



Veröffentlicht in der endgültigen Fassung als:

Biol Psychiatry. 2013 October 15; 74(8): 599–606. doi:10.1016/j.biopsych.2013.04.007.

Trajektorien der zerebralen kortikalen Entwicklung im Kindes- und Jugendalter und der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen

Philip Shaw, PhD, MD^{1,2}, Meaghan Malek, BS¹, Bethany Watson, BA¹, Deanna Greenstein, PhD¹, Pietro de Rossi, MD^{1,3}, und Wendy Sharp, MSW²

¹Section on Neurobehavioral Clinical Research, Social and Behavioral Research Branch, National Human Genome Research Institute, Building 31, B1 B37, Bethesda, 20892, Maryland, USA

²Intramuralprogramm des Nationalen Instituts für psychische Gesundheit. Gebäude 10, Bethesda, 20892, Maryland, USA

³Abteilung NESMOS (Neurowissenschaften, psychische Gesundheit und sensorische Funktionen), Fakultät für Medizin und Psychologie, Universität Sapienza, Krankenhaus Sant'Andrea, Via di Grottarossa 1035-1039, 00189 Rom, Italien

Abstrakt

Hintergrund - Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bleibt bei etwa der Hälfte der Betroffenen bis ins Erwachsenenalter bestehen (1) und stellt eine große Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar (1). Es sind keine demografischen, klinischen oder neuropsychologischen Faktoren bekannt, die den klinischen Verlauf zuverlässig erklären, so dass wir uns auf das Gehirn konzentrieren müssen. In diesem Beitrag stellen wir einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Großhirnrinde im Kindes- und Jugendalter und dem Schweregrad von ADHS im Erwachsenenalter her.

Methode: Im Rahmen einer Längsschnittstudie wurden bei 92 Teilnehmern mit AHD klinische Untersuchungen im Kindesalter (Mittelwert 10,7 Jahre, SD 3,3) und im Erwachsenenalter (Mittelwert 23,8 Jahre, SD 4,3) mit wiederholter neuroanatomischer Kernspintomographie durchgeführt. Es wurde ein Vergleich mit 184 angepassten Probanden mit normaler Entwicklung durchgeführt.

Ergebnisse: Bei 34 (37 %) der Probanden bestand die **ADHS** fort, und der Schweregrad der Symptome im Erwachsenenalter war mit den kortikalen Trajektorien verbunden. Mit zunehmender Anzahl erwachsener Symptome, insbesondere unaufmerksamere Symptome, nahm die Rate der kortikalen Ausdünnung im medialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex zu. Für jede Zunahme eines Symptoms der ADHS bei Erwachsenen stieg die Rate der kortikalen Ausdünnung um 0,0018 mm (SE 0,0004, $t=4,2$, $p<0,0001$), was einer Veränderung von 5,6 % gegenüber der durchschnittlichen Ausdünnungsrate der gesamten Gruppe entspricht. Diese unterschiedlichen Verläufe führten zu einer Konvergenz zu typischen Dimensionen bei denjenigen, die remittierten, und zu einem festen, nicht-progressiven Defizit bei persistierendem ADHS. Bemerkenswert ist, dass eine kortikale Verdickung oder minimale Ausdünnung (mehr als -0,007 mm/Jahr) ausschließlich bei den Personen festgestellt wurde, die sich zurückbildeten.

Korrespondierender Autor: Philip Shaw, Telefon 301 451 4010, shawp@mail.nih.gov.

Finanzielle Offenlegung: Alle Autoren melden keine biomedizinischen finanziellen Interessen oder potenziellen Interessenkonflikte.

Haftungsausschluss des Verlags: Dies ist eine PDF-Datei eines unbearbeiteten Manuskripts, das zur Veröffentlichung angenommen wurde. Als Service für unsere Kunden stellen wir diese frühe Version des Manuskripts zur Verfügung. Das Manuskript wird vor der Veröffentlichung in seiner endgültigen, zitierfähigen Form einem Lektorat, einem Satz und einer Überprüfung der resultierenden Korrekturabzüge unterzogen. Bitte beachten Sie, dass während des Produktionsprozesses Fehler entdeckt werden können, die sich auf den Inhalt auswirken könnten, und dass alle für die Zeitschrift geltenden rechtlichen Ausschlussklauseln gelten.

Schlussfolgerung: Der ADHS-Status **im Erwachsenenalter** steht in Zusammenhang mit den Entwicklungsverläufen der kortikalen Komponenten von Netzwerken, die die Aufmerksamkeit, die kognitive Kontrolle und das Standardmodus-Netzwerk unterstützen. Dies trägt zu unserem Verständnis der Entwicklungspfade zu ADHS bei Erwachsenen bei.

Schlüsselwörter

Aufmerksamkeit; Großhirnrinde; Erholung; Neuroimaging; Entwicklung; Kognition

Einführung

Viele Kinder mit ADHS wachsen nicht einfach aus ihrer ADHS heraus; etwa die Hälfte der betroffenen Kinder erfüllt auch als Erwachsene noch alle Kriterien für ADHS (2). Aufmerksamkeitsdefizite sind hartnäckiger als Hyperaktivität und Impulsivität (3, 4) und stehen in engem Zusammenhang mit schlechteren schulischen Leistungen, Unterbeschäftigung und Problemen in zwischenmenschlichen Beziehungen (5, 6). Die Auswirkungen von ADHS auf die öffentliche Gesundheit, die bis ins Erwachsenenalter andauern, sind erheblich, wenn man bedenkt, dass ~2,5 % der Erwachsenen an dieser Störung leiden (7, 8). Die Kosten, die sich aus der direkten Gesundheitsversorgung und dem Produktivitätsverlust ergeben, belaufen sich auf 3.000 bis 11.000 US-Dollar pro Jahr für jede betroffene Person, eine Schätzung, die weniger quantifizierbare Faktoren wie die negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität, das Selbstwertgefühl und die Auswirkungen auf Familienmitglieder nicht berücksichtigt (9, 10).

Das Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen, die den unterschiedlichen klinischen Ergebnissen von ADHS und anderen neuropsychiatrischen Störungen zugrunde liegen, ist daher eine Priorität für die öffentliche Gesundheit. Es ist auch ein Vorläufer für die Entwicklung von Instrumenten zur frühzeitigen Identifizierung derjenigen, bei denen eine Persistenz der ADHS-Symptome im Gegensatz zu einer Remission wahrscheinlich ist. Epidemiologische, klinische und neuropsychologische Studien haben im Allgemeinen keine Ergebnisse erbracht, die das klinische Ergebnis zuverlässig erklären: Dazu gehören Variablen wie Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, sozioökonomische Schicht und Schweregrad der Symptome in der Kindheit (11-15). Tatsächlich erweist sich nur das Vorhandensein anderer komorbider Diagnosen in der Kindheit als ein konsistenter Prädiktor für das Fortbestehen von ADHS im Erwachsenenalter, und dieser Zusammenhang ist nicht sehr stark (16, 17). Dies veranlasst dazu, nach Veränderungen in der Gehirnstruktur zu suchen, die das klinische Ergebnis direkter beeinflussen könnten.

Wir konzentrieren uns auf die zerebrale Kortikalstruktur, insbesondere auf ihre Dicke, da Studien ergeben haben, dass der kortikale Mantel bei Erwachsenen mit ADHS in Regionen dünner ist, die für die kognitive Kontrolle und Aufmerksamkeit wichtig sind - vor allem der cinguläre Kortex und der dorsolaterale präfrontale Kortex (18-21). Ein dünnerer Kortex wurde auch in den eher posterioren kortikalen Regionen festgestellt, insbesondere in Regionen der Mittellinie wie dem Precuneus und Cuneus (Proal et al. 2011). Bisherige bildgebende Studien sind zwar sehr aufschlussreich, aber ausschließlich im Querschnitt durchgeführt worden, was die Beschreibung der neurologischen Entwicklungsverläufe, die ADHS charakterisieren könnten, einschränkt, insbesondere die variablen klinischen Ergebnisse.

Wir untersuchten daher den Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Großhirnrinde im Kindes- und Jugendalter und den ADHS-Symptomen im Erwachsenenalter. Auf der Grundlage unserer früheren Vorarbeiten gingen wir davon aus, dass eine klinische Verbesserung mit einer Konvergenz in Richtung typischer kortikaler Dimensionen und eine Persistenz mit einer Divergenz weg von typischen Dimensionen verbunden sein würde (22, 23). Um diese Frage zu untersuchen, verwenden wir einen einzigartigen Datensatz, der wiederholte klinische Beurteilungen von der Kindheit bis ins

Erwachsenenalter mit neuroanatomischen Daten kombiniert.

