

Klinik für Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Tobias Banaschewski)

ADHS-Symptome bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in der Allgemeinbevölkerung

Wie beeinflussen Geschlecht, Alter und soziale Reaktivität die
Symptomatik und deren Beurteilung?

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)
an der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von
Sabina Katharina Millenet, Diplom-Psychologin

aus Mannheim
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Tobias Banaschewski

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLEN UND ABBILDUNGEN.....	8
1 EINLEITUNG	9
1.1 Historische Entwicklung des Konstrukts	9
1.2 Definition	10
1.3 Klassifikation – diagnostische Kriterien und zugehörige Merkmale	10
1.4 Epidemiologie.....	12
1.5 Klinisches Bild	14
1.5.1 Entwicklungstrajektorien	14
1.6 Komorbiditäten	16
1.7 Diagnosestellung.....	17
1.8 Ätiologie.....	20
1.8.1 Genetische Faktoren	20
1.8.2 Umweltrisiken	23
1.8.3 Gen x Umwelt-Interaktionen	24
1.8.4 Neurophysiologische und neuropsychologische Korrelate	24
1.9 Ziele und Hypothesen.....	25
2 ORIGINALARBEITEN	28

2.1 Sex-specific trajectories of ADHD symptoms from adolescence to young adulthood.....	29
2.1.1 Abstract	29
2.1.2 Introduction.....	30
2.1.3 Methods.....	32
2.1.4 Results.....	35
2.1.5 Discussion	39
2.1.6 References	43
2.2 <i>COMT</i> Val158Met Polymorphism And Social Impairment Interactively Affect Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms In Healthy Adolescents	48
2.2.1 Abstract	48
2.2.2 Introduction.....	48
2.2.3 Materials and Methods	51
2.2.4 Results.....	54
2.2.5 Discussion	56
2.2.6 References	61
3 DISKUSSION	68
3.1 Abschließende Diskussion der ersten Originalarbeit	68
3.2 Abschließende Diskussion der zweiten Originalarbeit.....	70
3.3 Abschließende gemeinsame Diskussion	72
3.4 Limitationen und Ausblick.....	74
4 ZUSAMMENFASSUNG.....	76
5 LITERATUR (EINLEITUNG UND DISKUSSION)	78

6 LEBENSLAUF	94
7 WEITERE (KO-) AUTORENSCHAFTEN	96
8 DANKSAGUNG	98

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5HTTLPR	Serotonintransporter-linked Polymorphic Region
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
ADS	Aufmerksamkeitsdefizitstörung
ANCOVA	Analysis of Covariance / Kovarianzanalyse
ANOVA	Analysis of Variance / Varianzanalyse
APA	American Psychiatric Association
ASS	Autismus-Spektrum-Störung
CBCL	Child Behavior Checklist
CD	Conduct Disorder
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CNVs	Copy Number Variation
DAT1	Dopamintransporter 1
DAWBA	Development and Well-Being Assessment
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DRD4	Dopaminrezeptor D4
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DMDD	Disruptive Mood Dysregulation Disorder (affektive Dysregulation)
EEG	Elektroenzephalographie
EF	Exekutivfunktionen
G x U	Gen-Umwelt-Interaktion
GWAS	Genome Wide Association Studies (Genomweite Assoziationsstudien)
HKS	Hyperkinetische Störung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMAGEN	Imaging Genetics Studie
IQ	Intelligenz Quotient
KI	Konfidenzintervall
K-SADS	Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
MAO-A	Monoamin Oxidase-A
MARS	Mannheimer Risikokinder Studie

MEI	Mannheimer Eltern Interview
Met	Methionin
MRT	Magnetresonanztomographie
ODD	Oppositional Defiant Disorder
PASW	Predictive Analytic Software
PFC	Prefrontal Cortex / Präfrontaler Kortex
PRS	Polygenic Risk Score
RDoC	Research Domain Criteria
SAS	Statistical Analysis System
SDI	Standardisiertes diagnostisches Interview
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaires
SE	Standard Error
SLC6A3	Solute Carrier Family 6
SNP	Single-nucleotide polymorphism (funktionell relevante Punktmutation)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRS	Social Responsiveness Scale
SSV	Störung des Sozialverhaltens
STD	Standard Deviation / Standardabweichung
Val	Valin
WHO	World Health Organization
YASR	Young Adult Self-Report
YSR	Youth Self-Report
ZI	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Abbildung 1: Assoziierte Merkmale und Einschränkungen der Lebensqualität im Altersverlauf bei Betroffenen mit ADHS – modifiziert nach Faraone et al., (2015) [16].	12
Study 1, Table 1: Sample characteristics by childhood diagnosis of ADHD	35
Study 1, Table 2: Sex-specific trajectories of ADHD symptomatology across age. (Results of the random coefficient regression model).....	37
Study 1, Table 3: Precursors of self-reported ADHD symptoms by age 25 years ...	39
Study 1, Figure 1: Parent-ratings of ADHD symptoms at age 15 measured with the CBCL separately for males and females.	36
Study 1, Figure 2: At age 15 years, females with a childhood diagnosis of ADHD, whose parent ratings were on average or less, even report more ADHD symptoms than their parent.	38
Study 2, Table 1: Distribution of ADHD symptoms in the current sample	52
Study 2, Table 2: Sample characteristics for the whole group and separately for females and males	53
Study 2, Figure 1: Impact of <i>COMT</i> Val158Met genotype on social impairment measured by the SRS.....	55
Study 2, Figure 2: Moderation analysis for effects of <i>COMT</i> Val158Met genotype on ADHD symptom strength via social impairment.....	56
Study 2, Figure 3: S1: Differences in the SRS between French data and data from the other IMAGEN centers.....	60

1 EINLEITUNG

1.1 Historische Entwicklung des Konstrukts

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) handelt es sich nicht um ein Phänomen des 21. Jahrhunderts, so wurden ADHS-ähnliche Symptome bereits 1775 von dem deutschen Arzt Melchior Adam Weikard [1] beschrieben und 1846 in Heinrich Hoffmanns Kinderbuch "Der Struwwelpeter" [2] laienverständlich dargestellt. Mit seinen illustrierten Geschichten von "Zappel-Philipp" und "Hanns Guck-in-die-Luft" zeichnet Hoffman ein eindrückliches Bild der typischen ADHS- bzw. ADS-Symptome. In den 1940ern wurde das Konzept der minimalen Hirnschädigung als Erklärung für hypermotorisches, impulsives und unaufmerksames Verhalten verwendet. Es wurde angenommen, dass eine frühkindliche Hirnschädigung Ursache der Symptomatik sei. Dieses Konzept wurde 1952 im DSM-I (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) durch das Konzept der minimalen zerebralen Dysfunktion abgelöst [3], da bei vielen Betroffenen kein Hinweis für das Vorliegen von Hirnschädigungen gefunden werden konnte. Die minimale zerebrale Dysfunktion ist charakterisiert durch Defizite der motorischen Kontrolle, der Emotionen und des Verhaltens sowie Defizite des Lernens und der Kommunikation [4]. Durch diese Bezeichnung sollte verdeutlicht werden, dass Hirnfunktionsstörungen, die bspw. durch prä- und perinatale Komplikationen oder Komplikationen in der frühen Entwicklung entstanden sind, die Ursache der Problematik darstellen. Diese Sichtweise wurde in der zweiten Auflage des DSM bereits nicht mehr übernommen. In DSM-II wurden ADHS-Symptome als "hyperkinetic reaction of childhood" beschrieben [5], wobei nach wie vor die Vorstellung vorherrschte, dass die Symptome aus einer biologischen Problematik heraus resultieren (siehe [6]). In der folgenden dritten Auflage des DSM erfolgte die Klassifikation als "Attention Deficit Disorder" (ADD) mit oder ohne Hyperaktivität [7]. Die Unterteilung in die drei Subtypen unaufmerksamer Typ, hyperaktiv-impulsiver Typ und kombinierter Typ wurde in DSM-III-R [8] und DSM-IV [9] eingeführt. Auch in der aktuell gültigen fünften Version [10], werden diese drei Erscheinungsformen unterschieden [11]. Zudem werden erstmals Besonderheiten der ADHS im Erwachsenenalter berücksichtigt.

Aufgrund von Befunden genetischer Studien wird aktuell davon ausgegangen, dass die Kernsymptome der ADHS in der Allgemeinbevölkerung dimensional verteilt sind, wobei das obere Ende dieser kontinuierlichen Verteilung die klinisch relevante Ausprägung darstellt [12-14].

1.2 Definition

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist eine in der Kindheit beginnende, zumindest sechs Monate überdauernde und situationsübergreifend auftretende Entwicklungsstörung mit der Kernsymptomtrias Unaufmerksamkeit, Impulsivität und / oder motorischer Unruhe. Das Ausmaß der Kernsymptome entspricht hierbei nicht dem Alter, Entwicklungsstand und der Intelligenz des Betroffenen. Für die Störungsdefinition ist eine klinisch relevante funktionelle psychosoziale Beeinträchtigung in verschiedenen Lebensbereichen, zum Beispiel im familiären, schulischen oder beruflichen Alltag, wesentlich. Die Ausprägungen der Kernsymptome sind in der Gesamtpopulation dimensional verteilt und stellen ein Kontinuum dar, an dessen oberen Ausprägungsende die klinisch relevante ADHS-Symptomatik steht. [11, 15].

1.3 Klassifikation – diagnostische Kriterien und zugehörige Merkmale

Die ADHS ist gekennzeichnet durch ein durchgehendes und mindestens über sechs Monate anhaltendes Muster von Unaufmerksamkeit und / oder Hyperaktivität-Impulsivität, welches zu Beeinträchtigungen des Funktionsniveaus führt und die Entwicklung behindert [11]. Die auftretenden Symptome bestehen nicht lediglich aufgrund einer oppositionellen Störung oder intellektuellen Beeinträchtigungen. Der Beginn der ADHS liegt in der Kindheit, das heißt, dass eine erhebliche klinische Symptomatik bereits vor dem Alter von 12 Jahren vorliegen muss. Dabei müssen die Symptome in mehr als einem Lebensbereich, bspw. im familiären Rahmen, in der Schule bzw. bei der Arbeit und mit Peers, auftreten. Für eine zuverlässige Einschätzung sollten dafür Informationen von Beurteilern aus den unterschiedlichen Lebensbereichen herangezogen werden. Zu berücksichtigen ist, dass die Symptomausprägung in Abhängigkeit vom jeweiligen Kontext variieren kann. In neuen Situationen, bei besonders interessanten Tätigkeiten, in einem sehr

strukturierten Umfeld können Symptome auch ganz fehlen oder nur minimal ausgeprägt sein [11].

DSM-5 erfordert die Spezifizierung in eines von insgesamt drei Erscheinungsbildern – vorwiegend unaufmerksames, vorwiegend hyperaktiv /impulsives oder gemischtes Erscheinungsbild –, den Remissionsstatus – Vollausprägung der Symptome oder Teilremission mit noch vorhandener klinisch relevanter Beeinträchtigung – und eine Beurteilung des aktuellen Schweregrads (leicht, mittel, schwer). Außerdem wurden im DSM-5 auch erstmals Besonderheiten des Erwachsenenalters Rechnung getragen. Da funktionelle Beeinträchtigungen trotz der altersabhängigen Abnahme der Symptome häufig persistieren oder sich sogar verstärken [16], wurde die Anzahl der erforderlichen Symptome ab dem Alter von 17 Jahren herabgesetzt.

Im Gegensatz zum DSM-5 müssen im ICD für die Klassifikation der Hyperkinetischen Störung (HKS) [3, 4] Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit und Hyperaktivität in mehr als einem Lebensbereich vorliegen und vor dem sechsten Lebensjahr auftreten. Angst- und affektive Störungen, eine tiefgreifende Entwicklungsstörung oder Schizophrenie stellen Ausschlusskriterien für eine HKS dar. Wenn komorbid zur HKS eine Störung des Sozialverhaltens vorliegt, sieht das ICD-10 eine separate diagnostische Kategorie der Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (HKSSV) (F 90.1) vor.

Es gibt einige Merkmale, die häufig mit ADHS gemeinsam auftreten. Darunter fallen auf der einen Seite Merkmale, die mit schulischer oder beruflicher Leistungsfähigkeit in Zusammenhang stehen – bspw. selteneres Erlangen eines höheren Schulabschlusses und geringeres sozioökonomischer Status [17], höheres Risiko für Arbeitslosigkeit und häufigere Fehlzeiten –, und auf der anderen Seite psychosoziale Funktionsbeeinträchtigungen (konfliktreiche Beziehungen zu Eltern, Geschwistern und Gleichaltrigen, geringere soziale Kompetenz, soziale Ablehnung, Nichtbeachtung, Hänselei, Trennungen, Scheidungen, Erziehungsprobleme) und eine deutlich reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität [16, 18]. Außerdem sind leichte Entwicklungsverzögerungen der Sprache, der Motorik oder des Sozialverhaltens, geringe Frustrationstoleranz, Reizbarkeit oder Stimmungsschwankungen assoziiert. Durch eine ADHS erhöht sich das Risiko für delinquentes Verhalten [17], für suizidale Gedanken und Suizid [19] sowie Unfälle [20].

Anhand der Ergebnisse neuropsychologische Tests, auch wenn diese nicht ausreichend spezifisch bzw. sensitiv sind, um sie zur Diagnosestellung zu verwenden, können sich bei Betroffenen kognitive Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsleistung, der Exekutivfunktionen (EF) oder des Gedächtnisses zeigen. Einen Überblick über die häufig mit ADHS assoziierten Symptome zeigt Abb.1:

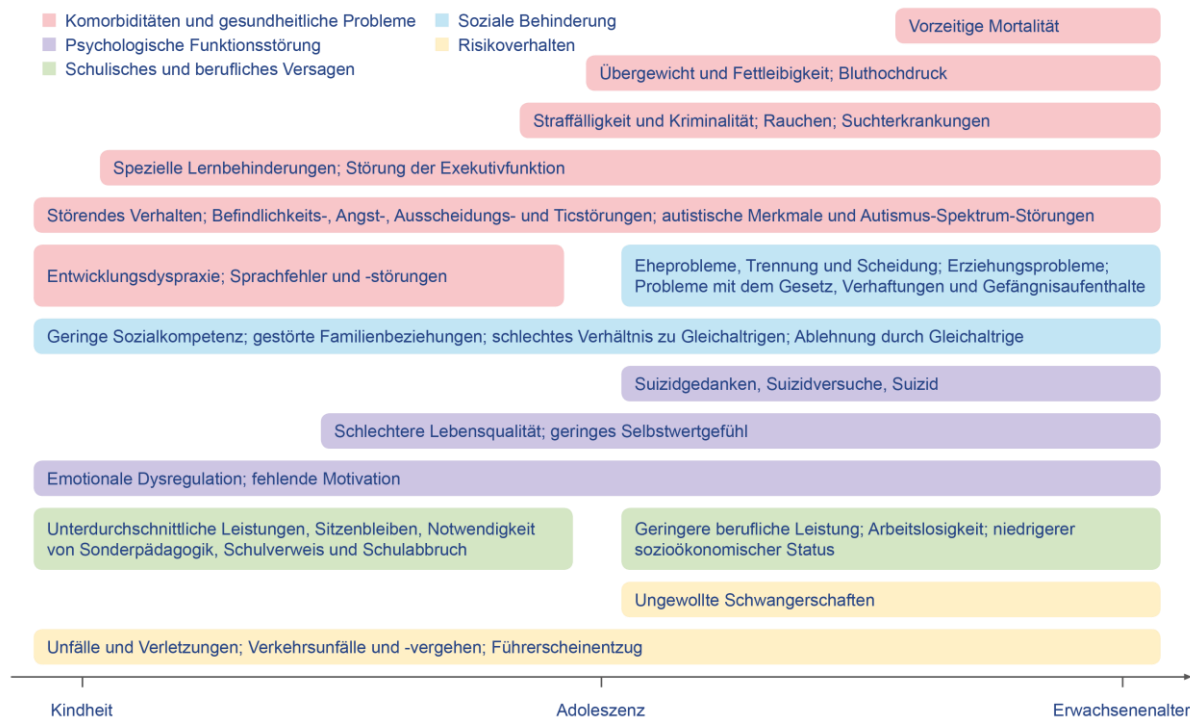


Abbildung 1: Assoziierte Merkmale und Einschränkungen der Lebensqualität im Altersverlauf bei Betroffenen mit ADHS – modifiziert nach Faraone et al., (2015) [16].

1.4 Epidemiologie

In ihrem systematischen Review berichten Polanczyk und Kollegen 2007 [21] eine weltweite gepoolte Prävalenz der ADHS von ca. 5.3% (95% KI: 5.01 - 5.56) für Kinder und Jugendliche. Entgegen der wachsenden Sorge, dass die ADHS-Diagnose über die vergangenen Dekaden zugenommen hat und ADHS überdiagnostiziert wird [22, 23], bestätigt eine Meta-Analyse von 2014 [24], dass die Prävalenzrate der ADHS über die letzten 30 Jahre stabil geblieben ist. Hiervon abweichend wird lediglich für bestimmte Gebiete in den USA ein tatsächlicher Anstieg der Prävalenzrate beobachtet [25]. Allerdings muss zur Interpretation der Prävalenzraten

die jeweils verwendete Definition der ADHS berücksichtigt werden [26]: Die Meta-Analyse identifiziert die herangezogenen diagnostischen Kriterien, die Quelle der Informationen und das Ausmaß der für die Diagnose geforderte Beeinträchtigung als Gründe für die Unterschiede in berichteten Prävalenzraten [21].

