



Veröffentlicht in der endgültigen Fassung als:

J Child Psychol Psychiatry. 2018 October ; 59(10): 1114–1123. doi:10.1111/jcpp.12920.

Eine kohortenübergreifende Längsschnittstudie zur Entwicklung des Kleinhirns bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung

Philip Shaw¹, Ayaka Ishii-Takahashi¹, Min Tae Park², Gabriel A. Devenyi², Chava Zibman³, Steven Kasperek¹, Gustavo Sudre¹, Aman Mangalmurti¹, Martine Hoogman⁴, Henning Tiemeier⁵, Goerg von Polier⁶, Devon Shook⁸, Ryan Muetzel⁹, M Mallar Chakravarty², Kerstin Konrad^{6,7}, Sarah Durston⁸, und Tonya White^{5,9}

¹Neurobehavioral Clinical Research Section, Social and Behavioral Research Branch, National Human Genome Research Institute, and National Institute of Mental Health, NIH, USA² Cerebral Imaging Centre, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Kanada; Abteilungen für Psychiatrie und biologische und biomedizinische Technik, McGill University, Montreal, QC, Kanada³ Abt Associates, Bethesda, MD, USA⁴ Abteilung für Humangenetik, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Niederlande⁵ Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande⁶ Abteilung für Kinderneuropsychologie, Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Deutschland⁷ Sektion Kognitive Neurowissenschaften, Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-3), Forschungszentrum Jülich, Deutschland⁸ NICHE Lab, Abteilung für Psychiatrie, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center Utrecht, Niederlande⁹ Abteilung für Radiologie, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande

Abstrakt

Hintergrund - Das Kleinhirn unterstützt viele kognitive Funktionen, die bei ADHS gestört sind. Frühere neuroanatomische Studien waren häufig durch kleine Stichprobengrößen, inkonsistente Ergebnisse und die Verwendung von Querschnittsdaten eingeschränkt, was Rückschlüsse auf die Entwicklung des Kleinhirns nicht zulässt. Hier führen wir eine kohortenübergreifende Studie mit Längsschnittdaten durch, um die Entwicklung des Kleinhirns zu charakterisieren.

Methoden - Wachstumsverläufe des Kleinhirns, der Hemisphären und der weißen Substanz wurden mit Hilfe stückweiser linearer Regression aus 1656 Jugendlichen geschätzt, von denen 63 % Längsschnittdaten mit insgesamt 2914 Scans hatten. Es nahmen vier Kohorten teil, die alle Daten aus der Kindheit (Alter 4 bis 12 Jahre) enthielten; zwei hatten Daten aus der Jugend (12 bis 25 Jahre). Die Wachstumsparameter wurden mit Hilfe einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten kombiniert.

Ergebnisse - Die diagnostischen Wachstumsunterschiede beschränkten sich auf das Corpus medullare (weiße Substanz des Kleinhirns). Hier zeigte die ADHS-Gruppe in der frühen Kindheit ein langsames Wachstum als die Gruppe mit typischer Entwicklung (linkes Corpus medullare $z=2,49$, $p=0,01$; rechts $z=2,03$, $p=0,04$). Dies kehrte sich in der späten Kindheit um, mit einem schnelleren Wachstum bei ADHS im linken Corpus medullare ($z=2,06$, $p=0,04$). Die Ergebnisse blieben bestehen, wenn Geschlecht, Intelligenz, Komorbidität und Psychostimulanzien-Medikation berücksichtigt wurden.

Korrespondenz: Philip Shaw, Bldg 31, B1B37, Bethesda, MD 20892. shawp@mail.nih.gov. Erklärung zu Interessenkonflikten: Keine erklärten Konflikte.

Diskussion - In vier unabhängigen Kohorten, die überwiegend Längsschnittdaten enthalten, fanden wir diagnostische Unterschiede im Wachstum der weißen Substanz des Kleinhirns. Bei ADHS folgte auf ein langsames Wachstum der weißen Substanz in der frühen Kindheit ein schnelleres Wachstum in der späten Kindheit. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit dem Konzept von ADHS als einer Störung der strukturellen Verbindungen des Gehirns, die zum Teil durch die sich entwickelnden Bahnen der weißen Substanz zwischen Kortikalis und Kleinhirn gebildet werden.

Schlüsselwörter

Kleinhirn; Meta-Analyse; Neuroanatomie; Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; Wachstum; weiße Substanz

Einführung

Das Kleinhirn ist eng mit der Großhirnrinde verbunden und bildet eine Reihe von Regelkreisen, die nicht nur motorische Fähigkeiten, sondern auch affektive und kognitive Prozesse unterstützen (Schmahmann, 2004). Mehrere Forschungsstränge deuten darauf hin, dass diese Struktur bei der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eine zentrale Rolle spielt. Erstens ist das Kleinhirn eine Kernkomponente der neuronalen Schaltkreise, die vielen für ADHS relevanten kognitiven Funktionen zugrunde liegen, darunter Arbeitsgedächtnis, Reaktionshemmung, Aufmerksamkeitsverlagerung und die Verarbeitung von Belohnungen und zeitlichen Informationen (Durston, van Belle, & de Zeeuw, 2011; Noreika, Falter, & Rubia, 2013; Strick, Dum, & Fiez, 2009; Toplak, Dockstader, & Tannock, 2006). Zweitens liefern Studien zur funktionellen Bildgebung direkte Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Kleinhirns bei ADHS. Eine Meta-Analyse von Studien zur funktionellen Bildgebung zeigt, dass ADHS mit einer Hypoaktivierung des linken mittleren Kleinhirns bei Aufgaben verbunden ist, die die Vorhersage von zeitlichen Ereignissen beinhalten, zusammen mit den miteinander verbundenen inferioren parietalen Läppchen (relevant für die Aufmerksamkeit auf zeitliche Informationen) und den lateralen inferioren präfrontalen Kortexregionen (zeitliche Voraussicht und Planung) (Hart, Radua, Mataix-Cols, & Rubia, 2012). Andere heben eine mangelhafte Reaktionshemmung und ein beeinträchtigtes Arbeitsgedächtnis als Kerndefizite bei ADHS hervor, und beide wiederum wurden mit einer Hypoaktivierung des Kleinhirns in Verbindung gebracht (Rubia, Smith, Taylor, & Brammer, 2007; Szekeley, Sudre, Sharp, Leibenluft, & Shaw, 2017; Wolf, 2009).

Psychostimulierende Medikamente, die Hauptstütze der Behandlung von ADHS, wirken sich besonders stark auf die Aktivierung des Kleinhirns aus, was darauf hindeutet, dass diese Struktur bei der Vermittlung von Symptomen eine wichtige Rolle spielt (Czerniak et al., 2013). Es gibt auch Hinweise auf gestörte strukturelle und funktionelle Verbindungen zwischen dem Kleinhirn und dem Kortex. Mikrostrukturelle Anomalien in den Bahnen der weißen Substanz finden sich bei ADHS, wobei eine Metaanalyse auf eine Beeinträchtigung der weißen Substanz des linken Kleinhirns hinweist (van Ewijk, Heslenfeld, Zwiers, Buitelaar, & Oosterlaan, 2012). Studien zu den intrinsischen funktionellen Verbindungen des Gehirns (unter Verwendung von Daten aus der funktionellen Bildgebung im Ruhezustand) zeigen ebenfalls Anomalien in der Konnektivität zwischen dem Kleinhirn und mehreren kortikalen Regionen (Tomasi & Volkow, 2011). Derartige Anomalien der strukturellen und funktionellen Konnektivität bei dieser Störung haben zu der Annahme geführt, dass es sich um ein Beispiel für ein entwicklungsbedingtes Dyskonnektom handelt (Di Martino et al., 2014). Schließlich berichten neuroanatomische Bildgebungsstudien im Allgemeinen, dass das Kleinhirn bei Kindern mit ADHS kleiner ist als bei Kindern mit normaler Entwicklung, und dass das Ausmaß des Volumenverlusts mit dem Schweregrad der Symptome korreliert. Andere haben diese anatomischen Veränderungen auf den hinteren und oberen Wurmfortsatz begrenzt, wobei der Volumenverlust wiederum mit der Schwere der ADHS-Symptome korreliert (Bledsoe, Semrud-Clikeman, & Pliszka, 2009; Ivanov, Murrough, Bansal, Hao, & Peterson, 2014; Krain &

Castellanos, 2006; Mackie et al., 2007). Eine Meta-Analyse voxelbasierter morphometrischer Studien, die Volumenveränderungen auf Voxel-Ebene abbilden, ergab eine fokale Beeinträchtigung in Regionen der Kleinhirnhemisphären, die Teil der ventralen und dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerke sind (Stoodley, 2014). Während neuroanatomische Studien also das Kleinhirn als Schlüsselstruktur bei der Störung implizieren, gibt es einige wichtige Einschränkungen. Erstens sind die Ergebnisse widersprüchlich und es besteht kein Konsens darüber, welche Kleinhirnregionen bei der Störung am stärksten betroffen sind (Ivanov et al., 2014; Mackie et al., 2007; Stoodley, 2014; Valera, Faraone, Murray, & Seidman, 2007). Dies ist zum Teil auf kleine Stichprobengrößen und Unterschiede bei Faktoren wie der Häufigkeit komorbider Störungen, der Zusammensetzung der Geschlechter, dem Anteil der Kinder mit ADHS, die eine Behandlung mit Psychostimulanzien erhalten, und den unterschiedlichen Ansätzen zur Messung des Kleinhirns zurückzuführen. Außerdem haben frühere Studien mit wenigen Ausnahmen Querschnittsdaten verwendet, was die Rückschlüsse auf die Kleinhirnentwicklung bei ADHS einschränkt (Kraemer, Yesavage, Taylor, & Kupfer, 2000).

