (Abb. [1c](#)), einschließlich seiner neuroanatomischen Interpretation (d. h. der beteiligten Hirnetzwerke), seiner neurobehavioralen Relevanz (mit der entsprechenden Aufgabenleistung) und seiner Assoziationen mit allgemeinen Umwelt- und Verhaltensrisikofaktoren. Wir untersuchten auch biologische Prozesse und genetische Substrate, die dem störungsübergreifenden NP-Faktor zugrunde liegen. Schließlich bewerteten und bestätigten wir die Generalisierbarkeit des NP-Faktors in anderen Entwicklungsphasen und Ruhezustands-MRTs (aus den Kohorten Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) und Human Connectome Project (HCP)) sowie in klinischen Datensätzen (aus der ADHD-200-Stichprobe (ADHD-200) und dem STRATIFY/ESTRA-Projekt (STRATIFY/ESTRA)) (Abb. [1d](#)).

**Abb. 2: Histogramme der externalisierenden und internalisierenden Symptome im Alter von 14 Jahren.**



Externalisierende Symptome umfassen ASD, ADHS, CD und ODD; internalisierende Symptome umfassen GAD, Depression, ED und SP. Die grüne Linie in jedem Diagramm markiert einen ungefähren Schwellenwert für Personen mit hohem Risiko (d. h. die Wahrscheinlichkeit, dass eine

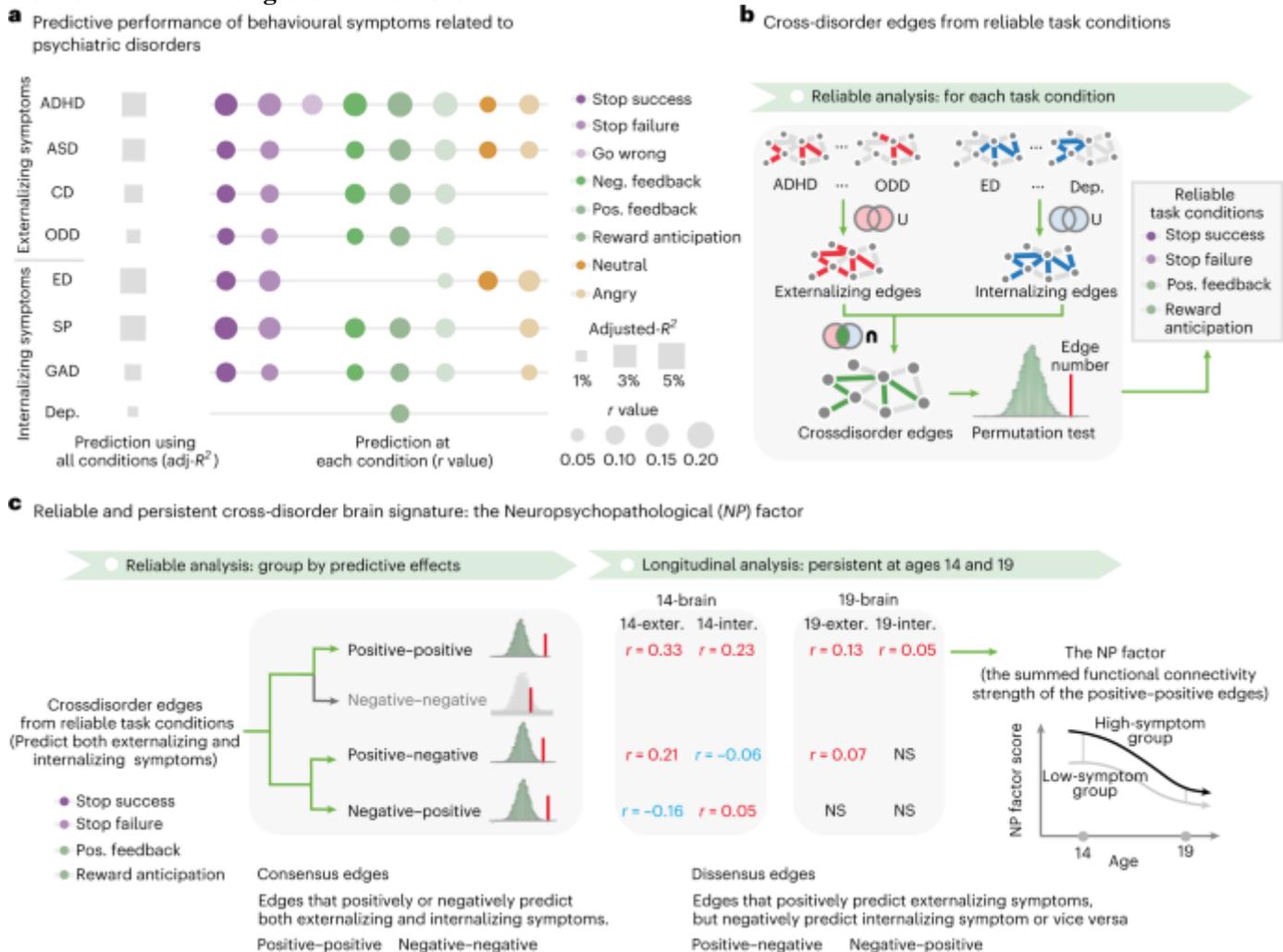
Diagnose gestellt wird, liegt nach dem Development And Well-Being Assessment (DAWBA) bei über 50 %).

[Bild in voller Größe](#)

## Gehirnsignaturen von externalisierenden und internalisierenden Symptomen

Wir fanden heraus, dass die aus den acht Aufgabenbedingungen abgeleiteten aufgabenbasierten FC die meisten Verhaltenssymptome nach der Bonferroni-Korrektur signifikant vorhersagten (Abb. 3a und ergänzende Tabelle 2). Um die integrierten Vorhersageeffekte zu bewerten, verwendeten wir ein multiples Regressionsmodell, das die vorhergesagten Symptomwerte der verschiedenen Aufgabenbedingungen kombinierte. Insbesondere die externalisierenden Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS; bereinigtes  $R^2$  ( $adj-R^2$ ) = 4,28 %), der Autismus-Spektrum-Störung (ASD;  $adj-R^2$  = 2,66 %), der Verhaltensstörung (CD;  $adj-R^2$  = 2,23 %) und der oppositionellen Trotzstörung (ODD;  $adj-R^2$  = 1,30 %) wurden weitgehend durch die kognitiven Bereiche der Belohnungssensitivität und der hemmenden Kontrolle erklärt (ergänzende Tabelle 3). In ähnlicher Weise wurden drei internalisierende Symptome (spezifische Phobie (SP), generalisierte Angststörung (GAD) und Essstörung (ED)) ebenfalls signifikant durch Belohnungssensitivität, hemmende Kontrolle und emotionale Reaktivität vorhergesagt (SP  $adj-R^2$  = 4,83 %, GAD  $adj-R^2$  = 1,97 %, ED  $adj-R^2$  = 4,89 %; ergänzende Tabelle 3). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass wir die gemeinsamen neuronalen Konfigurationen, die der allgemeinen Psychopathologie zugrunde liegen, anhand dieser Gehirnsignaturen für externalisierende und internalisierende Symptome charakterisieren können.

**Abb. 3: Identifizierung des NP-Faktors.**



**a**, Die Vorhersagekraft von Verhaltenssymptomen im Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen unter Verwendung des aufgabenbasierten Konnektivitätsmodells. Die aufgabenbasierte Konnektivität wurde aus dem EFT (wütende und neutrale Bedingungen), der MID-Aufgabe (Belohnungsantizipation, positives Belohnungsfeedback und negatives Belohnungsfeedback) und dem SST (go-wrong-, stop-success- und stop-failure-Bedingungen) ermittelt. Die gesamte Vorhersageleistung wurde mit Hilfe eines multiplen Regressionsmodells mit vorhergesagten Symptomen aller Aufgabenbedingungen geschätzt. **b**, Störungsübergreifende Ränder konnten externalisierende und internalisierende Symptome gleichzeitig vorhersagen. Externalisierende Symptome bestanden aus ASD, ADHS, CD und ODD. Internalisierende Symptome umfassten GAD, Dep., ED und SP. Für jede Aufgabenbedingung schätzten wir außerdem mit Permutationstests, ob die Menge der störungsübergreifenden Kanten signifikant größer war als eine zufällige Entdeckung. Die Ergebnisse zeigten, dass nur die Bedingungen der SST- und MID-Aufgabe signifikant mehr Kreuzstörungsänderungen aufwiesen als eine zufällige Beobachtung. **c**, Mithilfe von Reliabilitäts- und Längsschnittanalysen identifizierten wir den NP-Faktor, der sowohl für externalisierende als auch internalisierende Symptome im Alter von 14 und 19 Jahren positiv prädiktiv war. 14-Gehirn, Gehirn im Alter von 14 Jahren; 19-Gehirn, Gehirn im Alter von 19 Jahren; exter., externalisierend; inter., internalisierend; neg., negativ; NP-Faktor-Score, die summierte FC-Stärke der transdiagnostischen Kanten; NS, nicht signifikant; pos., positiv.

[Bild in voller Größe](#)

## Konstruktion eines zuverlässigen und dauerhaften NP-Faktors

Als Nächstes wollten wir den NP-Faktor, der aus störungsübergreifenden Kanten besteht, in Bezug auf externalisierende und internalisierende Symptome ermitteln (Abb. [3b](#)). Der NP-Faktor musste zwei zusätzliche Kriterien erfüllen: (1) Es sollten nur störungsübergreifende Kanten aus den zuverlässigsten und informativsten Aufgabenbedingungen zur Konstruktion des NP-Faktors verwendet werden; und (2) der NP-Faktor sollte ein beständiger Prädiktor für verschiedene Verhaltenssymptome vom Jugendalter bis zum jungen Erwachsenenalter sein, da psychiatrische Komorbidität im Laufe der Zeit beständig ist.<sup>3,4</sup>

Zunächst untersuchten wir die Anreicherung von Cross-Disorder-Edges mit Hilfe von Permutationstests, um festzustellen, ob die Anzahl der Cross-Disorder-Edges ( $n_{\text{edge}}$ ), die in einer bestimmten Aufgabenbedingung identifiziert wurden, signifikant größer war als bei einer zufälligen Entdeckung. In jeder Permutationssiteration führten wir den zuvor erwähnten CPM-Prozess mit zufällig neu gemischten Teilnehmeretiketten erneut durch und zählten die entsprechende Anzahl von Cross-Disorder-Edges (Abb. [3b](#), siehe [Methoden](#) für Details). Es zeigte sich, dass nur die Bedingungen der Stoppsignalaufgabe (SST) und der monetären Anreizverzögerung (MID) signifikant mehr Kreuzkanten aufwiesen als bei einer zufälligen Beobachtung (für SST, Stopperfolg  $n_{\text{edge}} = 325$ , Stoppmisserfolg  $n_{\text{edge}} = 297$ , positives Feedback  $n_{\text{edge}} = 344$ ; für MID, Belohnungserwartung  $n_{\text{edge}} = 316$ ; alle P-Werte basierend auf Permutation ( $P_{\text{perm}} < 0,001$ ; ergänzende Tabelle [4](#)). Diese vier Aufgabenbedingungen wurden daher als zuverlässig angesehen und in die folgenden Analysen einbezogen. Um die Interpretierbarkeit zu verbessern, stratifizierten wir anschließend die störungsübergreifenden Kanten aus den vier zuverlässigen Aufgabenbedingungen in vier Gruppen in Bezug auf ihre prädiktiven Effekte (Abb. [3c](#)), d.h. positiv-positiv ( $n_{\text{edge}} = 136$ ) und negativ-negativ ( $n_{\text{edge}} = 64$ ) Konsensuskanten (die positive oder negative Korrelationen mit externalisierenden und internalisierenden Symptomen gleichzeitig aufwiesen) sowie positiv-negativ ( $n_{\text{edge}} = 1.032$ ) und negativ-positiv ( $n_{\text{edge}} = 48$ ) Dissensuskanten (die entgegengesetzte Korrelationen mit externalisierenden und internalisierenden Symptomen aufwiesen). Die Anzahl der positiv-negativen Kanten ( $P_{\text{perm}} < 0,001$ ), der negativ-positiven Kanten ( $P_{\text{perm}} = 0,002$ ) und der positiv-positiven Kanten ( $P_{\text{perm}} < 0,001$ ) war signifikant höher als bei den Zufallsentdeckungen (ergänzende Tabelle [5a](#)) und wurde daher in die folgenden Analysen einbezogen.