Magnetresonanztomographie, um die Entwicklung der Großhirnrinde mit den ADHS-Symptomen im Erwachsenenalter in Verbindung zu bringen.

Methoden

Alle Teilnehmer sind Teil einer Längsschnittstudie zur Neurobiologie von ADHS im Rahmen des intramuralen Programms der NIH. Das wichtigste Einschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie war ADHS im Kindesalter, diagnostiziert nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) (DSM-IV) und bestimmt durch das Parent Diagnostic Interview for Children and Adolescents (24). Alle Teilnehmer wiesen zusätzlich eine Conners'-Lehrer-Hyperaktivitätsbewertung auf, die mehr als 2SD über dem alters- und geschlechtsspezifischen Mittelwert lag. Ausschlusskriterien waren ein Gesamt-IQ von weniger als 80, Hinweise auf medizinische oder neurologische Störungen oder eine andere psychiatrische Störung der Achse I, die bei Studienbeginn eine medikamentöse Behandlung erforderte. Alle Teilnehmer verfügten über mindestens eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns, die vor dem Alter von 17 Jahren aufgenommen wurde. Der sozioökonomische Status wurde anhand der Hollingshead-Skalen (25) definiert, und der Intelligenzquotient wurde anhand einer altersgerechten Version der Wechsler-Intelligenzskala geschätzt.

Die Aufnahme in diese Folgestudie erfolgte aufgrund des Alters: Die in Frage kommenden Personen waren zum Zeitpunkt der Studie 17 Jahre oder älter. Die Bewertung von ADHS bei Erwachsenen (im Alter von 17 Jahren oder älter) erfolgte durch klinische Interviews (entweder PS oder WS) unter Verwendung des von einem Kliniker verwalteten ADHS-RS-IV, das Beispiele und Aufforderungen enthält, die für die Gruppe der späten Jugendlichen und jungen Erwachsenen geeignet sind (26). Dieser Interviewer bewertet jedes der 9 möglichen DSM-IV-R-Symptome für Unaufmerksamkeit und 9 Symptome für Hyperaktivität/Impulsivität auf einer 4-Punkte-Likert-Skala: 0=keines, 1=leicht; 2=mäßig=3=schwierig. In der Primäranalyse wurde eine Bewertung von 'schwer' als Grenzwert für das Vorhandensein von Symptomen verwendet. Wir wiederholten die Analysen auch unter Verwendung des Cut-off-Werts für "mäßige" Symptome (und erhielten sehr ähnliche Ergebnisse). ADHS, kombinierter Typ, wird diagnostiziert, wenn eine Person sowohl sechs oder mehr Symptome der Unaufmerksamkeit als auch sechs oder mehr Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität aufweist. Der unaufmerksame oder hyperaktive/impulsive Subtyp wird diagnostiziert, wenn sich die Symptome auf diese Bereiche beschränken. Die Inter-Rater-Zuverlässigkeit war hoch ($Kappa > 0,92$). Das Vorliegen anderer psychiatrischer Diagnosen der Achse 1 wurde mit Hilfe des strukturierten klinischen Interviews für DSM-Störungen festgestellt. Außerdem wurde die Conners Adult ADHD Rating Scale long version (CAARS) erhoben, die eine Selbsteinschätzung des Schweregrads der ADHS-Symptome ermöglicht und eine gut etablierte Faktorenstruktur, Zuverlässigkeit und Gültigkeit aufweist (27). Der Anteil der Zeit, in der die Probanden während der Studie mit Psychostimulanzien behandelt wurden, wurde anhand der Patientenakten ermittelt.

Der Vergleich wurde mit normal entwickelten Kontrollpersonen durchgeführt, die aus einer Studie über die typische Gehirnentwicklung stammten. Für jede ADHS-Person wurden zwei Vergleichspersonen ausgewählt. Alle Vergleichspersonen blieben während der gesamten Studiendauer frei von allen psychischen Störungen der Achse 1 des DSM-IV. Die ADHS-Gruppe und die Kontrollgruppe mit typischer Entwicklung waren hinsichtlich Geschlecht, Alter der Beurteilung, sozioökonomischem Status und Intelligenz identisch.

Zweihundertdrei Personen aus der ursprünglichen Kohorte von Kindern mit ADHS waren zum Zeitpunkt der Folgestudie (2006-2011) 17 Jahre oder älter und somit für eine Nachuntersuchung geeignet. Bei Studienbeginn hatten 191 (94 %) dieser Personen ADHS vom kombinierten Typ; 8 (4 %) hatten

unaufmerksamen Subtyp und 3 (2 %) hatten einen überwiegend hyperaktiv-impulsiven Subtyp. Von diesen 203 Personen wurde bei 111 (55 %) eine Neubewertung im Erwachsenenalter durchgeführt. Die Gründe für den Verlust der Nachuntersuchung sind in Abbildung S1 im Anhang aufgeführt. Von diesen 111 Personen hatten 19 MRT-Daten, die Bewegungen oder andere Artefakte aufwiesen. Somit blieben 92 Personen übrig, bei denen sowohl klinische Beurteilungen als auch Neuroimaging-Daten in der Kindheit und im Erwachsenenalter erhoben wurden. Diese Gruppe von 92 Personen bildete die Grundlage für die primären Längsschnittanalysen. Bei Studienbeginn lag das Durchschnittsalter dieser Gruppe bei 10,7 Jahren (SD 3,3). Von diesen 92 Personen wiesen bei Studienbeginn 87 Personen eine kombinierte ADHS auf, 3 Personen hatten einen vorwiegend unaufmerksamen Subtyp und 2 Personen einen vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Subtyp. Diese Gruppe von 92 Personen wies einen höheren sozioökonomischen Status auf als die Personen, die zur Nachbeobachtung verloren wurden, und eine Tendenz zu einer höheren geschätzten Intelligenz, unterschied sich jedoch nicht signifikant in Bezug auf das Geschlecht, das Alter bei Studienbeginn oder den Schweregrad der klinischen Ausgangssymptome - siehe Tabelle S1 im Anhang. Das Durchschnittsalter dieser 92 Personen bei der abschließenden Beurteilung lag bei 23,8 Jahren (SD 4,3) und die durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtung bei 13,1 Jahren (SD 3,6 Jahre). **Die Scans in den verschiedenen Ergebnisgruppen waren hinsichtlich des Erfassungsdatums sehr ausgewogen.**

Der institutionelle Prüfungsausschuss der National Institutes of Health genehmigte das Forschungsprotokoll, und von den Eltern bzw. Kindern wurde die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eingeholt.

Neuroanatomische Methoden

T1-gewichtete Bilder mit zusammenhängenden axialen 1,5-mm-Schichten wurden mit einem dreidimensionalen spoiled gradient recalled echo im stationären Zustand auf einem 1,5-Tesla GE Signa-Scanner (General Electric Co., Milwaukee) aufgenommen. Die Bildgebungsparameter waren wie folgt: Echozeit=5 ms, Wiederholungszeit=24 ms, Flipwinkel=45, Erfassungsmatrix=256×192, Anzahl der Erregungen=1, Sichtfeld=24 cm. Während der gesamten Studie wurde derselbe Scanner verwendet. Native Magnetresonanztomographie-Scans (MRT) wurden mit dem Brain Extraction Tool (28) maskiert, mit einer linearen Neun-Parameter-Transformation (29) in den standardisierten stereotaktischen Raum registriert, für Ungleichförmigkeitsartefakte korrigiert (30) und segmentiert (31, 32). Mit dem Verfahren der eingeschränkten anatomischen Laplacian-Segmentierung unter Verwendung der Proximity-Oberflächenextraktion wurden Oberflächennetze erzeugt, die die Schnittstellen zwischen weißer und grauer Substanz darstellen (33). Die mittlere quadratische Dicke zwischen den entsprechenden Knoten auf den Oberflächennetzen wurde im nativen Raum berechnet. Ein 30-mm-Oberflächenverwischungsalgorithmus, der die topologischen Merkmale der Kortikalis bewahrt, wurde verwendet, um das Rauschen in den Dickenmessungen zu reduzieren (34). Die Dickenmessungen wurden mithilfe der Oberflächenregistrierung ausgerichtet, um die Übereinstimmung der Dickenwerte zwischen den Teilnehmern in Bezug auf die gyrale Strukturierung zu maximieren (35).