Um diese Einschränkungen zu überwinden, verwenden wir Längsschnittdaten, um festzustellen, ob es regionale Unterschiede im Kleinhirnwachstum gibt, die über vier unabhängige Kohorten hinweg konsistent nachgewiesen werden können. Der große Stichprobenumfang dieser Gemeinschaftsstudie ermöglichte es uns, die anatomischen Korrelate von Komorbidität, Medikation und Geschlecht zu untersuchen. Unseres Wissens ist dies die erste kohortenübergreifende Längsschnittstudie zur Entwicklung des Kleinhirns bei dieser Störung.

Methode

n

Vier unabhängige Kohorten nahmen teil. Zu den endgültigen Analysen trugen insgesamt 1656 Personen 2914 neuroanatomische Scans bei. Insgesamt hatten 1031 (63 %) Teilnehmer zwei oder mehr Scans und lieferten 2289 Längsschnittbeobachtungen (79 % aller Daten). Alle Kohorten verfügten über Neuroimaging-Daten aus der Kindheit (hier definiert als Alter von 4 bis 12 Jahren). Zwei der Kohorten verfügten auch über umfangreiche Daten, die das Jugendalter bis ins frühe Erwachsenenalter (12 bis 25 Jahre) abdeckten. Insgesamt hatten 494 (30 %) der Teilnehmer ADHS; 1026 (62 %) waren männlich. Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt, die Einschluss-/Ausschlusskriterien in Tabelle S1, der Behandlungsstatus mit Psychostimulanzien bei jeder Untersuchung in Tabelle S2, Ethnie und Intelligenz in den Tabellen S3 und S4 und Komorbiditäten in Tabelle S5. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Teilnehmer, die in die endgültigen Analysen aufgenommen wurden und die Qualitätskontrollschritte durchlaufen haben. Einzelheiten zu den Bildgebungsprotokollen finden sich in Tabelle S6. Der Datenaufbau erfolgte im Juli 2015 über das ENIGMA-ADHS-Netzwerk (Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta Analysis), und die Datenerfassung wurde im Oktober 2016 eingefroren.

LONG-Kohorte

Die LONG-Kohorte (Longitudinal Observations, NeuroImaging) war bei den NIH angesiedelt und umfasste 727 Teilnehmer (453 (62 %) Männer) aus 528 verschiedenen Familien. Die Teilnehmer lieferten 1339 Scans, die die Qualitätskontrolle bestanden, von denen 1062 (79 %) longitudinal waren (d. h. von einem Teilnehmer, der zwei oder mehr Scans hatte). Die obere Altersspanne wurde auf 25 Jahre festgelegt, da keine andere Kohorte über Daten jenseits dieses Alters verfügte, und das untere Alter betrug 3,8 Jahre (Mittelwert 12,0 [SD 4,32] Jahre). Es gab 233 (32 %) Teilnehmer mit ADHS. Bei allen Teilnehmern wurden T1-gewichtete Bilder mit zusammenhängenden 1,5-mm-Schichten in der axialen Ebene mit einem 3

dimensionales spoiled gradient-recalled Echo im stationären Zustand, das auf einem 1,5-T General Electric (Milwaukee, WI) Signa-Scanner aufgenommen wurde.

Generation R-Kohorte

Bei dieser Kohorte handelte es sich um eine Teilstichprobe einer bevölkerungsbasierten niederländischen Geburtskohorte mit 547 Teilnehmern (283 Männern), die an anderer Stelle ausführlich beschrieben wurde (White et al., 2013). Das Durchschnittsalter betrug 9,01 (SD 1,51) Jahre, mit einer Spanne von 6,11 bis 11,98 Jahren. Von den 985 Scans waren 876 (89 %) longitudinal. Neunundfünfzig Kinder (11 %) wurden als Kinder mit ADHS eingestuft (überwiegend auf der Grundlage des Diagnostic Interview Schedule for Children and Adolescents), was den gemeindebasierten Charakter der Studie widerspiegelt. Die meisten Kinder wurden zweimal gescannt: Die Basisdaten wurden mit einem 3-T GE Discovery MR-750 Scanner (Milwaukee, WI) und der zweite Scan mit einem 3-T GE Discovery MR-750w Scanner aufgenommen. Bei der Erstuntersuchung wurde eine hochauflösende sagittale₁-gewichtete Inversionssequenz mit schnellem Spoiled Gradient Recalled aufgenommen. Für den zweiten Scan wurden Bilder mit einer koronalen hochauflösenden T₁-gewichteten inversion recovery fast spoiled gradient recalled BRAVO-Sequenz aufgenommen.

Neuroimaging in der Kindheit (NICHE-Kohorte)

Diese niederländische Kohorte des University Medical Centre, Utrecht, umfasste 178 Probanden, davon 152 (85 %) Männer; 91 hatten ADHS (51 %) (Einzelheiten an anderer Stelle (van Hulst, de Zeeuw, & Durston, 2015)). Von den insgesamt 282 Scans waren 175 (62 %) Längsschnittuntersuchungen, die zwischen 6,3 bis 24,8 Jahre alt, mit einem Gesamtmittelwert von 12,8 (SD 3,89) Jahren. Bei allen Teilnehmern wurde ein T₁-gewichteter dreidimensionaler Fast-Field-Echo-Scan mit einem 1,5-T-MRT-Scanner (Philips, Best, Niederlande) durchgeführt.

Die Kohorte der klinischen Neuroverhaltensforschung (NCR)

Diese Kohorte wurde wie die LONG-Kohorte an den NIH angesiedelt, war aber unabhängig von der LONG-Kohorte, ohne dass es zu Überschneidungen kam (Shaw et al., 2016). Sie umfasste 204 Personen (138 [67 %] Männer) aus 176 verschiedenen Familien; 111 [55 %] Teilnehmer hatten ADHS. Die obere Altersgrenze wurde auf 12 Jahre festgelegt, da Daten über dieses Alter hinaus nur spärlich vorhanden waren. Die untere Altersgrenze lag bei 4 Jahren, mit einem Mittelwert von 8,36 (SD 1,75) Jahren. Von den 308 Scans waren 176 [57 %] Längsschnittaufnahmen. Ein hochauflösendes T₁-gewichtetes volumetrisches Strukturbild wurde mit einer magnetisierungsvorbereiteten schnellen Gradientenechosequenz mit ASSET-Vorbereitung auf einem 3-T-Scanner von General Electric Signa (USA) gewonnen.

Der institutionelle Prüfungsausschuss jedes Instituts genehmigte die Studienprotokolle (IRBs der National Institutes of Health für die LONG- und NCR-Kohorten und der medizinische Ethikausschuss des Erasmus Medical Center für die Generation R-Studie und das University Medical Center Utrecht). Die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde von den Eltern und die Zustimmung der Kinder eingeholt.