Schließlich untersuchten wir die longitudinale Konsistenz für jede dieser drei störungsübergreifenden Randgruppen und charakterisierten die summierte FC-Stärke der longitudinal konsistenten

störungsübergreifenden Randgruppe als den NP-Faktor, der gleichzeitig externalisierenden und internalisierenden Störungen zugrunde liegt (Abb. 3c). Wir fanden heraus, dass nur die summierte FC-Stärke der positiv-positiven Konsensanten gleichzeitig mit externalisierenden und internalisierenden Symptomen in beiden Altersstufen 14 assoziiert war (für externalisierende Symptome,  $N = 1.724$ ,  $r = 0,31$ , 95% Konfidenzintervall (CI) = [0,27,∞), one-tailed  $P_{\text{perm}} < 0,001$ ; für internalisierende Symptome,  $r = 0,23$ , 95% CI = [0,19,∞), one-tailed  $P_{\text{perm}} < 0,001$ ; da das Symptomprädiktionsmodell im Alter von 14 Jahren trainiert wurde, wurden die P-Werte hier mit Permutationstests geschätzt, die robust gegenüber Überanpassung sind; ergänzende Tabelle 5c) und 19 (für externalisierende Symptome,  $N = 1.101$ ,  $r = 0,13$ , 95% CI = [0,08,∞),  $t$ -Statistik ( $t$ ) = 4,43,  $P_{\text{one-tailed}} = 1,51 \times 10^{-5}$ ; für internalisierende Symptome,  $r = 0,051$ , 95% CI = [0,001,∞),  $t = 1,70$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,044$ ; Ergänzende Tabelle 6a). Darüber hinaus konnte die summierte FC-Stärke der positiv-positiven Kanten im Alter von 14 Jahren auch die späteren Verhaltenssymptome vorhersagen, die im Alter von 19 Jahren gemessen wurden (für externalisierende Symptome,  $N = 1.045$ ,  $r = 0,13$ , 95% CI = [0,08,∞),  $t = 4,26$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 1,24 \times 10^{-5}$ ; für internalisierende Symptome,  $r = 0,17$ , 95% CI = [0,12,∞),  $t = 5,54$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 1,60 \times 10^{-8}$ ; ergänzende Tabelle 6b), selbst nach Kontrolle für die Ausgangsmessungen (für externalisierende Symptome,  $N = 1.036$ ,  $r = 0,073$ , 95% CI = [0,02,∞),  $t = 2,34$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,010$ ; für internalisierende Symptome,  $r = 0,076$ , 95% CI = [0,03,∞),  $t = 2,44$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,008$ ; ergänzende Tabelle 6c). Forschungsstandorte, Geschlecht und Händigkeit wurden als Kontrollvariablen für die obigen Assoziationsanalysen und somit auch für die folgenden einbezogen.

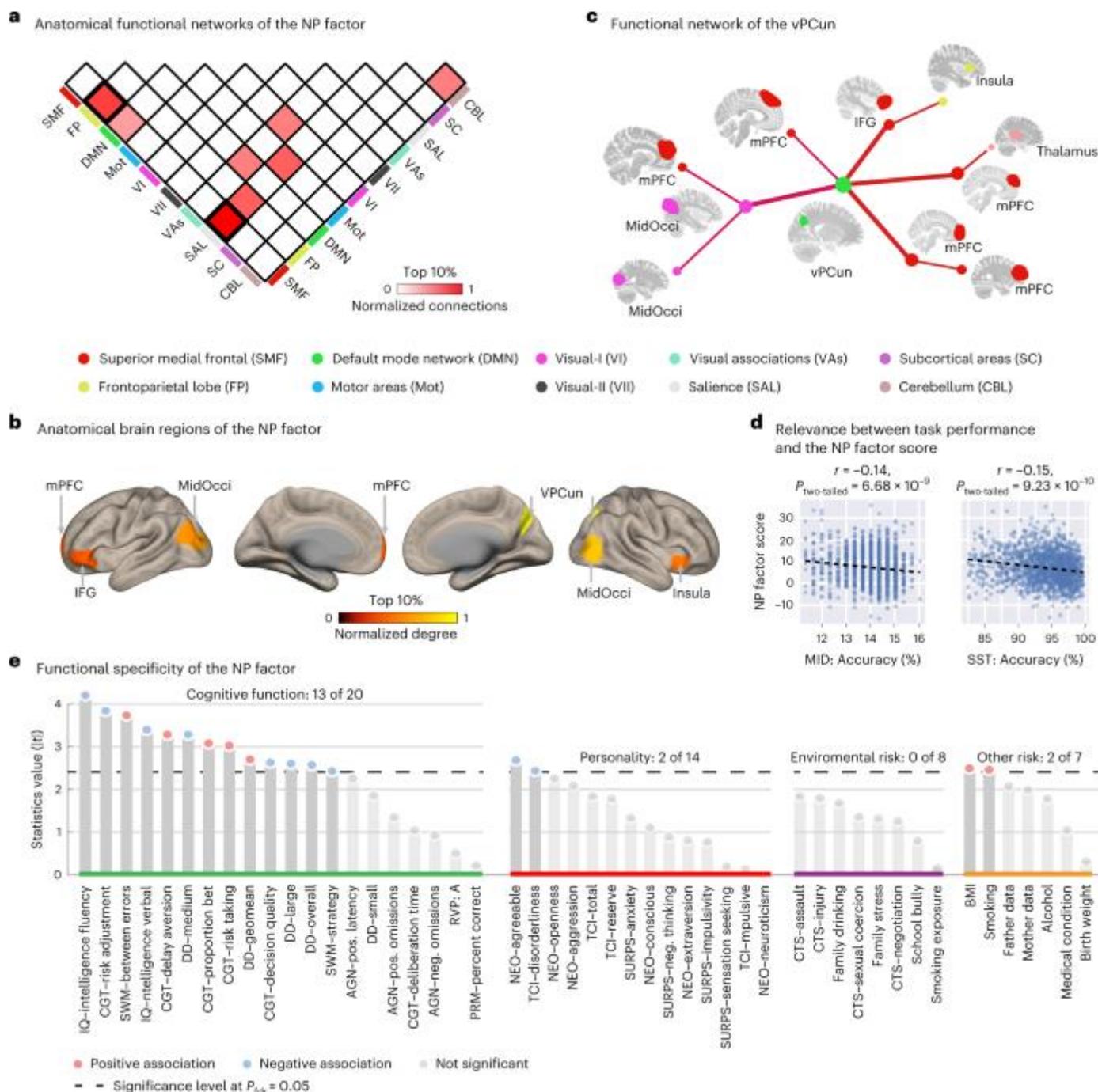
Daher schlugen wir die summierte FC-Stärke der positiv-positiven Konsensanten als NP-Faktor vor, da sie sowohl positiv als auch longitudinal mit externalisierenden und internalisierenden Symptomen im Jugend- und jungen Erwachsenenalter assoziiert war. Bemerkenswert ist, dass der NP-Faktor sowohl im Alter von 14 als auch im Alter von 19 Jahren eine signifikant positive FC-Stärke aufwies (im Alter von 14 Jahren,  $N = 1.750$ ,  $t = 43,89$ , Cohen's  $d = 2,10$ , 95% CI = [1,98,2,22],  $P_{\text{two-tailed}} = 1,36 \times 10^{-284}$ ; im Alter von 19 Jahren,  $N = 1.345$ ,  $t = 34,21$ , Cohen's  $d = 2,10$ , 95% CI = [1,74,1,99],  $P_{\text{two-tailed}} = 2,53 \times 10^{-185}$ ), wohingegen sie eine verringerte FC-Stärke von Alter 14 bis Alter 19 zeigte ( $N = 1.087$ ,  $t = 3,12$ , Cohen's  $d = 0,19$ , 95% CI = [0,07,0,31],  $P_{\text{two-tailed}} = 0,002$ ). Dieser Rückgang war mit den Verhaltenssymptomen zu Beginn der Studie verbunden ( $N = 906$ ; für externalisierende Symptome,  $r = 0,15$ , 95% CI = [0,09,0,21],  $t = 4,68$ ,  $P_{\text{two-tailed}} = 3,31 \times 10^{-6}$ ; für internalisierende Symptome,  $r = 0,16$ , 95% CI = [0,10,0,22],  $t = 4,87$ ,  $P_{\text{two-tailed}} = 1,24 \times 10^{-6}$ ), was darauf hindeutet, dass Individuen mit mehr Verhaltenssymptomen eine ausgeprägte NP-Faktor-Trajektorie während dieses Entwicklungszeitraums aufweisen.

## Präfrontaler NP-Faktor in Verbindung mit exekutiver Dysfunktion

Anschließend charakterisierten wir den NP-Faktor in seiner neuroanatomischen Interpretation (d. h. wie der NP-Faktor mit etablierten Hirnnetzwerken und kritischen Hirnregionen zusammenhängt), in seiner neurobehavioralen Relevanz (wie der NP-Faktor mit der Aufgabenleistung während der MID-Aufgabe und des SST zusammenhängt) und in seinen Assoziationen mit allgemeinen Umwelt- und Verhaltensrisikofaktoren (wie der NP-Faktor mit allgemeinen mutmaßlichen psychopathologischen Risikofaktoren zusammenhängt).

Der NP-Faktor umfasste hauptsächlich präfrontale kortikale Schaltkreise, wie das obere mediale frontale, das Salienz- und das frontoparietale Netzwerk (Abb. 4a und ergänzende Abb. 6), mit herausragenden Regionen, darunter der ventrale Präcuneus, der inferiore frontale Gyrus, der mittlere okzipitale Gyrus, die Insula und der mediale präfrontale Kortex (Abb. 4b und ergänzende Tabelle 8). Bemerkenswert ist, dass die Region mit dem größten Knotengrad (d. h. die Region mit der größten Anzahl von Verbindungen zu anderen Knoten) der ventrale Precuneus war, der möglicherweise als Knotenpunkt dient, der Informationen zu oder von mehreren präfrontalen Regionen integriert<sup>25</sup> (Abb. 4c).

### Abb. 4: Neurobiologische Charakterisierung des NP-Faktors.



**a**, Die funktionellen Gehirnverbindungen des NP-Faktors waren hauptsächlich zwischen dem frontoparietalen Netzwerk und den oberen medialen frontalen und limbischen Netzwerken lokalisiert. Der Farbbalken zeigt die Stärke der normalisierten Verbindungen zwischen oder innerhalb von Netzwerken an, wobei die Anzahl der Verbindungen zwischen oder innerhalb von Netzwerken durch die größte beobachtete Verbindungszahl geteilt wurde. **b**, Die Top-10%-Knoten im NP-Faktor, geordnet nach dem normalisierten Knotengrad (d. h. der Anzahl der Verbindungen mit anderen Knoten). **c**, Das funktionelle Verbindungsnetzwerk des NP-Faktors, das den Knoten mit dem größten Grad enthält (d. h. den ventralen Precuneus). **d**, Der NP-Faktor war mit der Antwortgenauigkeit während der MID-Aufgabe und des SST verbunden. **e**, Der NP-Faktor war mit den meisten kognitiven Funktionen (13 von 20) verbunden, vor allem mit exekutiven Funktionen. Das Signifikanzniveau (d. h. die gestrichelte Linie) wurde mit einer Falschdeckungsrate (fdr) von 0,05 angegeben. Die P-Werte wurden als Originalwert angegeben und konnten die Mehrfachkorrektur mit dem Benjamin-Hochberg-Verfahren überstehen.  $|t|$  steht für den absoluten Wert der  $t$ -Statistik. AGN, Affective Go-No Go; BMI, Body Mass Index; DD, Delay Discounting Task; MidOcci, mittlerer occipitaler Kortex;

MidPFC, mittlerer präfrontaler Kortex; NEO, NEO Personality Inventory; RVP: A, Target Sensitivity from Rapid Visual Information Processing task; PRM, Pattern Recognition Memory task; SURPS, Substance Use Risk Personality Scale; SWM, Spatial Working Memory task; TCI, Temperament and Character Inventory-Revised.