Auswertungen

In der primären Analyse wurde ermittelt, inwieweit der Verlauf der kortikalen Entwicklung von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter mit der Anzahl der ADHS-Symptome im Erwachsenenalter zusammenhing. In dieser Analyse haben wir die Symptomwerte als kontinuierliche Variable behandelt. Symptom-Scores bieten mehr Varianz als Kategorien und können daher die Erkennung von ergebnisbezogenen kortikalen Veränderungen verstärken. Darüber hinaus wird derzeit über die angemessene Anzahl von Symptomen diskutiert, die für eine Diagnose von ADHS bei Erwachsenen im Rahmen der bevorstehenden Überarbeitung des DSM erforderlich sind (36). Wir regressierten also die kortikale Dicke gegen

Symptomwert, Alter und die Interaktion zwischen Symptomwert und Alter unter Verwendung einer Regression mit gemischten Modellen. Dieser Ansatz wurde gewählt, da unsere Daten eine unterschiedliche Anzahl von Beobachtungen bei den Teilnehmern enthalten, die zu unterschiedlichen und unregelmäßigen Zeiträumen gemessen wurden (37). Ein Zufallseffekt für jedes Individuum wurde einbezogen, um die Abhängigkeit innerhalb einer Person zu berücksichtigen. So wurde für kortikale Punkte die j -te kortikale Dicke der i -ten Person mit der folgenden Gleichung modelliert,

$$\text{Thickness}_{ij} = \text{Intercept} + \beta_1(\text{Alter}) + \beta_2(\text{Symptome}) + \beta_3(\text{Symptome} * \text{Alter}) + e_{ij}$$

wobei d_i ein zufälliger Effekt ist, der die Abhängigkeit innerhalb einer Person modelliert; der Achsenabschnitt und der β -Term sind feste Effekte, und e_{ij} stellt den Restfehler dar. Die Interaktion zwischen Alter und Symptomen ist durch den festen Effekt β_3 gegeben. Dieser Steigungsparameter gibt an, wie sich die kortikale Dicke mit dem Alter in Abhängigkeit vom endgültigen Symptomwert bei Erwachsenen verändert. T-Tests wurden verwendet, um die Signifikanz jedes Parameters in der Regression des gemischten Modells zu testen, und die Ergebnisse wurden auf eine Gehirnschablone projiziert. Außerdem wurde eine Falschentdeckungsrate verwendet, um die Mehrfachvergleiche auszugleichen. Es wurde ein lineares Altersmodell verwendet, da frühere Studien darauf hindeuten, dass der dominierende Effekt des Alters ein linearer Rückgang in diesem Altersbereich ist ((38-41). Mit Hilfe von Parameterschätzungen mit festen Effekten wurden Diagramme erstellt, die die Entwicklungsverläufe von Clustern veranschaulichen. Zur Kontrolle auf Mehrfachvergleiche wurde das Verfahren der Falschentdeckungsrate mit einem q -Wert von 0,05 angewendet (42). In einer ergänzenden, illustrativen Analyse wurde eine gewöhnliche Regression der kleinsten Quadrate verwendet, um die Steigungen (oder kortikalen Trajektorien) in Regionen zu berechnen, die in der primären gemischten Modellanalyse für jedes Individuum mit dem Ergebnis verbunden waren. Dies diente lediglich der Veranschaulichung, und diese Steigungen auf individueller Ebene wurden in keiner weiteren Analyse verwendet.

Es wurde ein Vergleich mit einer Gruppe von 184 sich normal entwickelnden Jugendlichen (eine Übereinstimmung von 2 zu 1) mit insgesamt 498 neuroanatomischen Scans durchgeführt - siehe Tabelle S1 im Anhang. In diesen Analysen wurden die ADHS-Patienten in Gruppen eingeteilt, die eine klinische Remission aufwiesen, und solche, die eine anhaltende ADHS hatten. Remission wurde in diesen Analysen definiert als weniger als 6 Symptome von Unaufmerksamkeit und weniger als 6 von Hyperaktivität/Impulsivität. In der Gruppe der "persistierenden" ADHS wurden die drei Formen von ADHS (unaufmerksam/ hyperaktiv-impulsiv und kombiniert) zusammengefasst, was eine robustere Schätzung des Gruppenverlaufs ermöglichte. Es ist zu beachten, dass die persistente Gruppe somit Personen enthält, die sich in dem Sinne verbessern, dass sie von einer kombinierten Form der ADHS in der Kindheit zu einem überwiegend unaufmerksamen oder überwiegend hyperaktiv-impulsiven Subtyp im Erwachsenenalter übergehen. Nichtsdestotrotz erfüllen alle Personen in der "persistenten" Gruppe die aktuellen DSM-IV-Kriterien für einen der Subtypen von ADHS.

Um festzustellen, ob irgendwelche kortikalen Regionen im Baseline-Scan in der Kindheit mit dem späteren Ergebnis im Erwachsenenalter verbunden waren, regressierten wir die Baseline-Werte der kortikalen Dicke mit der Anzahl der ADHS-Symptome im Erwachsenenalter.

Ergebnisse

Im Erwachsenenalter betrug die durchschnittliche Anzahl der Gesamtsymptome in der ADHS-Gruppe 6,4 (SD 4,3), und die Verteilung der Symptome ist in Abbildung 1 dargestellt. Unaufmerksame Symptome waren häufiger

persistente (Mittelwert 3,8, SD 2,6) als hyperaktive und impulsive Symptome (Mittelwert 2,6, SD 2,3). Dies spiegelte sich in den DSM-IV-Diagnosen bei Erwachsenen wider: Von den 92 Probanden mit longitudinalen Neuroimaging-Daten hatten 21 (23 %) den unaufmerksamen Subtyp, 9 (10 %) den kombinierten Typ und 4 (4 %) den hyperaktiv-impulsiven Subtyp von ADHS. Achtundfünfzig Personen (63 %) erfüllten im Erwachsenenalter nicht mehr die DSM-IV-Kriterien für ADHS.

Die Rate der anhaltenden ADHS war bei Frauen höher, aber die Ergebnisgruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der geschätzten Intelligenz, der klinischen Ausgangsmerkmale, des sozioökonomischen Status und der ethnischen Zugehörigkeit - Tabelle 1. Es zeigte sich ein Trend zu höheren Raten aktueller psychiatrischer Komorbiditäten bei denjenigen mit anhaltender ADHS. Wie zu erwarten, war die Einnahme von Psychostimulanzien zum Zeitpunkt der abschließenden Beurteilung bei Personen mit anhaltender Störung signifikant häufiger ($\chi^2=11$, $p<0,001$). Der Anteil der Zeit, in der Psychostimulanzien während der gesamten Studie eingenommen wurden, unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Ergebnisgruppen - siehe Tabelle 1b und Anhang 1.

In der primären Analyse wurde ermittelt, wo die Verläufe der kortikalen Entwicklung von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter signifikant mit ADHS-Symptomen im Erwachsenenalter verbunden waren. In der rechten Hemisphäre waren die kortikalen Steigungen in der medialen kortikalen Wand und im dorsolateralen präfrontalen Kortex mit der Gesamtzahl der Symptome im Erwachsenenalter assoziiert, nach Anpassung für multiple Vergleiche - Abbildung 2. Die medialen Regionen konzentrierten sich auf den Gyrus cingulare, in seinen hinteren Regionen mit Ausdehnung in die kaudalen Regionen und den Isthmus. Außerdem gab es eine Ausdehnung entlang des medialen präfrontalen Kortex und nach hinten in den Precuneus, den Cuneus und die fusiforme Gyri. In diesen Regionen stieg die Rate der kortikalen Ausdünnung um 0,0009 mm/Jahr (SE 0,00023 mm/Jahr) für jede Zunahme um ein Symptom. Einzelheiten zu den einzelnen Regionen sind in Tabelle 2 aufgeführt. In der linken Hemisphäre waren die ADHS-Symptome bei Erwachsenen mit den kortikalen Trajektorien in ähnlichen medialen Regionen verbunden, insbesondere im kaudalen anterioren Cingulum, im parazentralen Läppchen, im Precuneus und im postzentralen Gyrus. Das Ausmaß der Zunahme der kortikalen Ausdünnung, die mit zunehmender ADHS-Symptomatik bei Erwachsenen einhergeht, betrug -0,0010 mm/Jahr (SE 0,00024 mm/Jahr). Um diese Ergebnisse ins rechte Licht zu rücken, betrug die Rate der kortikalen Ausdünnung in den in Abbildung 2 dargestellten Regionen für die gesamte Gruppe mit ADHS -0,017 mm/Jahr (SE 0,0011 mm/Jahr). Die zunehmende Rate der Ausdünnung, die mit jeder Zunahme eines Symptoms einhergeht, entspricht einer Veränderung von 5,6 % gegenüber dieser Gruppenschätzung. Es bestand auch ein nominell signifikanter Zusammenhang zwischen den Trajektorien im rechten inferioren Parietallappen und dem ADHS-Status bei Erwachsenen, obwohl dies die Anpassung für Mehrfachvergleiche nicht überstand.