Messung im Kleinhirn

Kleinhirnvolumina wurden mit dem öffentlich verfügbaren Multiple Automatically Generated Templates Brain Segmentation Algorithm (MAGeT) (Park et al., 2014) (<http://cobralab.ca/software/>; <http://cobralab.ca/atlasses/>) und der MINC Processing Suite (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/MINC>) geschätzt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Atlas für die

Kleinhirn wurde durch manuelle Beschriftung von fünf Cerebellen durch Experten definiert. Dieser Atlas wurde dann mit Hilfe von nicht linearen Transformationen (M. M. Chakravarty, Sadikot, Germann, Bertrand, & Collins, 2008; M. Mallar Chakravarty et al., 2013) unter Verwendung von Advanced Open-Source Tools for Normalization and Neuroanatomy an 21 zufällig ausgewählte Scans von guter Qualität innerhalb jeder Kohorte angepasst. Diese Gruppe von Probanden diente als Vorlage und alle anderen Probanden wurden an diese Vorlage angepasst. Auf diese Weise wurden 21 Segmentierungskandidaten für das Kleinhirn jedes Probanden ermittelt. Die endgültige Segmentierung wurde durch eine voxelweise Mehrheitsabstimmung festgelegt (Collins & Pruessner, 2010). Cerebellar MAGEt schneidet im Vergleich zum Goldstandard der manuellen Beschriftung gut ab, mit akzeptablen Kappa-Werten ($>0,7$), die sich gut mit anderen regionalen Segmentierungswerkzeugen vergleichen lassen (z. B. Spatially Unbiased Infratentorial Template (M. Mallar Chakravarty et al., 2013; Diedrichsen, Balsters, Flavell, Cussans, & Ramnani, 2009; Park et al., 2014). Die Qualitätskontrolle der Kleinhirnsegmentierungen erfolgte durch visuelle Inspektion der sagittalen Serienbilder durch zwei geschulte Beurteiler. Die Segmentierungen wurden mit "1" bewertet, wenn keine Fehler festgestellt wurden; "2", wenn geringfügige Fehler festgestellt wurden (z. B. schlechte Segmentierung der unteren Regionen in einer oder zwei der seriellen Schichten); "3", wenn mäßige Fehler festgestellt wurden (z. B. Segmentierungsfehler in drei oder mehr aufeinanderfolgenden Schichten); 4, wenn es grobe Fehler gab. Wenn die Bewertungen um mehr als einen Punkt voneinander abwichen, wurden die Segmentierungen erneut geprüft und eine einheitliche Bewertung vorgenommen.

Mit 1 oder 2 bewertete Segmentierungen wurden beibehalten. Infolge dieser Maßnahmen wurden 1407 Scans von einer ursprünglichen Gesamtzahl von 4321 (32 %) ausgeschlossen, so dass 2914 Scans in die endgültigen Analysen gingen. Bei jüngeren und männlichen Teilnehmern war die Wahrscheinlichkeit größer, dass Daten ausgeschlossen wurden, aber es gab keine signifikante Überrepräsentation von Personen mit ADHS und keine signifikanten Unterschiede beim IQ.

In den Hauptanalysen berücksichtigten wir die fünf Hauptabteilungen des Kleinhirns: das Vermis, die rechte und linke Kleinhirnhemisphäre und das rechte und linke Corpus medullare (die zentrale weiße Substanz des Kleinhirns), wie in Abbildung 2 dargestellt. Angesichts der funktionellen Spezifität verschiedener hemisphärischer und vermalerischer Unterregionen (Ivanov et al., 2014; Stoodley, 2014; Valera et al., 2007) führten wir auch explorative Analysen durch, die die Hemisphären und das Vermis weiter in Unterregionen unterteilten (die rechten und linken hemisphärischen anterioren, superioren posterioren und inferioren posterioren Regionen und die entsprechenden vermalerischen Regionen und den Flocculus - siehe Abbildung S1).

Modellierung des kindlichen Wachstums

Alle vier Kohorten lieferten Daten im Kindesalter (bis zu 12 Jahren); nur zwei verfügten über Daten im Jugendalter. Es gab also eine natürliche Unterteilung der Daten im Alter von 12 Jahren, und wir modellierten das Wachstum vor und nach dem Alter von 12 Jahren getrennt.

Zur Modellierung des kindlichen Wachstums verwendeten wir eine stückweise (segmentierte) lineare Regression, bei der die Beziehung zwischen den Volumina und dem Alter durch zwei gerade Linien dargestellt wurde, die an einem Bruchpunkt verbunden waren (Vieth, 1989). Wir wählten diesen Ansatz aus drei Gründen. Erstens deuten frühere Studien und die visuelle Inspektion der Daten darauf hin, dass die Volumina zwischen 4 und 12 Jahren nicht einfach zunehmen, sondern dass es nichtlineare Trends gibt (Tiemeier et al., 2010). Die stückweise lineare Regression bietet eine gute Annäherung an die Form dieser zugrunde liegenden Beziehung. Angesichts der relativ engen Altersspanne, die abgedeckt wird, haben wir zwei lineare Teile und nicht drei oder mehr Teile angepasst.

Zweitens liefert der Ansatz lineare Wachstumsparameter für jeden Altersabschnitt oder jedes Segment, die leicht zu interpretieren sind und in einer Meta-Analyse kombiniert werden können.

Drittens: Unser Ansatz ermöglicht

Wir müssen Zufallsterme einbeziehen, um die Nicht-Unabhängigkeit von Beobachtungen innerhalb von Individuen und die Nicht-Unabhängigkeit von Individuen innerhalb von Familien zu berücksichtigen.

Wir schätzten die Bruchpunkte im Wachstum der Kindheit durch ein iteratives, bootstrapped Verfahren, das im R-Paket "Segmented" (Muggeo, 2003, 2008) implementiert ist. Bei jeder Iteration wird ein lineares Standardmodell mit einem anfänglichen Haltepunkt angepasst und dieser Wert wird aktualisiert, bis der Algorithmus zu einem optimalen Haltepunkt konvergiert. Wir schätzten Bruchpunkte für alle fünf Kleinhirnregionen und übernahmen den durchschnittlichen Bruchpunkt im Alter von 8 Jahren in die weitere Modellierung - Tabellen S7, S8. Die Anteile der Teilnehmer mit und ohne ADHS unterschieden sich in keiner Kohorte signifikant zwischen der frühen und der späten Kindheit (alle $p > 0,2$). Im endgültigen linearen Modell wurde das Alter durch zwei Dummy-Altersvariablen ersetzt - eine für das Alter bis zum Alter von 8 Jahren, die zweite für das Alter zwischen 8 und 12 Jahren (das gesamte Alter bezieht sich auf das chronologische Alter). Innerhalb jeder Kohorte wurde das j -te Volumen des i -ten Individuums in der k -ten Diagnosegruppe modelliert als: -

$$\text{Volumen}_{ij} = \text{Schnittpunkt} + \beta_1 \text{ AGE1} + \beta_2 \text{ Gruppe} + \beta_3 (\text{AGE1} \times \text{Gruppe}) + \beta_4 \text{ AGE2} + \beta_5 (\text{AGE2} \times \text{Gruppe}) + d_i + e_{ijk}$$

wobei d ein zufälliger Effekt ist, der die Abhängigkeit innerhalb der Person modelliert, die in einem zufälligen Term für die Familie für die LONG- und NCR-Kohorten verschachtelt wurde. Der Achsenabschnitt und die β -Terme sind feste Effekte und e_{ijk} stellt den Restfehler dar. Gruppenunterschiede in den Trajektorien sind durch die Terme β_3 und β_5 gegeben. Um die Interpretierbarkeit zu erleichtern, wurden die Wachstumsparameter auch als prozentuale Veränderung des Volumens pro Jahr ausgedrückt. Für die frühkindliche Phase (4 bis 8 Jahre) haben wir die prozentuale Veränderung des Volumens im Alter von 4 Jahren geschätzt und so weiter.

Die Wachstumsparameter für jede Kohorte wurden separat geschätzt und dann mithilfe einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten kombiniert, die im R-Paket *mvmeta* (Gasparini, Armstrong, & Kenward, 2012) implementiert wurde. Wir haben die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten verwendet, da es Heterogenität zwischen den Kohorten in den Kleinhirnbahnen gab.

Modellierung des Wachstums von Jugendlichen

Nur zwei Kohorten verfügten über umfangreiche Daten zum Jugendalter. Wir haben lineare gemischte Modelle verwendet, um altersbedingte Veränderungen zu modellieren, haben aber angesichts der relativ spärlichen Datenlage keine zusätzlichen Haltepunkte eingeführt.

Wir wiederholten auch Analysen, die für folgende Faktoren angepasst wurden: IQ, Geschlecht, Gesamtvolumen des Kleinhirns, Behandlungsstatus mit Psychostimulanzien und Komorbidität.

Ergebnisse

Kleinhirnwachstum bei Jugendlichen mit und ohne ADHS

Diagnostische Wachstumsunterschiede zeigten sich nur in der weißen Substanz des Kleinhirns (Corpus medullare). Hier zeigte die ADHS-Gruppe in der frühen Kindheit ein signifikant langsames Wachstum, das links stärker ausgeprägt war als rechts ($z=2,49$, $p=0,01$; rechts $z=2,03$, $p=0,04$)-Abbildungen 3,4. Für den linken Corpus medullare betrug die Wachstumsrate der ADHS-Gruppe in der frühen Kindheit 2,03[0,33]% pro Jahr, verglichen mit der typischen Rate von 2,79[0,13]% pro Jahr. Für den rechten

corpus medullare betrug die ADHD-Wachstumsrate 1,36[0,74]% pro Jahr, verglichen mit der typischen Rate von 2,38[0,3]% pro Jahr.