### [Bild in voller Größe](#)

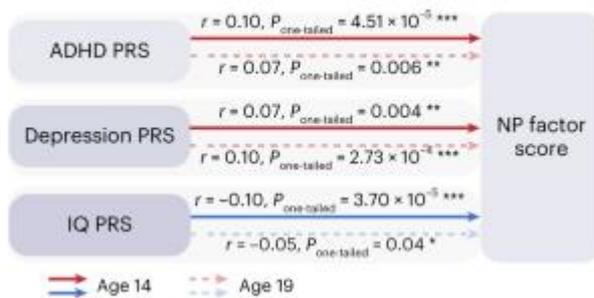
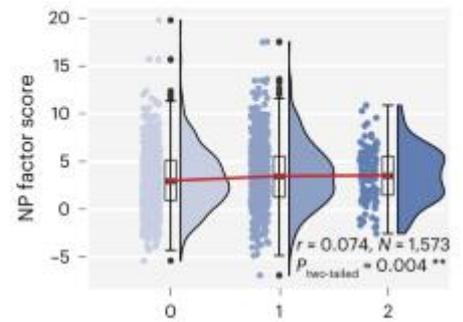
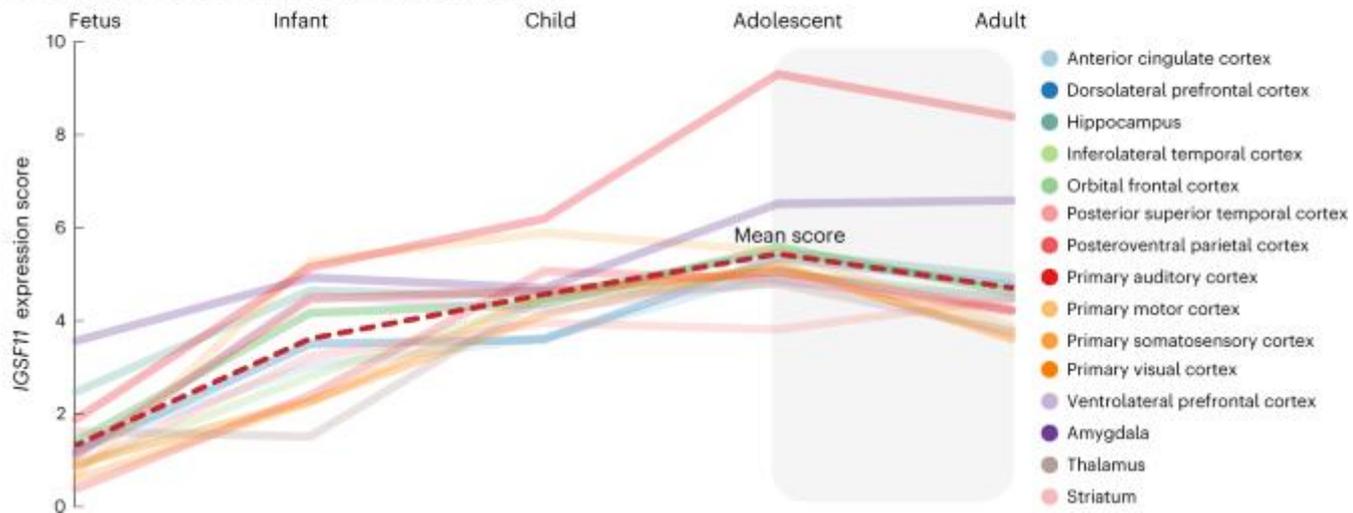
Da der NP-Faktor mit dem SST und der MID-Aufgabe konstruiert wurde (aber nicht mit der emotionalen Gesichtsaufgabe (EFT), da deren Stabilitätstest fehlschlug), untersuchten wir weiter die Assoziationen des NP-Faktors mit der Aufgabenleistung während der Belohnungssensitivität und der inhibitorischen Kontrolle. Wir fanden heraus, dass ein stärkerer NP-Faktor mit einer geringeren Genauigkeit bei der MID-Aufgabe ( $N = 1.620$ ,  $r = -0,14$ , 95% CI =  $[-0,19,-0,09]$ ,  $t = -5,83$ ,  $P_{two-tailed} = 6,68 \times 10^{-9}$ ) und den SST-Go-Versuchen ( $N = 1.567$ ,  $r = -0,15$ , 95% CI =  $[-0,20,-0,10]$ ,  $t = -6,16$ ,  $P_{two-tailed} = 9,23 \times 10^{-10}$ ; Abb. [4d](#)), aber nicht mit der Reaktionszeit der MID-Aufgabe ( $r = -0,028$ , 95% CI =  $[-0,08,0,02]$ ,  $t = -1,11$ ,  $P_{two-tailed} = 0,26$ ) oder der Stoppsignalverzögerungsaufgabe ( $r = 0,007$ , 95% CI =  $[-0,04,0,05]$ ,  $t = 0,29$ ,  $P_{two-tailed} = 0,77$ ). Eine Follow-up-Analyse ergab, dass die beobachteten differenzierten Assoziationen mit der Genauigkeit und der Reaktionszeit sowohl für die aus der MID-Aufgabe abgeleiteten NP-Faktor-Scores signifikant waren ( $Z = 3,16$ , Cohen's  $d = 0,16$ , 95% CI =  $[0,06,0,25]$ ,  $P_{two-tailed} = 0,001$ , Steiger's  $Z$ -Test) und SST ( $Z = 4,04$ , Cohen's  $d = 0,20$ , 95% CI =  $[0,11,0,30]$ ,  $P_{two-tailed} = 5,35 \times 10^{-5}$ , Steiger's  $Z$ -Test) signifikant waren.

Anschließend charakterisierten wir die funktionelle Spezifität des NP-Faktors, indem wir seine Assoziationen mit gängigen neurokognitiven (d. h. kognitiven Funktionen und Persönlichkeit) und umweltbedingten Risikofaktoren für psychische Störungen systematisch untersuchten. Wir fanden heraus, dass der NP-Faktor überwiegend mit kognitiven Funktionen wie dem IQ, der Risikoanpassung und der Arbeitsgedächtnisleistung korreliert (Abb. [4e](#) und ergänzende Tabelle [9](#)) und hauptsächlich mit exekutiven Kontrollprozessen verbunden ist<sup>26,27</sup>. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der NP-Faktor die Manifestation von Defiziten in der exekutiven Kontrolle bei externalisierenden und internalisierenden Symptomen sein könnte.

## **NP-Faktor als Endophänotyp für komorbide psychische Störungen**

Wir untersuchten auch, ob der NP-Faktor als Endophänotyp für psychiatrische Komorbidität dienen könnte, indem wir die polygenen Risikoscores (PRS) und transdiagnostische genetische Varianten verwendeten. Wir fanden heraus, dass der NP-Faktor-Score (d. h. die summierte FC-Stärke der störungsübergreifenden Kanten) mit den PRS von ADHS<sup>28</sup>, Major Depressive Disorder (MDD)<sup>29</sup> und IQ<sup>30</sup> assoziiert, die alle mit den meisten Verhaltenssymptomen im Alter von 14 Jahren korrelierten (ergänzende Tabelle [10](#)). Insbesondere hatten Personen mit einem höheren NP-Faktor durchweg höhere PRS für ADHS und MDD und niedrigere PRS für IQ im Alter von 14 Jahren ( $N = 1.594$ ; für ADHS,  $r = 0,10$ , 95% CI =  $[0,06,\infty)$ ,  $t = 3,92$ ,  $P_{one-tailed} = 4,51 \times 10^{-5}$ ; für MDD,  $r = 0,07$ , 95% CI =  $[0,03,\infty)$ ,  $t = 2,70$ ,  $P_{one-tailed} = 0,004$ ; für IQ,  $r = -0,10$ , 95% CI =  $(-\infty,-0,06]$ ,  $t = -3,97$ ,  $P_{one-tailed} = 3,70 \times 10^{-5}$ ) und 19 ( $N = 1.200$ ; für ADHS,  $r = 0,070$ , 95% CI =  $[0,02,\infty)$ ,  $t = 2,54$ ,  $P_{one-tailed} = 0,006$ ; für MDD,  $r = 0,10$ , 95% CI =  $[0,05,\infty)$ ,  $t = 3,47$ ,  $P_{one-tailed} = 2,73 \times 10^{-4}$ ; für IQ,  $r = -0,05$ , 95% CI =  $(-\infty,-0,002]$ ,  $t = -1,80$ ,  $P_{one-tailed} = 0,036$ ; Abb. [5a](#)).

### **Abb. 5: Genetische Analysen des NP-Faktors.**

**a** PRS and the NP factor**b** Crossdisorder SNP: rs6780942**c** Gene expression of *IGSF11* in these developmental periods

**a**, Der NP-Faktor korrelierte mit den PRS von ADHS, Depression und IQ, und alle waren mit den meisten Verhaltenssymptomen assoziiert ( $N = 1\,594$  für das Alter 14;  $N = 1\,200$  für das Alter 19). **b**, Der NP-Faktor war mit einem störungsübergreifenden SNP [rs6780942](#) assoziiert, der in einer früheren störungsübergreifenden GWAS identifiziert worden war<sup>18</sup>. Dieser SNP ist auf dem *IGSF11*-Gen kartiert. Die oberen und unteren Balken stellen den  $Q3 + 1,5 \times IQR$  bzw. den  $Q1 - 1,5 \times IQR$  dar. Der obere und untere Rand eines Kastens stellen  $Q3$  und  $Q1$  dar, und die zentrale Linie den Median. Ausreißer sind als fette Punkte dargestellt. **c**, Die Expression von *IGSF11* in 15 Hirnregionen erreicht ihren Höhepunkt in der Adoleszenz. Die P-Werte wurden als Originalwert angegeben und konnten die Mehrfachkorrektur mit dem Benjamin-Hochberg-Verfahren überstehen. \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$ .  $Q1$ , erstes Quartil;  $Q3$ , drittes Quartil;  $IQR$ , Interquartilsbereich.

[Bild in voller Größe](#)

Als nächstes untersuchten wir mögliche biologische Mechanismen, die dem NP-Faktor zugrunde liegen, indem wir vier Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) analysierten, die in einer kürzlich durchgeführten groß angelegten, störungsübergreifenden genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) identifiziert wurden<sup>18</sup>. Wir fanden heraus, dass der NP-Faktor positiv mit dem Risiko-Allel T von [rs6780942](#) assoziiert war ( $N = 1.573, r = 0,074, 95\% \text{ CI} = [0,03, \infty), t = 3,04, P_{\text{two-tailed}} = 0,004$ ; Abb. [5b](#)), was auch das auffälligste Ergebnis in der störungsübergreifenden GWAS war<sup>18</sup> ( $P = 1,11 \times 10^{-10}$ ) und war sowohl bei ADHS<sup>28</sup> ( $P = 0,0003$ ) und MDD<sup>29</sup> ( $P = 0,0001$ ) GWAS. Der SNP [rs6780942](#) ist dem *Immunoglobulin Superfamily Member 11* (*IGSF11*) zugeordnet, einem Gen, das bevorzugt im Gehirn exprimiert wird und die synaptische Adhäsion reguliert<sup>31</sup>. Anschließend untersuchten wir die Genexpression von *IGSF11* in verschiedenen Entwicklungsphasen mit BrainSpan<sup>32</sup> und beobachteten eine verringerte Genexpression von *IGSF11* von der Adoleszenz bis zum Erwachsenenalter (Abb. [5c](#)), was die verringerte Konnektivitätsstärke des NP-Faktors im selben Zeitraum erklären könnte. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass der NP-Faktor mit der genetisch bedingten Neuroentwicklung vom Jugend- zum Erwachsenenalter zusammenhängen könnte.