Die Prävalenzrate für Populationen erwachsener Patienten mit ADHS ist mit 2.5% (95% KI: 2.1 - 3.1) zwar deutlich niedriger, beträgt aber immerhin noch fast die Hälfte der Prävalenz im Kindheits- und Jugendalter [27]. Die zur Erfassung der Symptome herangezogene Methodik, die verwendete Definition von Persistenz – Fortbestehen einiger Symptome versus vollständige Diagnose – in den Originalarbeiten sowie die Anzahl an Studien und deren methodologische Herangehensweise, die in Meta-Analysen zusammenfassend betrachtet werden, spielen dabei eine entscheidende Rolle. Sie können für die hohe Variabilität in den berichteten Persistenz-Raten verantwortlich gemacht werden. Wie bei anderen psychischen Störungen auch, bleibt die Feststellung der wahren Prävalenz aufgrund des Fehlens von eindeutigen Biomarkern schwierig.

Befunde zu Geschlechtseffekte hinsichtlich der Prävalenzraten sind uneinheitlich: Während Studien, die retrospektiv berichtete ADHS-Symptome in einer Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung untersucht haben, keine Geschlechtsunterschiede in der Prävalenzrate [28, 29] finden, kommen Studien, die geschlechtsgetrennte Stichproben untersuchen zu unterschiedlichen Schätzungen. So berichten Hinshaw et al. [30] und Biedermann und Kollegen [31] Persistenzraten von ~60%, wohingegen Studien mit überwiegend männlichen Probanden Raten zwischen 30% [32] und 63% [33] berichten. Die Interpretation dieser Diskrepanz ist schwierig, da sich die Studien hinsichtlich methodischer Stärken und Limitationen unterscheiden. Die Ergebnisse legen aber nahe, dass es wichtig ist, den Geschlechtsaspekt bei der Betrachtung der ADHS zu berücksichtigen. Eine mögliche Erklärung dieser diskrepanten Ergebnisse könnten Geschlechtsunterschiede in der Persistenz der ADHS von der Kindheit ins Erwachsenenalter sein [34]: Während in Kindheit und Jugend sowohl in klinischen Stichproben als auch in Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung Jungen unabhängig vom Erscheinungsbild deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen [16, 21, 35, 36], ist die Geschlechtsverteilung im Erwachsenenalter unabhängig von der Stichprobe nahezu ausgewogen [16]. Ein prädisponierender Faktor für die Persistenz der ADHS-Symptome ins Erwachsenenalter kann in der Hypothese der geringeren Vulnerabilität des weiblichen Geschlechts für ADHS [37] gesehen werden. Diese

besagt, dass bei Mädchen mehr genetische und umweltbedingte Risikofaktoren interagieren müssen, um zu den für die Diagnose benötigten Symptomen und Beeinträchtigungen zu führen. Außerdem konnten für weibliche Betroffene spezifische Prädiktoren für die Persistenz der Symptome ins Erwachsenenalter – schwierige psychosoziale Bedingungen und das Vorliegen komorbider Störungen – identifiziert werden [38].

1.5 Klinisches Bild

Die drei Kernsymptome der ADHS – Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität – zeigen sich auf der Verhaltensebene in unterschiedlicher Weise. Die Unaufmerksamkeit macht sich durch Flüchtigkeitsfehler, dem Nichtbeachten von Einzelheiten bei Aufgaben / Arbeiten bemerkbar. Betroffene schweifen von Aufgaben ab, zeigen eine mangelnde Ausdauer, haben Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum aufrechtzuhalten, und Schwierigkeiten in der Selbstorganisation. Sie sind leicht ablenkbar, vergesslich und scheinen häufig nicht zuzuhören. Die Hyperaktivität lässt sich durch sehr stark ausgeprägte, situationsunangemessene motorische Aktivität beobachten, bspw. exzessives Zappeln, Finger- oder Fußtippen, ständiges Herumlaufen, obwohl Sitzenbleiben erwartet wird, oder Geschwätzigkeit. Bei Erwachsenen kann sie sich in extremer Rastlosigkeit oder einem Getrieben-Sein äußern. Unüberlegte, überhastete Handlungen, nicht abwarten können, Wunsch nach direkter Bedürfnisbefriedigung oder Belohnung und eine mangelnde Frustrationstoleranz, können Ausdruck der Impulsivität sein. Damit verbunden ist ein hohes Risiko, sich selbst zu verletzen oder zu schädigen [11].

1.5.1 Entwicklungstrajektorien

Das klinische Erscheinungsbild der ADHS-Symptome verändert sich mit steigendem Entwicklungsalter. Generell ist eine Abgrenzung vom Normbereich, wegen der großen Bandbreite altersangemessenen Verhaltens, besonders in den ersten Lebensjahren nur schwer möglich. Aufgrund der Heterogenität im klinischen

Erscheinungsbild ist es besonders wichtig, die Veränderung der Symptome über unterschiedliche Altersgruppen zu berücksichtigen.

Frühe Temperamentsmerkmale [39] und Defizite in der Selbstregulation wurden als Vorläufersymptome für die Entwicklung einer ADHS identifiziert [40, 41]. Kinder mit ADHS zeigen eine stärker gestörte Regulationsfähigkeit bspw. der Emotionen (exzessives Schreien), des Schlafes oder bei der Nahrungsaufnahme [42]. Während Symptome der Unaufmerksamkeit verhältnismäßig stabil bleiben [43] und häufig ab dem Grundschulalter im Zusammenhang mit den steigenden Anforderungen als zunehmend beeinträchtigend erlebt werden [44], nimmt die motorische Hyperaktivität in vielen Fällen ab der Adoleszenz ab [45] bzw. verändert sich dahingehend, dass sie von den Betroffenen als inneres Gefühl der Ruhe- und Rastlosigkeit erlebt wird. Defizite im Planungsvermögen und Impulsivität persistieren häufig ins Jugendalter [46]. Funktionelle Beeinträchtigungen und Schwierigkeiten mit der Emotionsregulation, bspw. in Form von geringer Frustrationstoleranz, Irritabilität und Stimmungsschwankungen, sind die vorrangigen Symptome einer ADHS im Erwachsenenalter [47-50].

Aufgrund der kontinuierlichen Abnahme der ADHS-Kernsymptomatik mit zunehmendem Lebensalter [46], weisen im Erwachsenenalter nur noch ca. 5 bis 30% der Betroffenen die für die Diagnose erforderlichen Symptome in vollem Umfang auf [21, 38]. Trotzdem persistieren bei etwa 70% der Betroffenen funktionelle Beeinträchtigungen oder beeinträchtigende Symptome auf einem unter-schweligen Niveau (≤ 3 Symptome) bis ins Erwachsenenalter [46, 51]. In diesem Zusammenhang wurden Prädiktoren für das Fortbestehen von ADHS-Symptomen von der Kindheit ins Erwachsenenalter untersucht. Dabei scheint vor allem die kumulative genetische Belastung, die anhand des "Polygenetic Risk Scores" (PRS) erhoben wird, ein bedeutsamer Faktor zu sein [52]. Außerdem konnten die Symptomschwere [53, 54], das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung [55, 56], Multimorbidität in der Kindheit [52], eine komorbide Störung des Sozialverhaltens in der Kindheit [38, 53, 57] oder die Schwere von depressiven Symptomen in der Kindheit [58] als Prädiktoren identifiziert werden [59]. Die Frage nach weiteren biologischen Faktoren, die diesen unterschiedlichen Symptomverläufen zugrunde liegen, bleibt bislang ungeklärt [60].

Die Ergebnisse von drei kürzlich publizierten großen, populationsbasierten Längsschnittstudien haben die Sichtweise der adulten ADHS verändert [34, 61, 62]. Obwohl ADHS per Definition im Kindesalter beginnt, scheint es bei einer Subgruppe erst im Erwachsenenalter zu einer Manifestation der Symptome zu kommen bzw. werden evtl. vorher vorhandene Symptome erst dann als klinisch bedeutsam beurteilt. Untersucht wurden in diesen Studien Personengruppen mit einer ADHS-Diagnose in der Kindheit, die bis ins Erwachsenenalter fortbestand und Personengruppen Erwachsener ADHS-Patienten, die retrospektiv zu Symptomen in der Kindheit befragt wurden. Die Ergebnisse dieser Studien weisen eine überraschend geringe Überschneidung zwischen beiden Gruppen auf. Die Gruppe der Patienten mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter („adult-onset“-Gruppe) unterschied sich auch im Hinblick auf neuropsychologische Merkmale und die Belastung an genetischen Risikofaktoren deutlich von der Gruppe mit Erkrankungsbeginn in der Kindheit („childhood-onset“) [62]. Die genannten Studien weisen aber eine Reihe von Einschränkungen auf. So wurden das Vorhandensein von Symptomen unterhalb der Diagnoseschwelle in der Kindheit (nicht erkannte ADHS) und die Abnahme der Symptome ins Erwachsenenalter nicht erfasst, eine ADHS Diagnose wurde anhand von Screening-Instrumenten gestellt (kein klinisches Urteil), zur Symptomerfassung wurden unterschiedliche Informationsquellen (entweder Fremdurteil oder Selbsturteil) herangezogen. Trotzdem haben sie eine kontroverse, bisher ungeklärte Diskussion darüber angestoßen, ob sich kindliche und adulte ADHS generell in ihrer Ätiologie und den neurobiologischen Grundlagen unterscheiden. Dabei kommt eine jüngst erschienene Studie von Sibley und Kollegen [63] zu dem Ergebnis, dass es Hinweise für die Gültigkeit einer „late-onset“ ADHS gibt, allerdings oftmals eine nicht angemessene Diagnostik, kognitive Schwankungen, komorbide Störungen oder kognitive Einschränkungen im Rahmen von Substanzgebrauch zu falsch-positiven „late-onset“ Diagnosen führen.

1.6 Komorbiditäten

ADHS tritt häufig mit anderen Störungen zusammen auf: 85% der ADHS-Patienten haben eine weitere komorbide Störung [64], bei 60% liegen sogar zwei oder mehr Komorbiditäten vor [65]. Die häufigste Komorbidität, die etwa bei der Hälfte der Betroffenen im Kindesalter vorliegt, ist die oppositionelle Störung und die Störung

des Sozialverhaltens, die 30 bis 50% der ADHS-Patienten in der Kindheit zeigen, wobei Jungen deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen [66, 67].

Auch Probleme der Emotionsregulation treten bei Kindern mit ADHS häufig auf [68] und können nach DSM-5 [11] als affektive Dysregulation diagnostiziert werden (disruptive mood dysregulation disorder (DMDD)). Diese neue Diagnose ist gekennzeichnet durch emotionale Labilität, eine geringe Frustrationstoleranz und leichte Reizbarkeit. Die Abgrenzung zwischen emotionaler Labilität im Sinne der DMDD, sozialer Beeinträchtigung im Allgemeinen und funktioneller Beeinträchtigung bei ADHS ist jedoch schwierig.

Die Angabe für komorbide affektive Störungen schwanken beträchtlich zwischen 10 und 78% [69], wobei Mädchen von Ängsten und Depression deutlich häufiger betroffen sind [64, 70, 71]. Auch hier ist die Abgrenzung nicht einfach, da sich Ängste und vor allem komorbide Depressionen oft als Folge der ADHS entwickeln [72]: Soziale Probleme mit Gleichaltrigen resultieren in einem geringeren Selbstwertgefühl, welches die Entwicklung einer affektiven Störung begünstigt [73-75].

1.7 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung umfasst die klinische Exploration, das Interview der Eltern, Selbstberichte des Kindes/Jugendlichen, Berichte der Lehrer und Verhaltensbeobachtungen. In der Kindheit und Jugend sind Berichte von Eltern, Lehrern und nahen Bezugspersonen ein wichtiges und reliables Instrument zur Erfassung aktueller Symptome [76-78]. Aber solche Informationen aus Fremdberichten können durch eigene psychische Probleme der Informanten verzerrt sein [79-82]. Selbstberichte von Kindern und Jugendlichen weichen häufig von Fremdberichten von Eltern/Bezugspersonen und Lehrern ab. Gründe dafür können eine Tendenz der Betroffenen zur Dissimulation sein oder, dass die Betroffenen selbst das eigene Verhalten anders wahrnehmen/erleben. Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS gelten im Allgemeinen Fremdberichte als valider [83-85]. Im Erwachsenenalter ist der Betroffene selbst der Hauptinformant. Zur Validierung der Selbstberichte können bei Erwachsenen die Berichte von Verwandten herangezogen werden.

Zur Unterstützung der Diagnosestellung der ADHS und komorbider Symptome können Fragebögen (Selbst- und Fremdurteil) und standardisierte diagnostische Interviews (SDI) hilfreich sein. Dabei ist kritisch anzumerken, dass SDIs in der Durchführung aufwendig sind, zumal eine Meta-Analyse von Duncan et al. [86] die Test-Retest-Reliabilität und den Nutzen von SDIs im klinischen Alltag und in der Forschung in Frage stellt. Über solche methodischen Aspekte hinaus, beruht die Diagnosestellung der ADHS/HKS nach wie vor auf dem klinischen Urteil, unter systematischer Berücksichtigung der aus allen unterschiedlichen verfügbaren Quellen integrierten Informationen.

Da Geschlechtsunterschiede die Wahrnehmung der ADHS-Symptome beeinflussen, sind sie bei der Diagnosestellung besonders zu berücksichtigen. Bei Mädchen sind die ADHS-Symptome in der Kindheit typischerweise weniger offensichtlich als bei Jungen und werden daher selten erkannt [87-89]. Dieses Phänomen wird zusätzlich dadurch verstärkt, dass eine ADHS bei Jungen deutlich häufiger mit einer komorbiden SSV einhergeht, die dazu führt, dass Jungen häufiger vorstellig werden [90, 91]. Mädchen mit ADHS zeigen dafür häufiger als Jungen komorbide internalisierende Probleme. Die geschlechtsspezifische Wahrnehmung und Beurteilung der Symptome stellt eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Elternberichten kindlicher ADHS-Symptome und späteren Selbstberichten von weiblichen Betroffenen dar. Dass in Kindheit und Jugend vor allem Fremdurteile zur Erfassung der Symptome herangezogen werden, trägt dazu bei, dass die ADHS bei Mädchen im Kindesalter nicht erkannt und die ADHS-Diagnose signifikant später gestellt wird als bei Jungen [92, 93]. Im Gegensatz dazu stellen bei Erwachsenen selbstwahrgenommenen und selbstberichtete Symptome die Hauptinformationsquelle für die Diagnosestellung dar. Dabei können höhere Angst- und Depressionslevel bei Frauen im Vergleich zu Männern dazu führen, dass die ADHS-Symptome negativer wahrgenommen werden, was wiederum zu einer höheren Rate an selbstberichteten Symptomen führt [92, 94, 95]. Auch trägt eventuell die bereits genannte höhere Symptomlast bei weiblichen Betroffenen ihr Übriges dazu bei [37].

Außerdem können Verhaltensweisen aufgrund geschlechtsspezifischer Erwartungen in unterschiedlicher Weise wahrgenommen bzw. beurteilt werden [90]. Das hat vor allem für Mädchen negative Auswirkungen [92], da sie im Vergleich zu Jungen mit

ADHS mehr soziale Zurückweisung erleben [96]. Diese Verzerrung in der Wahrnehmung / Beurteilung der ADHS-Symptomatik findet sich interessanterweise nicht nur in klinischen Stichproben, sondern auch in Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung [97].

Bislang existieren keine spezifischen biologischen Marker, anhand derer ADHS zuverlässig diagnostiziert werden kann. Als Gruppe zeigen Kinder mit ADHS im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen verstärkt verlangsamte EEG-Aktivitäten, ein vermindertes Hirnvolumen in der Magnetresonanztomographie und möglicherweise eine Verzögerung der posterioren gegenüber der anterioren kortikalen Reifung. Diese Befunde können jedoch nicht zur individuellen Diagnosestellung herangezogen werden. In den seltenen Fällen, in denen eine bekannte genetische Ursache vorliegt (z.B. fragiles X Syndrom, 22q11 Mikrodeletionssyndrom), sollte die Diagnose einer ADHS bei vorliegender Symptomatik trotzdem gestellt werden.