Dieses Muster kehrte sich in der späten Kindheit (von 8 bis 12 Jahren) um. In diesem Stadium zeigte die ADHS-Gruppe ein signifikant schnelleres Wachstum des linken Corpus medullare (1,85 [0,25]% pro Jahr) im Vergleich zu der typischen Gruppe (1,43 [0,11]% pro Jahr, $z=2,06$, $p=0,04$). Diese diagnostischen Unterschiede im Wachstum des Corpus medullare waren in allen Kohorten vorhanden, erreichten aber nur in der Meta-Analyse Bedeutung. Tabelle S9 zeigt die geschätzten Werte und Steigungen (Raten) für jede Struktur.

Für den Rest des Kleinhirns gab es keine weiteren diagnostischen Unterschiede im Wachstum - Abbildungen

3. Für die rechte Hemisphäre in der frühen Kindheit zum Beispiel stieg die typische Gruppe um 1,05 [0,26]% pro Jahr und die ADHS-Gruppe um 0,8 [0,31]% pro Jahr, ein nicht signifikanter Unterschied in den Raten ($z=0,87$, $p=0,38$). Diese Entwicklung verlangsamte sich in beiden Gruppen zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr (typisch entwickelte Kinder 0,43 [0,08] %; ADHS 0,5 [0,1] % pro Jahr, $z=-0,44$, $p=0,66$). Die Wachstumsraten für den Wurmfortsatz zeigten in beiden Gruppen ein ähnliches frühkindliches Wachstum (typisch 1,58[1,22]% pro Jahr; ADHS 1,24[1,07]% p.a.; $z=0,64$, $p=0,53$), das sich bis in die späte Kindheit fortsetzte (typisch 1,51[0,53]% pro Jahr; ADHS 1,55[0,73]% pro Jahr; $z=0,001$, $p=0,99$).

Während der Adoleszenz gab es keine diagnostischen Unterschiede im Wachstum (alle $p>0,1$). Der Corpus medullare zeigte in beiden Gruppen eine Volumenzunahme, während der Vermis und beide Hemisphären nur minimale Veränderungen aufwiesen (Abbildung 3).

In explorativen Analysen testeten wir auf subregionale diagnostische Unterschiede in den Trajektorien (Untersuchung der anterioren, inferioren posterioren, superioren posterioren Hemisphären- und Vermalregion). Es wurden keine diagnostischen Trajektorienunterschiede gefunden, außer für die rechte vordere Hemisphäre in der späten Kindheit, wo die typische Gruppe ein schnelleres Wachstum zeigte ($z=2,48$, $p=0,01$) - siehe Tabelle S10. Das Fehlen von diagnostischen Unterschieden im Wachstum der Hemisphären und des Vermis blieb also im Allgemeinen bestehen, wenn ihre Unterteilungen betrachtet wurden.

Heterogenität zwischen Kohorten

Wir testeten auf Kohortenunterschiede bei den Wachstumsraten. Die Raten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Kohorten für das linke Corpus medullare in der frühen Kindheit ($F[3,708]=1.8$, $p=0.15$), das rechte Corpus medullare in der frühen Kindheit ($F=2.43$, $p=0.06$) und die rechte Hemisphäre in der späten Kindheit ($F=0.64$, $p=0.59$). Für die anderen Strukturen ergaben sich jedoch signifikante Kohortenunterschiede in den Wachstumsraten - siehe Abb. S2 und Tabelle S11. Diese Kohortenheterogenität bei den Wachstumsraten unterstützt unseren meta-analytischen Ansatz mit zufälligen Effekten zur Integration der Wachstumsparameter.

Auswirkungen anderer Variablen und Robustheitsanalysen

Wir prüften die Möglichkeit eines geschlechtsspezifischen Dimorphismus beim Kleinhirnwachstum in den Gruppen mit typischer und ADHS, indem wir das Geschlecht mit dem Alter und der Diagnose interagieren ließen. Es ergaben sich keine signifikanten Wechselwirkungen höherer Ordnung, so dass das Geschlecht in den weiteren Analysen als Kovariate behandelt wurde. Wir passten auch den IQ und das Gesamtvolumen des Kleinhirns an. Die Eingabe dieser Kovariablen änderte das Muster der Ergebnisse nicht wesentlich. So blieb das Wachstum des linken Corpus medullare bei ADHS in der frühen Kindheit auf einem Trendniveau langsamer ($z=1,91$, $p=0,06$), in der späten Kindheit schneller.

Kindheit ($z=2,22$, $p=0,03$) und in der Adoleszenz im Vergleich zur Gruppe mit typischer Entwicklung ($z=2,94$, $p=0,003$). Der diagnostische Unterschied für den rechten Corpus medullare war in der adjustierten Analyse nur in der frühen Kindheit signifikant ($z=2,7$, $p=0,007$).

Analysen, bei denen die Auswirkungen der Herausnahme jeder einzelnen Kohorte bewertet wurden, prüften die Robustheit der Unterschiede in der diagnostischen Entwicklung des Corpus medullare: Das Gesamtmuster der Ergebnisse blieb in allen Kombinationen der drei Kohorten gleich - Tabelle S12. Die Verschiebung des Haltepunkts zwischen dem Alter von 7 und 9 Jahren in halbjährlichen Schritten änderte das frühkindliche Muster für den Corpus medullare ebenfalls nicht wesentlich - Tabelle S13.

Behandlung mit Psychostimulanzien

Die Eingabe des Medikamentenstatus zum Zeitpunkt jedes Scans als Kovariate änderte die Kleinhirntrajektorien nicht; der Corpus medullare zeigte immer noch ein langsames Wachstum in der frühen Kindheit bei ADHS (links $z=-2,97$, $p=0,003$; rechts $z=-1,96$, $p=0,05$) mit einem Trend zu schnellerem Wachstum in der späten Kindheit (links; $z=1,82$, $p=0,07$; rechts $z=1,63$, $p=0,1$). Wie in den Hauptanalysen wurden auch in den medikamentenbereinigten Analysen keine weiteren diagnostischen Unterschiede in den Entwicklungsverläufen gefunden.

Komorbide Diagnosen

Die Ergebnisse blieben weitgehend unverändert, wenn wir Teilnehmer mit komorbiden Diagnosen ausschlossen. So zeigte die ADHS-Gruppe ohne Komorbiditäten ein langsames Wachstum des Corpus medullare in der frühen Kindheit (links $z=-2,52$, $p=0,01$; rechts $z=-2,1$, $p=0,04$) und einen Trend zu schnellerem Wachstum in der späten Kindheit für den linken Corpus medullare ($z=1,87$, $p=0,06$). Die Eingabe des Vorhandenseins komorbider Störungen als Kovariate änderte die Verläufe ebenfalls nicht.

Diskussion

Sowohl bei Kindern mit als auch bei Kindern ohne ADHS zeigen Kleinhirnwurm und Hemisphären ein schnelles Wachstum in der frühen Kindheit, das sich in der späten Kindheit verlangsamt und mit einer Phase minimalen Wachstums oder Rückgangs in der Adoleszenz endet. Diagnostische Unterschiede traten nur beim Wachstum des Corpus medullare auf - der Region der weißen Substanz, die die wichtigsten Verbindungsbahnen zwischen Kleinhirn und Kortex enthält. Im Vergleich zu Kindern mit normaler Entwicklung zeigen Kinder mit ADHS in der frühen Kindheit ein deutlich langsames Wachstum, das in der späten Kindheit in ein deutlich schnelleres Wachstum übergeht. Die Unterschiede im diagnostischen Verlauf waren in der frühen Kindheit am stärksten ausgeprägt und blieben bestehen, wenn man Geschlecht, Intelligenz, Kleinhirnvolumen, komorbide Störungen und die Behandlung mit Psychostimulanzien berücksichtigte. Diese Studie ergänzt die laufenden Bemühungen von ENIGMA, die bereits über subkortikale Strukturen berichtet haben, und die laufenden Arbeiten zur Großhirnrinde (Hoogman et al., 2017).