## Verallgemeinerung des NP-Faktors

Wir haben den NP-Faktor auf der Grundlage der MID-Aufgabe und des SST in einer anderen groß angelegten, bevölkerungsbasierten ABCD-Studie rekonstruiert<sup>33</sup>. Auch hier zeigte der auf der ABCD-Studie ( $N = 1.799$ ) basierende NP-Faktor signifikante positive Assoziationen sowohl mit externalisierenden ( $r = 0,048$ , 95% CI =  $[0,001, \infty)$ ,  $t = 2,04$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,020$ ) als auch internalisierenden Symptomen ( $r = 0,056$ , 95% CI =  $[0,017, \infty)$ ,  $t = 2,38$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,009$ ) im Alter von 10 Jahren. Darüber hinaus zeigte der im Alter von 10 Jahren geschätzte NP-Faktor auch eine longitudinale Persistenz bei der Vorhersage zukünftiger Verhaltenssymptome im Alter von 11 Jahren ( $N = 1.042$ ; für externalisierende Symptome,  $r = 0,053$ , 95% CI =  $[0,002, \infty)$ ,  $t = 1,72$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,043$ ; für internalisierende Symptome,  $r = 0,079$ , 95% CI =  $[0,028, \infty)$ ,  $t = 2,55$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,005$ ). Dieser Effekt galt auch für jede einzelne fMRI-Aufgabe (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Verallgemeinerung des NP-Faktors in mehreren Entwicklungsphasen über fMRI-Zustände hinweg für bevölkerungsbasierte Datensätze (ABCD, IMAGEN und HCP,  $N = 3.958$ )**  
[Tisch in voller Größe](#)

**Tabelle 2: Verallgemeinerung des NP-Faktors in mehreren Entwicklungsphasen über fMRI-Zustände hinweg für klinische Fall-Kontroll-Datensätze (STRATIFY/ESTRA und ADHD-200,  $N = 953$ )**

[Tisch in voller Größe](#)

Um die klinische Relevanz des NP-Faktors zu bewerten, haben wir die IMAGEN-Teilnehmer im Alter von 14 Jahren in Personen mit komorbiden Diagnosen (d. h. Personen, bei denen ein schweres oder hohes Risiko für mindestens zwei psychische Störungen gleichzeitig festgestellt wurde;  $N = 39$ ), Personen mit einer einzigen Diagnose (d. h. Personen, bei denen ein schweres oder hohes Risiko für nur eine psychische Störung festgestellt wurde;  $N = 95$ ) und gesunde Kontrollen (d. h. Personen, bei denen keine psychischen Störungen festgestellt wurden;  $N = 859$ ; Erweiterte Datentabelle 1 und Methoden) geschichtet. Sowohl diejenigen, die als Personen mit komorbiden Diagnosen identifiziert wurden, als auch diejenigen mit einer einzigen Diagnose wiesen signifikant höhere NP-Faktorwerte auf als die gesunden Kontrollen (für komorbide Diagnosen,  $t = 7,48$ , Cohen's  $d = 1,22$ , 95% CI =  $[0,95, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 1,80 \times 10^{-13}$ ; für eine einzelne Diagnose,  $t = 6,49$ , Cohen's  $d = 0,70$ , 95% CI =  $[0,91, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 1,39 \times 10^{-10}$ ). Darüber hinaus wiesen Personen mit komorbiden Diagnosen auch signifikant höhere NP-Faktor-Scores auf als Personen mit einer einzigen Diagnose ( $t = 2,39$ , Cohen's  $d = 0,46$ , 95% CI =  $[0,14, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,018$ ; Erweiterte Daten Abb. 2a). In ähnlicher Weise identifizierten wir in der ABCD-Kohorte unter Verwendung des Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-5 61 Personen mit komorbiden Diagnosen, 160 mit einer einzigen Diagnose und 1578 gesunde Kontrollen ohne Symptome bei allen psychischen Störungen (Erweiterte Daten Tabelle 2). Auch hier wiesen Personen mit komorbiden Diagnosen höhere NP-Faktorwerte auf als Personen mit nur einer Diagnose ( $t = 2,11$ , Cohen's  $d = 0,32$ , 95% CI =  $[0,07, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,017$ ) und gesunde Kontrollpersonen ( $t = 3,67$ , Cohen's  $d = 0,48$ , 95% CI =  $[0,26, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 2,50 \times 10^{-4}$ ) (Erweiterte Daten Abb. 2b). Es wurde jedoch kein Unterschied in den NP-Faktorwerten zwischen Personen mit einer einzigen Diagnose und gesunden Kontrollen beobachtet ( $t = 1,06$ , Cohen's  $d = 0,09$ , 95% CI =  $[-0,05, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,64$ ).

Außerdem war in der Fall-Kontroll-Kohorte STRATIFY/ESTRA (Alter 23 Jahre)<sup>34</sup> der aus dem SST rekonstruierte NP-Faktor bei Personen mit psychiatrischen Diagnosen ( $N = 369$ ) signifikant höher als bei gesunden Kontrollen ( $N = 64$ ;  $t = 4,50$ , Cohen's  $d = 0,61$ , 95% CI =  $[0,39, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 4,43 \times 10^{-6}$ ) und für jede Diagnose allein (für Anorexia nervosa,  $N = 55$ ,  $t = 2,47$ , Cohen's  $d = 0,45$ , 95% CI =  $[0,15, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,007$ ; für Alkoholmissbrauch,  $N = 127$ ,  $t = 4,53$ , Cohen's  $d = 0,69$ , 95% CI =  $[0,44, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 5,22 \times 10^{-6}$ ; für Bulimia nervosa,  $N = 44$ ,  $t = 2,51$ , Cohen's  $d = 0,49$ , 95% CI =  $[0,17, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,007$ ; für MDD,  $N = 143$ ,  $t = 4,19$ , Cohen's  $d = 0,63$ , 95% CI =  $[0,38, \infty)$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 2,07 \times 10^{-5}$ ; für alle Diagnosen wurde die gleiche Kontrollstichprobe  $N_{\text{control}} = 64$  verwendet; Tabelle 2). Bemerkenswerterweise wurde für die MID-Aufgabe kein signifikantes Ergebnis beobachtet, was auf die allmähliche Dissoziation zwischen den NP-Faktor-Scores aus dem SST (inhibitorische Kontrolle) und der MID-Aufgabe (Belohnungssensitivität) mit der Gehirnreifung zurückzuführen sein

könnte (für IMAGEN im Alter von 14 Jahren,  $N = 1.750$ ,  $r = 0.32$ , 95% CI = [0.28,0.36],  $t = 14.12$ ,  $P_{\text{two-tailed}} = 5.85 \times 10^{-43}$ ; für STRATIFY/ESTRA im Alter von 23 Jahren,  $N = 305$ ,  $r = 0.03$ , 95% CI = [-0.08,0.14],  $t = 0.52$ ,  $P_{\text{two-tailed}} = 0.70$ ;  $r_{\text{difference}} = 0.29$ ,  $Z = 5.04$ ,  $P_{\text{two-tailed}} = 4.65 \times 10^{-7}$ ).

Schließlich untersuchten wir, ob der NP-Faktor, der während der Belohnungsverarbeitung und der hemmenden Kontrolle identifiziert wurde, verallgemeinert werden kann, um Symptome auf der Grundlage eines hochgradig verwandten NP-Faktors vorherzusagen, der aus demselben FC unter Verwendung von fMRI im Ruhezustand abgeleitet wurde ( $N = 1.002$ ,  $r = 0.26$ , 95% CI = [0.20,0.31],  $t = 8.51$ ,  $P_{\text{two-tailed}} = 2.22 \times 10^{-16}$ ), d.h. der am häufigsten vorkommenden fMRI-Daten, die für die meisten bevölkerungsbasierten und klinischen Neuroimaging-Daten weithin verfügbar sind, und die als unspezifischer Proxy für aufgabenbasierte FC<sup>35</sup>. Im IMAGEN-Datensatz zeigte der mit der Ruhezustands-Konnektivität ermittelte NP-Faktor einen signifikanten Zusammenhang mit externalisierenden Symptomen im Alter von 19 Jahren ( $N = 931$ ,  $r = 0,063$ , 95% CI = [0,01, $\infty$ ],  $t = 1,91$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,014$ ; Tabelle 1). Darüber hinaus war bei gesunden Erwachsenen aus dem bevölkerungsbasierten HCP-Datensatz (Durchschnittsalter 29 Jahre) der NP-Faktor im Ruhezustand signifikant mit externalisierenden Symptomen assoziiert ( $N = 1.081$ ,  $r = 0,075$ , 95% CI = [0,03, $\infty$ ],  $t = 2,47$ ,  $P_{\text{one-tailed}} = 0,007$ ; Tabelle 1). Dieser Zusammenhang wurde im klinischen ADHD-200-Datensatz weiter validiert, der signifikant höhere NP-Faktor-Scores bei Personen mit ADHS ( $N = 292$ ) im Vergleich zu denen in der Kontrollgruppe zeigte (im Alter von 11 Jahren,  $N = 228$ ,  $t = 3,40$ , Cohen's  $d = 0,30$ , 95% CI = [0,15, $\infty$ ],  $P_{\text{one-tailed}} = 7,25 \times 10^{-4}$ ; Tabelle 2).

## Diskussion

In dieser Studie haben wir anhand einer großen genetischen Kohorte mit longitudinaler Neurobildgebung einen zuverlässigen neuronalen Endophänotyp (d. h. den NP-Faktor) für Verhaltenssymptome bei mehreren psychischen Störungen identifiziert, was Auswirkungen auf die frühzeitige Prävention und Therapie in der Psychiatrie hat.

Wir haben die störungsübergreifende Gehirnsignatur durch die Überschneidung von externalisierenden und internalisierenden Kanten konstruiert, anstatt die neuronalen Korrelate zu identifizieren, die mit dem verhaltensmäßig definierten allgemeinen p-Faktor<sup>36</sup> zu identifizieren, der kürzlich für seine zu starke Vereinfachung kritisiert wurde<sup>8</sup>. Mit anderen Worten: Wir gingen davon aus, dass die neuronalen Substrate, die der allgemeinen Psychopathologie zugrunde liegen, homogen mit allen psychiatrischen Symptomen assoziiert sind. In der Tat haben wir auch eine große Anzahl von dissensuellen störungsübergreifenden Rändern zwischen externalisierenden und internalisierenden Symptomen identifiziert. Trotz ihrer großen Anzahl erklärten diese Dissensuskanten jedoch nicht mehr Varianz als die Konsensuskanten (d. h. der NP-Faktor) im Alter von 14 Jahren (Abb. 2c). Darüber hinaus verloren die Dissensuskanten im Gegensatz zu den Konsensuskanten den größten Teil ihrer Verhaltensassoziationen im Alter von 19 Jahren (Abb. 2c), was den Anstieg der komorbiden externalisierenden und internalisierenden Störungen seit der späten Adoleszenz erklären könnte<sup>37</sup> zu erklären, d. h. wenn die Konsensuskanten oder der NP-Faktor beginnen, die Assoziationen mit Verhaltensmaßnahmen zu dominieren.

Der transdiagnostische NP-Faktor wirkte sich hauptsächlich auf top-down-regulierende präfrontale Schaltkreise aus, wie das frontoparietale, das überlegene mediale frontale und das Salienznetzwerk. Dies steht im Einklang mit früheren Erkenntnissen, wonach veränderte Aktivierungen oder Volumina der grauen Substanz in diesen kognitiven Netzwerken weitere Auswirkungen auf die emotionale und die Belohnungs- und Bestrafungsverarbeitung haben können, was zu dem breiten Spektrum an psychiatrischen Symptomen führt, die sowohl in fMRI- als auch in strukturellen MRT-Studien beobachtet wurden<sup>38,39</sup>. Während jedoch frühere Forschungen überwiegend reduzierte transdiagnostische neuronale Substrate identifizierten (d. h. Hypoaktivierung, Hypokonnektivität und vermindertes Volumen der grauen Substanz; ergänzende Tabelle 11), manifestierte sich der in dieser Studie identifizierte NP-Faktor in einer Hyperkonnektivität der präfrontalen neuronalen Schaltkreise, die der allgemeinen Psychopathologie zugrunde liegen. Die Hyperkonnektivität (oder Hyperaktivierung) präfrontaler Schaltkreise bei psychiatrischen Störungen wird üblicherweise als

neuronale Kompensation exekutiver Ressourcen für die weniger effiziente Integration von sensorischen Bottom-up-Informationen erklärt<sup>9,39,40</sup>. Doch Cabeza et al.<sup>41</sup> argumentierten jedoch, dass hyperfunktionale präfrontale Schaltkreise, wenn sie mit kognitiven Defiziten einhergehen, nicht unbedingt einen schützenden Kompensationseffekt darstellen, sondern eher eine Störung der Wirksamkeit der exekutiven Kontrolle.