Auch wenn bisher nur unzulänglich definiert, stellt die funktionelle Beeinträchtigung ein gefordertes Kriterium für die ADHS-Diagnose dar. Im DSM-5 [11] wird darunter eine schlechte Performance in der Schule, soziale Probleme in der Familie oder mit Gleichaltrigen, bspw. in Form von Zurückweisung, ärgern oder ignorieren, verstanden. Soziale Beeinträchtigung in vielen Bereichen ist daher ADHS-Diagnose-immanent (zum Überblick siehe [98]). Vor allem Mädchen mit ADHS [99] erleben mehr Zurückweisung durch Gleichaltrige, zeigen geringere soziale Fähigkeiten und beeinträchtigte soziale Kognitionen. Auch emotionale Labilität / Dysregulation kommt im Rahmen einer ADHS in der Kindheit und Jugend sowie im Erwachsenenalter häufig vor [68, 100] und gehörte bereits zur frühesten Konzeptualisierung des klinischen Bilds der ADHS [6]. Unter emotionaler Dysregulation versteht Gross [101] zusammenhängende Prozesse, die steuern, welche Emotionen ein Individuum hat und wie diese erlebt und ausgedrückt werden. Das beinhaltet bewusste und unbewusste, automatische und kontrolliert physiologische Reaktionen und subjektive kognitive und affektive Erfahrungen zum Zweck, Verhalten an die jeweiligen komplexen Erfordernisse anzupassen [102]. Nach Thompson [102] hängt die emotionale Regulation – im negativen Sinn auch Dysregulation – also sehr eng mit Fähigkeiten bzw. Strategien zusammen, mit der Dynamik einer sozialen Interaktion

angemessen umgehen zu können. Eine solche Dysregulation zieht häufig negative berufliche und soziale Beeinträchtigungen nach sich [103]. Graziano und Garcia [104] untersuchten in ihrer Meta-Analyse die unterschiedlichen Facetten – emotionales Verständnis, emotionale Reaktivität / Labilität, Emotionsregulation und Empathie / emotionale Unbeteiligtheit – im Zusammenhang mit ADHS genauer und fanden heraus, dass bei Jugendlichen mit ADHS vor allem die Bereiche emotionale Reaktivität / Labilität und Emotionsregulation beeinträchtigt sind, während sich in den übrigen zwei Bereichen nur geringere Beeinträchtigungen zeigen. Auch Villemonteix et al. [105] berichten, dass emotionale Dysregulation neben EF, Reaktionszeitvariabilität und Belohnungsaufschub sowohl bei theoretischen Betrachtungen der ADHS als auch bei der Diagnosestellung und therapeutischen Interventionen stärker einbezogen werden sollte.

1.8 Ätiologie

1.8.1 Genetische Faktoren

Im Vergleich zu den übereinstimmend hohen Heritabilitätsraten (70-80%) der ADHS im Kindesalter [106, 107], sind die Schätzungen für die ADHS im Erwachsenenalter moderat (30-40%) [27, 108]. Unter der Heritabilitätsrate versteht man den Prozentsatz der phänotypischen Varianz, der durch genetische Faktoren und deren Interaktion mit der Umwelt erklärt werden kann [108]. Dabei stellt die Art der Erfassung der ADHS-Symptome – Anzahl der Informanten und die unterschiedlichen Arten der Berichte der ADHS-Symptome (Selbst- versus Fremdb Berichte) – einen Grund für die erheblichen Unterschiede in den berichteten Heritabilitätsraten dar [27]. Auch das Alter der Betroffenen hat einen Einfluss. Bonvicini et al. [109] kommen zu dem Ergebnis, dass es einige Gene gibt, die mit altersspezifischen Perioden assoziiert sind, während die Effekte anderer Gene über die Lebensspanne stabil sind.

Mit dem Fortschritt in der Wissenschaft hat das Wissen über die genetische Grundlage der ADHS und anderer psychiatrischer Störungen rasant zugenommen [87]. Ausgehend von Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien wurden mit zunehmendem Fortschritt unterschiedliche molekulargenetische Ansätze zur Identifizierung der an ADHS beteiligten Gene eingesetzt. Dabei entwickelten sich die

Ansätze stetig weiter: Von der Untersuchung einzelner Varianten im Sinne von Kandidatengenomen über genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und „Next Generation Sequencing“ zur Betrachtung von sogenannten Copy-Number-Variationen (CNVs). Aufgrund der bisher im Rahmen dieser formalgenetischen Studien und molekulargenetischen Untersuchungen gewonnenen Ergebnissen, wird in Meta-Analysen die Schlussfolgerung gezogen, dass ADHS, im Gegensatz zu monogenetisch vererbten Erkrankungen, in den meisten Fällen auf komplexe Weise vererbt wird [88-94]. Dabei scheinen die genetische Heterogenität und individuelle und altersabhängige Risiken ebenso bedeutsam zu sein wie die Interaktion mit verschiedenen Umweltrisiken. Aus diesem komplexen Zusammenspiel resultieren in der Allgemeinbevölkerung eine bzw. mehrere kontinuierlich verteilte Dimensionen, als deren extreme Ausprägung ADHS verstanden werden kann [16]. Die einzelnen bisher identifizierten Gene / Risikoallele / Polymorphismen haben für sich alleine jeweils nur sehr geringe Effekte auf die Ausprägung des Phänotyps.

Da eine Dopamin-Dysregulation in neuronalen Netzwerken und Schaltkreisen als Ursache für Teile der ADHS-phänotypischen Symptome angesehen wird bzw. eine Beteiligung dieses Neurotransmittersystems an der Pathophysiologie der Störung belegt ist [108, 110-115], wurden im Rahmen hypothesengeleiteter Assoziationsuntersuchungen die Kandidatengene des dopaminergen Systems bisher am intensivsten untersucht. Dabei sind drei Gene bzw. deren Genprodukte für die Dopamin Clearance im synaptischen Spalt verantwortlich: Der Dopamin-Transporter (SLC6A3/DAT1) bestimmt die Dopamin-Aufnahme im synaptischen Spalt, während die Monoamin Oxidase-A (MAO-A) und die Catechol O-Methyltransferase (COMT) für den Dopamin-Katabolismus verantwortlich sind [116].

Das *COMT*-Gen ist am langen Arm von Chromosom 22q11 lokalisiert und enkodiert ein wichtiges Enzym für die Zersetzung der Katecholamine (Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin). Eine funktionell relevante Punktmutation (Single-nucleotide polymorphisms (SNP)) auf Kodon 108/158 (Val108/158Met, rs4680), generiert eine Valin (Val)-zu-Methionin (Met)-Substitution, was in einer drei- bis vierfachen Reduktion der enzymatischen COMT-Aktivität bei Met/Met-Homozygoten führt und dadurch zu einem erhöhten Dopamin-Level im präfrontalen Kortex (PFC) [117-119], wobei Träger des Met/Met-Genotyps das niedrigste, heterozygote Val/Met Genotyp-

Träger ein mittleres und Träger des Val/Val-Genotyps das höchste Level an COMT-Aktivität aufweisen [117].

Die Aktivität dopaminerger Neurone im Mittelhirn wird durch den PFC kontrolliert [120] und spielt bei Motivation, beim Arbeitsgedächtnis und beim Verstärkungslernen eine entscheidende Rolle [121]. Dabei scheint vor allem *COMT* einen Effekt auf das Zusammenspiel zwischen präfrontaler Aktivität und dopaminergen Funktionen des Mittelhirns zu haben. Eine gestörte Funktionsweise des PFC resultiert unter anderem in Defiziten der EF [122]. Solche Defizite wiederum können sich in Verhaltensweisen, wie sie im Rahmen einer ADHS auftreten, äußern [123]. Störungen der EF – vor allem eine Beeinträchtigung der Anwerthemmung („response inhibition“) – wurden lange als ein wesentlicher Mechanismus der ADHS diskutiert [124]. In diesem Zusammenhang spielt das *COMT* Gen eine bedeutenden Rolle für die Dopamin-Neurotransmission im PFC [125]. Effekte auf EF und emotionale Stabilität sind meta-analytisch belegt [126]. *COMT* wird daher als Kandidatengen für die Ätiologie der ADHS diskutiert [127, 128]. Allerdings haben einige Meta-Analysen diesen direkten Zusammenhang zwischen *COMT* und ADHS nicht bestätigt [110, 129-131]. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass *COMT* in Abhängigkeit vom Geschlecht mit ADHS assoziiert sein könnte [132-134]. Eine geschlechtsspezifische Genexpression resultiert in einer geschlechts-dimorphen Neurobiologie, die wiederum beeinflusst, wie sich autosomale Risikovarianten auf das unterschiedliche Erscheinungsbild der ADHS bei Mädchen und Jungen auswirken [132, 135]. Gogos und Kollegen [136] beschreiben bereits Ende der 90er Jahre Geschlechtsunterschiede bezüglich der *COMT*-Expression im Tiermodell. Weibliche Mäuse mit niedriger *COMT*-Aktivität zeigten eine deutliche Beeinträchtigung der emotionalen Reaktivität und Ängste, während sich bei heterozygoten männlichen Mäusen ein erhöhtes Ausmaß an aggressiven Verhaltensweisen beobachten ließ. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ihre Arbeit Hinweise für wichtige geschlechts- und regionsspezifische Beteiligungen von *COMT* im Hinblick auf Aspekte von emotionalem und sozialem Verhalten bei Mäusen liefert. Auch die Ergebnisse von Goldman-Rakic et al. [137] und Hess und Kollegen [138] sprechen für geschlechtsspezifische Unterschiede im Zusammenhang mit *COMT*. Eine Arbeit von Morgan und Kollegen [139] untersuchte die indirekten Effekte des *COMT* und *DAT1* Polymorphismus von elterlichem Verhalten auf die ADHS-Symptome von Jugendlichen. Sie entdeckten erstmals eine den ADHS-Symptomen

zugrundeliegende genetische Moderation, was bedeutet, dass möglicherweise spezifische Gen x Umwelt-Interaktionen (G x U) neurokognitiven Funktionsdefiziten bei ADHS zugrunde liegen.

1.8.2 Umweltrisiken

Die in Tiermodellen identifizierten umweltbedingten Risikofaktoren für ADHS sind meist unspezifisch [140-142], da sie bei einer Vielzahl psychischer Störungen vorkommen [143]. Für Menschen gibt es Hinweise, dass mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft [144-148], Alkoholkonsum in der Schwangerschaft [149] und andere Umweltgifte [150-153] Risikofaktoren für die Entwicklung einer ADHS darstellen. Neuere Studiendesigns haben jedoch zu Befunden, z.B. bezüglich des mütterlichen Rauchens, geführt, die dafür sprechen, dass der Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchen und ADHS beim Kind eher durch genetische Einflüssen als durch kausale intrauterine Effekte verursacht wird [154, 155]. Die meisten untersuchten Toxine erklären außerdem die Varianz der ADHS nur zu einem geringen Anteil und die Kausalität ist nach wie vor unklar, was für einige Nahrungsmittel gilt [156]. Darüber hinaus wird der Einfluss pränataler Risikofaktoren (Frühgeburt und geringes Geburtsgewicht [157]) und aversiver psychosozialer Bedingungen (bspw. Deprivationserleben [158-160], Institutionalisierung [161-167]) im Zusammenhang mit der Entstehung von ADHS diskutiert. Andere Studien bei Kindern mit ADHS fanden weitere Faktoren mit unklarem Zusammenhang im Hinblick auf die Kausalität: Psychische Störung der Eltern [168], negativer Erziehungsstil der Eltern [169, 170], eingeschränkte mütterliche Sensibilität [171, 172] und geringe familiäre Unterstützung [173]. Auch der Einfluss eines geringen sozioökonomischen Status wird in diesem Zusammenhang genannt [174, 175].

Die heterogene Ätiologie und die unterschiedlichen pathophysiologischen Entstehungswege der ADHS erschweren die Untersuchung von umweltbedingten Ursachen [176, 177]. Auch könnten bisher nicht berücksichtigte Variablen die gefundenen Zusammenhänge verursachen. Um diesen Kausalzusammenhang zwischen Umweltrisiken und der Ätiologie der ADHS nachweisen zu können, bräuchte es kontrollierte randomisierte Studien, an denen es bisher in diesem Bereich mangelt.

1.8.3 Gen x Umwelt-Interaktionen

Im Hinblick auf die pathophysiologische Entwicklung der ADHS wirken genetische Faktoren nicht unabhängig, sondern interagieren auf komplexe Weise mit Umweltfaktoren [178]. Dabei können Umweltfaktoren bspw. die Transkription von Genen beeinflussen, umgekehrt kann eine genetische Disposition das Risiko bestimmter Umweltfaktoren erhöhen [152]. Van der Meer und Kollegen [179] konnten die Auswirkungen einer Interaktion zwischen Stress und dem Polymorphismus in dem für den Serotonintransporter kodierten Gen (5HTTLPR) auf die hyperaktiv-impulsive Dimension der ADHS zeigen. Die Ergebnisse einer Studie zu *COMT* von Nobile et al. [180] sprechen für einen Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status (SES) der Eltern und ADHS-Symptomen bei Val-Homozygoten. ADHS-Symptome bei jungen Erwachsenen untersuchen Halperin et al. [181] und entdecken einen geschlechtsspezifischen Effekt: Während bei Jungen ein Haupteffekt für Genotyp und Missbrauch in der Kindheit beobachtet werden konnten, waren die Geneffekte bei den Mädchen allesamt moderiert durch Umwelteffekte.

Aktuell fokussieren die meisten G x U-Interaktionsstudien der ADHS die Interaktion zwischen ungünstigen Umweltfaktoren und Polymorphismen von Genen des dopaminergen und serotonergen Systems [182-189]. Bisher konnten die identifizierten G x U-Interaktionen allerdings nicht repliziert werden [16]. So lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Interaktion zwischen Genen und Umweltfaktoren bisher nicht ausreichend erforscht ist und die wenigen verfügbaren Ergebnisse als vorläufig eingestuft werden müssen.

1.8.4 Neurophysiologische und neuropsychologische Korrelate

Auch hinsichtlich der funktionellen Korrelate spielt die Heterogenität von Ätiologie bzw. Pathogenese der ADHS eine Rolle. Sie resultiert auch bei den psychopathologischen, neuropsychologischen, neurochemischen, hirnstrukturellen und hirnfunktionellen Korrelaten in sehr heterogenen, entwicklungsabhängigen Profilen.

Im Hinblick auf hirnstrukturelle Veränderungen lassen sich im Zusammenhang mit ADHS eine globale Verminderung des Hirnvolumens [190, 191] und eine Verzögerung der kortikalen Reifung [192] beobachten – jeweils vor allem in präfrontalen Hirnarealen. Dabei scheinen die Veränderungen zum einen mit dem Schweregrad der Symptomatik assoziiert [193] und zum anderen mit der Persistenz der Symptomatik ins Erwachsenenalter korreliert [194] zu sein. Es lässt sich eine große Heterogenität hinsichtlich der betroffenen Hirnregionen und der Patientengruppen feststellen. Die Ergebnisse funktioneller MRT-Studien sprechen für veränderte Aktivierungsmuster – Hypoaktivierung – in präfrontalen, striatalen und zerebellären Arealen [122, 192, 195-197].

Im Hinblick auf neuropsychologische Funktionen werden Beeinträchtigungen der EF, bspw. Arbeitsgedächtnis, Inhibitionskontrolle und Planungsvermögen, aber auch die Reaktionszeitvariabilität, Gedächtnisfunktionen und motivationale Prozesse (Belohnungsverarbeitung) sowie Lernmechanismen beschrieben [198-200].

Geschlechtsunterschiede finden sich auch hinsichtlich neurokognitiver Defizite, wobei die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse teilweise widersprüchlich sind. Männliche Betroffene scheinen im Vergleich zu weiblichen Betroffenen mehr Impulsivitätsfehler zu machen, zeigen eine geringere Verarbeitungsgeschwindigkeit und weisen Defizite in motorischen Funktionen auf [12, 19, 49]. Auch Ergebnisse zu Defiziten der EF [198], die sowohl für Kindheit und Jugend [201] als auch für das Erwachsenenalter [202] beschrieben sind, sind inkonsistent. Während Trent und Davies [203] und Balint et al. [204] in ihrer Meta-Analyse Geschlechtsunterschiede der Aufmerksamkeit berichten, finden Lipszyc und Schachar [205] nur marginale und Hasson and Fine [206] gar keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

1.9 Ziele und Hypothesen

Bislang sind die der ADHS zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen nur unzureichend geklärt und Studienergebnisse legen nahe, dass ADHS durch viele Faktoren beeinflusst und multifaktoriell bedingt ist. Genetik und Umweltfaktoren und deren Interaktionen sowie die beschriebenen funktionellen und strukturellen Veränderungen des Gehirns spielen eine bedeutsame Rolle. Es resultiert ein komplexes und heterogenes Erscheinungsbild der ADHS, die zudem häufig von

anderen Störungen begleitet wird. Die bekannten Risikofaktoren sind nicht spezifisch für ADHS und klären jeweils nur einen geringen Anteil der Varianz auf. Es ist davon auszugehen, dass sie auch bei Gesunden das Ausmaß an subklinischen ADHS-Symptomen erhöhen und die ADHS als Störung den Extrembereich einer kontinuierlich verteilten Merkmalsdimension darstellt.

Die Berücksichtigung aller angesprochenen Aspekte – Verwendung diagnostischer Kriterien, Auswahl der Informationsquellen und Integration unterschiedlicher Quellen, altersabhängiger Präsentation der Symptomatik, unterschiedliche psychopathologische Entwicklungspfade, Genetik und Gen-Umwelt-Interaktionen, Geschlechtsunterschiede sowie das Vorliegen von und die Abgrenzung zu komorbiden Störungen – ist daher bei der Betrachtung von ADHS-Symptomen sowohl in klinischen Stichproben als auch in der Allgemeinbevölkerung notwendig. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung unterschiedlicher Aspekte dieser Heterogenität.