Die Unterschiede im diagnostischen Verlauf der Wachstumsraten der weißen Substanz stehen im Einklang mit dem Konzept von ADHS als einer Störung der strukturellen und funktionellen Verbindungen des Gehirns - dem "Konnektom" (Di Martino et al., 2014; Konrad & Eickhoff, 2010; Shenton, Kubicki, & Makris, 2014). Dieses Modell geht davon aus, dass ADHS teilweise durch eine Störung der sich entwickelnden zerebello-kortikalen Netzwerke entsteht, die durch Bündel der weißen Substanz im Corpus medullare miteinander verbunden sind. Dies stimmt mit der bildgebenden Literatur überein, die eine gestörte strukturelle und funktionelle Konnektivität des Kleinhirns zusammen mit Anomalien in kognitiven Aspekten zeigt

durch die Verarbeitung im Kleinhirn unterstützt. Es ist bemerkenswert, dass das ventrale Aufmerksamkeitsnetzwerk, das manchmal in ADHS involviert ist, auf die rechte Großhirnrinde lateralisiert ist, und daher würden wir erwarten und finden, dass die Entwicklungsanomalien des Kleinhirns links lateralisiert sind, da es kontralateral mit dem Großhirn verbunden ist (F. X. Castellanos & Proal, 2012; Cortese et al., 2012). Die bei ADHS gefundene Bahnanomalie - erst langsamer, dann schneller - könnte als ein Beispiel für eine verzögerte Entwicklung angesehen werden. Ebenso könnte sie einen frühkindlichen Teilstillstand der Entwicklung darstellen, der sich selbst anpasst, oder aber eine vollständige Abweichung von den typischen Entwicklungsmustern, die dennoch denselben Endpunkt (in Bezug auf das Kleinhirnvolumen) erreicht.

Über die Mechanismen, die diesen Ergebnissen zugrunde liegen, können wir nur spekulieren. Das Kleinhirn beginnt als eine der am wenigsten vererbaren Hirnstrukturen im Säuglingsalter, aber seine Vererbbarkeit nimmt im Laufe der Kindheit bis ins Erwachsenenalter zu (Gilmore et al., 2010; Wallace et al., 2006). Gene, die im Laufe der Entwicklung eine zunehmende Expression im Kleinhirn aufweisen, sind möglicherweise an dieser zunehmenden Vererbbarkeit beteiligt. Studien des Transkriptom im postmortalen Kleinhirn von jugendlichen Spendern, die keine psychiatrischen Störungen aufwiesen, ergaben eine erhöhte Expression mehrerer ribosomverwandter Gene im Übergang von der frühen zur späten Kindheit, wie z. B. RN5-8S6, dessen Expression um das 55-Fache anstieg (Hawrylycz et al., 2012). Dies wirft die Möglichkeit auf, dass eine atypische Regulierung dieser ribosomalen Gene bei Kindern mit ADHS zu den von uns festgestellten dynamischen Kleinhirnanomalien beitragen könnte. Das Kleinhirn zeigt auch etwas andere Muster der Genexpression als die Großhirnrinde in der späten Kindheit, zum Beispiel mit einer erhöhten Expression von Genen wie *SST* (Somatostatin), *CCK* (Cholecystokinin) und *DDN* (Dendrin, eine Komponente von Zytoskelettmodifikationen an der Synapse). Von besonderem Interesse ist der Myocyte Enhancer Factor 2C (*MEFC2*), ein an der neuronalen Reifung beteiligtes Gen, das im Kleinhirn eine 26-fach höhere Expression aufweist als in der Großhirnrinde, und Einzelnukleotid-Polymorphismen, die dieses Gengebiet mit ADHS assoziieren, sind auf genomweiter Ebene signifikant (Demontis et al., 2017). Über mögliche Umweltexpositionen ist weniger bekannt. Studien mit Zwillingsmodellen können uns bei unserer Suche helfen, da sie zeigen, dass Umweltfaktoren, die nur für das Kind gelten (z. B. Freundschaften mit Gleichaltrigen), und nicht die gemeinsame Umgebung (z. B. die örtliche Nachbarschaft) für das Auftreten und den Verlauf von ADHS wichtig sind (Pingault et al., 2015).

Während wir die Volumina der weißen Substanz untersuchten, sind andere bildgebende Verfahren wie die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) erforderlich, um die Mikrostruktur der unteren, mittleren und oberen Stiele zu analysieren, die das Corpus medullare bilden. Eine Meta-Analyse von DTI-Querschnittsstudien deutet auf fokale Abnahmen eines Maßes für die Organisation der Bahnen im linken Corpus medullare bei ADHS hin (van Ewijk et al., 2012). Der nächste Schritt besteht darin, festzustellen, ob die entwicklungsbedingten Veränderungen der Mikrostruktur der weißen Substanz bei ADHS parallel zu denen des Volumens der weißen Substanz verlaufen.

Die Trajektorien für das gesamte Kleinhirn unterschieden sich nicht je nach Diagnose, was mit früheren Ergebnissen einer der wenigen Studien übereinstimmt, die Längsschnittdaten (aus der LONG-Kohorte) verwendeten (F. Castellanos et al., 2002). In einer anderen kleinen Studie mit 36 Probanden mit ADHS wurde festgestellt, dass die unterschiedlichen Ergebnisse von ADHS in der Kindheit durch unterschiedliche zerebelläre Trajektorien untermauert wurden (Mackie et al., 2007). Den aktuellen Datensätzen fehlen jedoch weitgehend die erforderlichen klinischen Daten und die Dauer der Nachbeobachtung, um die Zusammenhänge zwischen den Symptomverläufen und den Kleinhirnverläufen weiter zu erforschen, obwohl dies ein zentrales Ziel für zukünftige Arbeiten ist.

Ein Vorteil dieser Studie besteht darin, dass die Meta-Analysen auf der Grundlage von "Rohdaten" durchgeführt wurden und nicht auf einer retrospektiven Meta-Analyse, die auf den aggregierten Ergebnissen der einzelnen Standorte basiert. Wie bei allen früheren genetischen Studien mit mehreren Standorten wurden die Bildgebungsdaten jedoch mit verschiedenen Scannern erfasst. Die Standorte verwendeten unterschiedliche Feldstärken (1,5T und 3T), was zu Unterschieden im Kontrast-Rausch-Verhältnis und zu unterschiedlichen partiellen Volumeneffekten führen könnte. Außerdem wurde bei der Generation R ein 3-Tesla-System von GE mit 750 W verwendet, das eine große Bohrung hat (die anderen Scanner hatten Standardbohrungen). Dies könnte zu Abweichungen führen, da es schwierig sein kann, ein konstantes Feld von 3T im "Sweet Spot" einer großen Bohrung zu halten. Die Integration solcher Daten ist zwar eine große Herausforderung für die Forschung, aber in dieser Studie gibt es mehrere mildernde Faktoren. Erstens war es beruhigend, dass in allen Kohorten ähnliche Muster des regionalen Kleinhirnwachstums gefunden wurden. Die Wachstumsraten unterschieden sich im linken Corpus medullare in der frühen Kindheit, das die auffälligsten diagnostischen Unterschiede aufwies, nicht signifikant von Kohorte zu Kohorte. Zweitens konnten wir einige Auswirkungen der Kohortenheterogenität abschwächen, indem wir die Daten auf denselben Servern und mit derselben Software verarbeiteten und dieselben Bewerter die Qualitätssicherung durchführen ließen (Gronenschild et al., 2012). Darüber hinaus handelt es sich bei der Generation R um eine Bevölkerungskohorte, die sich in ihren Einschluss- und Ausschlusskriterien (z. B. in Bezug auf den IQ und den Umgang mit komorbiden Störungen) von den drei klinischen Kohorten unterscheidet. Um mit diesen Heterogenitätsquellen umzugehen, führten wir die Analysen für jede Kohorte separat durch und kombinierten die Ergebnisse erst dann mithilfe eines metaanalytischen Ansatzes mit zufälligen Effekten, bei dem davon ausgegangen wird, dass die studienspezifischen Ergebnisse zufällig aus einer multivariaten Normalverteilung von Studien gezogen werden.

Wir weisen auf einige weitere Einschränkungen hin. Während ODD, die häufigste Komorbidität, keinen großen Einfluss auf die Verläufe hatte, konnten wir andere wichtige Komorbiditäten wie Autismus-Spektrum-Störungen nicht berücksichtigen, da diese in drei der Kohorten ausgeschlossen waren. Wir hatten auch relativ wenige Probanden im Vorschulalter, so dass uns noch frühere diagnostische Unterschiede in den Verläufen hätten entgehen können. Außerdem waren zu wenige Probanden während der gesamten Studie medikamentenfrei, um sie in den Verlaufsanalysen als separate Gruppe zu berücksichtigen.