Der Zusammenhang zwischen den kortikalen Trajektorien und den ADHS-Ergebnissen wurde weitgehend durch unaufmerksame Symptome bestimmt. Das Ausmaß der Veränderung der kortikalen Ausdünnung, die mit zunehmender Anzahl an unaufmerksamen Symptomen einhergeht, ist in Tabelle 2b dargestellt. Nach Anpassung für Mehrfachvergleiche blieb keine Region signifikant mit hyperaktiv-impulsiven Symptomen bei Erwachsenen assoziiert.

Die Steigungen für jedes Individuum innerhalb der in Abbildung 2 dargestellten Regionen wurden berechnet und gegen die Anzahl der unaufmerksamen Symptome bei Erwachsenen aufgetragen. Dies zeigt, dass entweder eine Verdickung oder eine minimale Ausdünnung des Kortex mit einer Remission im Erwachsenenalter verbunden war - Abbildung 3. In der Rangfolge der Steigungsschätzungen für die rechtshemisphärische Region in Abbildung 2 wurden die höchsten 24 Werte, die entweder auf eine kortikale Zunahme oder eine minimale kortikale Ausdünnung von mehr als -0,007 mm/Jahr hinweisen, bei denjenigen gefunden, die im Erwachsenenalter weniger als sechs unaufmerksame Symptome aufwiesen.

Ähnlich verhält es sich mit den linkshemisphärischen Regionen, die mit dem Ergebnis verknüpft sind: Die 17 besten Werte (Raten von mehr als $-0,01$ mm/Jahr) wurden alle bei denjenigen gefunden, die remittierten.

Um die Auswirkungen dieser Dynamik der kortikalen Veränderungen näher zu beleuchten, haben wir die kortikalen Verläufe der Gruppen mit persistierendem und remittiertem ADHS mit denen einer Gruppe mit typischer Entwicklung verglichen (Abbildung 4). Für die Regionen, die mit dem Gesamtscore der ADHS-Symptome bei Erwachsenen verbunden sind (siehe Abbildung 3), zeigte die remittierte Gruppe eine weniger negative Steigung (d. h. eine langsamere Rate der kortikalen Ausdünnung) im medialen/cingulären Kortex (rechts $-0,013$ mm/Jahr, SE $0,001$; links $-0,018$ mm/Jahr, SE $0,0016$) als die Gruppe mit anhaltender ADHS (rechte Hemisphäre, $-0,021$ mm/Jahr, SE $0,002$, $t=3,28$, $p=0,001$; linke Hemisphäre, $-0,026$ mm/Jahr, SE $0,002$; $t=3,37$, $p=0,0008$). Dieses Ergebnis wäre zu erwarten gewesen, da es sich um eine kategoriale Neubeschreibung der früheren Ergebnisse des Symptomscores handelt. Die remittierte Gruppe zeigte auch eine langsamere geschätzte Rate der kortikalen Ausdünnung als die Gruppe mit typischer Entwicklung (rechts $-0,019$ mm/Jahr SE $0,0009$, $t=3,05$, $p=0,002$; links $-0,024$ mm/Jahr SE $0,001$, $t=3,32$, $p=0,0009$). Die Gruppe mit typischer Entwicklung und die Gruppe mit persistierendem ADHS unterschieden sich nicht signifikant in der kortikalen Trajektorie in dieser Region (alle $p>0,1$). Als Ergebnis dieser unterschiedlichen Steigungen konvergierte die Gruppe mit remittierter ADHS mit dem Alter zu typischen Dimensionen, während die Gruppe mit persistierender ADHS ein festes, nicht-progressives Defizit zeigte. Die Steilheitsschätzungen für jede Gruppe für die übrigen zerebralen kortikalen Regionen sind in Tabelle S2 im Anhang aufgeführt.

Schließlich untersuchten wir, ob irgendwelche kortikalen Regionen in den Baseline-Scans mit ADHS-Symptomen bei Erwachsenen in Verbindung standen. Es wurden keine Regionen gefunden.

Wir fanden keine Wechselwirkungen höherer Ordnung zwischen Geschlecht, Alter und Symptomen bei der Bestimmung der kortikalen Dicke - siehe Abbildung S2 im Anhang. Die Steigungen der kortikalen Trajektorien korrelierten auch nicht signifikant mit einem Maß für die Schwere der Ausgangssymptome (alle $p>0,1$). Die Ergebnisse blieben auch bestehen, wenn die Werte der kortikalen Dicke zum Zeitpunkt des letzten Scans als Kovariate eingegeben wurden. Das Ergebnismuster blieb erhalten, wenn die 21 Probanden mit komorbiden Erkrankungen ausgeschlossen wurden - siehe Abbildung S3A im Anhang.

Die Steigungsschätzungen in den kortikalen Regionen, die mit dem klinischen Ergebnis in Verbindung stehen, korrelierten auch nicht signifikant mit dem Anteil der Zeit, in der Psychostimulanzien während der Studie eingenommen wurden (für die Regionen, die mit der Gesamtzahl der Symptome in Verbindung stehen, $r= -0,17$, $p=0,11$; für die Regionen, die mit der Anzahl der unaufmerksamen Symptome in Verbindung stehen, $r=-.14$, $p=0,19$). Die Ergebnisse blieben weitgehend unverändert, wenn die 23 Probanden, die zum Zeitpunkt der abschließenden Bewertung Psychostimulanzien einnahmen, ausgeschlossen wurden (siehe Abbildung S3B im Anhang).

Diskussion

Die Entwicklung der Großhirnrinde von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter steht in Zusammenhang mit der Entwicklung von ADHS im Erwachsenenalter. In vorwiegend medialen Kortikalregionen wird eine stärkere Ausdünnung der Kortikalis mit einer stärkeren Ausprägung von ADHS-Symptomen im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht.

Die unterschiedlichen Trajektorien konzentrierten sich bilateral auf den Gyrus cingulare und den medialen präfrontalen Kortex und erstreckten sich bis zum Precuneus und dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex. Diese Regionen umfassen mehrere der Gehirnnetzwerke, die am engsten mit

ADHS verbunden sind. Erstens ist das Cingulum ein wichtiger Knotenpunkt des cingulo-operculum-Netzwerks, das die Aufgabenleistung aufrechterhält

und überwacht auf verhaltensrelevante Reize (43). Darüber hinaus verknüpfen wir das Ergebnis mit Komponenten des fronto-parietalen Kontrollnetzes, insbesondere mit dem anterioren cingulären Kortex, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem inferioren parietalen Lappen. Diese stark miteinander vernetzten Regionen steuern einen Großteil des zielgerichteten Verhaltens und kontrollieren kognitive Prozesse wie die Hemmung unangemessener Reaktionen und die Anpassung des Verhaltens als Reaktion auf Rückmeldungen (44, 45). Eine verminderte Aktivierung dieser kortikalen Regionen wurde bei ADHS während Aufgaben festgestellt, die eine kognitive Kontrolle und ein Arbeitsgedächtnis erfordern, und kann die Symptome der Störung untermauern (45, 46). Diese funktionellen Anomalien werden durch Berichte über eine beeinträchtigte strukturelle Integrität dieser Strukturen und der sie verbindenden Bahnen der weißen Substanz ergänzt (18-21, 47). Schließlich wurde das klinische Ergebnis auch mit dem Entwicklungsverlauf des posterioren Gyrus cingulatus in Verbindung gebracht. Dieser ist ein zentraler Knotenpunkt in einem Netzwerk von Hirnregionen, die bei kognitiven Aufgaben eine verringerte, in Ruhe jedoch eine erhöhte Aktivität aufweisen, dem so genannten "Default Mode Network" (48, 49). Eine abnorme Aktivität in diesem Standardmodus-Netzwerk wurde bei ADHS festgestellt und kann zu Störungen der aufgabenbezogenen Hirnaktivität führen, die sich in Form von Aufmerksamkeitsdefiziten äußern und ein wesentliches Merkmal von ADHS sind (50-52). Der klinische Verlauf von ADHS ist somit mit dem Entwicklungsverlauf wichtiger kortikaler Komponenten der Netzwerke für exekutive Kontrolle, Aufmerksamkeit und Standardmodus verknüpft. In diesem Zusammenhang ist es nicht überraschend, dass unsere Ergebnisse eher auf den Verlauf unaufmerksamere als hyperaktiv-impulsiver Symptome zurückzuführen sind.