In einer ersten Arbeit wurde der Verlauf der ADHS-Symptome von der Adoleszenz in das junge Erwachsenenalter unter Berücksichtigung des Vorliegens bzw. Nicht-Vorliegens eine ADHS-Diagnose in der Kindheit untersucht. Genauer untersucht werden diagnostische Aspekte – Auswirkungen von Selbst- versus Fremdberichten, Untersuchung der Übereinstimmung dieser unterschiedlichen Informationsquellen – und der Einfluss des Geschlechts auf Symptomverläufe. Hierzu werden Daten aus einer prospektiven Längsschnittuntersuchung von der Jugend ins frühe Erwachsenenalter mit den folgenden Zielen analysiert:

- 1.) Effekte einer ADHS-Diagnose in der Kindheit auf die Elternberichte der ADHS-Symptome im Jugend- und jungen Erwachsenenalter zu bestimmen, wobei wir erwarten, dass die von Eltern berichteten ADHS-Symptome ihrer jugendlichen Kinder dann höher ausfallen, wenn in der Kindheit eine ADHS-Diagnose vorlag;
- 2.) die Übereinstimmung zwischen Symptombeschreibungen im Elternurteil und im Selbsturteil zu untersuchen mit der Erwartung, dass die Kongruenz zwischen Selbst- und Fremdurteil bei Mädchen mit einer ADHS-Diagnose in der Kindheit am höchsten ausfällt;
- 3.) den Verlauf der ADHS-Symptome von der Jugend ins Erwachsenenalter systematisch zu beschreiben mit der Annahme, dass in der Kindheit mehr

Jungen als Mädchen eine ADHS-Diagnose erhalten haben, diese bei Mädchen aber häufiger bis ins frühe Erwachsenenalter persistiert und

- 4.) die selbstberichteten ADHS-Symptome im jungen Erwachsenenalter durch von Eltern berichtete ADHS-Symptome in der Jugend unter Berücksichtigung des Geschlechts vorherzusagen. Es wird angenommen, dass eine ADHS-Diagnose in der Kindheit, komorbide Symptome einer Störung des Sozialverhaltens und internalisierende Probleme das Ausmaß bzw. Vorhandensein von ADHS-Symptomen im Alter von 25 Jahren präzisieren.

Über diese eher diagnostisch-methodischen Fragen hinaus adressiert die zweite Studie den Zusammenhang zwischen einem genetischen Polymorphismus, sozialen Beeinträchtigungen und ADHS-Symptomen von Jugendlichen aus der Allgemeinbevölkerung. Dabei wird in einer epidemiologischen Stichprobe

- 1.) der Einfluss des *COMT* Val158Met Polymorphismus auf das Ausmaß der ADHS-Symptome und soziale Beeinträchtigungen erfasst, wobei hier aufgrund der uneinheitlichen Studienlage genauer untersucht werden soll, ob sich in der epidemiologischen Stichprobe ein direkter Einfluss zeigen lässt sowie
- 2.) die Art des Zusammenhangs zwischen *COMT*, ADHS-Symptomen und sozialen Beeinträchtigungen genauer analysiert. Es wird dabei erwartet, dass der Einfluss von *COMT* auf ADHS-Symptome durch das Ausmaß an sozialer Beeinträchtigung moderiert wird.

2 ORIGINALARBEITEN

Im Folgenden werden die beiden Originalarbeiten Millenet et al. 2018 [207] und Millenet et al. 2018 [208] vorgestellt.

2.1 Sex-specific trajectories of ADHD symptoms from adolescence to young adulthood¹

2.1.1 Abstract

Reports of current ADHD symptoms in adults with a childhood ADHD diagnosis are often biased. While one subgroup of adults appears to report particularly high levels of ADHD symptoms, another subgroup reports particularly low levels of current symptoms. The reasons for this difference remain unclear. Sex might have a moderating role, but this has not yet been examined.

In an epidemiological cohort study from birth to young adulthood, childhood ADHD diagnoses were assessed at the age of 4.5, 8, and 11 years by parent-ratings. Using a polynomial regression model, the congruence between parents' and adolescents' ratings was examined. Sex-specific development of ADHD symptoms was analyzed at 15 to 25 years of age via self-reported ADHD symptoms in participants with ($n=47$) and without childhood ADHD ($n=297$) using a random coefficient regression model. In addition, the role of childhood ADHD diagnosis, childhood OCC/CD, and childhood internalizing disorder as possible sex-specific predictors of self-reported ADHD symptoms at age 25 should be identified.

With regard to self-reported ADHD symptoms, females with childhood ADHD diagnosis reported significantly more ADHD symptoms compared to females without childhood ADHD and males with and without ADHD throughout adolescence and young adulthood. In contrast, males with childhood ADHD did not differ from control males neither at age 15 nor at age 25. Only in females, an externalizing childhood diagnosis (ADHD and CD/ODD) predicted self-reported ADHD symptoms by age 25. Our findings suggest that self-reports of young adults with a childhood diagnosis of ADHD are influenced by sex. Specifically, females with childhood ADHD report enhanced levels of ADHD symptoms when reaching adulthood. To correctly evaluate symptoms and impairment in this subgroup, other more objective sources of information, for example neurophysiological measures, may be advisable.

¹ Sabina Millenet, Manfred Laucht, Erika Hohm, Christine Jennen-Steinmetz, Sarah Hohmann, Martin H. Schmidt, Günter Esser, Tobias Banaschewski, Daniel Brandeis, Katrin Zohsel (2018). Sex-specific trajectories of ADHD symptoms from adolescence to young adulthood. *European Child & Adolescent Psychiatry*, doi: 10.1007/s00787-018-1129-9.

2.1.2 Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder, which comprises the three core symptoms inattention, impulsivity, and/or hyperactivity [10], and causes significant impairments in many aspects of life. Although primarily defined as disorder of childhood and adolescence, it has been found that up to 70% of persons diagnosed with childhood ADHD still show impairing symptoms in adulthood [33, 59, 209, 210].

Recently, a large prospective and representative longitudinal study [62] revealed a comparatively low persistence rate of 5% [62], which is substantially lower than the rates reported in previous follow-up studies [33, 46]. This discrepancy regarding such persistence rates might be explained by the exclusive use of self-report data in the work of Moffitt et al. [62], or by differences between the observed samples. Taking into account that self-report of externalizing symptoms are likely to be biased [9] it is not surprising that the findings in the literature are inconsistent. While some authors reported that adults with a childhood diagnosis of ADHD reported much fewer symptoms than their parents [211-213], others found that adults with ADHD tend to over-report clinical symptoms [214, 215]. The role of age could be one possible explanation for the inconsistent findings: Younger children may have more difficulties judging their own problematic behavior, thus reporting less symptoms than their parents [211, 216]. In addition, changing the informant (e.g. from other to self-report) in longitudinal studies could lead to differences in persistence rates [211]. Furthermore, parent-reported ADHD symptoms show higher agreement with objective neurophysiological markers than self-reported ADHD symptoms [217]. Thus underreporting of symptoms might represent a serious problem, as it could result in under-treatment despite potential benefit from therapy. Nevertheless, in adults, self-report is often the main source of information in clinical settings.

It remains unclear why many adults with a childhood diagnosis of ADHD report no current ADHD symptoms. Several factors are likely to be involved: First, few self-reported ADHD symptoms in adults with a childhood diagnosis of ADHD could reflect an actual decline of ADHD symptoms. Adults with childhood ADHD may have

learned to use strategies which help them to cope with their cognitive deficits, and may feel less impaired when they have greater freedom to tailor their environment according to their demands [218]. Second, ongoing executive dysfunctions may impair accurate self-assessment and a realistic evaluation of deficits [211]. Last, a positive self-perceptual bias may play a role [219-222], implying overly positive judgments of the self in patients with ADHD, especially in domains affected by the disorder. Possibly, overly positive self-judgments persist in adulthood in ADHD, however, evidence is limited so far [222]. On the contrary, it has been suggested that negative views of the own competence prevail in adult ADHD patients [223]. Longitudinal studies on the development of self-reported ADHD symptoms from childhood to adulthood are largely lacking. Hence, it is not clear if and to what extent age impacts on the self-report of ADHD symptoms.

Just like age, sex may be an additional factor affecting self-report of symptoms in ADHD. Since, women compared to men suffer from higher levels of anxiety and depression (independent of ADHD), this may lead to more negatively self-perceived symptoms in women compared to men with ADHD [92]. This is in line with findings showing that females tend to report more symptoms in mental health surveys than their male counterparts [94, 95]. Based on these considerations, it can be hypothesized that sex differences in self-report in adulthood contribute to a balanced sex ratio or even a predominance of women with ADHD [61], if self-report of symptoms is used as the main source of information for diagnosis. In contrast, in childhood ADHD the sex ratio is clearly shifted towards a predominance of males, if the diagnosis is based on reports of informants, e.g. parents [224]. When examining biased reporting of ADHD symptoms in females compared to males, the question of potential overdiagnosis of ADHD in children should be taken into account. Bruchmüller et al. [87] found that overdiagnosing of ADHD is considerably influenced by sex.

In the present study, we aimed at clarifying the sex-specific development of differences in self-reported symptoms in participants with and without diagnoses of childhood ADHD in a nonclinical sample. Therefore, we analyzed prospective longitudinal self-report data from adolescence to young adulthood. We examined 1) effects of childhood ADHD diagnosis on parent reports of adolescent ADHD

symptoms, 2) the congruence between parent- and self-ratings, and 3) trajectories of self-reported ADHD symptoms from adolescence to young adulthood. Furthermore, we examined the sex-specific predictive association of ADHD symptoms rated by parents on self-reported ADHD symptoms in young adulthood.

2.1.3 Methods

Sample

Data was acquired from participants of the Mannheim Study of Children at Risk, an epidemiological cohort study examining the outcome of early risk factors from infancy to adulthood. Detailed information on this study has been published previously [e.g., 225]. 384 children from the Rhine-Neckar region of Germany born between 1986 and 1988 were recruited according to a two-factorial design intended to enrich and control the risk status of the sample. One factor reflected psychosocial adversity, the other obstetric adversity. Psychosocial adversity was assessed according to an enriched family adversity index as proposed by Rutter and Quinton [226]. The index indicates the presence of 11 adverse family factors assessed by a standardized parent interview when children are 3 months of age. To control for potential confounding effects, only firstborn children with singleton births and German-speaking parents were included in the study. Likewise, children with severe physical handicaps, known severe genetic defects, or metabolic diseases were excluded. After the initial examination at age 3 months, subsequent assessments were conducted at regular intervals throughout development. The present study used data from the assessments carried out at 4.5, 8, 11, 15, 19, 22, 23, and 25 years of age. Of the original sample, 48 participants were excluded due to severe handicaps (IQ or MQ <70 or neurological disorders), or because they dropped out until the age of 25, or because of incomplete data. Fewer males ($p=.03$) continued participation until the age of 25. The final sample for examining trajectories of ADHD symptoms into young adulthood consisted of $n=336$ participants ($n=161$ males) with data between age 4.5 and 11 years. Participants excluded from the original sample had significantly higher levels of psychosocial adversity ($p=.003$). However, they did not differ from included participants with regard to sex ($p=.79$) and presence of an ADHD diagnosis at age 4.5 ($p=.15$). The study was approved by the ethics committee of the University of Heidelberg and written informed consent was obtained from all participants.

ADHD diagnoses

Parents were interviewed with the Mannheim Parent Interview (MEI) to obtain psychiatric diagnoses in children aged 4.5 to 11 [227]. The MEI is a highly structured interview assessing all symptoms related to major DSM-IV diagnoses. Additionally, several symptoms (e.g., hyperactivity and impulsivity) were observed and rated during a child examination. The MEI has been shown to be a reliable and valid measure of childhood psychopathology [228].

We considered participants to have a diagnosis of childhood ADHD, if they met DSM IV criteria for ADHD at least once at the ages of 4.5, 8, and /or 11.

ADHD-symptoms: Achenbach DSM-oriented ADHD scale

To obtain comparable ratings of ADHD symptoms over a broad range of time, we used the DSM-oriented ADHD scale as constructed from the Child Behavior Checklist [CBCL, 229] and the Youth Self Report [YSR, 230]. The CBCL and the YSR are widely-used clinical questionnaires for the assessment of a broad range of problems in individuals aged 4-18 (CBCL) or 11-18 (YSR). In addition to the frequently used syndrome and broadband scales, Achenbach and colleagues constructed nosologically based DSM-oriented scales based on expert ratings [231] with acceptable validity parameters [232]. The DSM-oriented ADHD scale used in the present study comprises the following 5 items: (1) can't concentrate, (2) can't sit still, (3) impulsive, (4) talks much and (5) loud. At age 15, participants filled out the YSR and parents/primary caregivers the CBCL. At the assessments at age 19, 22, 23 and 25, participants completed the Young Adult Self-Report [YASR, 233], an adaptation of the YSR for young adult age (18-30 years). The same 5 items as in the CBCL/YSR version were used (see above). Internal consistency in our sample was considered as satisfactory (Cronbach's α for CBCL: .70, for Y(A)SR: .59 to .68).

Psychiatric comorbidity

Diagnoses of conduct disorder and/or oppositional defiant disorder (CD/ODD) as well as of internalizing disorders (emotional, affective, anxiety, eating, somatoform and sleeping disorders, childhood disorders of social functioning and enuresis) were obtained by use of the MEI at and before age 11 years (parent interview). Participants were considered to have a childhood diagnosis of CD/ODD and/or of an

internalizing disorder, if they met the criteria at least once between age 4.5 and 11.

Data analysis

Distribution of diagnostic groups were compared using Chi²-tests and ANOVAs, where appropriate. For parent ratings of ADHD symptoms at age 15, a two-way ANCOVA with the factors sex and childhood ADHD was performed with childhood diagnoses of CD/ODD and internalizing disorders as covariates.

To examine the congruence of parents' and adolescents' ratings, difference scores were calculated by subtracting parent- from self-ratings. A polynomial regression model [234] was applied with these difference scores as dependent variables. Independent variables were parent ADHD ratings, parent ADHD ratings squared and the interaction of these two variables with sex, childhood ADHD and the interaction sex x childhood ADHD as well as sex, childhood ADHD, and their interaction. Childhood diagnoses of CD/ODD and internalizing disorders were entered as covariates. Parent ADHD ratings and the covariates were z-standardized prior to the analyses. Post-hoc contrasts were performed to compare the sex x childhood ADHD groups with respect to congruence at values of parent ADHD ratings given by mean and mean +/- 1 Std.).

To examine trajectories of self-rated ADHD symptoms from age 15 to 25, a random coefficient regression model was applied. A quadratic polynomial growth curve was fitted to the five repeated ADHD symptom scores. The age variable was defined as age minus 15 years, in that the intercept corresponded to the outcome at age 15. The coefficients for intercept, slope and curvature were modeled as random factors whose means depended on sex, childhood diagnosis of ADHD and their interaction, together with the covariates childhood diagnoses of CD/ODD and internalizing disorders. Significant interaction effects were followed by appropriate contrasts. In a preceding step, a cubic growth curve was fitted, but none of the effects involving cubic terms was significant.

To analyze the effects of childhood diagnoses (ADHD, CD/ODD, and internalizing disorder) on levels of self-reported ADHD symptoms at age 25, sex-specific linear regression analyses were conducted.

All tests were two-tailed and a p-value <.05 was regarded as significant.

Statistical analyses were computed using SPSS 24.0 and SAS 9.4.

2.1.4 Results

Descriptive data

Table 1 presents descriptive data regarding childhood ADHD diagnoses for the whole sample and separately for males and females. N=47 (13.9%) participants were diagnosed with ADHD at least once until the age of 11 years.

Significantly more male than female participants received a diagnosis of childhood ADHD (n=32 males, male to female ratio 2.1:1). Boys and girls with a diagnosis of childhood ADHD did not differ significantly regarding inattention ($F(1,45)= 1.633$, $p= .208$) and hyperactivity/impulsivity ($F(1,45)= 0.089$, $p= .767$) at age 15.