Analysen, die die Behandlung mit Psychostimulanzien zum Zeitpunkt des Scans berücksichtigten, ergaben jedoch, dass diese keinen signifikanten Einfluss auf die Trajektorien oder das Ausgangsvolumen hatte. Frühere Studien haben zumeist festgestellt, dass die Einnahme von Psychostimulanzien eher zu einer Abschwächung als zu einer Verstärkung der anatomischen Unterschiede im Kleinhirn zwischen Menschen mit und ohne ADHS führt (Bledsoe et al., 2009; Ivanov et al., 2014). Zusammengenommen deuten diese Faktoren darauf hin, dass die Einnahme von Psychostimulanzien wahrscheinlich keinen großen Einfluss auf die zentralen Befunde hatte. Während wir sowohl das Geschlecht als auch den IQ als Kovariaten berücksichtigt haben, haben wir den sozioökonomischen Status nicht einbezogen, da uns diese Daten nicht für alle Kohorten zur Verfügung standen und es angesichts des internationalen Charakters der Studie kompliziert gewesen wäre, die verwendeten Maße zu harmonisieren.

Wir stellten fest, dass das Muster der diagnostischen Unterschiede im Corpus medullare ähnlich war, wenn wir die Analysen auf 3 der 4 Kohorten beschränkten. Dies macht es unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse durch einen überproportionalen Effekt einer einzelnen Kohorte bedingt sind. Dies deutet auch darauf hin, dass das Gesamtergebnis gegenüber Kohortenunterschieden in Bezug auf Diagnoseraten, Komorbidität und Psychostimulanzienmedikation robust ist. In Anbetracht der Heterogenität zwischen den Kohorten bei den zerebellären Trajektorien haben wir uns für einen metaanalytischen und nicht für einen megaanalytischen Ansatz entschieden. Während andere Ansätze wie die Spline-Anpassung nichtlineare Beziehungen modellieren können, haben wir segmentierte

Regressionsmodelle verwendet, da die Parameter leicht zu interpretieren sind und die Nicht-Unabhängigkeit wiederholter Beobachtungen modelliert werden kann.

Die Integration von neuroanatomischen Daten, die an verschiedenen Orten und über die gesamte Entwicklung hinweg gesammelt wurden, ist ein komplexes Unterfangen. Ungeachtet der Herausforderungen finden wir einen diagnostischen Unterschied im Wachstum der weißen Substanz des Kleinhirns, der in vier unabhängigen Kohorten durchgängig vorhanden ist. Die zentralen Ergebnisse stimmen mit Modellen überein, die ADHS als eine Störung des sich entwickelnden Konnektoms beschreiben.

Ergänzendes Material

Ergänzendes Material finden Sie in der Webversion auf PubMed Central.

Danksagungen

Die LONG- und NCR-Kohorten werden von den Intramural-Programmen des NHGRI und des NIMH finanziert. Die Generation R-Studie wird von der Sophia Children's Hospital Research Foundation (SSWO) Projekt Nr. 639 und der Niederländischen Organisation für Gesundheitsforschung und -entwicklung (ZonMw) TOP Projektnummer 91211021 unterstützt. Supercomputing-Berechnungen wurden von der NWO Physical Sciences Division (Exakte Wetenschappen) und SURFsara (Lisa compute cluster, www.surfsara.nl) unterstützt. Die Generation-R-Studie wird vom Erasmus Medical Center in enger Zusammenarbeit mit der School of Law und der Fakultät für Sozialwissenschaften der Erasmus-Universität Rotterdam, dem Städtischen Gesundheitsdienst Rotterdam und Umgebung, Rotterdam, der Rotterdam Homecare Foundation, Rotterdam, und der Stichting Trombosedienst & Artsenlaboratorium Rijnmond (STAR-MDC), Rotterdam, durchgeführt. Die Autoren danken den Kindern und Eltern, Allgemeinärzten, Krankenhäusern, Hebammen und Apotheken in Rotterdam für ihre Unterstützung. Die Autoren haben erklärt, dass sie keine konkurrierenden oder potenziellen Interessenkonflikte haben.

Referenzen

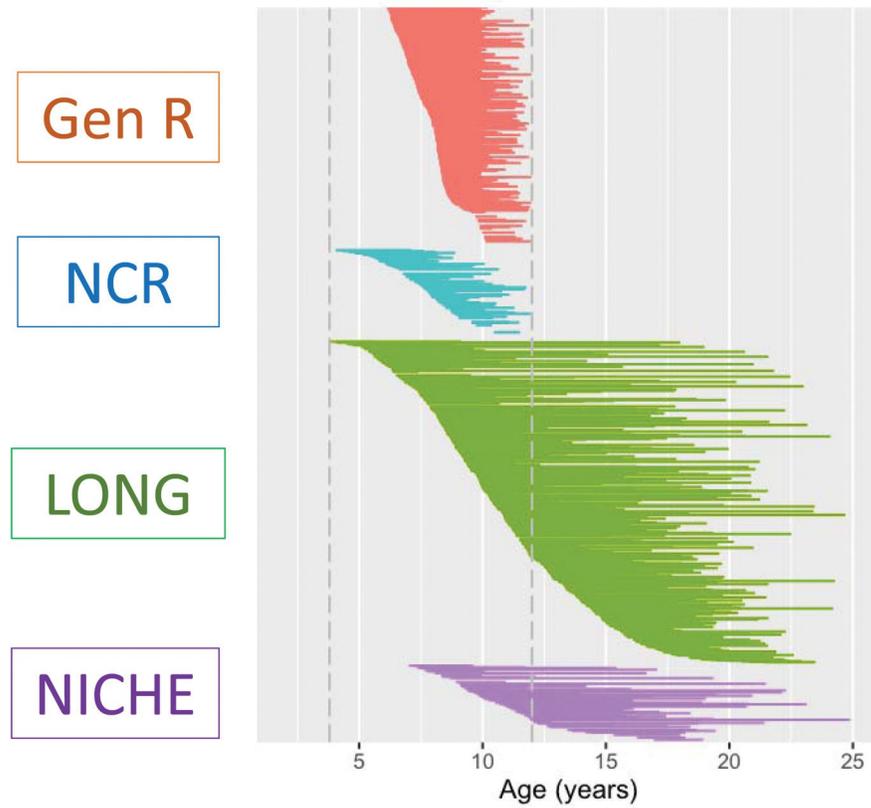
- Bledsoe J, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR. Eine Magnetresonanztomographie-Studie des Kleinhirns bei chronisch behandelten und unbehandelten Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom kombinierten Typ. *Biologische Psychiatrie*. 2009; 65(7):620-624. [PubMed: 19150052]
- Castellanos F, Lee P, Sharp W, Jeffries N, Greenstein D, Clasen L, ... Rapoport J. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002; 288:1740-1748. [PubMed: 12365958]
- Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: Jenseits des präfrontal-striatalen Modells. *Trends in Cognitive Sciences*. 2012; 16(1):17-26. [PubMed: 22169776]
- Chakravarty MM, Sadikot AF, Germann J, Bertrand G, Collins DL. Auf dem Weg zu einer Validierung von Atlas-Warping-Techniken. *Med Image Anal*. 2008; 12(6):713-726. DOI: 10.1016/j.media.2008.04.003 [PubMed: 18640867]
- Chakravarty MM, Steadman P, van Eede MC, Calcott RD, Gu V, Shaw P, ... Lerch JP. Label-Fusion-basierte Segmentierung unter Verwendung mehrerer automatisch generierter Vorlagen. *Human Brain Mapping*. 2013; 34(10):2635-2654. DOI: 10.1002/hbm.22092 [PubMed: 22611030]
- Collins DL, Pruessner JC. Auf dem Weg zu einer präzisen, automatischen Segmentierung des Hippocampus und der Amygdala aus MRT-Aufnahmen durch Erweiterung von ANIMAL mit einer Vorlagenbibliothek und Label-Fusion. *NeuroImage*. 2010; 52(4):1355-1366. [PubMed: 20441794]
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX. Auf dem Weg zur Systemneurowissenschaft von ADHS: eine Meta-Analyse von 55 fMRI-Studien. *American Journal of Psychiatry*. 2012; 169(10):1038-1055. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.11101521 [PubMed: 22983386]
- Czerniak SM, Sikoglu EM, King JA, Kennedy DN, Mick E, Frazier J, Moore CM. Hirnregionen, die durch eine einmalige Methylphenidat-Behandlung bei Jugendlichen mit ADHS während einer aufgabenbasierten fMRI moduliert werden: eine systematische Überprüfung. *Harvard Review of Psychiatry*. 2013; 21(3):151. [PubMed: 23660970]
- Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, ... Neale BM. Discovery Of The First Genome-Wide Significant Risk Loci For ADHD. *bioRxiv*. 2017; doi: 10.1101/145581
- Di Martino A, Fair DA, Kelly C, Satterthwaite TD, Castellanos FX, Thomason ME, ... Zuo X-N. Das falsch verdrahtete Konnektom enträtseln: eine Entwicklungsperspektive. *Neuron*. 2014; 83(6):1335- 1353. [PubMed: 25233316]

- Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage*. 2009; 46(1):39-46. [PubMed: 19457380]
- Durston S, van Belle J, de Zeeuw P. Differentiating Frontostriatal and Fronto-Cerebellar Circuits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 2011; 69(12):1178-1184. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.07.037 [PubMed: 20965496]
- Gasparrini A, Armstrong B, Kenward M. Multivariate Meta-Analyse für nicht-lineare und andere Multi-Parameter-Verbindungen. *Statistics in medicine*. 2012; 31(29):3821-3839. [PubMed: 22807043]
- Gilmore JH, Schmitt JE, Knickmeyer RC, Smith JK, Lin W, Styner M, ... Neale MC. Genetische und umweltbedingte Beiträge zur neonatalen Gehirnstruktur: eine Zwillingsstudie. *Human Brain Mapping*. 2010; 31(8):1174-1182. [PubMed: 20063301]
- Gronenschild EH, Habets P, Jacobs HI, Mengelers R, Rozendaal N, Van Os J, Marcelis M. The effects of FreeSurfer version, workstation type, and Macintosh operating system version on anatomical volume and cortical thickness measurements. *PloS one*. 2012; 7(6):e38234. [PubMed: 22675527]
- Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-Analyse von fMRI-Studien zum Zeitverhalten bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012; 36(10):2248- 2256. [PubMed: 22922163]
- Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL, Shen EH, Ng L, Miller JA, ... Jones AR. Ein anatomisch umfassender Atlas des Transkriptoms des erwachsenen menschlichen Gehirns. *Nature*. 2012; 489:391. <https://www.nature.com/articles/nature11405-supplementary-information>. doi: 10.1038/nature11405 [PubMed: 22996553]
- Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, ... Franke B. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2017; 4(4):310-319. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30049-4 [PubMed: 28219628]
- Ivanov I, Murrrough JW, Bansal R, Hao X, Peterson BS. Morphologie des Kleinhirns und die Auswirkungen von Stimulanzien bei Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. *Neuropsychopharmakologie*. 2014; 39(3):718-726. [PubMed: 24077064]
- Konrad K, Eickhoff SB. Ist das Gehirn bei ADHS anders verdrahtet? Ein Überblick über die strukturelle und funktionelle Konnektivität bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. *Human Brain Mapping*. 2010; 31(6):904- 916. [PubMed: 20496381]
- Kraemer HC, Yesavage JA, Taylor JL, Kupfer D. How Can We Learn About Developmental Processes From Cross-Sectional Studies, or Can We? *Am J Psychiatry*. 2000; 157(2):163-171. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.2.163 [PubMed: 10671382]
- Krain AL, Castellanos FX. Gehirnentwicklung und ADHS. *Klinische Psychologie Review*. 2006; 26(4): 433-444. [PubMed: 16480802]
- Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF 3rd, ... Rapoport JL. Kleinhirnentwicklung und klinisches Ergebnis bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung [siehe Kommentar]. *Amerikanische Zeitschrift für Psychiatrie*. 2007; 164(4):647-655. [PubMed: 17403979]
- Muggeo VM. Schätzung von Regressionsmodellen mit unbekanntem Bruchpunkten. *Statistik in der Medizin*. 2003; 22(19):3055-3071. [PubMed: 12973787]
- Muggeo VM. Segmented: ein R-Paket zur Anpassung von Regressionsmodellen mit gebrochenen Linienbeziehungen. *R Nachrichten*. 2008; 8(1):20-25.
- Noreika V, Falter CM, Rubia K. Zeitliche Defizite bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS): Erkenntnisse aus neurokognitiven und bildgebenden Studien. *Neuropsychologia*. 2013; 51(2):235-266. [PubMed: 23022430]
- Park MTM, Pipitone J, Baer LH, Winterburn JL, Shah Y, Chavez S, ... Voineskos AN. Ableitung von hochauflösenden MRI-Atlanten des menschlichen Kleinhirns bei 3T und Segmentierung unter Verwendung mehrerer automatisch generierter Vorlagen. *NeuroImage*. 2014; 95:217-231. [PubMed: 24657354]
- Pingault JB, Viding E, Galera C, Grevet E, Zheng YRP, Rijdsdijk F. Genetische und umweltbedingte Einflüsse auf den Entwicklungsverlauf der Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung von der Kindheit bis zur Adoleszenz. *JAMA Psychiatry*. 2015; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0469T
- Rubia K, Smith AB, Taylor E, Brammer M. Lineare alterskorrelierte funktionelle Entwicklung des rechten inferioren fronto-striato-cerebellären Netzwerks während der Reaktionshemmung und des anterioren Cingulums während fehlerbezogener Prozesse. *Human Brain Mapping*. 2007; 28(11):1163-1177. [PubMed: 17538951]

- Schmahmann JD. Störungen des Kleinhirns: Ataxie, Denkstörungen und das kognitiv-affektive Kleinhirnsyndrom. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004; 16(3):367-378. DOI: 10.1176/jnp.16.3.367 [PubMed: 15377747]
- Shaw P, Weingart D, Bonner T, Watson B, Park M, Sharp W, ... Chakravarty M. Defining the neuroanatomic basis of motor coordination in children and its relationship with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Medicine*. 2016; 46(11):2363-2373. [PubMed: 27282929]
- Shenton ME, Kubicki M, Makris N. Understanding alterations in brain connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder using imaging connectomics. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(8):601-602. [PubMed: 25262232]
- Stoodley CJ. Unterschiedliche Regionen des Kleinhirns zeigen eine Abnahme der grauen Substanz bei Autismus, ADHS und Entwicklungslegasthenie. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2014;8. [PubMed: 24550790]
- Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Kleinhirn und nichtmotorische Funktionen. *Annual Review of Neuroscience*. 2009; 32:413-434.
- Szekely E, Sudre GP, Sharp W, Leibenluft E, Shaw P. Defining the Neural Substrate of the Adult Outcome of Childhood ADHD: Eine multimodale Neuroimaging-Studie der Reaktionshemmung. *American Journal of Psychiatry*. 2017 appi. ajp. 2017.16111313.
- Tiemeier H, Lenroot RK, Greenstein DK, Tran L, Pierson R, Giedd JN. Kleinhirnentwicklung im Kindes- und Jugendalter: eine longitudinale morphometrische MRT-Studie. *NeuroImage*. 2010; 49(1):63-70. [PubMed: 19683586]
- Tomasi D, Volkow ND. Abnorme funktionelle Konnektivität bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Biological Psychiatry*. 2011; 71(1):443-450. [PubMed: 22153589]
- Toplak ME, Dostvander C, Tannock R. Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *Zeitschrift für neurowissenschaftliche Methoden*. 2006; 151(1):15-29. [PubMed: 16378641]
- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-Analyse von Befunden der strukturellen Bildgebung bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Biologische Psychiatrie*. 2007; 61(12):1361-1369. [PubMed: 16950217]
- van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012; 36(4):1093-1106. [PubMed: 22305957]
- van Hulst BM, de Zeeuw P, Durston S. Distinct neuropsychological profiles within ADHD: a latent class analysis of cognitive control, reward sensitivity and timing. *Psychological Medicine*. 2015; 45(04):735-745. [PubMed: 25099923]
- Vieth E. Fitting piecewise linear regression functions to biological responses. *Zeitschrift für angewandte Physiologie*. 1989; 67(1):390-396. [PubMed: 2759968]
- Wallace GL, Eric Schmitt J, Lenroot R, Viding E, Ordaz S, Rosenthal MA, ... Neale MC. Eine pädiatrische Zwillingsstudie zur Gehirnmorphometrie. *Zeitschrift für Kinderpsychologie und -psychiatrie*. 2006; 47(10):987-993. [PubMed: 17073977]
- White T, El Marroun H, Nijs I, Schmidt M, van der Lugt A, Wielopolski PA, ... Verhulst FC. Pädiatrisches bevölkerungsbasiertes Neuroimaging und die Generation-R-Studie: der Schnittpunkt von Entwicklungsneurowissenschaft und Epidemiologie. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(1):99-111. DOI: 10.1007/s10654-013-9768-0 [PubMed: 23354984]
- Wolf RC. Regionale Hirnaktivierungsänderungen und abnorme funktionelle Konnektivität des ventrolateralen präfrontalen Kortex während der Verarbeitung des Arbeitsgedächtnisses bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Human Brain Mapping*. 2009; 30(7):2252. [PubMed: 19107748]