Wir fanden heraus, dass eine Verdickung oder minimale Ausdünnung (größer als $-0,007$ mm/Jahr) dieser kortikalen Regionen ausschließlich bei denjenigen auftrat, deren Symptome, insbesondere die der Unaufmerksamkeit, bis zum Erwachsenenalter auf ein Niveau unterhalb des derzeitigen Schwellenwerts für die Diagnose zurückgingen.

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass eine klinische Verbesserung auch mit einer kortikalen Ausdünnung verbunden war. Diese Beobachtungsstudie war nicht darauf ausgelegt, prognostische Biomarker zu liefern. Die von uns gefundenen Assoziationen zwischen kortikalen Trajektorien und dem klinischen Endpunkt des ADHS-Status bei Erwachsenen legen jedoch nahe, dass kortikale Trajektorien ein vielversprechendes Instrument für künftige Studien sind.

Es wurde argumentiert, dass die strukturelle und funktionelle Normalisierung des Kortex der Mechanismus ist, der die symptomatische Remission bei ADHS unterstützt (22, 53). Idealerweise sollte diese Hypothese mit Hilfe von Neuroimaging im Rahmen einer klinischen Studie getestet werden, aber in Ermangelung dieser Daten unterstützen unsere Beobachtungen dieses Konzept. Wir stellen fest, dass die Gruppe mit remittierter ADHS dazu neigt, sich typischen Dimensionen anzunähern, während die Gruppe mit persistierender ADHS eher fixe, nicht-progressive Defizite aufweist. Die mit den Ergebnissen im Erwachsenenalter assoziierten Trajektorienunterschiede blieben nach Adjustierung für Mehrfachvergleiche nur in den in Abbildung 2 dargestellten medialen präfrontalen/zirkulären und dorsolateralen präfrontalen Kortikalregionen signifikant, waren aber in anderen lateralen Kortikalregionen auf einem nominalen Signifikanzniveau vorhanden. In einer früheren Studie zu den kortikalen Korrelaten der Ergebnisse bei Jugendlichen (Durchschnittsalter 15 Jahre) mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit von ~6 Jahren fanden wir ebenfalls Zusammenhänge zwischen rechtsparietalen kortikalen Bahnen und dem klinischen Verlauf (23). Diejenigen, die eine klinische Verbesserung aufwiesen, zeigten eine Konvergenz zu typischeren kortikalen Dimensionen, und dieser Zusammenhang bestand auch in der aktuellen Studie, wenn auch auf einem nominalen Signifikanzniveau. Die aktuelle Studie, die das Durchschnittsalter der Nachbeobachtung auf 23,5 Jahre anhebt, berichtet über umfassendere Zusammenhänge zwischen klinischem Ergebnis und Trajektorien, insbesondere in medialen präfrontalen kortikalen Regionen. **Eine Möglichkeit ist, dass**

ein Endpunkt im Jugendalter zu "früh" ist, um die kortikalen Korrelate einer Verbesserung der

one possibility is that an adolescent endpoint is too early do capture fully the cortical correlates of improving inattention. S. 8/9

Unaufmerksamkeit. In der aktuellen Studie wird außerdem eine Version der Neuroimaging-Software verwendet, die eine präzisere Definition der medialen kortikalen Wand ermöglicht, als sie zum Zeitpunkt der früheren Studie verfügbar war(35). Während wir stärkere Assoziationen zwischen kortikalen Trajektorien und unaufmerksamen Symptomen finden, könnte dies zum Teil den Mangel an Varianz bei hyperaktiv-impulsiven Symptomen am Endpunkt der Studie widerspiegeln. Eine größere Studie wäre erforderlich, um diese Möglichkeit zu testen, und würde es uns auch ermöglichen, die Verläufe der verschiedenen Subtypen von ADHS bei Erwachsenen - kombiniert, unaufmerksam und hyperaktiv-impulsiv - zu vergleichen. In dieser Studie haben wir die Symptomwerte als kontinuierliche und nicht als ordinale Variable behandelt, obwohl es nur wenige Belege für diese Annahme gibt.

Die Studie profitierte davon, dass während der gesamten Studie dieselben Neuroimaging-Sequenzen verwendet wurden, die mit demselben Magnetresonanztomographen aufgenommen wurden. Die Integration von Datensätzen, die mit unterschiedlichen Scannern und Sequenzen erfasst wurden, ist zwar möglich (54), birgt aber auch Herausforderungen. Die Einschlusskriterien für die Studie führten zu einem homogenen, stark beeinträchtigten Phänotyp bei Studienbeginn: Fast alle Probanden hatten ADHS vom kombinierten Typ und waren relativ frei von anderen wichtigen psychiatrischen Komorbiditäten, abgesehen von der oppositionellen Trotzstörung. Dies erhöht zwar die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf das "reine" Syndrom, schränkt aber die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf Kinder mit unaufmerksamer oder hyperaktiv-impulsiver ADHS ein. Unsere Probanden stammten außerdem aus einem sozioökonomisch relativ wohlhabenden Gebiet, und eine Priorität für künftige Arbeiten ist die Einbeziehung einer stärker diversifizierten Stichprobe. Dieser Faktor könnte auch zu dem hohen IQ unserer Teilnehmer beitragen, was eine wichtige Einschränkung darstellt, da die Intelligenz für den Phänotyp des Gehirns bei ADHS relevant sein könnte und eine geringere Intelligenz und ADHS möglicherweise gemeinsame genetische Faktoren aufweisen (55, 56)(57, 58).

Erwartungsgemäß waren die Raten der Einnahme von Psychostimulanzien zum Zeitpunkt der abschließenden Beurteilung bei denjenigen mit anhaltender ADHS höher, was die Möglichkeit aufwirft, dass die Medikation zu den Ergebnissen beitragen könnte. Die Ergebnisse blieben jedoch bestehen, wenn die Analysen auf diejenigen beschränkt wurden, die zum Zeitpunkt der abschließenden Beurteilung keine Medikamente einnahmen. Darüber hinaus fanden wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnisgruppen in Bezug auf den Anteil der Zeit, in der Psychostimulanzien während der Studie eingenommen wurden, obwohl diese Messung keine Schätzungen der gesamten Lebenszeit-Medikamentendosis beinhaltet und auf den Berichten der Teilnehmer beruht. Wir verfügen auch nicht über systematische Daten zu nicht-pharmakologischen Interventionen, die von den Teilnehmern in Anspruch genommen wurden. Die Abbruchrate lag bei etwa 45 %, und obwohl sich die Teilnehmer, die aus der Studie ausschieden, in den meisten gemessenen Ausgangsvariablen nicht systematisch unterschieden, hatten sie einen niedrigeren sozioökonomischen Status als die Teilnehmer der Folgestudie. Wir weisen jedoch darauf hin, dass unsere Feststellung, dass 37 % der Personen auch im Erwachsenenalter noch die diagnostischen Kriterien für ADHS erfüllen, mit früheren Schätzungen der Persistenzraten übereinstimmt und außerdem unterstreicht, dass ADHS nicht länger als eine auf die Kindheit beschränkte Störung angesehen werden kann (3, 17).

Anhand von Längsschnittdaten beschreiben wir individuelle Unterschiede in der kortikalen Entwicklung, die mit ADHS im Erwachsenenalter einhergehen. Wir stellen fest, dass diese Unterschiede in den neuronalen Systemen lokalisiert sind, die am stärksten mit der Störung in Verbindung gebracht werden, und werfen ein Licht auf die Entwicklungspfade, die zu ADHS im Erwachsenenalter führen.