Die Hyperkonnektivität des NP-Faktors könnte in der Tat auf eine verzögerte Gehirnentwicklung zurückzuführen sein. Während der Adoleszenz durchläuft das Gehirn die Reifungsprozesse des synaptischen Pruning und der Synapsenstabilisierung<sup>42</sup> um die Effizienz der Informationsübertragung im Gehirn zu verbessern, was im Laufe der Zeit zu einer allmählichen Verringerung des Volumens der grauen Substanz im gesunden Gehirn führt. Eine solche Verringerung (im Alter von 14 bis 19 Jahren) war jedoch bei Personen mit einem höheren NP-Faktor-Score signifikant gehemmt ( $N = 1.132$ ,  $r = -0,176$ , 95% CI = [-0,23,-0,12],  $t = -6,01$ ,  $P_{\text{two-tailed}} = 2,50 \times 10^{-9}$ ), was auf atypische Verläufe der Reifung neuronaler Schaltkreise bei Personen mit hohen NP-Faktor-Scores hinweist. Darüber hinaus ist der synaptische Eliminationsprozess im Frontal- und Parietallappen im Vergleich zum somatosensorischen und motorischen Kortex in der Adoleszenz verzögert und ausgedehnt. Daher könnten beide Hirnregionen anfälliger für Fehlentwicklungen sein<sup>42</sup>. Dies steht im Einklang mit unserer Beobachtung, dass der NP-Faktor in den Frontal- und Parietallappen angereichert ist. Schließlich zeigten Personen mit höheren NP-Faktorwerten bei Studienbeginn und bei der Nachuntersuchung vermehrt Verhaltenssymptome und weit verbreitete Defizite bei der kognitiven Kontrolle, eine Funktion, die seit langem mit den präfrontalen und parietalen Kortizes in Verbindung gebracht wird.

Bemerkenswerterweise fanden wir heraus, dass der NP-Faktor mit *IGSF11* assoziiert ist, einem Gen, das in das neuronale Adhäsionsmolekül involviert ist, das an AMPA-Rezeptoren bindet und diese stabilisiert und so die Stabilisierung der Synapse reguliert<sup>31</sup>. Die Hochregulierung der synaptischen Adhäsionsmoleküle verhindert den Prozess des synaptischen Prunings<sup>43</sup> der das charakteristische morphologische Ereignis der späten Hirnreifung während der Adoleszenz ist<sup>44</sup>. Die Expression von *IGSF11* nimmt von der Adoleszenz bis zum Erwachsenenalter ab, was den Entwicklungsverlauf des NP-Faktors während dieses Zeitraums vermitteln könnte. Genetische Beweise legen daher überzeugend nahe, dass der vorgeschlagene NP-Faktor einen Endophänotyp für eine verzögerte präfrontale Entwicklung bei externalisierenden und internalisierenden Symptomen darstellt.

Der bei Jugendlichen identifizierte NP-Faktor war über mehrere Entwicklungsphasen hinweg verallgemeinerbar und zeigte eine konsistente Vorhersage mehrerer Verhaltenssymptome (wie ADHS, CD, Angst und Depression) in bevölkerungsbasierten Daten von Präadoleszenten (ABCD, im Alter von 10-11 Jahren), Jugendlichen (IMAGEN, im Alter von 14 Jahren) und jungen Erwachsenen (IMAGEN, im Alter von 19 Jahren) sowie in klinischen Daten von jungen Erwachsenen (STRATIFY/ESTRA, im Alter von 23 Jahren). Viele psychiatrische Störungen treten beim Übergang vom Jugend- zum Erwachsenenalter auf<sup>45,46,47</sup> d. h. in der Zeit, in der das Gehirn seine letzte Reifungsphase durchläuft<sup>48</sup>. Der NP-Faktor, der in dieser kritischen Phase identifiziert wird, könnte daher das sich schnell entwickelnde und am stärksten gefährdete neuronale Netzwerk beim Übergang vom Teenager zum Erwachsenen markieren<sup>45</sup> und damit die neuropsychopathologischen Mechanismen aufdecken, die den Verhaltenssymptomen im Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen zugrunde liegen, bevor die klinische Krankheit ausbricht<sup>49</sup>.

Dennoch sind strengere experimentelle Studien erforderlich, um die kausalen Mechanismen zu klären, die diesem NP-Faktor zugrunde liegen. Auch wenn wir uns in dieser Studie auf eine allgemeine Neuropsychopathologie konzentriert haben, dürften Faktoren anderer spezifischerer Formen der Psychopathologie (wie externalisierende, internalisierende und Denkstörungen) ebenfalls eine wesentliche Rolle spielen. Daher sind künftige Studien erforderlich, um die dynamische Interaktion zwischen der allgemeinen und der spezifischen Neuropsychopathologie zu erhellen, die zur Entwicklung psychiatrischer Komorbidität beitragen kann. Es sei auch darauf hingewiesen, dass die in dieser Studie verwendeten primären nichtklinischen, groß angelegten, bevölkerungsbasierten Datensätze zwar so konzipiert waren, dass sie die Gesamtbevölkerung repräsentieren (d. h., es wurde kein Ausschlusskriterium für den psychischen Gesundheitszustand festgelegt), jedoch von der Präadoleszenz bis zum frühen Erwachsenenalter (einem kritischen Entwicklungszeitraum, in dem das

Auftreten der meisten psychiatrischen Störungen Spitzenwerte<sup>4,5</sup>), kann die Rekrutierung dieser Studien immer noch unter bestimmten Stichprobenverzerrungen leiden (beispielsweise wurde die IMAGEN-Stichprobe hauptsächlich aus Schulen der Mittelschicht rekrutiert und könnte Teilnehmer mit den schwersten psychiatrischen Symptomen unterrepräsentieren<sup>50</sup>). Trotz des großen Stichprobenumfangs unserer bevölkerungsbasierten Daten (IMAGEN und ABCD) kann es daher sein, dass diese Daten niedrigere Basisraten psychiatrischer Störungen aufweisen, insbesondere für extreme Fälle, als in der Allgemeinbevölkerung. Künftige Studien müssen daher über Längsschnittdaten derselben Teilnehmer mit einer ausreichenden Repräsentation der schwersten Symptome verfügen, um zu überprüfen, ob sich der NP-Faktor dimensional verhält (d. h. ob er sich entweder quantitativ oder qualitativ zwischen klinischen Teilnehmern und gesunden Kontrollen unterscheidet) und ob er auf andere Entwicklungsphasen, wie das mittlere und späte Erwachsenenalter, ausgedehnt werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir einen transdiagnostischen NP-Faktor ermittelt haben, der sich auf mehrere groß angelegte, bevölkerungsbasierte und klinische Neuroimaging-Datensätze verallgemeinern lässt und von der Präadoleszenz bis zum frühen Erwachsenenalter bestehen bleibt. Der NP-Faktor könnte eine Brücke zwischen den genetischen Substraten von Neuroentwicklungsprozessen und kognitiven Defiziten höherer Ordnung schlagen. Diese Ergebnisse zeigen, dass der NP-Faktor ein zuverlässiger neuropsychopathologischer Biomarker für psychiatrische Komorbidität sein könnte, der unser Wissen in der stratifizierten psychiatrischen Medizin erheblich erweitert.

## **Methoden**

### **Studienprotokoll**

Wir untersuchten die multivariaten Zusammenhänge zwischen Verhaltenssymptomen und aufgabenbasierter FC (MID-Aufgabe, SST und Emotionsreaktivitätsaufgabe) mit dem weit verbreiteten CPM<sup>23,51</sup>. Die aufgabenbasierte Konnektom-Vorhersageanalyse wurde an der bevölkerungsbasierten IMAGEN-Stichprobe von Kindern im Alter von 14 Jahren durchgeführt. Anschließend wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, um die Beziehungen zwischen Verhaltenssymptomen und störungsübergreifenden neuronalen Schaltkreisen zu ermitteln. Anschließend wurde das prädiktive und störungsübergreifende Konnektom auf mehreren Ebenen untersucht, wobei verhaltensbezogene, longitudinale, genetische und klinische Daten verwendet wurden. Da psychiatrische Komorbidität sowohl bei Männern als auch bei Frauen häufig vorkommt, konzentrierten wir uns vor allem auf die Identifizierung der störungsübergreifenden neuronalen Schaltkreise in der gesamten Bevölkerung und nicht speziell für jedes Geschlecht.

### **IMAGEN**

IMAGEN ist eine groß angelegte longitudinale neuroimaging-genetische Kohortenstudie ( $N = 2.000$  im Alter von 14 Jahren,  $N = 1.300$  im Alter von 19 Jahren), die durchgeführt wird, um die biologischen Grundlagen der individuellen Variabilität von psychologischen und Verhaltensmerkmalen und deren Beziehung zu häufigen psychiatrischen Störungen zu verstehen. Die Studie umfasst eine gründliche neuropsychologische, verhaltensbezogene, klinische und umweltbezogene Beurteilung jedes Teilnehmers. Die Teilnehmer werden auch biologisch charakterisiert, indem T1-gewichtete strukturelle MRI, aufgabenbasierte fMRI und genetische Daten erhoben werden. In dieser Untersuchung wurden Aufgaben- und Ruhezustands-MRT sowie genetische und verhaltensbezogene Daten verwendet. Da es sich um einen bevölkerungsbasierten Ansatz handelt, verfügt IMAGEN über ausgewogene Stichprobengrößen für männliche und weibliche Teilnehmer (basierend auf dem selbst angegebenen Geschlecht).

### **Bewertung der Entwicklung und des Wohlbefindens sowie Fragebogen zu Stärken und Schwierigkeiten (Strengths and Difficulties Questionnaire)**

Die Verhaltenssymptome der IMAGEN-Teilnehmer wurden anhand von Screening-Fragen aus dem Development and Well-Being Assessment (DAWBA)<sup>52</sup> und des Fragebogens zu Stärken und Schwierigkeiten (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ)<sup>53</sup>. DAWBA ist ein breit angelegter psychiatrischer Screening-Fragebogen, der früher zur Definition von unterschwelligem klinischen Symptomen in Neuroimaging-Studien zur subklinischen Psychopathologie verwendet wurde<sup>54</sup>. Der SDQ wurde auch in dieser Untersuchung verwendet, da er zur Zuweisung des diagnostischen Status im DAWBA beiträgt<sup>52</sup>. Im Alter von 14 Jahren umfassten die von den Eltern bewerteten externalisierenden Symptome ADHS (23 Items), ODD (11 Items), CD (10 Items) und ASD (7 Items). Zu den von den Kindern bewerteten internalisierenden Symptomen gehörten GAD (7 Items), Depression (8 Items), SP (13 Items) und ED (5 Items). Der vollständige Satz der psychiatrischen Fragen, die in unserer Untersuchung gestellt wurden, ist in der ergänzenden Tabelle 1 zu finden. Die Entscheidung, im Alter von 14 Jahren verschiedene Versionen von Fragebögen zu verwenden (d. h. von den Eltern bewertete externalisierende Symptome und von den Kindern bewertete internalisierende Symptome), beruhte auf den Erkenntnissen, dass die Bewertungen externalisierender Probleme durch die Eltern zuverlässiger sind als die der Kinder selbst und umgekehrt<sup>55</sup>. Da im Alter von 19 Jahren jedoch keine elterlichen Fragebögen zur Verfügung standen, wurden sowohl für externalisierende als auch für internalisierende Symptome Fragebögen verwendet, die von den Kindern bewertet wurden (ergänzende Tabelle 1).

DAWBA liefert auch einen diagnostischen Output für häufige psychiatrische Störungen, d. h. die Wahrscheinlichkeit, dass nach der Bewertung eine klinische Diagnose gestellt wird. Von den 1 750 IMAGEN-Teilnehmern im Alter von 14 Jahren wiesen 134 ein hohes Risiko für mindestens eine Diagnose auf (d. h. sie erreichten eine Punktzahl von 4 oder 5 mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 50 %, dass eine Diagnose gestellt wird), und 39 Teilnehmer erfüllten die Kriterien für zwei oder mehr Diagnosen. Genauer gesagt, 93 Teilnehmer hatten wahrscheinlich eine oder mehrere externalisierende Störungen (24 mit ADHS, 45 mit ODD, 59 mit CD und 1 mit ASD), und 46 Teilnehmer hatten wahrscheinlich eine oder mehrere internalisierende Störungen (16 mit GAD, 21 mit Depression, 5 mit ED und 14 mit SP; siehe Tabelle 1 mit erweiterten Daten für weitere Einzelheiten).