Wichtigste Punkte

- Das Kleinhirn ist eine Schlüsselkomponente mehrerer kognitiver Systeme, die bei ADHS gestört sind, wie z. B. das Arbeitsgedächtnis und die Reaktionshemmung.
- In früheren Studien wurde meist ein kleineres Kleinhirn in Verbindung mit ADHS festgestellt, obwohl es nur wenige Daten über die Entwicklung dieser Struktur gibt und die Ergebnisse nicht immer übereinstimmen.
- Hier verwenden wir vorwiegend Längsschnittdaten aus vier unabhängigen Kohorten, um die anatomische Entwicklung des Kleinhirns zu erfassen.
- Wir fanden heraus, dass sich die diagnostischen Unterschiede im Wachstum auf die weiße Substanz des Kleinhirns beschränkten. Im Vergleich zu nicht betroffenen Kindern zeigten Kinder mit ADHS ein langsames Wachstum in der frühen Kindheit (4 bis 8 Jahre) und ein schnelleres Wachstum in der späteren Kindheit (8 bis 12 Jahre). In der Adoleszenz wurde kein diagnostischer Unterschied im Kleinhirnwachstum festgestellt.
- Die Bestimmung des anatomischen Wachstums des Kleinhirns bei ADHS kann zur Interpretation der kognitiven Anomalien bei dieser Störung beitragen.
- In dieser Beobachtungsstudie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Psychostimulanzien und dem Volumen des Kleinhirns oder dessen Wachstum feststellen.

**Abbildung 1.**

Jeder Proband wird durch eine Linie dargestellt, die die Altersstufen verbindet, in denen bei dieser Person eine neuroanatomische Untersuchung durchgeführt wurde. Alle vier Kohorten deckten die Kindheit ab (definiert als 4 bis 12 Jahre), und die LONG- und NICHE-Kohorten verfügten auch über Daten zum Jugendalter.

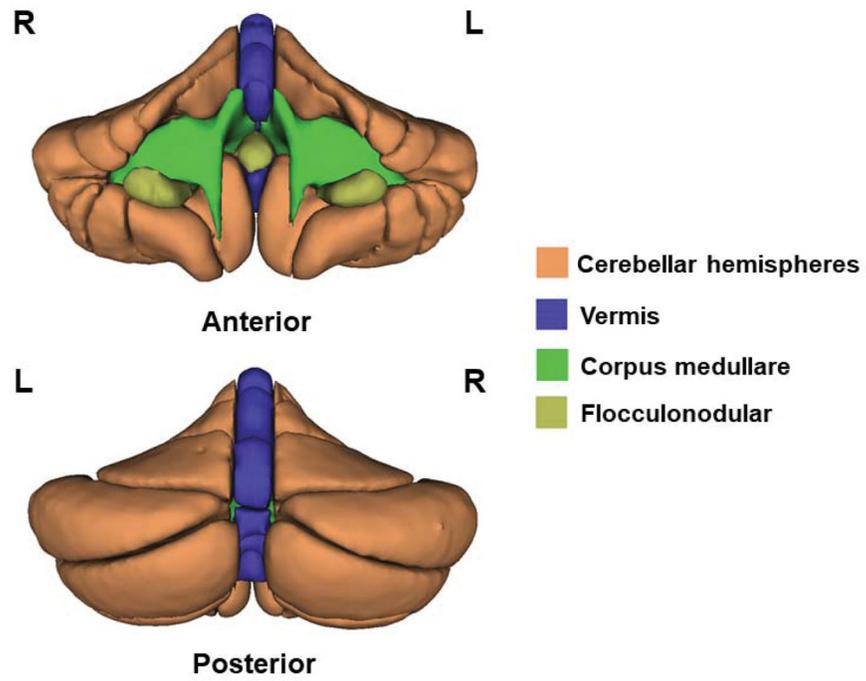


Abbildung 2.
Gemessene Regionen des Kleinhirns.

Autor Manuskript

Autor Manuskript

Autor Manuskript

Autor Manuskript

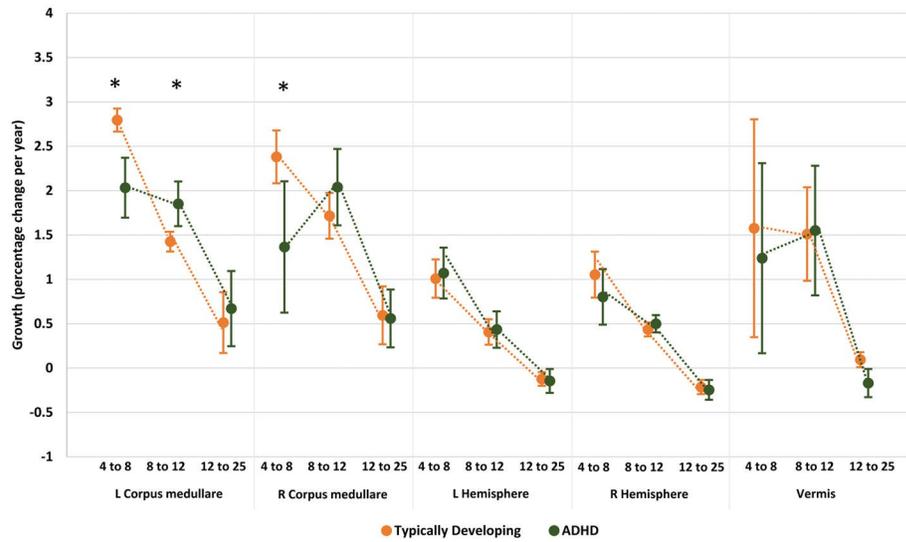


Abbildung 3.

Die Wachstumsraten (ausgedrückt als prozentuale Volumenänderung pro Jahr) werden für jede Kleinhirnregion für die Gruppen mit typischer Entwicklung und ADHS gezeigt. Die Raten unterschieden sich signifikant nach Diagnose für das linke Corpus medullare in der frühen und späten Kindheit und für das rechte Corpus medullare in der frühen Kindheit. * diagnostischer Unterschied bei $p < 0,05$.

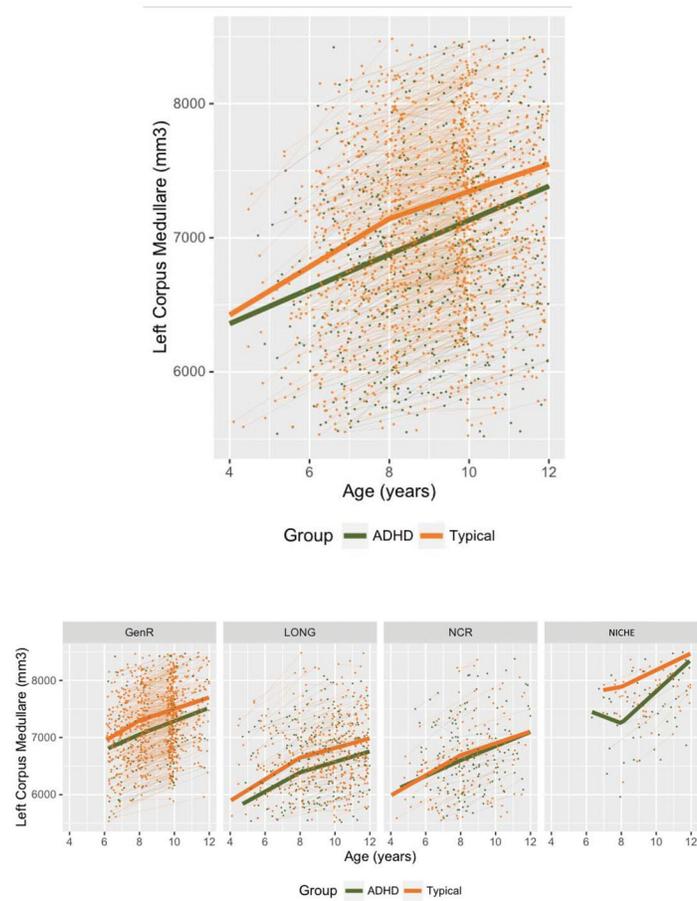


Abbildung 4.

Oben: Die dicken Linien zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Wachstum des linken Corpus medullare in der frühen (4-8 Jahre) und späten Kindheit (8-12 Jahre). Die einzelnen Datenpunkte und das Wachstum sind ebenfalls dargestellt. Unten: Wachstum des linken Corpus medullare innerhalb jeder Kohorte.