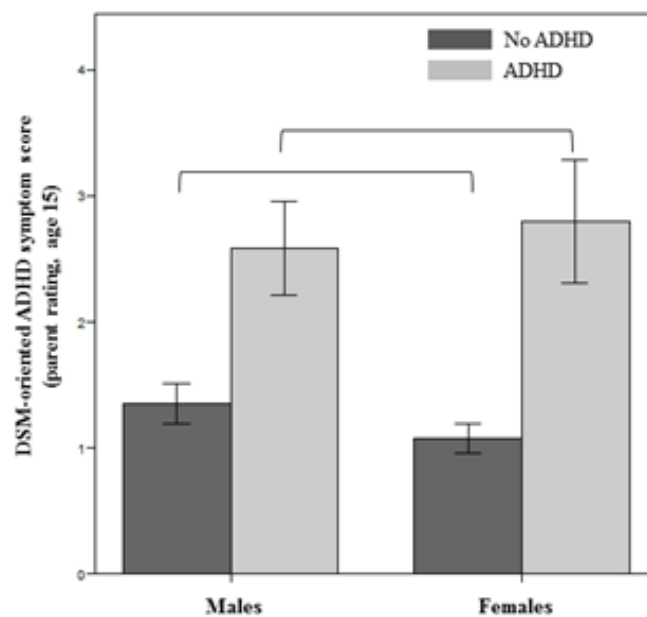
Study 1, Table 1: Sample characteristics by childhood diagnosis of ADHD

	Males		Females		Total	
	ADHD (N=32)	Non-ADHD (N=129)	ADHD (N=15)	Non-ADHD (N=160)	ADHD (N=47)	Non-ADHD (N=297)
Psychosocial adversity	2.75 (2.42)	1.85 (1.93)	2.87 (2.53)	1.76 (1.95)	2.79 (2.43)	1.80 (1.94)
IQ, age 11 years	96.72 (13.8)	103.99 (15.1)*	94.40 (15.75)	103.50 (14.19)*	95.98 (14.34)	103.72 (14.55)**
Attention problems, age 15 (K-SADS)	4.38 (2.6)	1.87 (2.7)***	3.33 (3.0)	1.21 (2.32)***	4.09 (2.8)	1.50 (2.5)***
Hyperactivity/impulsivity, age 15 (K-SADS)	3.16 (3.10)	1.13 (2.05)***	2.87 (3.11)	0.68 (1.65)***	3.06 (3.1)	0.88 (1.8)***
Childhood internal. disorder, age 4.5-11 (N,%)	6 (18.75)	23 (17.83)	3 (20.0)	35 (21.86) ⁺	9 (19.15)	58 (19.52)
CD/ODD, age 4.5-11 (N,%)	7 (21.86)	27 (20.93)***	4 (26.67)	24 (15.00)**	11 (23.40)	51 (17.17)***
ADHD symptoms, age 25 (YASR)	2.08 (1.71)	1.94 (1.85)	3.62 (2.02)	1.88 (1.67)**	2.61 (1.94)	1.91 (1.74)*
Education (≥ 12 years; N %)	12 (37.5%)	62 (48.1%)	10 (66.7%)	79 (49.4%)	22 (46.8%)	141 (47.5%)

* $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$. P-values refer to the ANOVA group effect or chi-squared test. Data are reported as mean (standard deviation) unless noted otherwise.

Parent-reported ADHD symptoms at the age of 15 years

As expected, parents reported significantly higher ADHD symptoms at age 15 if their children had received an ADHD diagnosis at least once between the age of 4.5 and 11 years ($F(1,328)=26.45, p < .001$; see Figure 1). Parent ratings did not differ for the factor sex ($F(1,328)=0.00, p=.958$) and there was no interaction of sex with childhood ADHD diagnosis ($F(1,328)=0.45, p=.502$).



Study 1, Figure 1: Parent-ratings of ADHD symptoms at age 15 measured with the CBCL separately for males and females. Shown are means and standard errors, adjusted for childhood diagnoses of CD/ODD and internalizing disorders.

Parent-reported ADHD symptoms at the age of 15 year: congruence between parent and self-rating

Examining congruence between self- and parent ratings at age 15 a significant interaction of sex by childhood ADHD diagnosis by parent rating ($F(1,320)=7.77, p=0.006$) and sex by childhood ADHD diagnosis by parent rating squared ($F(1,320)=6.11, p=0.014$) were observed. Thus, the interaction of sex by childhood ADHD depends on parent rating. Post hoc tests revealed that self-ratings of female adolescents with childhood ADHD, whose parent rating was at mean, were significantly less congruent than female self-ratings without an ADHD diagnosis ($F(1,320)=6.89, p=0.009$); female adolescents with childhood ADHD over-reported

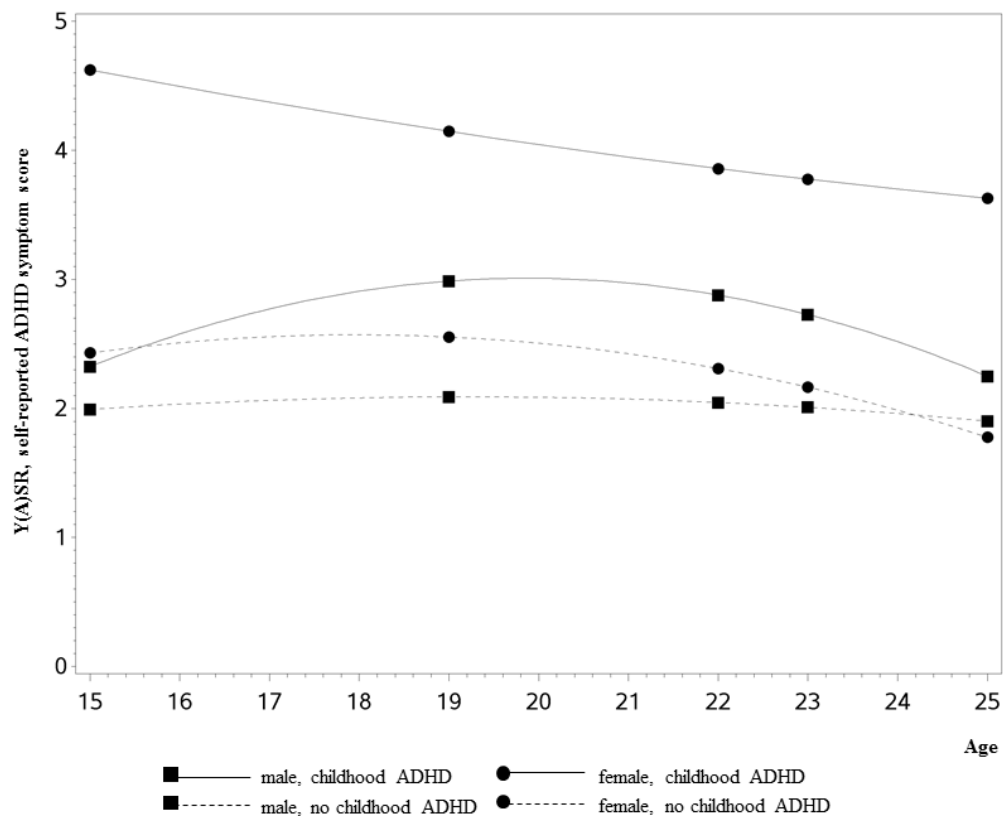
their ADHD symptoms to a higher degree. The same applied for parent ratings at mean minus one standard deviation ($F(1,320)=12.74, p<0.001$). For parent ratings at mean plus one standard deviation there was no comparable significant effect. Comparisons of male adolescents with and without childhood ADHD at the three values of parent ratings showed no significant differences.

Trajectories of self-reported ADHD symptoms from adolescence to young adulthood

Random coefficient regression analysis revealed significant interactions of sex by childhood ADHD diagnosis on intercept ($F(1,609)= 11.13, p= 0.001$), slope ($F(1,609)= 4.28, p= 0.039$) and curvature ($F(1,609)= 4.19, p= 0.041$) of trajectories of self-rated ADHD symptoms (see Table 2). Thus, sex significantly moderated the effect of childhood ADHD diagnosis at baseline at age 15 and course of self-reported ADHD symptoms until age the 25 of years. Figure 2 shows the fitted mean curves of self-reported ADHD symptoms as a function of age for the four sex-by-childhood ADHD groups.

Study 1, Table 2: Sex-specific trajectories of ADHD symptomatology across age. (Results of the random coefficient regression model).

Effect/Contrast		dfs	F	p
	Intercept (15 y)	1,609	11.13	.001
Gender x childhood ADHD	Slope	1,609	4.28	.039
	Curvature	1,609	4.19	.041
Females: Effect of childhood ADHD	Intercept (15 y)	1,609	23.55	<.001
	25 y	1,609	15.29	<.001
Males: Effect of childhood ADHD	Intercept (15 y)	1,609	0.97	0.324
	25 y	1,609	0.95	.329
With childhood ADHD: Effect of sex	Intercept (15 y)	1,609	19.51	<.001
	25 y	1,609	6.44	.011
Without childhood ADHD: Effect of sex	Intercept (15 y)	1,609	5.01	.026
	25 y	1,609	0.19	.668



Study 1, Figure 2: At age 15 years, females with a childhood diagnosis of ADHD, whose parent ratings were on average or less, even report more ADHD symptoms than their parent.

Self-rated symptoms scores differ significantly between males and females with a diagnosis of childhood ADHD at age 15 ($F(1,609)= 19.51, p< 0.001$) and ($F(1,609)= 6.44, p= 0.011$), each with higher scores in females.

Females with childhood ADHD had significantly more self-rated ADHD symptoms at age 15 than those without an ADHD diagnosis ($F(1,609)=23.55, p<.0001$). This difference persisted in young adulthood. At age 25, females with childhood ADHD continued to show significantly higher levels of self-reported ADHD symptoms compared to women without a diagnosis of childhood ADHD ($F(1,609)=15.29, p<.0001$). The symptom curves indicate a steady decline of self-reported ADHD symptoms over the time of young adulthood.

For males, there was neither a significant effect of childhood ADHD diagnosis for self-reported ADHD-symptoms at age 15 ($F(1,609)=0.97$, $p=.324$) nor at age 25 ($F(1,609)=0.95$, $p=.329$).

Precursors and correlates of self-reported ADHD symptoms at age 25 years

In female adults, childhood diagnoses of ADHD ($p=.001$) and CD/ODD ($p=.006$) but not internalizing disorders ($p=.777$) significantly predicted self-reported ADHD symptoms at the age of 25 years (see Table 3). However, this was not the case for males: none of the predictors significantly predicted self-reported ADHD symptoms at age 25 in males.

Study 1, Table 3: Precursors of self-reported ADHD symptoms by age 25 years

	Males		Females	
	b (SE)	p	b (SE)	p
Childhood ADHD	0.141 (0.030)	.727	1.734 (0.267)	.001
Internalizing disorder	0.615 (0.126)	.138	-0.093 (-0.022)	.777
CD/ODD	0.089 (0.020)	.817	1.029 (0.214)	.006

Results of regression analyses refer to $n=308$ participants at the assessment at age 25 years.

2.1.5 Discussion

In the current dataset from an epidemiological cohort study, we found significantly higher levels of self-rated ADHD symptoms in females with a childhood diagnosis of ADHD compared to males with and females without childhood ADHD. This difference persisted from adolescence to young adulthood. In contrast, in males there was no significant difference between participants with and without a childhood ADHD. Moreover, only in females, a childhood diagnosis of ADHD significantly predicted higher levels of self-reported ADHD symptoms in young adulthood. Interestingly, for the parent ratings of ADHD symptoms at age no effect of was found.

Although the available literature is limited so far, results from existing studies suggest that self-reports of ADHD symptoms have lower informative value than parent-reports

or rather that parent-reported ADHD symptoms show higher associations with cognitive-neurophysiological correlates than self-reports [217]. Adolescents [234] and adults with a childhood diagnosis of ADHD tend to report less ADHD symptoms and less impairment than their parents [62, 211, 212]. Our results indicated that this finding may depend on sex. At the age of 15 years, we found that females with a childhood diagnosis of ADHD reported even more ADHD symptoms when compared to their parents. This could be a problem of “over-reporting” of symptoms, but the results reported in the existing literature on this issue are inconsistent. In line with our results, some authors found “over-reporting” of ADHD symptoms in adolescents or young adults [211-213], while others found opposite results [214, 215]. Therefore, the question arises, if the level of reported impairment is different depending on whether it is experienced by oneself or by another person; or rather, if different factors/information are involved in the evaluation of impairment. Taken together, further research is needed to answer the question of the most accurate report for different age groups. Possibly, there are in addition differences in the most valid informant when taking sex into account.

Previous studies examining self-rated ADHD symptoms in adults with childhood ADHD rarely conducted sex-specific analyses, probably because of the limited number of girls with a childhood diagnosis of ADHD in the respective samples, or because studies examined just males or females (mostly males). Studies that performed sex-specific analyses in adults diagnosed with ADHD typically utilized samples of participants who referred themselves to a clinic in adult age. For example, Barkley et al. [235] found no sex differences in an ADHD sample between self-reported ADHD symptoms of inattention and hyperactivity/impulsivity. In line with the current findings, women with ADHD reported more severe symptoms of inattention and hyperactivity/impulsivity than men in a recent study including a large number of adult ADHD cases [236]. However, in these samples, it is unclear if participants fulfilled childhood diagnostic criteria for ADHD. Sample composition probably differed from the present study, which used prospective longitudinal data.

Which factors could account for the impact of sex on self-rated ADHD symptoms found in the current study? First, because symptoms in females are typically less obvious is ADHD often under-recognized or even not noticed [87-89]. This under-

recognition of ADHD symptoms possibly explains the discrepancy between parent and self-rating of symptoms: instead of being over-reported in the self-ratings it could also be that parents perceive less symptoms in their daughters and thus “under-report” them. This reasoning is supported by Soffer and colleagues [237], who stated that standardized rating scales may be biased towards a male presentation of ADHD. Second, sex-specific expectations may be relevant in this context. Assuming that displayed behavior of females and males is comparable, people may respond to it or individuals may perceive it differently because of sex-specific expectations for this behavior [90]. Williamson and Johnston [92] summarize that sex-specific social expectations may be especially harmful for females with ADHD. Therefore, females with ADHD may subjectively experience more impairment because they suffer under the stigma of the diagnosis [238] as well as under the stereotype of being less powerful than males [239]. Both factors may lead to higher self-ratings of ADHD symptoms as compared to males. Third, hyperactive/impulsive and inattentive behavior associated with a childhood diagnosis of ADHD is more discrepant from female compared to male sex roles. As a consequence, girls with ADHD may be more frequently subject to social rejection compared to boys with ADHD [96]. Thus, ADHD symptoms may be experienced as more pronounced and more problematic for females [236], which may be reflected in higher self-ratings of symptoms. Fourth, it could be hypothesized that sex-specific ADHD symptom patterns play a role. In boys compared to girls with childhood ADHD, higher levels of impulsivity have been described [206], which may be associated with worse self-perception. However, in our sample, male adolescents with childhood ADHD did not show significantly more symptoms of hyperactivity/impulsivity than females. Last, it has been suggested that ADHD symptoms are more likely to decrease in males compared to females [92]. It cannot be ruled out that heightened self-reported ADHD symptoms in women with childhood ADHD reflect an overall worse long-term course in this subgroup.

When following back self-rated ADHD symptoms by age 25 years, the results show that childhood diagnoses of externalizing disorders (ADHD, but also CD/ODD) significantly predicted self-rated ADHD symptoms in females. Hence, for many women reporting ADHD symptoms, precursors during childhood were observed. Although ADHD symptom levels are not equivalent to a diagnosis of adult ADHD, the current findings suggest some continuity of ADHD symptoms from childhood to

adulthood in females. This seems to be different for males: in males no childhood precursors of increased ADHD symptom reports at age of 25 were identified.

Findings on symptoms and sex differences in (adult) ADHD seem to be influenced by the composition of the sample. A strength of the current study is the usage of an epidemiological cohort study. Participants with diagnosed ADHD during childhood were not clinically referred cases. This is probably also reflected in the observed sex ratio of 2.1:1, which deviates from the typical estimate of 4:1 and resembles findings from community samples (e.g., 2.28:1 [240]). In particular for the study of sex differences, a non-referred sample is preferable as clinically diagnosed girls with ADHD often have greater levels of symptoms and impairment compared to boys [92]. Several limitations of the current study have to be mentioned. First, parent-ratings were only available for the assessment up to age 15 and not for later time points. Hence, concordance between self- and parent ratings of ADHD symptoms cannot be examined for the period of young adulthood. Furthermore, observed symptom curves in the current study should not be regarded as reflecting real changes of symptom severity, but as a description of how participants themselves report severity of their symptoms over time. Third, the same ADHD items were used for young adults as for children. However, as ADHD symptoms vary with increasing age, the items from the YASR used in the current study may not be entirely suitable for assessing ADHD symptoms in adults. Fourth, group sizes in some of the analyses were modest. Replication of the findings in larger samples is desirable. Finally, the study sample was enriched with children born at risk possibly explaining the comparatively high number of girls with childhood ADHD. Thus, the possibility to generalize the reported findings to the general population might be limited.

Conclusion

From our prospective longitudinal study, it can be concluded that self-reports of young adults with a childhood diagnosis of ADHD are influenced by sex. In particular males with childhood ADHD did not report enhanced levels of symptoms neither in adolescence nor in young adulthood. To correctly evaluate symptoms and impairment in this subgroup, other sources of information are advisable. A sex-specific view is important in the study of the long-term outcome in ADHD.

Conflict of interest

Dr. Banaschewski served in an advisory or consultancy role for Actelion, Hexal Pharma, Lilly, Lundbeck, Medice, Novartis, Shire. He received conference support or speaker's fee by Lilly, Medice, Novartis and Shire. He has been involved in clinical trials conducted by Shire & Viforpharma. He received royalties from Hogrefe, Kohlhammer, CIP Medien, Oxford University Press. The present work is unrelated to the above grants and relationships. All other authors declare that they have no potential conflict of interest.