## **Monetärer Anreiz Verzögerungsaufgabe**

Die Teilnehmer führten eine modifizierte Version der MID-Aufgabe durch (ergänzende Abb. 1), um die neuronalen Reaktionen auf die Erwartung einer Belohnung und das Ergebnis der Belohnung zu untersuchen<sup>56</sup>. Die Aufgabe bestand aus 66 10-sekündigen Versuchen. In jedem Trial wurde den Teilnehmern eine von drei Cue-Formen (Cue, 250 ms) präsentiert, die anzeigte, ob ein Ziel (weißes Quadrat) auf der linken oder rechten Seite des Bildschirms erscheinen würde und ob in diesem Trial null, zwei oder zehn Punkte gewonnen werden könnten. Nach einer variablen Verzögerung (4.000-4.500 ms) der Fixierung auf ein weißes Fadenkreuz wurden die Teilnehmer angewiesen, mit einem Tastendruck nach links oder rechts zu reagieren, sobald das Ziel erschien. Die Rückmeldung, ob und wie viele Punkte während des Versuchs gewonnen wurden, erfolgte 1.450 ms nach der Antwort (ergänzende Abb. 1). Mit einem Tracking-Algorithmus wurde die Schwierigkeit der Aufgabe (d. h. die Dauer des Ziels variierte zwischen 100 und 300 ms) individuell angepasst, so dass jeder Teilnehmer bei ~66 % der Versuche erfolgreich reagierte. Die Teilnehmer hatten zuvor eine Übungssitzung außerhalb des Scanners absolviert (~5 Minuten), bei der sie die Anweisung erhielten, dass sie für jeweils fünf gewonnene Punkte einen Snack in Form von kleinen Schokoladenbonbons erhalten würden. In unserer Studie wurden die Aufgabenbedingungen Hit Anticipation, Hit Feedback und Miss Feedback verwendet.

## **Stopp-Signal-Aufgabe**

Die Teilnehmer führten einen ereigniskorrelierten SST durch (ergänzende Abb. 2), um die neuronalen Reaktionen auf erfolgreiche und erfolglose inhibitorische Kontrolle zu untersuchen<sup>57</sup>. Die Aufgabe bestand aus Gehversuchen und Stoppversuchen. Während der Go-Versuche (83 %, 480 Versuche) wurden den Teilnehmern Pfeile präsentiert, die entweder nach links oder nach rechts zeigten. Die Teilnehmer wurden dann angewiesen, mit ihrem linken oder rechten Zeigefinger eine Tastenreaktion

auszuführen, die der Richtung des Pfeils entsprach. Bei den unvorhersehbaren Stoppversuchen (17 %, 80 Versuche) folgten auf die nach links oder rechts zeigenden Pfeile (im Durchschnitt 300 ms später) Pfeile, die nach oben zeigten; die Teilnehmer wurden angewiesen, ihre motorischen Reaktionen während dieser Versuche zu hemmen. Ein Tracking-Algorithmus änderte das Zeitintervall zwischen dem Einsetzen des "Go"- und des "Stop"-Signals entsprechend der Leistung jedes Teilnehmers in den vorangegangenen Versuchen (durchschnittlicher Prozentsatz der Hemmung in den vorangegangenen Stop-Versuchen, der nach jedem Stop-Versuch neu berechnet wurde), was zu 50 % erfolgreichen und 50 % erfolglosen Hemmversuchen führte. Das Intertrial-Intervall betrug 1.800 ms. Der Tracking-Algorithmus der Aufgabe stellte sicher, dass die Teilnehmer bei 50 % der Stoppversuche erfolgreich waren und an der Grenze ihrer eigenen Hemmungskapazität arbeiteten. In unserer Studie wurden die SST-Maße verwendet, die aus erfolgreichem, misslungenem und falschem Stoppen bestehen.

## **Emotionale Gesichtsaufgabe**

Das EFT wurde von Grosbras et al. angepasst.<sup>58</sup> Die Teilnehmer sahen sich 18-Sekunden-Blöcke mit entweder einem Gesichtsfilm (der Wut oder Neutralität darstellte) oder einem Kontrollreiz an. Jeder Gesichtsfilm zeigte schwarz-weiße Videoclips (200-500 ms) von männlichen oder weiblichen Gesichtern. Jeweils fünf Blöcke mit wütenden und neutralen Gesichtsausdrücken wurden mit neun Blöcken mit dem Kontrollreiz verschachtelt. Jeder Block enthielt acht Versuche mit sechs Gesichtsiditäten (drei weibliche). Für die wütenden und neutralen Blöcke wurden die gleichen Identitäten verwendet. Bei den Kontrollreizen handelte es sich um schwarze und weiße konzentrische Kreise, die sich in verschiedenen Geschwindigkeiten ausdehnten und zusammenzogen, was in etwa den Kontrast- und Bewegungseigenschaften der Gesichtsausschnitte entsprach. In unserer Studie wurden die EFT-Aufgabenbedingungen mit neutralen und wütenden Gesichtern verwendet.

## **Bilderfassung**

Die fMRI-Daten wurden an acht IMAGEN-Bewertungsstellen mit 3-T-MRT-Scannern verschiedener Hersteller (Siemens, Philips, General Electric, Bruker) erfasst. Die Scan-Variablen wurden so gewählt, dass sie mit allen Scannern kompatibel sind. An allen Standorten wurde das gleiche Scan-Protokoll verwendet. Kurz gesagt, es wurden hochauflösende T1-gewichtete 3D-Strukturbilder zur anatomischen Lokalisierung und zur Koregistrierung mit den funktionellen Zeitreihen aufgenommen. Darüber hinaus wurden funktionelle Bilder in Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt des Blutes (BOLD) mit einer Gradienten-Echo-Echoplanar-Bildgebungssequenz aufgenommen. Für alle Aufgaben bestand jedes Volumen aus 40 Schichten, die an der Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommission ausgerichtet waren (2,4-mm-Schichtdicke, 1-mm-Lücke). Die Echozeit wurde optimiert (30 ms, mit einer Wiederholungszeit (TR) von 2.200 ms), um eine zuverlässige Abbildung der subkortikalen Bereiche zu gewährleisten.

## **Aufgabenbasierte funktionale Bildvorverarbeitung**

Aufgabenbasierte fMRI-Daten wurden zunächst mit SPM8 (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) vorverarbeitet. Die räumliche Vorverarbeitung umfasste eine Schichtzeitkorrektur, um Zeitunterschiede aufgrund der Multislice-Bildaufnahme auszugleichen, eine Neuausrichtung auf das erste Volumen in der Zeile, nichtlineares Warping auf den MNI-Raum (auf der Grundlage einer benutzerdefinierten echoplanaren Bildgebungsvorlage (53 × 63 × 46 Voxel), die aus einem Durchschnitt der mittleren Bilder von 400 Jugendlichen erstellt wurde), Resampling mit einer Auflösung von 3 × 3 × 3 mm<sup>3</sup> und Glättung mit einem isotropen Gauß-Kernel von 5 mm Halbwertsbreite.

## **Aufbau des Netzes**

Zur Schätzung der bedingungs-spezifischen FC verwendeten wir die CONN-Toolbox (Version 16.h) mit der Methode des gewichteten generalisierten linearen Modells. Aufgabenbedingungsregressoren, 21 kovariante Regressoren (21 kovariante Regressoren, bestehend aus 12 Bewegungsregressoren (3

Translationen, 3 Rotationen und 3 Translationen, die 1 TR vorher verschoben wurden, und 3 Translationen, die 1 TR später verschoben wurden) und 9 zusätzliche Spalten, die den Langzeiteffekten der Bewegung entsprechen (3 Nuisance-Variablen für die weiße Substanz und 6 Nuisance-Variablen für die Ventrikel, allgemein als CompCor Korrektur bezeichnet<sup>59</sup>) wurden zunächst aus dem rohen BOLD-Signal jeder Region von Interesse (ROI) herausregressiert. Die Restsignale wurden dann in gewichtete verallgemeinerte lineare Modelle eingespeist, um bedingte Zeitserienkorrelationen (d. h. die bedingte FC) zwischen beliebigen ROI-Paaren zu untersuchen, wobei die zeitliche Gewichtungsfunktion für jede Bedingung als der entsprechende, nun aber korrigierte Aufgabenbedingungsregressor berechnet wurde (d. h., es werden nur die Zeitpunkte gezählt, bei denen positive BOLD-Signale erwartet werden). Dieser Ansatz verstärkt nicht nur die erwartete hämodynamische Verzögerung jeder Aufgabenbedingung, sondern gewichtet auch die anfänglichen und abschließenden Scans bei der Schätzung der funktionellen Korrelationsmaße, um unerwünschte Sprünge im BOLD-Signal zu vermeiden und die potenzielle Überschneidung zwischen benachbarten Aufgabenbedingungen zu reduzieren<sup>60</sup>. Nach dieser Prozedur wurden die ROI:ROI FCs auf der Grundlage der Gehirnschablone aus dem funktionellen Gehirnatlas mit 268 Knoten berechnet<sup>22</sup> berechnet (ergänzende Abb. 3).

### **Konnektom-basierte prädiktive Modellierung**

Wir verwendeten CPM (ergänzende Abb. 4), um die Verhaltenssymptome der Teilnehmer aus der aufgabenbasierten FC des gesamten Gehirns vorherzusagen. CPM ist eine kürzlich entwickelte Methode zur Identifizierung funktioneller Hirnverbindungen, die mit einer interessierenden Verhaltensvariablen in Verbindung stehen und dann zur Vorhersage des Verhaltens bei neuen Teilnehmern (d. h. Teilnehmern, deren Daten bei der Modellerstellung nicht verwendet wurden) verwendet werden<sup>23</sup>. Das CPM-Verfahren wurde kürzlich in Studien beschrieben, in denen über seine Anwendung auf kognitive und psychiatrische Variablen wie fluide Intelligenz, Aufmerksamkeitskontrolle und ADHS berichtet wurde<sup>51,61,62,63</sup>. Die CPM-Verarbeitungspipeline ist online verfügbar (<https://www.nitrc.org/projects/bioimagesuite/>). Wir haben das ursprüngliche CPM, das die Leave-One-Out-Kreuzvalidierung verwendete, leicht zu einem 50-fachen Kreuzvalidierungsprozess geändert, um den Prozess zu beschleunigen und gleichzeitig die Robustheit zu erhalten. Im ersten Schritt teilten wir die Daten nach dem Zufallsprinzip in 50 Falten, wobei eine Falte als Testdatensatz ausgelassen wurde, während die anderen 49 Falten als Trainingsdatensatz verwendet wurden. Als Nächstes wurde ein Vektor von Verhaltenswerten (z. B. ADHS-Symptome) mit der Kante des Konnektoms (d. h. der FC-Matrix) über die Teilnehmer aus dem Trainingsdatensatz verbunden, wobei Standort und Händigkeit als Kovariaten einbezogen wurden. Dann wurde ein Standardschwellenwert<sup>23</sup> (d. h.  $P < 0,01$  in unserer Studie) angewandt, um nur die Kanten zu berücksichtigen, die signifikant (entweder positiv oder negativ) mit den Verhaltenssymptomen im Trainingsdatensatz verbunden waren. Die Analysen wurden auch mit drei weiteren Schwellenwerten (z. B. 0,05, 0,005 und 0,001) wiederholt, wobei sich eine ähnliche Vorhersageleistung zeigte (siehe ergänzende Tabelle 2). Als Nächstes wurde die Summe der Gewichte positiver und negativer Kanten (negative Kanten werden vor dem Aufsummieren mit -1 multipliziert) für jedes Individuum berechnet und in ein lineares Regressionsmodell eingegeben, um die Beziehung zwischen der summierten Kantenstärke und dem beobachteten Verhalten im Trainingsdatensatz zu schätzen. Im Testdatensatz wurde die summierte Kantenstärke jedes Individuums dem entsprechenden linearen Modell unterworfen, das im Trainingsdatensatz geschätzt wurde, um die vorhergesagte Verhaltensbewertung zu erstellen. Dieser Vorgang wurde 50 Mal wiederholt, wobei die vorhergesagten Verhaltenswerte in jeder Testfalte auf der Grundlage der verbleibenden 49-fachen Daten ermittelt wurden. Schließlich wurde die Spearman-Korrelation angewandt, um die Modellleistung zwischen den vorhergesagten und den tatsächlichen Verhaltenswerten für alle Individuen zu schätzen. Wir wiederholten das CPM 1.000 Mal und führten weitere Analysen durch, wobei wir die in mehr als 95 % der Modelle ausgewählten Kanten verwendeten, um die robustesten Kanten auszuwählen. Weitere Einzelheiten zum CPM finden Sie in Shen et al.<sup>23</sup>.