Ergänzendes Material

Ergänzendes Material finden Sie in der Webversion auf PubMed Central.

Danksagungen

Diese Studie wurde von den Intramural-Programmen des National Human Genome Research Institute und des National Institute of Mental Health finanziert.

Referenzen

1. Halperin J, W T, J C, DJ M, J N. Neuropsychologische Ergebnisse bei Jugendlichen/jungen Erwachsenen mit ADHS in der Kindheit: Profile von Persistenz, Remission und Kontrollen. *Zeitschrift für Kinderpsychologie und -psychiatrie*. 2008; 49:958-966. [PubMed: 18573145]
2. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Ergebnisse der World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry*. 2009; 65:46-54. [PubMed: 19006789]
3. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006; 36:159-165. [PubMed: 16420712]
4. Martel MM, von Eye A, Nigg J. Entwicklungsbedingte Unterschiede in der Struktur der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zwischen Kindheit und Erwachsenenalter. *International Journal of Behavioral Development*. 2012; 36:279-292. [PubMed: 25635150]
5. Polderman TJC, Boomsma DI, Bartels M, Verhulst FC, Huizink AC. Eine systematische Übersicht über prospektive Studien zu Aufmerksamkeitsproblemen und schulischen Leistungen. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010; 122:271-284. [PubMed: 20491715]
6. Pingault JB. Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität in der Kindheit und Vorhersage des Bildungsniveaus im frühen Erwachsenenalter: eine bevölkerungsbasierte Längsschnittstudie über 16 Jahre. *The American Journal of Psychiatry*. 2011; 168:1164. [PubMed: 21799065]
7. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention- deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2009; 194:204-211. [PubMed: 19252145]
8. Vetter VL, Elia J, Erickson C, Berger S, Blum N, Uzark K, et al. Cardiovascular Monitoring of Children and Adolescents With Heart Disease Receiving Medications for Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Circulation*. 2008; 117:2407-2423. [PubMed: 18427125]
9. Bernfort L, Nordfeldt S, Persson J. ADHS aus einer sozioökonomischen Perspektive. *Acta Pædiatrica*. 2008; 97:239-245.
10. Birmbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, et al. Costs of attention deficit, Äi hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21:195-205. [PubMed: 15801990]
11. Bussing R, Mason DM, Bell L, Porter P, Garvan C. Adolescent Outcomes of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Diverse Community Sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010; 49:595-605. [PubMed: 20494269]
12. Bauermeister JJ, Bird HR, Shrout PE, Chavez L, Ramirez R, Canino G. Short-Term Persistence of DSM-IV ADHD Diagnoses: Einfluss des Kontexts, des Alters und des Geschlechts. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011; 50:554-562. [PubMed: 21621139]
13. Biederman J, FS MS, et al. Eine prospektive 4-Jahres-Follow-up-Studie über Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität und verwandte Störungen. *Archives of General Psychiatry*. 1996; 53(437):446.
14. Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Kipp H, Ehrhardt A, Lee SS, et al. Three-Year Predictive Validity of DSM-IV Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Diagnosed at 4, Äi 6 Years of Age. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:2014-2020. [PubMed: 15514401]

15. Monuteaux MC, Mick E, Faraone SV, Biederman J. The influence of sex on the course and psychiatric correlates of ADHD from childhood to adolescence: Eine Längsschnittstudie. *Zeitschrift für Kinderpsychologie und -psychiatrie*. 2010; 51:233-241. [PubMed: 19769586]
16. Biederman J, Petty CR, Dolan C, Hughes S, Mick E, Monuteaux MC, et al. The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. *Psychol Med*. 2008; 38:1027- 1036. [PubMed: 18205967]
17. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Ergebnisse der World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry*. 2009; 65:46-54. [PubMed: 19006789]
18. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*. 2007; 17:1364-1375. [PubMed: 16920883]
19. Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, et al. Brain Gray Matter Deficits at 33-Year Follow-up in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Established in Childhood. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68:1122-1134. [PubMed: 22065528]
20. Amico F, Stauber J, Koutsouleris N, Frodl T. Anterior cingulate cortex abnormalities in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Eine voxelbasierte Morphometriestudie. *Psychiatrie Forschung: Neuroimaging*. 2011; 191:31-35.
21. Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriel DL, Kelkar K, et al. Dorsolaterale präfrontale und anteriore cinguläre Cortex-Volumenanomalien bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, identifiziert durch Magnetresonanztomographie. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:1071- 1080. [PubMed: 16876137]
22. Shaw P, Gogtay N, Rapoport J. Childhood Psychiatric Disorders as Anomalies in Neurodevelopmental Trajectories. *Hum Brain Mapp*. 2010; 31:917-925. [PubMed: 20496382]
23. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal Mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2006; 63:540-549. [PubMed: 16651511]
24. Reich W. Diagnostisches Interview für Kinder und Jugendliche (DICA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39:59-66. [PubMed: 10638068]
25. Hollingshead, A. Four Factor Index of Social Status. New Haven: Yale University Department of Sociology; 1975.
26. DuPaul, G.J., Power, J.D., Anastopoulos, AA., Reid, R. ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms and Clinical Interpretation. New York: The Guilford Press; 1998.
27. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, et al. MAOA, Misshandlung und Gen-Umwelt-Interaktion zur Vorhersage der psychischen Gesundheit von Kindern: neue Erkenntnisse und eine Meta-Analyse. *Mol Psychiatry*. 2006; 11:903-913. [PubMed: 16801953]
28. Smith SM. Schnelle, robuste, automatische Gehirnextraktion. *Hum Brain Mapp*. 2002; 17:143-155. [PubMed: 12391568]
29. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatische 3D-Intersubjektregistrierung volumetrischer MR-Daten im standardisierten Talairach-Raum. *Zeitschrift für computergestützte Tomographie*. 1994; 18:192-205. [PubMed: 8126267]
30. Schlitten JG, Zijdenbos AP, Evans AC. Ein nichtparametrisches Verfahren zur automatischen Korrektur von Intensitätsungleichmäßigkeiten in MRI-Daten. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1998; 17:87-97. [PubMed: 9617910]
31. Zijdenbos AP, Forghani R, Evans AC. Automatische "Pipeline"-Analyse von 3-D-MRT-Daten für klinische Studien: Anwendung auf Multiple Sklerose. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2002; 21:1280- 1291. [PubMed: 12585710]
32. Tohka J, Zijdenbos A, Evans A. Schnelle und robuste Parameterschätzung für statistische partielle Volumenmodelle in der Gehirn-MRT. *Neuroimage*. 2004; 23:84-93. [PubMed: 15325355]
33. Kim JS, Singh V, Lee JK, Lerch J, Ad-Dab'bagh Y, MacDonald D, et al. Automatisierte 3-D-Extraktion und Bewertung der inneren und äußeren kortikalen Oberflächen mit Hilfe einer Laplacian-Karte und partieller Volumeneffekt-Klassifizierung. *Neuroimage*. 2005; 27:210-221. [PubMed: 15896981]