2.1.6 References

1. APA (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association, Washington D.C.
2. Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006) The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36 (2):159-165
3. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A (2010) Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 196 (3):235-240. doi:10.1192/bjp.bp.109.066274
4. Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone SV (2010) How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res* 177 (3):299-304. doi:10.1016/j.psychres.2009.12.010
5. Caye A, Spadini AV, Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CH, Rohde LA, Kieling C (2016) Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25 (11):1151-1159. doi:10.1007/s00787-016-0831-8
6. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, Harrington H, Hogan S, Meier MH, Polanczyk GV, Poulton R, Ramrakha S, Sugden K, Williams B, Rohde LA, Caspi A (2015) Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry* 172 (10):967-977. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101266
7. Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006) The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36 (2):159-165. doi:10.1017/S003329170500471X
8. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2002) The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 111 (2):279-289

9. Sibley MH, Pelham WE, Molina BS, Gnagy EM, Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Derefinko KJ, Wymbs BT, Garefino AC, Babinski DE, Kuriyan AB (2012) When diagnosing ADHD in young adults emphasize informant reports, DSM items, and impairment. *J Consult Clin Psychol* 80 (6):1052-1061. doi:10.1037/a0029098
10. Zucker M, Morris MK, Ingram SM, Morris RD, Bakeman R (2002) Concordance of self- and informant ratings of adults' current and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Psychol Assess* 14 (4):379-389
11. Katz N, Petscher Y, Welles T (2009) Diagnosing attention-deficit hyperactivity disorder in college students: an investigation of the impact of informant ratings on diagnosis and subjective impairment. *J Atten Disord* 13 (3):277-283. doi:10.1177/1087054708326112
12. Magnusson P, Smari J, Sigurdardottir D, Baldursson G, Sigmundsson J, Kristjansson K, Sigurdardottir S, Hreidarsson S, Sigurbjornsdottir S, Gudmundsson OO (2006) Validity of self-report and informant rating scales of adult ADHD symptoms in comparison with a semistructured diagnostic interview. *J Atten Disord* 9 (3):494-503. doi:10.1177/1087054705283650
13. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, Evans SW, Gotlieb EM, Knight JR, Ross EC, Shubiner HH, Wender EH, Wilens T (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics* 115 (6):1734-1746. doi:10.1542/peds.2004-1959
14. Du Rietz E, Cheung CH, McLoughlin G, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, Kuntsi J (2016) Self-report of ADHD shows limited agreement with objective markers of persistence and remittance. *J Psychiatr Res* 82:91-99. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.07.020
15. Asherson P, Akehurst R, Kooij JJ, Huss M, Beusterien K, Sasane R, Gholizadeh S, Hodgkins P (2012) Under diagnosis of adult ADHD: cultural influences and societal burden. *J Atten Disord* 16 (5 Suppl):20S-38S. doi:10.1177/1087054711435360
16. Hoza B, Pelham WE, Jr., Dobbs J, Owens JS, Pillow DR (2002) Do boys with attention-deficit/hyperactivity disorder have positive illusory self-concepts? *J Abnorm Psychol* 111 (2):268-278
17. Hoza B, McQuade JD, Murray-Close D, Shoulberg E, Molina BS, Arnold LE, Swanson J, Hechtman L (2013) Does childhood positive self-perceptual bias mediate adolescent risky behavior in youth from the MTA study? *J Consult Clin Psychol* 81 (5):846-858. doi:10.1037/a0033536
18. Hoza B, Murray-Close D, Arnold LE, Hinshaw SP, Hechtman L, Group MTAC (2010) Time-dependent changes in positively biased self-perceptions of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a developmental psychopathology perspective. *Dev Psychopathol* 22 (2):375-390. doi:10.1017/S095457941000012X

19. Knouse LE, Bagwell CL, Barkley RA, Murphy KR (2005) Accuracy of self-evaluation in adults with ADHD: evidence from a driving study. *J Atten Disord* 8 (4):221-234. doi:10.1177/1087054705280159
20. Knouse LE, Mitchell JT (2015) Incautiously Optimistic: Positively-Valenced Cognitive Avoidance in Adult ADHD. *Cogn Behav Pract* 22 (2):192-202. doi:10.1016/j.cbpra.2014.06.003
21. Williamson D, Johnston C (2015) Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review. *Clin Psychol Rev* 40:15-27. doi:10.1016/j.cpr.2015.05.005
22. Green CA, Pope CR (1999) Gender, psychosocial factors and the use of medical services: a longitudinal analysis. *Soc Sci Med* 48 (10):1363-1372
23. Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF (2001) Somatic symptom reporting in women and men. *J Gen Intern Med* 16 (4):266-275
24. Caye A, Rocha TB, Anselmi L, Murray J, Menezes AM, Barros FC, Goncalves H, Wehrmeister F, Jensen CM, Steinhausen HC, Swanson JM, Kieling C, Rohde LA (2016) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry* 73 (7):705-712. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0383
25. Quinn P, Wigal S (2004) Perceptions of girls and ADHD: results from a national survey. *MedGenMed* 6 (2):2
26. Bruchmuller K, Margraf J, Schneider S (2012) Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis. *J Consult Clin Psychol* 80 (1):128-138. doi:10.1037/a0026582
27. Laucht M, Esser G, Schmidt MH (1997) Developmental outcome of infants born with biological and psychosocial risks. *J Child Psychol Psychiatry* 38 (7):843-853
28. Rutter M, Quinton D (1977) Psychiatric disorder - ecological factors and concepts of causation. In: McGurk M (ed) *Ecological factors in human development*. North Holland, Amsterdam, pp 173-187
29. Esser G, Blanz B, Geisel B, Laucht M (1989) [Mannheim Parent Interview - Structured interview for child psychiatric disorders]. Beltz, Weinheim
30. Laucht M, Esser G, Schmidt MH (2001) Differential development of infants at risk for psychopathology: the moderating role of early maternal responsivity. *Dev Med Child Neurol* 43 (5):292-300
31. Achenbach TM (1991) *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington
32. Achenbach TM (1991) *Manual for the Youth Self-Report and 1991 Profile*. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington

33. Achenbach TM, Dumenci L, Rescorla LA (2001) Ratings of Relations Between DSM-IV Diagnostic Categories and Items of the CBCL/6-18, TRF, and YSR. Available at: <http://aseba.com/research/DSM6-18ratings.pdf>.
34. Ebesutani C, Bernstein A, Nakamura BJ, Chorpita BF, Higa-McMillan CK, Weisz JR, The Research Network on Youth Mental H (2010) Concurrent Validity of the Child Behavior Checklist DSM-Oriented Scales: Correspondence with DSM Diagnoses and Comparison to Syndrome Scales. *J Psychopathol Behav Assess* 32 (3):373-384. doi:10.1007/s10862-009-9174-9
35. Achenbach TM (1991) Young Adult Self Report. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington
36. Sibley MH, Campey M, Raiker JS (2017) Reexamining ADHD-Related Self-Reporting Problems Using Polynomial Regression. *Assessment*:1073191117693349. doi:10.1177/1073191117693349
37. Barkley RA, Knouse LE, Murphy KR (2011) Correspondence and disparity in the self- and other ratings of current and childhood ADHD symptoms and impairment in adults with ADHD. *Psychol Assess* 23 (2):437-446. doi:10.1037/a0022172
38. Vildalen VU, Brevik EJ, Haavik J, Lundervold AJ (2016) Females With ADHD Report More Severe Symptoms Than Males on the Adult ADHD Self-Report Scale. *J Atten Disord*. doi:10.1177/1087054716659362
39. Quinn PO, Madhoo M (2014) A review of attention-deficit/hyperactivity disorder in women and girls: uncovering this hidden diagnosis. *Prim Care Companion CNS Disord* 16 (3). doi:10.4088/PCC.13r01596
40. Meyer BJ, Stevenson J, Sonuga-Barke EJS (2017) Sex Differences in the Meaning of Parent and Teacher Ratings of ADHD Behaviors: An Observational Study. *J Atten Disord*:1087054717723988. doi:10.1177/1087054717723988
41. Soffer SL, Mautone JA, Power TJ (2008) Understanding girls with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Applying research to clinical practice. *International Journal of Behavioral Consultation and Therapy* 4:14-29
42. Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard VA, Marino T, Cole H, Mick E, Faraone SV (2005) Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *Am J Psychiatry* 162 (6):1083-1089. doi:10.1176/appi.ajp.162.6.1083
43. Wiener J, Malone M, Varma A, Markel C, Biondic D, Tannock R (2012) Children's perspective of their ADHD symptoms: Positive illusions, attributions, and stigma. *Canadian Journal of School Psychology* 27:217-242
44. Van Loo KJ, Rydell RJ (2013) On the experience of feeling powerful: perceived power moderates the effect of stereotype threat on women's math performance. *Pers Soc Psychol Bull* 39 (3):387-400. doi:10.1177/0146167212475320

45. Mikami AY, Lorenzi J (2011) Gender and conduct problems predict peer functioning among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 40 (5):777-786. doi:10.1080/15374416.2011.597089
46. Hasson R, Fine JG (2012) Gender differences among children with ADHD on continuous performance tests: a meta-analytic review. *J Atten Disord* 16 (3):190-198. doi:10.1177/1087054711427398
47. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD (2010) Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49 (3):217-228 e211-213

Statement of Contribution:

In this study, I was involved in the aggregation of used data as well as in the analysis and the interpretation of the data and the writing of the manuscript. I made all necessary revisions (article had four revisions before acceptance) and a complete update of the included literature. All together my contribution to this paper was >50%.

2.2 *COMT* Val158Met Polymorphism And Social Impairment Interactively Affect Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms In Healthy Adolescents²

2.2.1 Abstract

The dopaminergic system has been shown to have substantial effects on the etiology of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). However, while some studies found a significant direct effect, others did not. In this context, social behavior might play an important role as a factor that is related both to the dopaminergic system and ADHD. In a large epidemiological sample of adolescents (N = 462; 16-17 years), we assessed the level of ADHD symptoms using the Strengths and Difficulties Questionnaire, social behavior using the Social Responsiveness Scale, and the allelic distribution of the dopaminergic catechol-O-methyltransferase (*COMT*) Val158Met polymorphism. We found a significant association between *COMT* and social impairment, insofar as Met-allele carriers showed increased levels of social impairment. Moreover, social impairment significantly determined an association between *COMT* and ADHD (explained variance: 19.09%). This effect did not significantly differ between males and females. *COMT* and social impairment might interactively affect ADHD symptomatology, and could thus represent significant gene-phenotypic risk factors for ADHD symptomatology. This might have interesting implications for prevention and intervention strategies with a focus on social behavior in genetically at-risk individuals.

2.2.2 Introduction

Attention-deficit hyperactivity disorder (American Psychiatric Association [APA], 2013), characterized by inattention, impulsivity, and/or hyperactivity, is one of the most common neurodevelopmental disorders in childhood. In clinical, epidemiological, and behavioral genetic studies impairments in social behavior have frequently been found in ADHD patients (Thapar et al., 2005a; Hoza, 2007; Caspi et

² Sabina Millenet, Frauke Nees, Stefan Heintz, Christiane Bach, Josef Frank, Sabine Vollstädt-Klein, Arun Bokde, Uli Bromberg, Christian Büchel, Erin Burke Quinlan, Sylvane Desrivères, Juliane Fröhner, Herta Flor, Vincent Frouin, Hugh Garavan, Penny Gowland, Andreas Heinz, Bernd Ittermann, Herve Lemaire, Jean-Luc Martinot, Marie-Laure Paillère Martinot, Dimitri Orfanos Papadoulos, Tomáš Paus, Luise Poustka, Marcella Rietschel, Michael N Smolka, Henrik Walter, Rob Whelan, Gunter Schumann, Tobias Banaschewski, Sarah Hohmann and the IMAGEN consortium (2018). *COMT* Val158Met Polymorphism and Social Impairment Interactively Affect Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms in Healthy Adolescents. *Frontiers in Genetics*, doi: 10.3389/fgene.2018.00284.

al., 2008; McQuade and Hoza, 2008; Andrade and Tannock, 2013; Bunford et al., 2015). Although social impairment has not been considered a core feature of the disorder, it is an important secondary characteristic of ADHD that has implications in real-world functioning (Hoza, 2007; McQuade and Hoza, 2008; Andrade and Tannock, 2014; Bunford et al., 2015) and is identified as a marker for the heterogeneity of the disorder (Caspi et al., 2008). The most pervasive and persistent impairments in children with ADHD are difficulties in peer interactions and experiences of peer rejections (Nixon, 2001; Hoza et al., 2005; Hoza, 2007; Ronk et al., 2011; Janssens et al., 2017). As a consequence, ADHD children might not have enough opportunities to practice social interactions, which can in turn increase socially immature behavior and lead to fewer prosocial skills (Dodge et al., 2003; Hoza, 2007; Tseng et al., 2014).

There is evidence that impairment in social behavior in ADHD is partly determined by common genetic factors (Nadder et al., 2002) for example the catechol O-methyltransferase gene (*COMT*) (Thapar et al., 2005b; Caspi et al., 2008). The *COMT* gene is located on chromosome 22q11.2 (Winqvist et al., 1992) and codes for an enzyme involved in one of the major degradative pathways of the catecholaminergic neurotransmitters. One common single-nucleotide polymorphism (SNP) which is due to a guanine to adenine transition at codon 158 and results in a valine-to-methionine substitution leads to a three- to fourfold difference in enzyme activity and as a consequence to a higher dopaminergic state (Lachman et al., 1996). Previous research has demonstrated direct associations between this *COMT* polymorphism and hyperactivity as well as inattention symptoms, traits, and behavior. However, so far, results have been heterogeneous. Some studies reported a significant effect of the Val allele (Akutagava-Martins et al., 2016), which was found to be more frequent in children with ADHD compared to healthy control individuals (Qian et al., 2003; Song et al., 2009) or to be related to inferior frontal cortex response to failed inhibitory behavior (White et al., 2014). Others reported a significant effect of the Met allele being preferentially transmitted to ADHD (Qian et al., 2003). The discrepant findings may be partly explained by the use of different analytic approaches in the aforementioned studies.

Interestingly, has not only ADHD been associated with changes in the dopaminergic system, but the regulation of social behavior in general has also been shown to be determined by dopaminergic functioning (Montag et al., 2008; Yacubian and Buchel,

2009; Mier et al., 2010; Skuse and Gallagher, 2011). With respect to *COMT*, carriers of the Val allele, and thus individuals with enhanced *COMT* enzyme activity, showed an increase in social cooperative behavior and a stronger response to social interactions and experiences compared to Met/Met-allele carriers (Reuter and Hennig, 2005; Walter et al., 2011). Moreover, dopaminergic augmentation via *COMT* inhibition was found to be associated with increased egalitarian tendencies (Saez et al., 2015).

So far, research has mostly focused on direct associations between ADHD and social problems, almost not considering potential mediating effects. Results of a large epidemiological study in healthy children (Langley et al., 2010) suggest social impairment as an intermediate phenotype explaining the association between *COMT* and antisocial behavior in ADHD. In line with prior findings (Caspi et al., 2008) impaired social understanding mediated the link between *COMT* and impaired social behavior in children with higher scores of ADHD (Langley et al., 2010). Less efficient processing of the prefrontal cortex (PFC) and a resulting impairment in executive functioning as well as emotional dysregulation were discussed by the authors as the assumed mechanisms underlying this interaction (Caspi et al., 2008). Recently, van Goozen et al. (2016) reported a significant indirect effect of the *COMT* Val allele on aggressive behavior in ADHD patients who were mediated by social/emotional mechanisms, but not by deficits in executive functioning. They specifically identified impaired fear learning and fear empathy as critical risk mechanisms in this context.

Due to the inconsistent findings in the literature, further studies are needed to gain a deeper understanding of the underlying mechanisms and effects of the association between *COMT* and ADHD, and to unravel the possible role of additional factors that might bear any influence of *COMT* on ADHD symptomatology. The investigation of gene-phenotype interactions in this context may add to previous findings and could help to identify vulnerable phenotypes for ADHD symptomatology. Although social behavior has been identified as one critical factor in ADHD, and it is also associated with the dopaminergic system, we have little information on the interaction between dopaminergic genetic predispositions, social impairment, and ADHD symptomatology.

Because of the continuous nature of ADHD symptoms and impairments (Chen et al., 2008; Larsson et al., 2012) we examined the effects of the *COMT* gene Val158Met

polymorphism on the degree of ADHD symptoms and on social behavior, as well as their interactions in a large epidemiological sample of adolescents.

2.2.3 Materials and Methods

Subjects and Recruitment

The subjects of the present study were part of the European Imaging Genetics (IMAGEN) study (Schumann et al., 2010), a study in a large population-based sample of adolescents. Participants were recruited via school visits, flyers, and residents' registration offices in Germany, the United Kingdom, Ireland, and France. The present study used data from $N = 462$ adolescents (242 female) at the age of 16-17 years. Data from the sample assessed in France were not analysed ($N = 96$), because no French validation was available for one of our measures, the Social Responsiveness Scale (SRS) (see below for details) (Supplementary Figure S1).

Exclusion criteria for participation in the study were: any mental disorder as defined by the Development and Well-Being Assessment (DAWBA) (Goodman et al., 2000), $IQ < 80$, alcohol use disorder, serious medical conditions, and previous head trauma with unconsciousness. The study was approved by the local ethics committees and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. After explaining the study to the adolescents and their legal guardians, written informed consent was obtained.