### **Faktor Neuropsychopathologie**

Der NP-Faktor wurde konstruiert, um longitudinal konsistente und verallgemeinerbare transdiagnostische Gehirnsignaturen über externalisierende und internalisierende Spektren hinweg darzustellen. Zunächst identifizierten wir durch Anwendung von CPM auf zustandsspezifische funktionelle neuronale Netzwerke (d.h. das für jede Aufgabenbedingung abgeleitete funktionelle Konnektom) störungsübergreifende Kanten, die mit mindestens einem externalisierenden Symptom und einem internalisierenden Symptom gleichzeitig assoziiert waren. Anschließend untersuchten wir für jede Aufgabenbedingung, ob die Anzahl der identifizierten Kreuzstörungskanten signifikant höher war als bei einer zufälligen Beobachtung, indem wir einen Permutationstest durchführten (siehe [Zuverlässigkeitsbewertung mit Permutationstests](#) für weitere Einzelheiten). Nur die signifikanten und damit aussagekräftigen Aufgabenbedingungen und ihre Kreuzkanten wurden für weitere Analysen ausgewählt. Da verschiedene Kombinationen von Assoziationsrichtungen mit externalisierenden und internalisierenden Symptomen unterschiedliche neurobiologische Implikationen haben, haben wir als nächstes diese störungsübergreifenden Kanten in vier Gruppen stratifiziert, um die Interpretierbarkeit zu verbessern: positiv-positiv (oder negativ-negativ) Kanten, die sowohl mit externalisierenden als auch mit internalisierenden Symptomen positiv (oder negativ) assoziiert waren; positiv-negative Kanten, die positiv mit externalisierenden Symptomen, aber negativ mit internalisierenden Symptomen assoziiert waren; und negativ-positiv Kanten, die negativ mit externalisierenden Symptomen, aber positiv mit internalisierenden Symptomen assoziiert waren. Schließlich wurden die vier Gruppen von störungsübergreifenden Kanten auf der Grundlage ihrer Vorhersageleistung für externalisierende und internalisierende Symptome in der Folgestudie im Alter von 19 Jahren auf ihre longitudinale Konsistenz hin untersucht, und die longitudinal konsistenten störungsübergreifenden Kanten (d. h. die FC-Stärke) wurden summiert, um den NP-Faktor zu bilden. Bitte beachten Sie, dass nur positiv-positiv Kanten (d.h. Kanten, die sowohl mit internalisierenden als auch externalisierenden Symptomen positiv assoziiert sind) als longitudinal konsistent befunden und zur Berechnung des NP-Faktors verwendet wurden. Daher kann der NP-Faktor als transdiagnostischer neuronaler Indikator für komorbide externalisierende und internalisierende Symptome dienen.

## **Bewertung der Zuverlässigkeit durch Permutationstests**

Um zu untersuchen, welche Aufgabenbedingungen verlässliche Cross-Disorder-Kanten lieferten, implementierten wir Permutationstests, die auswerteten, ob die identifizierten Cross-Disorder-Kanten aus jeder Aufgabenbedingung tatsächlich informativ waren, d. h. ob die Anzahl der für die jeweilige Bedingung identifizierten Kanten signifikant größer war als bei einer zufälligen Entdeckung (ergänzende Abb. 5). Aufgrund der zeitaufwändigen Natur der vorgeschlagenen CPM-Analyse (1.000 Wiederholungen der 50-fachen Kreuzvalidierung, wie in [Connectome-basierter prädiktiver Modellierung](#) beschrieben) wurde die Anzahl der Permutationen auf 1.000 festgelegt, was ausreichend war, um eine genaue Schätzung eines P-Wertes von nur 0,01 zu ermöglichen. Dieses Permutationsverfahren wurde auch verwendet, um unverzerrte P-Werte für die Assoziation des störungsübergreifenden Netzwerks mit Verhaltenssymptomen zu erhalten.

## **Generalisierung von Datensätzen**

Um zu untersuchen, ob der NP-Faktor, der mit dem jugendlichen IMAGEN-Datensatz unter Verwendung der aufgabenbasierten Konnektome identifiziert wurde, auf andere Entwicklungsperioden und fMRI-Zustände verallgemeinert werden kann, haben wir mehrere groß angelegte, bevölkerungsbasierte Datensätze (ABCD-Kohorte<sup>33</sup> und die HCP<sup>64</sup>) und klinische Fall-Kontroll-Datensätze (STRATIFY/ESTRA<sup>34</sup> und ADHD-200<sup>65</sup>).

### **ABCD-Kohorte**

Der für diese Studie verwendete Datensatz wurde aus der jährlichen kuratierten Datenfreigabe (<https://data-archive.nimh.nih.gov/abcd>) der ABCD-Kohorte ausgewählt, bei der 11 875 Kinder im Alter zwischen 9 und 11 Jahren aus 21 Standorten in den USA rekrutiert wurden<sup>66</sup>. Die MRT-Daten der ABCD-Studie wurden mit verschiedenen 3-T-Scanner-Plattformen (Siemens Prisma, General Electric MR750 und Philips Achieva dStream) erhoben. Um die durch mehrere Plattformen

verursachten Verzerrungen zu minimieren, haben wir nur MRT-Daten des häufigsten Herstellers, Siemens Prisma, einbezogen; die Daten dieses Herstellers umfassten 5.968 Teilnehmer aus 13 Standorten. Durch die Untersuchung der Ähnlichkeit der Hirnaktivierungen an diesen 13 Standorten wurden 2.326 Teilnehmer mit konsistenten Aktivierungsmustern an 4 Standorten ausgewählt. Nach der Qualitätskontrolle<sup>67</sup> wurden 1.966 Teilnehmer der MID-Aufgabe und 1.837 Teilnehmer des SST in die weitere Analyse einbezogen. Die ABCD hat ausgewogene Stichprobengrößen für Jungen und Mädchen (basierend auf dem selbst angegebenen Geschlecht) (Tabelle 1). Zur Konstruktion des NP-Faktors im ABCD-Datensatz mit denselben Positiv-Positiv-Kanten, die zur Ermittlung des NP-Faktors in der IMAGEN-Kohorte verwendet wurden, extrahierten wir die entsprechenden BZ der Belohnungserwartung und des positiven Belohnungsfeedbacks aus der MID-Aufgabe und die BZ des Stopperfolgs und des Stoppmisserfolgs aus dem SST. Die Summe der FCs für die MID-Aufgabe und den SST war der entsprechende NP-Faktor für die ABCD. Für psychiatrische Symptome verwendeten wir die Parent Child Behavior Checklist Scores (abcd\_cbcls01), um die dimensionale Psychopathologie bei Kindern zu beurteilen<sup>68</sup>. Die Summenwerte der externalisierenden und internalisierenden Symptome wurden für die weitere Analyse verwendet. Das ABCD Parent Diagnostic Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) bietet einen diagnostischen Output für allgemeine psychiatrische Störungen (abcd\_ksad01). Die Diagnose von ASD wurde anhand eines Fragebogens zur klinischen Beurteilung gestellt (abcd\_screen01). Da die Morbidität von SP (21,5 %) mit abcd\_ksad01 im ABCD-Datensatz viel höher war als bei anderen pädiatrischen epidemiologischen Untersuchungen von SP (4,8 %) <sup>69,70</sup> Daher haben wir diese diagnostische Information bei der Analyse der klinischen Relevanz ausgeschlossen. Bei allen Analysen der ABCD-Daten haben wir Standort, Familie, Händigkeit und Geschlecht als Kovariaten in ein gemischtes Modell einbezogen<sup>71</sup>.

## HCP

Der für diese Untersuchung verwendete Datensatz wurde aus den im März 2017 veröffentlichten Daten des Konsortiums HCP, WU-Minn ausgewählt. HCP hat ausgewogene Stichprobengrößen für Männer und Frauen (basierend auf dem selbst angegebenen Geschlecht; Tabelle 1). Unsere Stichprobe umfasste 1.081 Teilnehmer (im Alter von 22-35 Jahren, Durchschnittsalter 31 Jahre), die mit einem 3-T-Siemens-Connectome-Skyra-Scanner untersucht wurden. Weitere Einzelheiten zu den Teilnehmern sowie zur Erhebung und Vorverarbeitung der Daten sind auf der HCP-Website zu finden (<http://www.humanconnectome.org/>). Externalisierende Symptome wurden mit den Achenbach Adult Self-Report (ASR) Syndrome Scales<sup>72</sup> (ASR\_Computed\_Externalizing\_Adjusted\_T) gemessen. Bei allen Analysen der HCP-Daten wurden Standort, Händigkeit und Geschlecht als Kovariaten einbezogen.

## Stratify und ESTRA

STRATIFY und ESTRA rekrutierten an drei Standorten (Berlin, London und Southampton) Teilnehmer (im Alter von 19 bis 25 Jahren) mit Alkoholproblemen oder schweren Depressionen (STRATIFY), Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa (ESTRA) sowie Kontrollpersonen ohne Diagnose einer psychischen Störung. Die Anteile von Männern und Frauen (basierend auf dem selbst angegebenen Geschlecht) variierten in den verschiedenen Gruppen psychischer Störungen (Tabelle 1). Darüber hinaus wurde das Protokoll beider Studien harmonisiert, um dem IMAGEN-Protokoll zu entsprechen. In diesen Datensätzen wurden aufgabenbasierte Neuroimaging-Daten der SST- und MID-Aufgabe erfasst. Nach der Qualitätskontrolle (die gleichen Qualitätskontrollverfahren wie beim ABCD-Datensatz<sup>67</sup>) wurden 267 Fälle und 46 Kontrollen der MID-Aufgabe und 380 Fälle und 64 Kontrollen des SST in die weitere Analyse einbezogen. Bei allen Analysen der Stratify- und ESTRA-Daten wurden Standort, Händigkeit und Geschlecht als Kovariaten berücksichtigt.

## ADHD-200

ADHD-200 ist eine Basisinitiative, die darauf abzielt, das Verständnis der wissenschaftlichen Gemeinschaft für die neuronalen Grundlagen von ADHS (im Alter von 7-21 Jahren) zu verbessern. In

der Fallgruppe überwiegen Männer, während in der Kontrollgruppe beide Geschlechter (auf der Grundlage des selbst angegebenen Geschlechts) ausgewogen vertreten sind (Tabelle 1). Zu den Einschlusskriterien gehörten, dass keine neurologischen oder anderen chronischen Erkrankungen in der Vorgeschichte vorlagen, der geschätzte Gesamt-IQ über 80 lag und mindestens 24-48 Stunden vor der Untersuchung keine Psychostimulanzien eingenommen wurden. Die Daten wurden von der Website des ADHD-200-Konsortiums heruntergeladen ([http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200)). In unserer Studie verwendeten wir Daten von vier Standorten (Peking University, Kennedy Krieger Institute, New York University Child Study Center und Oregon Health & Science University), die sowohl Teilnehmer mit ADHS als auch Kontrollteilnehmer ohne ADHS rekrutierten. Insgesamt gab es 228 Fälle und 292 Kontrollen. Bei allen Analysen der ADHS-200-Daten wurden Standort, Händigkeit und Geschlecht als Kovariaten berücksichtigt.