34. Lerch JP, Evans AC. Analyse der kortikalen Dicke, untersucht durch Leistungsanalyse und eine Bevölkerungssimulation. *Neuroimage*. 2005; 24:163-173. [PubMed: 15588607]
35. Lyttelton O, Boucher M, Robbins S, Evans A. An unbiased iterative group registration template for cortical surface analysis. *Neuroimage*. 2007; 34:1535-1544. [PubMed: 17188895]
36. Verein AP. DSM-5 Entwicklung. ADHD; 2012.
37. Pinheiro, JC., Bates, DM. Modelle mit gemischten Effekten in S und S-PLUS. New York: Springer; 2000.
38. Tamnes CK, Ostby Y, Fjell AM, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Walhovd KB. Hirnreifung im Jugend- und jungen Erwachsenenalter: regionale altersbedingte Veränderungen der kortikalen Dicke, des Volumens und der Mikrostruktur der weißen Substanz. *Cereb Cortex*. 2010; 20:534-548. [PubMed: 19520764]
39. Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinale Kartierung der kortikalen Dicke und des Gehirnwachstums bei normalen Kindern. *Journal of Neuroscience*. 2004; 24:8223-8231. [PubMed: 15385605]
40. O'Donnell S, Noseworthy MD, Levine B, Dennis M. Kortikale Dicke des frontopolen Areal bei typisch entwickelten Kindern und Jugendlichen. *NeuroImage*. 2005; 24:948-954. [PubMed: 15670671]
41. Raznahan A, Lerch JP, Lee N, Greenstein D, Wallace GL, Stockman M, et al. Patterns of coordinated anatomical change in human cortical development: a longitudinal neuroimaging study of maturational coupling. *Neuron*. 2011; 72:873-884. [PubMed: 22153381]
42. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*. 2002; 15:870-878. [PubMed: 11906227]
43. Petersen SE, Posner MI. Das Aufmerksamkeitssystem des menschlichen Gehirns: 20 Jahre danach. *Annual Review of Neuroscience*. 2012; 35:73-89.
44. Posner, MI., DiGirolamo, GJ. Exekutive Aufmerksamkeit: Konflikt, Zielerfassung und kognitive Kontrolle. In: Parasuraman, R., Editor. *Das aufmerksame Gehirn*. Cambridge, MA: MIT press; 1998.
45. Busch G. Cinguläre, frontale und parietale kortikale Dysfunktion bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Biol Psychiatry*. 2011; 69:1160-1167. [PubMed: 21489409]
46. Rubia K. Cool Inferior Frontostriatal Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Versus Hot Ventromedial Orbitofrontal-Limbic Dysfunction in Conduct Disorder: A Review. *Biol Psychiatry*. 2011; 69:e69-e87. [PubMed: 21094938]
47. Makris N, Buka SL, Biederman J, Papadimitriou GM, Hodge SM, Valera EM, et al. Attention and executive systems abnormalities in adults with childhood ADHD: Eine DT-MRI-Studie der Verbindungen. *Cereb Cortex*. 2008; 18:1210-1220. [PubMed: 17906338]
48. Raichle ME, Snyder AZ. Ein Standardmodus der Gehirnfunktion: Eine kurze Geschichte einer sich entwickelnden Idee. *Neuroimage*. 2007; 37:1083-1090. [PubMed: 17719799]
49. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. Das Standardnetzwerk des Gehirns. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1124:1-38.
50. Tian L, Jiang T, Liang M, Zang Y, He Y, Sui M, et al. Enhanced resting-state brain activities in ADHD patients: Eine fMRI-Studie. *Gehirn und Entwicklung*. 2008; 30:342-348. [PubMed: 18060712]
51. Uddin LQ, Kelly AMC, Biswal BB, Margulies DS, Shehzad Z, Shaw D, et al. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J Neurosci Methods*. 2008; 169:249-254. [PubMed: 18190970]
52. Sonuga-Barke EJS, Castellanos FX. Spontane Aufmerksamkeitsfluktuationen in gestörten Zuständen und unter pathologischen Bedingungen: eine neurobiologische Hypothese. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007; 31:977-986. [PubMed: 17445893]
53. Halperin JM, Schulz KP. Die Rolle des präfrontalen Kortex in der Pathophysiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung neu beleuchtet. *Psychological Bulletin*. 2006; 132:560-581. [PubMed: 16822167]
54. Jovicich J, Czanner S, Han X, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, et al. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: Auswirkungen von Scan-Sitzungen, Erfassungssequenzen, Datenanalysen, Scanner-Upgrades, Scanner-Anbietern und Feldstärken auf die Zuverlässigkeit. *Neuroimage*. 2009; 46:177-192. [PubMed: 19233293]
55. Goodman R, Simonoff E, Stevenson J. Der Einfluss des IQ des Kindes, des IQ der Eltern und des IQ der Geschwister auf die Ergebnisse der Verhaltensabweichung des Kindes. *Zeitschrift für Kinderpsychologie und -psychiatrie*. 1995; 36:409-425. [PubMed: 7782405]

56. Mariani MA, Barkley RA. Neuropsychologische und akademische Funktionen bei Jungen im Vorschulalter mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. *Entwicklungsbezogene Neuropsychologie*. 1997; 13:111-129.
57. Kuntsi J, Eley TC, Taylor A, Hughes C, Asherson P, Caspi A, et al. Das gleichzeitige Auftreten von ADHS und niedrigem IQ hat genetische Ursachen. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004; 124:41-47.
58. de Zeeuw P, Schnack HG, van Belle J, Weusten J, van Dijk S, Langen M, et al. Differential Brain Development with Low and High IQ in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *PLoS ONE*. 2012; 7:e35770. [PubMed: 22536435]

Autor Manuskript

Autor Manuskript

Autor Manuskript

Autor Manuskript

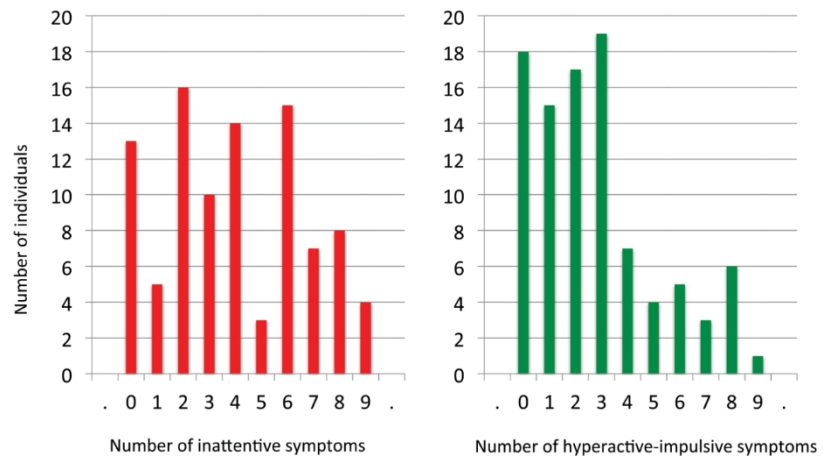


Abbildung 1.
Verteilungen der Anzahl unaufmerksamer und hyperaktiv-impulsiver Symptome im Erwachsenenalter.

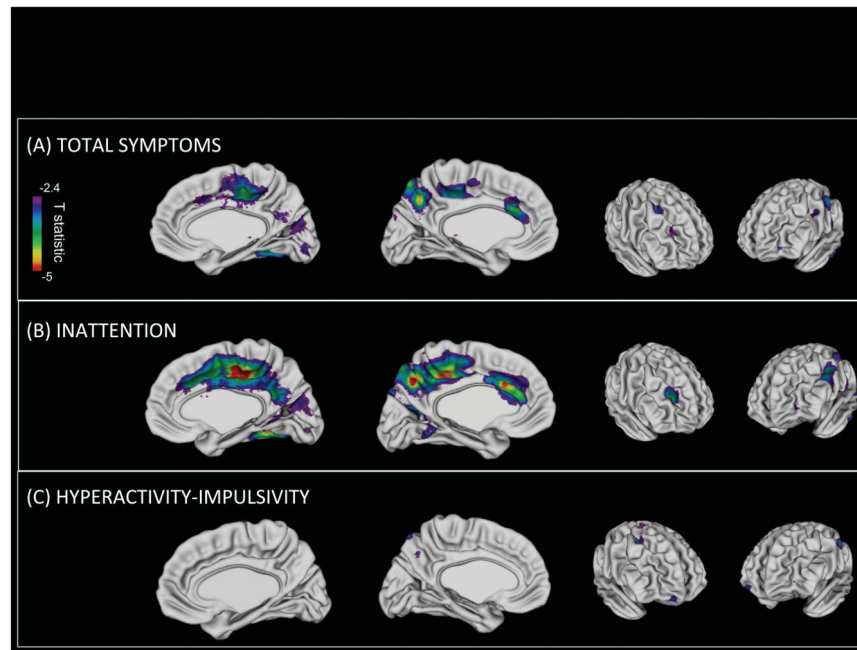


Abbildung 2.

Das obere Feld zeigt Regionen, in denen die Gesamtzahl der ADHS-Symptome im Erwachsenenalter signifikant ($p < 0,05$, bereinigt um Mehrfachvergleiche) mit den kortikalen Trajektorien von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter verbunden sind. Der Zusammenhang ist bei unaufmerksamen (B) stärker als bei hyperaktiv-impulsiven Symptomen (C).