Measures

Deoxyribonucleic Acid (DNA) Extraction and Genotyping

Deoxyribonucleic acid was extracted from venous blood samples. To ensure high quality and sufficient quantity, DNA extraction was performed by a semi-automated process. All samples were part of a genome-wide genotyping of $\sim 600,000$ autosomal SNPs within the IMAGEN study using the Illumina Quad 610 chips (Illumina, San Diego, CA, United States).

The genotype frequencies of *COMT* Val158Met in the sample were as follows: Val/Val: $n = 93$, Val/Met: $n = 243$, and Met/Met: $n = 126$. The genotype distribution did not differ according to sex ($\chi^2 = 3.324$, $df = 2$, $p = 0.190$) or site ($\chi^2 = 9.800$, $df = 12$, $p = 0.654$).

ADHD Symptoms

To assess ADHD symptom strength, we used the hyperactivity scale from the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (Goodman, 1997), a screening instrument used to detect behavioral and psychosocial problems in children aged 4-17 years. The SDQ is a well-validated instrument, which includes five dimensions: emotional symptoms, conduct problems, hyperactivity/inattention problems, peer problems, and prosocial behavior, which can either be used as continuous variables (scores 0-10) or as categories (for detailed information: www.sdqinfo.org). For the present analyses, we only used the hyperactivity/inattention problem scale, with the total hyperactivity score as dimensional variable [sum of the five hyperactivity items (self-ratings)] (see Tables 1, 2).

Study 2, Table 1: Distribution of ADHD symptoms in the current sample

SDQ-scores for hyperactivity/inattention problem scale	Frequency	Original 3-band categorisation
0	43	
1	48	
2	76	Normal N= 382
3	86	
4	79	
5	50	
6	35	Borderline N= 35
7	26	
8	12	Abnormal N= 45
9	7	
Total	462	

Study 2, Table 2: Sample characteristics for the whole group and separately for females and males

	Males		Females		Total	
	(N= 220)		(N= 242)		(N= 462)	
Age	16.39	(.43)	16.43	(.44)	16.41	(.43)
ADHD symptom strength	3.09	(2.17)	3.67	(2.10)	3.40	(2.15)
Range of ADHD symptom scores	0 - 9		0 - 9		0 - 9	
Social impairment	24.78	(15.94)	24.51	(16.45)	24.64	(16.20)
Range of social impairment scores	1 - 93		0 - 100		0 - 100	

Data are reported as means (standard deviation).

Social Behavior/Impairment

To measure social behavior/impairment, we used the SRS (Constantino and Gruber, 2005), a widely used, well-validated scale rated by parents/teachers for use in 4-18-year-olds [for details, see Bölte et al. (2008) for the German adaptation and Constantino and Gruber (2005) for the English original version]. The 65 items focus on behavior during the past 6 months and assess engagement in reciprocal social interactions, understanding of emotional and social cues, and motivation to engage with others. Subscales include social awareness, social information processing, capacity for reciprocal social communication, social anxiety, and autistic mannerisms. The total score of social impairment was used as a continuous variable.

To assess the two questionnaires, we used the Psytools software (Delosis Ltd., London, United Kingdom) via its Internet-based platform.

Statistical Analysis

All analyses were conducted using the Predictive Analytic Software (PASW, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) for Windows, version 24.

Effects of *COMT* on ADHD symptoms and social behavior: To test the direct effect of the *COMT* Val158Met polymorphism on ADHD symptoms and social impairment, we conducted a univariate analysis of covariance (ANCOVA), with ADHD symptoms or

social impairment as dependent variables and *COMT* as between-subject factor with three levels (Val/Val, Val/Met, and Met/Met), adjusting for sex and conduct problems as potential confounding variables. Data were also corrected for multiple comparisons.

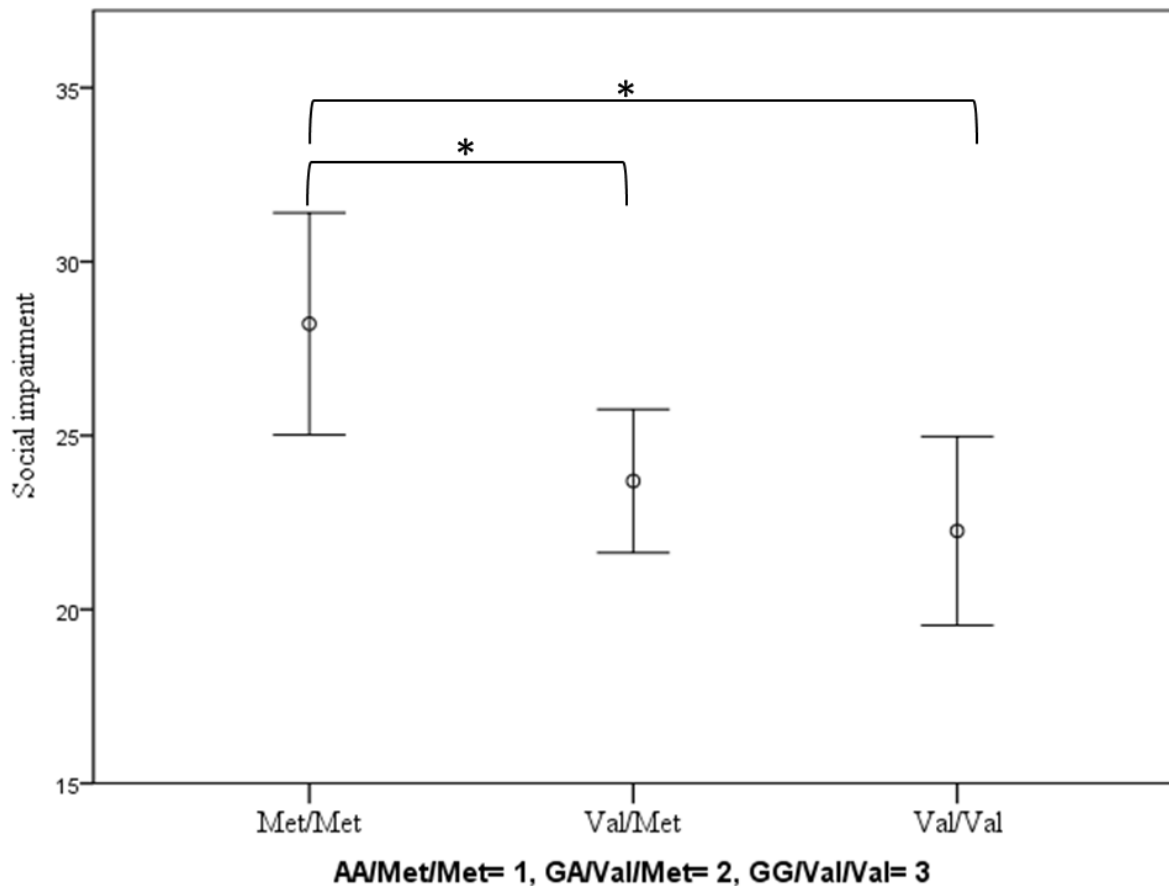
Interaction of *COMT*, social behavior, and ADHD symptoms: In a subsequent moderator analysis (Preacher and Hayes, 2008), we tested the impact of social impairment as a moderator of any effect of *COMT* on ADHD symptoms using the *COMT* Val158Met genotype as independent variable (predictor) and ADHD symptoms as dependent variable (outcome) (Baron and Kenny, 1986). Sex and conduct problems were again used as covariates. Using this analysis, associations between the predictor and the outcome, the predictor and the moderator, and the outcome and the moderator are investigated, and it is assumed that the associations between the predictor and the outcome significantly depend on a third variable, the moderator [evaluated via the Sobel (1982) test]. This analysis is based on a priori hypotheses and was thus also performed in the case of non-significant effects of *COMT* on ADHD symptoms (e.g., according to Shrout and Bolger, 2002).

For all analyses, p-values < 0.05 are reported.

2.2.4 Results

Impact of COMT Genotype on ADHD Symptoms and Social Impairment

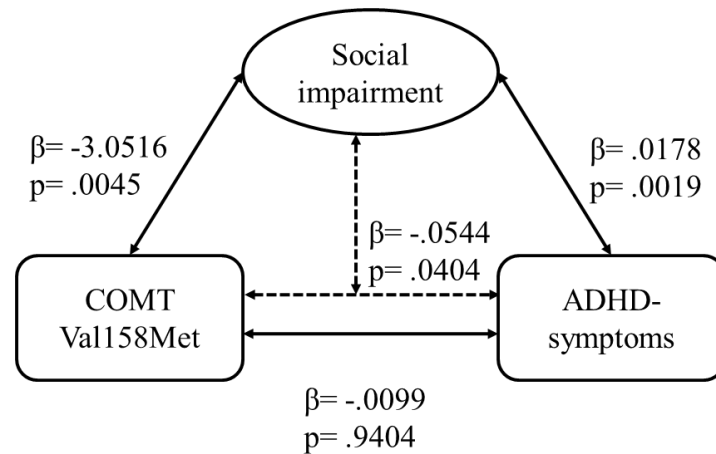
We found no significant effect of *COMT* on ADHD ($F(2.460) = 1.537$; $p = 0.216$; partial eta-squared = 0.007; covariates: sex: $F(1.460) = 16.248$; $p < 0.001$; partial eta-squared = 0.034; conduct problems: $F(1.460) = 94.844$; $p < 0.001$; partial eta-squared = 0.172). However, *COMT* did have a significant impact on the level of social impairment ($F(2.460) = 4.376$; $p = 0.013$; partial eta-squared = 0.019; covariates: sex: $F(1.460) = 0.026$; $p = 0.873$; partial eta-squared = 0.000; conduct problems: $F(1.460) = 22.941$; $p < 0.001$; partial eta-squared = 0.048): Homozygote Met-allele carriers showed increased levels of social impairment compared to Val-allele carriers (Figure 1).



Study 2, Figure 1: Impact of *COMT* Val158Met genotype on social impairment measured by the SRS. Means and error bars +/- 2 standard errors (SE) are shown.

Interaction of COMT, ADHD Symptoms, and Social Impairment

The regression model with *COMT* as predictor, ADHD symptoms as dependent variable, and social impairment as moderator was significant [$F = 29.834$; $p < 0.001$; explained variance of ADHD symptoms: $R^2 = 19.09\%$; female: 13.55% ($p < 0.001$); male: 22.32% ($p < 0.001$)]. There was a direct effect of *COMT* on social impairment ($\beta = -3.0516$; $t = -2.8557$; $p = 0.0045$), and of social impairment on ADHD symptom strength ($\beta = 0.0178$; $t = 3.1175$; $p = 0.0019$), but no effect of *COMT* on ADHD symptoms ($\beta = 0.0099$; $t = 0.0748$; $p = 0.9404$) (Figure 2). However, we found an indirect effect of *COMT* on ADHD moderated by social impairment ($\beta = 0.0544$; $Z = 2.0492$; $p = 0.0404$), and significant effects of the two covariates (sex: $\beta = 0.7060$; $t = 3.9237$; $p = 0.0001$; conduct problems: $\beta = 0.5757$; $t = 8.9919$; $p < 0.0001$).



Study 2, Figure 2: Moderation analysis for effects of *COMT* Val158Met genotype on ADHD symptom strength via social impairment. The association between *COMT* and ADHD symptom strength was significant when the measure of social impairment was included in the model; Sobel test: $p = .0404$).

2.2.5 Discussion

The dopaminergic system has substantial effects on ADHD etiology. However, so far, studies have yielded inconsistent results, with some finding a significant association and others failing to do so. These discrepant findings may be attributable to a significant effect of further factors such as social behavior, which might modulate the direct association between *COMT* and ADHD, and thus represent a significant moderator driving the influence of the dopaminergic system on ADHD symptomatology. In the present study, we found no significant association between the dopaminergic *COMT* polymorphism and ADHD symptoms, although this might depend on social impairment: The level of social impairment served as a moderator of the association between *COMT* and the levels of ADHD symptoms. Moreover, *COMT* was further directly significantly associated with social impairment.

While previous studies found positive associations of both the Val and the Met allele with ADHD symptomatology (Qian et al., 2003; Song et al., 2009); several meta-analyses reported no significant association between ADHD and Val158Met (Cheuk and Wong, 2006; Gizer et al., 2009; Lee and Song, 2015; Bonvicini et al., 2016), which is in line with our findings. Moreover, studies have yielded mixed results with respect to sex: Some reported effects of *COMT* Val158Met on ADHD and related symptoms or traits only in boys, while others observed the opposite results. In the present study, we did not observe any significant difference between male and

female participants. This indicates that social impairment is an important general facet of ADHD that is strongly triggered by the catecholaminergic system, but not so much by sex-related biological or social constraints.

In our study, we observed a significant effect of the Met/Met genotype on social impairment, insofar as Met/Met carriers showed increased levels of impairment. Thus, higher synaptic dopamine levels following neurotransmitter release may increase social impairment and related problematic behavior. Dopaminergic systems are related to neural networks that support attentional control, salience detection, and self-referential cognition, and are associated with high levels of intrinsic motivation and reward (e.g., Gangi et al., 2016; Di Domenico and Ryan, 2017). Moreover, the Met compared to the Val/Val allele genotype has been shown to be related to increased trait anxiety (Montag et al., 2008) and higher loss-aversion behavior (Schmack et al., 2008). Such behavioral changes in, for example, responsiveness to punishment have also been found in ADHD (Tsang et al., 2015; Furukawa et al., 2017; Ruf et al., 2017). *COMT* and its associated functional consequences may thus serve as critical neurobiological determinants for ADHD-related risk and problem behavior. By contrast, compared to the Met genotype, the Val genotype was associated with positive emotionality and extraversion (Reuter and Hennig, 2005), and may thus serve a protective function in reducing ADHD symptomatology and related problems.

Beyond ADHD, the role of *COMT* is investigated in conjunction with many other mental disorders (Taylor, 2018). Moreover, social impairment even if it is immanent for ADHD (Ros and Graziano, 2018), it is not specific for ADHD, but also present in many other mental disorders (American Psychiatric Association [APA], 2013; WHO, 2016). Therefore, one further possible explanation for the association between *COMT*, social impairment, and ADHD might be that the association is not specific for ADHD but associated with a possible general impact resulting from mental disorders. This would be in line with the RDoC approach which aims in understanding the nature of mental health/illness not in diagnostic categories but in terms of dysfunction in general psychological systems.

Previous studies have reported that not only children with ADHD but also individuals with ADHD symptoms at subthreshold diagnostic levels have problems with peers (Hoza, 2007; McQuade and Hoza, 2008) and more often experience peer rejection, friendship problems, and peer neglect (Hodgens et al., 2000; Bagwell et al., 2001;

Diamantopoulou et al., 2007; Willcutt et al., 2012). Moreover, symptoms of ADHD such as intrusiveness and salience are suggested to have an important impact on peer functioning (Pope et al., 1989; Diamantopoulou et al., 2007; Andrade and Tannock, 2013, 2014), and predicted social problems at a 2-year follow-up period (Humphreys et al., 2016). The dopaminergic system may play a critical role in this context, as it was also shown to be related to social learning (e.g., Diaconescu et al., 2017) and social motivation (Gunaydin and Deisseroth, 2014). Our present results add to these findings by demonstrating that social impairment serves as a significant moderator of ADHD symptoms in individuals who are genetically at risk through higher dopaminergic functioning. In genetically high-risk individuals, adequate behavioral assistance and guidance with respect to social relationships may thus be an important factor in order to improve ADHD symptomatology. This could be realized, for instance, through interventions to target the interpretation of affective cues to assist processes of social decision-making (Humphreys et al., 2016).

As one limitation of the present study we have to mention that our sample sizes ($N = 462$) is rather small for a genetic association study; thus, we were not able to further subdivide the sample to perform a replication or sex-related analyses. It could be speculated that a direct effect between *COMT* and ADHD - against conclusion from three meta-analyses (Cheuk and Wong, 2006; Gizer et al., 2009; Lee and Song, 2015) - could be detected in a larger sample with sufficient power. Therefore, results must be independently replicated in at least on other clinical as well as non-clinical sample and until then should be viewed as tentative. One could also criticize that we focused in our analysis on only one genetic variant and did not include other SNPs reported to be of relevance in ADHD. We based our hypothesis on former reports concerning the influence of *COMT* on antisocial behavior in ADHD patients (Thapar et al., 2005a; Caspi et al., 2008) and possible mediating effects (Langley et al., 2010; van Goozen et al., 2016) and thus chose to only investigate *COMT* effects in this context. However, it would also be of interest to include other dopaminergic genes or genes that have been identified by GWAS in ADHD samples in further investigations using larger clinical or non-clinical samples. Moreover, finding has to be treated with caution due to a possible overestimation of the genetic effect (Lohmueller et al., 2003) based on the used SNP analysis. In sum, a significant interrelation between *COMT*, ADHD symptoms, and social impairment in an epidemiological sample of adolescents was observed. This indicates significant gene-environment risk factors

for ADHD symptomatology also at subthreshold levels, and could inform strategies to prevent or manage social problems in daily life in genetically at-risk individuals.