## **Genotypisierung für die IMAGEN-Studie**

Die DNA-Aufreinigung und Genotypisierung wurde vom Centre National de Génotypage durchgeführt. Die DNA wurde aus Vollblutproben (~10 ml), die in BD Vacutainer EDTA Röhrchen (Becton, Dickinson and Company) aufbewahrt wurden, mit dem Gentra Puregene Blood Kit (QIAGEN) gemäß den Anweisungen des Herstellers extrahiert. SNPs mit einer Call-Rate von <98%, einer Minor-Allel-Häufigkeit <1% oder einer Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ( $P < 1,00 \times 10^{-4}$ ) wurden von den Analysen ausgeschlossen. Individuen mit einem nicht eindeutigen Geschlechtscode, übermäßig vielen fehlenden Genotypen (Ausfallrate >2 %) und abweichender Heterozygotie (Heterozygotierate von 3 s.d. vom Mittelwert) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

## **Polygene Risiko-Scores**

Zur Berechnung der PRS von Depression, ADHS und Intelligenz haben wir zuvor veröffentlichte GWAS von ADHS<sup>28</sup> Depression<sup>29</sup> und Intelligenz<sup>30</sup>. Die GWAS zur Entdeckung der Depression umfasste 135 458 Fälle und 344 901 Kontrollen, die ADHS-Studie bestand aus 20 183 Fällen und 35191 Kontrollen und die IQ-Studie umfasste 269 867 Personen. Mit der Software PRSice (<http://prsice.info/>) wurden dann die entsprechenden PRS berechnet. Der Clumping-Prozess wurde angewandt, um nur SNPs mit dem kleinsten P-Wert für jeden Kopplungsungleichgewichtsblock zu behalten (kombiniert mit einem gleitenden Fensterprozess, um alle weniger signifikanten SNPs mit einem  $r^2 < 0,1$  in 250-kb-Fenstern auszuschließen). Die PRS wurden bei P-Wert-Schwellenwerten zwischen 0 und 0,5 in Schritten von 0,01 berechnet, und wir verwendeten die mittleren PRS von Depression, ADHS und Intelligenz für die nachfolgenden Analysen<sup>73</sup>.

## **Kognitions-Verhaltens-Phänotypen**

### **Cambridge Kognitions-Batterie**

Die Cambridge Cognition Battery (<http://www.cambridgecognition.com/>) umfasste die Spatial Working Memory-Aufgabe (Anzahl der Fehler und Strategien), die Cambridge Guessing Task (CGT; Risikobereitschaft, Qualität der Entscheidungsfindung, Verzögerungsaversion, Bedenkzeit, Gesamtanteil an Wetten, Risikoanpassung), die Rapid Visual Information Processing-Aufgabe und die Affective Go-No Go-Aufgabe (mittlere korrekte Latenzzeit für positive und negative Reize, Anzahl der Auslassungsfehler für positive und negative Reize). Die CGT-Entscheidungsqualität ist der Anteil der Versuche, bei denen sich der Teilnehmer für das wahrscheinlichste Ergebnis entscheidet. Die CGT-Deliberationszeit ist die Reaktionszeit für die Wahl der Farbe der Box. Der Gesamteinsatz ist der Gesamteinsatz über die Versuche hinweg. CGT Risikobereitschaft ist der mittlere Anteil der verfügbaren Punkte, die der Teilnehmer bei jedem Versuch einsetzt. CGT Verzögerungsaversion ist die Differenz zwischen der Risikobereitschaft in der absteigenden und in der aufsteigenden Bedingung. CGT-Risikoanpassung ist das Ausmaß, in dem ein Teilnehmer seine Risikobereitschaft entsprechend dem Verhältnis der farbigen Kästchen anpasst, berechnet als  $[2 \times (\text{Anteil der eingesetzten Punkte (\%)} \text{ bei } 9:1) + (\% \text{ } 8:2) - (\% \text{ } 7:3) - 2 \times (\% \text{ } 6:4)] \div \text{CGT-Risikobereitschaft}$ . Die

Aufgabe zur schnellen visuellen Informationsverarbeitung ist ein 10-minütiger Test, der die anhaltende Aufmerksamkeit misst, indem er einen schnellen Strom von Ziffern präsentiert und die Teilnehmer auffordert, Zielsequenzen zu erkennen. In der Mitte des Bildschirms wird ein weißer Kasten angezeigt, in dem die Ziffern 2-9 mit 100 Ziffern pro Minute schnell dargestellt werden. Die Teilnehmer müssen Zielsequenzen erkennen (z. B. 2-4-7, 3-5-7 oder 4-6-8) und so schnell wie möglich auf diese Zielsequenz reagieren. Zu den Ergebnismessungen gehören ein signalerkennungstheoretisches Maß für die Zielsensitivität und die mittlere Antwortlatenz.

## **IQ**

Wir haben die Intelligenz anhand der sprachlichen Komponenten der Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition, gemessen.<sup>74</sup>

## **Diskontierung verzögern**

Wir haben den Monetary-Choice-Fragebogen verwendet, wie er von Kirby beschrieben wurde<sup>75</sup>. Der Monetary-Choice Questionnaire ist ein effizientes und zuverlässiges Messinstrument für die Diskontierung von Verzögerungen, das bei Jugendlichen validiert worden ist<sup>76</sup>. Für jeden Teilnehmer schätzten wir die k-Werte, die widerspiegeln, wie man einen Belohnungswert mit der Verzögerung diskontiert, die erforderlich ist, um ihn zu erhalten. Der Fragebogen enthält 27 dichotome Auswahlfragen, bei denen eine kleinere sofortige Belohnung gegen eine größere zeitverzögerte Belohnung für drei Belohnungsstufen (klein, mittel und groß) abgewogen wird. Höhere k-Koeffizienten in einer hyperbolischen Diskontierungsgleichung für jedes Belohnungsniveau stehen für eine größere Präferenz für kleine sofortige Belohnungen und eine höhere Impulsivität. Für unsere Analysen wurde das geometrische Mittel berechnet und logarithmisch transformiert.

## **Persönlichkeit**

### **Skala der Risikopersönlichkeit bei Substanzkonsum**

Die Substance Use Risk Personality Scale (23 Items, Selbstfragebogen) wurde verwendet, um die Teilwerte Sensation Seeking, Impulsivität, Angstsensibilität und negatives Denken zu messen, und es hat sich gezeigt, dass sie mit dem Substanzkonsum bei Jugendlichen in Zusammenhang steht<sup>77</sup>.

### **NEO-Persönlichkeitsinventar**

Das NEO-Persönlichkeitsinventar (60 Items, Selbstbefragung) untersucht die fünf großen Bereiche der Persönlichkeit: Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit<sup>78</sup>.

### **Inventar der Temperamente und Charaktere - überarbeitet**

Das Temperament and Character Inventory-Revised (36 Items)<sup>79</sup> wurde verwendet, um Erregbarkeit, Impulsivität, Zurückhaltung, Unordentlichkeit und deren kombinierte Messung der Neuheitssuche zu messen.

## **Substanzkonsum**

### **Alkohol**

Der Alkoholmissbrauch wurde anhand der Screening-Fragen des Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT, zehn Fragen) beurteilt<sup>80</sup>. Der AUDIT wurde von der Weltgesundheitsorganisation als einfaches Verfahren zur Untersuchung und Identifizierung von Personen entwickelt, bei denen die Gefahr besteht, dass sie Alkoholprobleme entwickeln. Der AUDIT konzentriert sich darauf, die ersten Anzeichen von riskantem Alkoholkonsum und leichter Abhängigkeit zu erkennen. Er dient zur

Erkennung von Alkoholproblemen, die innerhalb des letzten Jahres aufgetreten sind, und ist einer der genauesten verfügbaren Alkohol-Screening-Tests.

## **Rauchen**

Das Rauchverhalten wurde anhand der Häufigkeit (d. h. Zigaretten pro Tag) des Rauchens in den letzten 30 Tagen unter Verwendung des European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs<sup>81</sup>.

## **Umweltrisiko**

### **Fragebogen zu Traumata in der Kindheit**

Der Fragebogen zum Trauma in der Kindheit (CTQ)<sup>82</sup> wurde verwendet, um Misshandlungen in der Kindheit und Jugend zu beurteilen. Er besteht aus fünf Bereichen: emotionaler Missbrauch, emotionale Vernachlässigung, körperlicher Missbrauch, körperliche Vernachlässigung und sexueller Missbrauch. Die Ergebnisse der fünf Bereiche wurden zu einem CTQ-Gesamtwert addiert; je höher der Wert, desto schwerer die Misshandlung.

### **Schulmobbing**

Das Verhalten von Mobbingopfern in der Schule wurde anhand eines angepassten Fragebogens gemessen, der auf der Umfrage zum Gesundheitsverhalten von Kindern im Schulalter basiert. Diese Fragen wurden ursprünglich im überarbeiteten Olweus Bully/Victim Questionnaire verwendet<sup>83</sup>.

### **Stress in der Familie**

Der familiäre Stress wurde mit dem Item "Familiärer Stress und sozioökonomische Situation" aus dem DAWBA gemessen. Ein höherer Wert für dieses Item deutet auf eine größere familiäre Belastung hin.

### **Trinken in der Familie**

Der Alkoholkonsum in der Familie wurde mit dem AUDIT-Test der Eltern gemessen.

## **Sonstige Risiken**

### **Body-Mass-Index**

Anhand des aufgezeichneten Gewichts und der Größe wurde der Body-Mass-Index berechnet (Gewicht in Kilogramm pro Körpergröße in Metern zum Quadrat).

### **Fragebogen zu Schwangerschaft und Geburt**

Mit dem Fragebogen zu Schwangerschaft und Geburt wurden während der Schwangerschaft Informationen erhoben; er umfasste Angaben zu Mutter und Vater, zum Gesundheitszustand der Mutter ("Hat die Mutter während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen?"), zur Rauchbelastung ("Wie viele Zigaretten hat die Mutter vor der Schwangerschaft täglich geraucht?") und zum Geburtsgewicht ("Wie hoch war das Geburtsgewicht des Kindes?").

## **Ethische Genehmigung**

Die IMAGEN-Studie wurde von den lokalen Ethikkommissionen der einzelnen Forschungsstandorte genehmigt: King's College London, University of Nottingham, Trinity College Dublin, Universität Heidelberg, Technische Universität Dresden, Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies

Alternatives und Universitätsklinikum. Alle Teilnehmer und ein Elternteil/Erziehungsberechtigter jedes Teilnehmers wurden um ihre informierte Zustimmung gebeten. Die ABCD-Studie entspricht den Regeln und Verfahren des institutionellen Prüfungsausschusses des jeweiligen Standorts, und alle Teilnehmer gaben ihre informierte Zustimmung (Eltern) bzw. ihr informiertes Einverständnis (Kinder). Das WU-Minn HCP-Konsortium holte von allen Teilnehmern eine vollständige Einwilligung nach Aufklärung ein, und die Forschungsverfahren und ethischen Richtlinien wurden in Übereinstimmung mit den institutionellen Prüfungsgremien befolgt. Bei ADHD-200 handelt es sich um eine multizentrische Studie, und jeder Standort wurde von der örtlichen Ethikkommission für Forschung genehmigt. Vor der Teilnahme an der Studie wurde von allen Teilnehmern oder deren Erziehungsberechtigten eine unterzeichnete Einverständniserklärung eingeholt. STRATIFY/ESTRA wurde von der Ethikkommission für Forschung in London - Westminster genehmigt, und von allen Teilnehmern wurde eine unterzeichnete Einverständniserklärung eingeholt. Die Teilnehmer der oben genannten Kohorten erhielten eine Entschädigung für Zeit und Reisekosten, wie von den Ethikkommissionen genehmigt.

## **Zusammenfassung der Berichte**

Weitere Informationen zum Forschungsdesign finden Sie in der [Nature Portfolio Reporting Summary](#), die mit diesem Artikel verlinkt ist.

## **Verfügbarkeit von Daten**

Die IMAGEN-Daten sind in einer speziellen Datenbank unter <https://imagen2.cea.fr> verfügbar. STRATIFY/ESTRA-Daten sind in der IMAGEN-Datenbank unter <https://imagen2.cea.fr> verfügbar. ABCD-Daten sind in einer speziellen Datenbank unter <https://abcdstudy.org/> abrufbar. HCP-Daten sind in einer speziellen Datenbank unter <https://www.humanconnectome.org/> abrufbar. ADHD-200-Daten sind in einer speziellen Datenbank unter [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200) abrufbar. Die Parzellierung von Shen 268 ist verfügbar unter [https://www.nitrc.org/frs/?group\\_id=51](https://www.nitrc.org/frs/?group_id=51).

## **Verfügbarkeit des Codes**

Der Code, der die Ergebnisse dieser Studie unterstützt, ist auf GitHub unter <https://github.com/xic199wzr/NP-factor> verfügbar.