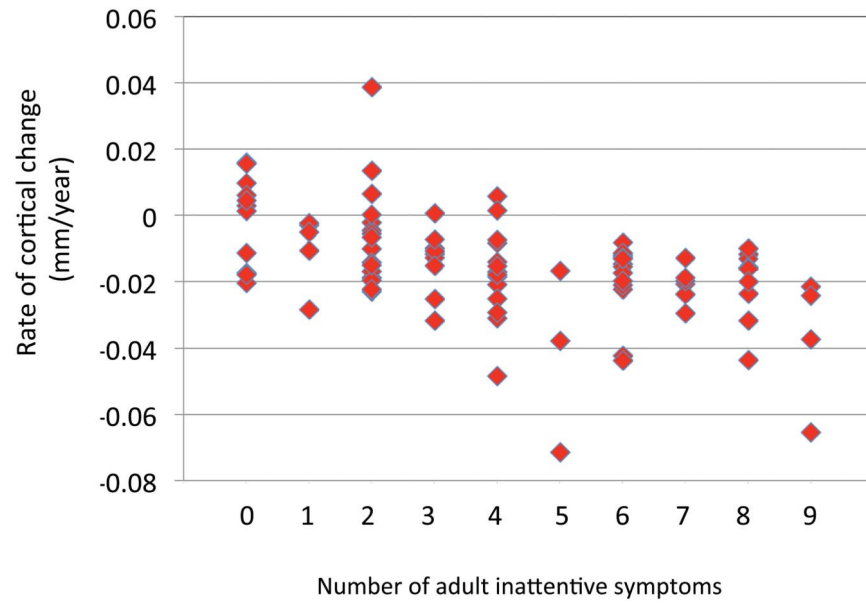


Abbildung 3. Streudiagramm der individuellen Steigungsschätzungen für die medialen präfrontalen/zirkulären Regionen, bei denen die Analyse des primären gemischten Modells zeigte, dass die Trajektorien mit dem Ergebnis im Erwachsenenalter assoziiert sind.

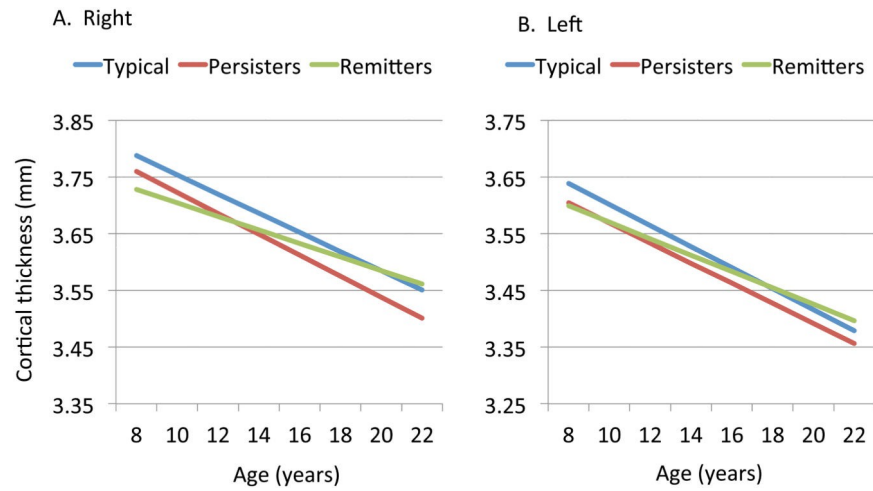


Abbildung 4.

Kortikale Dicke in Regionen, die mit dem ADHS-Status bei Erwachsenen verbunden sind, für die rechte (A) und linke (B) Hemisphäre. Die Trajektorien unterschieden sich signifikant zwischen den Kontrollgruppen mit typischer Entwicklung und der Gruppe mit remittierter ADHS (alle $p < 0,001$), aber nicht zwischen den Gruppen mit typischer Entwicklung und persistierender ADHS ($p > 0,1$). Die beiden ADHS-Gruppen hatten ebenfalls signifikant unterschiedliche Trajektorien ($p < 0,001$).

Tabelle 1

Demografische und klinische Merkmale der ADHS-Gruppe, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns und zum Zeitpunkt der abschließenden Bewertung eine Remission oder Persistenz aufwiesen.

STUDIEN EINTRITT			
	ADHS: remittiert	ADHS hartnäckig	
Alter (J.) Mittelwert (SD)	10.5 (3.3)	10.8 (3.4)	t(90)=0,45, p=0,65
Geschlecht t Männlich: Weiblich	37:18	16:21	$\chi(1)^2 = 5,2, p=0,03$
IQ Mittelwert (SD)	109 (13)	112 (17)	t(84)=0,73, p=0,46
Sozioökonomischer Status Mittelwert (SD)	45 (21)	42 (21)	t(88)=0,73, p=0,46
CBCL Aufmerksamkeitsprobleme Mittelwert (SD)	72 (10)	73(6)	t(88)=0,77, p=0,44
CBCL externalisierende Probleme	66 (11)	65 (11)	t(88)=0,97, p=0,33
ABSCHLIESSENDE BEWERTUNG			
	ADHS: remittiert	ADHS: hartnäckig	
Alter (J.) Mittelwert (SD)	24.2 (4.4)	23.1 (4.0)	t(90)=1,27, p=0,21
Symptome			
DSM IV-Symptome:			
Unaufmerksamkeit	2.2 (1.5)	6.7 (1.5)	t(90)=14,0, p<0,0001
Hyperaktivität-Impulsivität	1.8 (1.4)	4.4 (2.7)	t(90)=5,83, p<0,001
CAARS			
Unaufmerksamkeit	53 (12)	68(11)	t(81)=5,4, p<0,001
Hyperaktivität	52 (10)	61(11)	t(81)=3,3, p=0,001
Impulsivität	49 (10)	59 (12)	t(81)=3,7, p<0,001
Selbstverständnis	49 (11)	60 (12)	t(81)=1,9, p=0,06
DSM unaufmerksam	60 (14)	75 (11)	t(81)=4,7 p<0,001
DSM hyperaktiv	53(11)	63(13)	t(81)=3,7, p=0,001
DSM gesamt	59 (13)	73 (11)	t(81)=4,7, p<0,001
Kororbidität			
Jede Kororbidität Stimmungslage:	9 (16%)	12 (32%)	Jede Kororbidität im Vergleich zu keiner, genau p=0,08
Depression	3	6	
Dysthymie	1	3	
Angstzustände:			

	STUDY ENTRY		
	ADHS: remittiert	ADHS hartnäckig	
GAD	4	2	
Angstzustände NOS	0	3	
OCD	0	1	
PTSD	1	1	
Einnahme von Psychostimulanzien			
Anteil der medikamentösen Behandlung in der Studie	50% (33%)	59% (29%)	$t(88)=1,13, p=0,26$
Konsum von Psychostimulanzien bei der Nachuntersuchung			Medikation vs. keine Medikation $\chi^2=11, p<0,001$
Täglich	1 (2%)	9 (24%)	
Intermittierend (<1/Woche)	4 (7%)	5 (14%)	
Keine	50 (91%)	23 (62%)	

Tabelle 2

Der Steigungsparameter gibt die Veränderung der kortikalen Ausdünnung an, die mit jeder Zunahme eines ADHS-Symptoms einhergeht. Die negativen Werte zeigen an, dass eine zunehmende Anzahl von ADHS-Symptomen mit einer Zunahme der kortikalen Ausdünnung einhergeht. Der Standardfehler des Steigungsparameters und der zugehörige t-Wert sind zusammen mit der räumlichen Ausdehnung der in Abbildung 2 dargestellten Regionen angegeben.

	Neigungsparameter (mm/Jahr)	Standardfehler (mm/Jahr)	t	P	Ausdehnung des Clusters (Anzahl der Scheitelpunkte)
SYMPTOME INSGESAMT					
Rechte Hemisphäre					
Mediale Wand	-0.00090	0.0002	-3.4	0.0007	1373
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	-0.0010	0.0003	-2.9	0.004	365
Unterer parietaler Lobulus	-0.00084	0.0002	-2.3	0.02	81
Linke Hemisphäre					
Mediale Wand	-0.0010	0.0002	-4.1	0.0001	2249
Gyrus postcentralis	-0.0087	0.0002	-3.3	0.0009	359
UNAUFMERKSAME SYMPTOME					
Rechte Hemisphäre					
Mediale Wand	-0.0018	0.0004	-4.1	0.0001	3131
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	-0.0019	0.0006	-3.1	0.002	415
Unterer parietaler Lobulus	-0.0014	0.0005	-2.2	0.01	50
Linke Hemisphäre					
Mediale Wand	-0.0019	0.0004	-4.4	0.0001	4694
Postzentraler Gyrus	-0.0017	0.0004	-4.1	0.0001	1353