Author Contribution

AB, CBü, HG, PG, AH, J-LM, TP, MR, MS, HW, RW, GS, TB, and HF study design. SM, FN, SHo, SHe, CBa, SV-K, UB, EQ, JUF, and HL data assessment and recruitment. SM, FN, JOF, SD, VF, BI, M-LM, DP, LP, and TB data management and analyses. SM, FN, SHo, and TB paper writing.

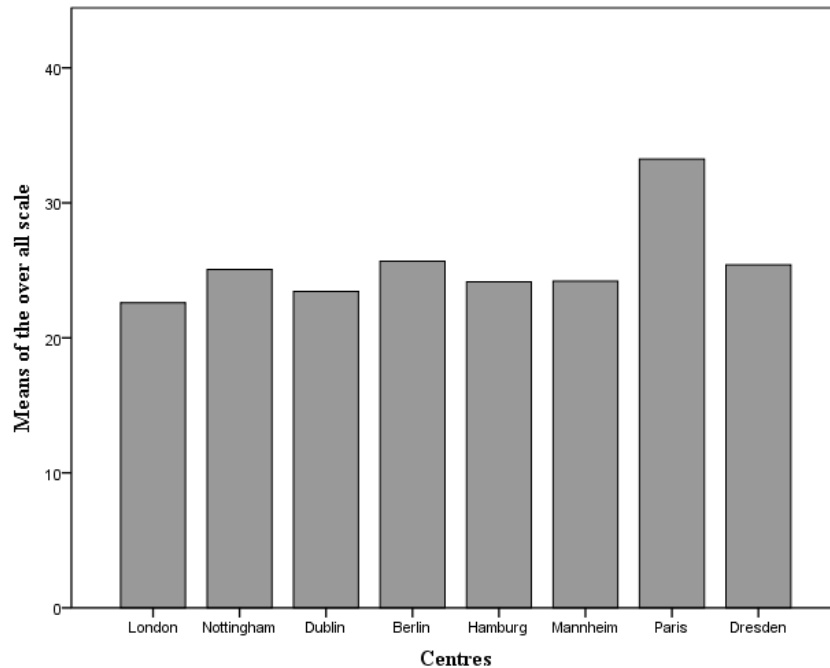
Funding

This work received support from the following sources: the European Union-funded FP6 Integrated Project IMAGEN (reinforcement-related behavior in normal brain function and psychopathology) (LSHM-CT-2007-037286); the FP7 projects IMAGEMEND (602450; IMAGing GENetics for MENtal Disorders), AGGRESSOTYPE (602805), and MATRICS (603016); the Innovative Medicine Initiative Project EU-AIMS (115300-2); the Medical Research Council Grants “Developmental pathways into adolescent substance abuse” (93558) and Consortium on Vulnerability to Externalizing Disorders and Addictions [c-VEDA] (MR/N000390/1), the Swedish funding agencies VR, FORTE, and FORMAS, the Medical Research Council and the Wellcome Trust (Behavioral and Clinical Neuroscience Institute, University of Cambridge), the National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King’s College London, the Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF grants 01GS08152; 01EV0711; eMED SysAlc01ZX1311A; Forschungsnetz AERIAL), the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG grants SM 80/7-1, SM 80/7-2, SFB 940/1), the National Institutes of Health, United States (Axon, Testosterone and Mental Health during Adolescence; RO1 MH085772-01A1), and by NIH Consortium grant U54 EB020403, supported by a cross-NIH alliance that funds Big Data to Knowledge Centers of Excellence.

Supplementary Material

Excluded French data: N= 96

Differences between French data and data from the other IMAGEN centers were also found in the subscales social cognition, social communication, social motivation, and social awareness.



Study 2, Figure 3: S1: Differences between French data and data from the other IMAGEN centers were also found in the subscales social cognition, social communication, social motivation, and social awareness. Excluded French data: N = 96.

Conflict of Interest Statement: TB has served as an advisor or consultant to Bristol-Myers Squibb, Desitin Arzneimittel, Eli Lilly, Medice, Novartis, Pfizer, Shire, UCB, and Vifor Pharma; he has received conference attendance support, conference support, or speaker's fees from Eli Lilly, Janssen McNeil, Medice, Novartis, Shire, and UCB; and he is involved in clinical trials conducted by Eli Lilly, Novartis, and Shire; the present work is unrelated to these relationships. SM received conference attendance support from Shire. SHo, SHe, SV-K, AB, UB, CBü, EQ, SD, HF, VF, HG, PG, AH, BI, J-LM, M-LM, DP, TP, LP, JF, MS, HW, RW, GS, and FN report no financial relationships with commercial interests.

2.2.6 References

- Akutagava-Martins, G. C., Rohde, L. A., and Hutz, M. H. (2016). Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert Rev. Neurother.* 16, 145-156. doi: 10.1586/14737175.2016.1130626
- American Psychiatric Association [APA] (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5*, 5th Edn. Arlington: American Psychiatric Association. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
- Andrade, B. F., and Tannock, R. (2013). The direct effects of inattention and hyperactivity/impulsivity on peer problems and mediating roles of prosocial and conduct problem behaviors in a community sample of children. *J. Atten. Disord.* 17, 670-680. doi: 10.1177/1087054712437580
- Andrade, B. F., and Tannock, R. (2014). Sustained impact of inattention and hyperactivity-impulsivity on peer problems: mediating roles of prosocial skills and conduct problems in a community sample of children. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 45, 318-328. doi: 10.1007/s10578-013-0402-x
- Bagwell, C. L., Molina, B. S., Pelham, W. E. Jr., and Hoza, B. (2001). Attention-deficit hyperactivity disorder and problems in peer relations: predictions from childhood to adolescence. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 1285-1292. doi: 10.1097/00004583-200111000-00008
- Baron, R. M., and Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J. Pers. Soc. Psychol.* 51, 1173-1182. doi: 10.1037/0022-3514.51.6.1173
- Bölte, S., Poustka, F., and Constantino, J. N. (2008). Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Res.* 1, 354-363. doi: 10.1002/aur.49
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., and Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol. Psychiatry* 21, 872-884. doi: 10.1038/mp.2016.74
- Bunford, N., Evans, S. W., Becker, S. P., and Langberg, J. M. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder and social skills in youth: a moderated mediation

- model of emotion dysregulation and depression. *J. Abnorm. Child Psychol.* 43, 283-296. doi: 10.1007/s10802-014-9909-2
- Caspi, A., Langley, K., Milne, B., Moffitt, T. E., O'Donovan, M., Owen, M. J., et al. (2008). A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 203-210. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.24
- Chen, W., Zhou, K., Sham, P., Franke, B., Kuntsi, J., Campbell, D., et al. (2008). DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 1450-1460. doi: 10.1002/ajmg.b.30672
- Cheuk, D. K., and Wong, V. (2006). Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav. Genet.* 36, 651-659. doi: 10.1007/s10519-006-9076-5
- Constantino, J. N., and Gruber, C. P. (2005). *Social Responsiveness Scale (SRS)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Di Domenico, S. I., and Ryan, R. M. (2017). The emerging neuroscience of intrinsic motivation: a new frontier in self-determination research. *Front. Hum. Neurosci.* 11:145. doi: 10.3389/fnhum.2017.00145
- Diaconescu, A. O., Mathys, C., Weber, L. A. E., Kasper, L., Mauer, J., and Stephan, K. E. (2017). Hierarchical prediction errors in midbrain and septum during social learning. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 12, 618-634. doi: 10.1093/scan/nsw171
- Diamantopoulou, S., Rydell, A. M., Thorell, L. B., and Bohlin, G. (2007). Impact of executive functioning and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder on children's peer relations and school performance. *Dev. Neuropsychol.* 32, 521-542. doi: 10.1080/87565640701360981
- Dodge, K. A., Lansford, J. E., Burks, V. S., Bates, J. E., Pettit, G. S., Fontaine, R., et al. (2003). Peer rejection and social information-processing factors in the development of aggressive behavior problems in children. *Child Dev.* 74, 374-393. doi: 10.1111/1467-8624.7402004
- Furukawa, E., Alsop, B., Sowerby, P., Jensen, S., and Tripp, G. (2017). Evidence for increased behavioral control by punishment in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry* 58, 248-257. doi: 10.1111/jcpp.12635

- Gangi, D. N., Messinger, D. S., Martin, E. R., and Cuccaro, M. L. (2016). Dopaminergic variants in siblings at high risk for autism: associations with initiating joint attention. *Autism Res.* 9, 1142-1150. doi: 10.1002/aur. 1623
- Gizer, I. R., Ficks, C., and Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum. Genet.* 126, 51-90. doi: 10.1007/s00439- 009-0694-x
- Goodman, R. (1997). The strengths and difficulties questionnaire: a research note. *J. Child Psychol. Psychiatry* 38, 581-586. doi: 10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x
- Goodman, R., Ford, T., Richards, H., Gatward, R., and Meltzer, H. (2000). The development and well-being assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J. Child Psychol. Psychiatry* 41, 645-655. doi: 10.1111/j.1469-7610.2000.tb02345.x
- Gunaydin, L. A., and Deisseroth, K. (2014). Dopaminergic dynamics contributing to social behavior. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 79, 221-227. doi: 10.1101/sqb.2014.79.024711
- Hodgens, J. B., Cole, J., and Boldizar, J. (2000). Peer-based differences among boys with ADHD. *J. Clin. Child Psychol.* 29, 443-452. doi: 10.1207/S15374424JCCP2903-15
- Hoza, B. (2007). Peer functioning in children with ADHD. *J. Pediatr. Psychol.* 32, 655-663. doi: 10.1093/jpepsy/jsm024
- Hoza, B., Mrug, S., Gerdes, A. C., Hinshaw, S. P., Bukowski, W. M., Gold, J. A., et al. (2005). What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? *J. Consult. Clin. Psychol.* 73, 411-423. doi: 10.1037/0022-006X.73.3.411
- Humphreys, K. L., Galan, C. A., Tottenham, N., and Lee, S. S. (2016). Impaired social decision-making mediates the association between ADHD and social problems. *J. Abnorm. Child Psychol.* 44, 1023-1032. doi: 10.1007/s10802-015-0095-7
- Janssens, A., Van Den Noortgate, W., Goossens, L., Verschueren, K., Colpin, H., Claes, S., et al. (2017). Adolescent externalizing behaviour, psychological control, and peer rejection: transactional links and dopaminergic moderation. *Br. J. Dev. Psychol.* 35, 420-438. doi: 10.1111/bjdp.12184
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., and Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase

- pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6, 243-250. doi: 10.1097/00008571-199606000-00007
- Langley, K., Heron, J., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., and Thapar, A. (2010). Genotype link with extreme antisocial behavior: the contribution of cognitive pathways. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 1317-1323. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.163
- Larsson, H., Anckarsater, H., Rastam, M., Chang, Z., and Lichtenstein, P. (2012). Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs. *J. Child Psychol. Psychiatry* 53, 73-80. doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02467.x
- Lee, Y. H., and Song, G. G. (2015). BDNF 196 G/A and COMT Val158Met polymorphisms and susceptibility to ADHD: a meta-analysis. *J. Atten. Disord.* 22, 872-877. doi: 10.1177/1087054715570389
- Lohmueller, K. E., Pearce, C. L., Pike, M., Lander, E. S., and Hirschhorn, J. N. (2003). Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat. Genet.* 33, 177-182. doi: 10.1038/ng1071
- McQuade, J. D., and Hoza, B. (2008). Peer problems in attention deficit hyperactivity disorder: current status and future directions. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 14, 320-324. doi: 10.1002/ddrr.35
- Mier, D., Kirsch, P., and Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 15, 918-927. doi: 10.1038/mp.2009.36
- Montag, C., Buckholtz, J. W., Hartmann, P., Merz, M., Burk, C., Hennig, J., et al. (2008). COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behav. Neurosci.* 122, 901-909. doi: 10.1037/0735-7044.122.4.901
- Nadder, T. S., Rutter, M., Silberg, J. L., Maes, H. H., and Eaves, L. J. (2002). Genetic effects on the variation and covariation of attention deficit- hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional-defiant disorder/conduct disorder (Odd/CD) symptomatologies across informant and occasion of measurement. *Psychol. Med.* 32, 39-53. doi: 10.1017/S0033291701004792
- Nixon, E. (2001). The social competence of children with attention deficit hyperactivity disorder: a review of the literature. *Child Adolsec. Ment. Health*

6, 172-180. doi: 10.1111/1475-3588.00342

Pope, A. W., Bierman, K. L., and Mumma, G. H. (1989). Relations between hyperactive and aggressive behavior and peer relations at three elementary grade levels. *J. Abnorm. Child Psychol.* 17, 253-267. doi: 10.1007/BF00917397

Preacher, K. J., and Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behav. Res. Methods* 40, 879-891. doi: 10.3758/BRM.40.3.879

Qian, Q., Wang, Y., Zhou, R., Li, J., Wang, B., Glatt, S., et al. (2003). Family- based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 118B, 103-109. doi: 10.1002/ajmg.b.10064

Reuter, M., and Hennig, J. (2005). Association of the functional catechol-O-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion. *Neuroreport* 16, 1135-1138. doi: 10.1097/00001756-200507130-00020

Ronk, M. J., Hund, A. M., and Landau, S. (2011). Assessment of social competence of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder: problematic peer entry, host responses, and evaluations. *J. Abnorm. Child Psychol.* 39, 829-840. doi: 10.1007/s10802-011-9497-3

Ros, R., and Graziano, P. A. (2018). Social functioning in children with or at risk for attention deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 47, 213-235. doi: 10.1080/15374416.2016.1266644

Ruf, B. M., Bessette, K. L., Pearlson, G. D., and Stevens, M. C. (2017). Effect of trait anxiety on cognitive test performance in adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 39, 434-448. doi: 10.1080/13803395.2016.1232373

Saez, I., Zhu, L., Set, E., Kayser, A., and Hsu, M. (2015). Dopamine modulates egalitarian behavior in humans. *Curr. Biol.* 25, 912-919. doi: 10.1016/j.cub.2015.01.071

Schmack, K., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., Wrase, J., Beck, A., Dembler, T., et al. (2008). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. *Neuroimage* 42, 1631-1638. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.06.019

- Schumann, G., Loth, E., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G., Büchel, C., et al. (2010). The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol. Psychiatry* 15, 1128-1139. doi: 10.1038/mp.2010.4
- Shrout, P. E., and Bolger, N. (2002). Mediation in experimental and nonexperimental studies: new procedures and recommendations. *Psychol. Methods* 7, 422-445. doi: 10.1037/1082-989X.7.4.422
- Skuse, D. H., and Gallagher, L. (2011). Genetic influences on social cognition. *Pediatr. Res.* 69(5 Pt 2), 85R-91R. doi: 10.1203/PDR.0b013e318212f562
- Sobel, M. (1982). "Asymptotic confidence intervals for indirect effects in structural equation models," in *Sociological Methodology*, ed. S. Leinhardt (Washington, DC: American Sociological Association), 290-312. doi: 10.2307/27 0723
- Song, E. Y., Paik, K. C., Kim, H. W., and Lim, M. H. (2009). Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Korean population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* 13, 233-236. doi: 10.1089/gtmb.2008.0110
- Taylor, S. (2018). Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: a comprehensive meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 177, 199-210. doi: 10.1002/ajmg.b.32556
- Thapar, A., Langley, K., Fowler, T., Rice, F., Turic, D., Whittinger, N., et al. (2005a). Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1275-1278. doi: 10.1001/archpsyc.62.11.1275
- Thapar, A., O'Donovan, M., and Owen, M. J. (2005b). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum. Mol. Genet.* 2, R275-R282. doi: 10.1093/hmg/ddi263
- Tsang, T. W., Kohn, M. R., Efron, D., Clarke, S. D., Clark, C. R., Lamb, C., et al. (2015). Anxiety in young people with ADHD: clinical and self-report outcomes. *J. Atten. Disord.* 19, 18-26. doi: 10.1177/1087054712446830
- Tseng, W. L., Kawabata, Y., Gau, S. S., and Crick, N. R. (2014). Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and peer functioning: a transactional model of development. *J. Abnorm. Child Psychol.* 42, 1353-1365. doi: 10.1007/s10802-014-9883-8

- van Goozen, S. H., Langley, K., Northover, C., Hubble, K., Rubia, K., Schepman, K., et al. (2016). Identifying mechanisms that underlie links between COMT genotype and aggression in male adolescents with ADHD. *J. Child Psychol. Psychiatry* 57, 472-480. doi: 10.1111/jcpp.12464
- Walter, N. T., Markett, S. A., Montag, C., and Reuter, M. (2011). A genetic contribution to cooperation: dopamine-relevant genes are associated with social facilitation. *Soc. Neurosci.* 6, 289-301. doi: 10.1080/17470919.2010.527169
- White, T. P., Loth, E., Rubia, K., Krabbendam, L., Whelan, R., Banaschewski, T., et al. (2014). Sex Differences in COMT polymorphism effects on prefrontal inhibitory control in adolescence. *Neuropsychopharmacology* 39, 2560-2569. doi: 10.1038/npp.2014.107
- WHO (2016). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. Geneva: WHO.
- Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tannock, R., et al. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J. Abnorm. Psychol.* 121, 991-1010. doi: 10.1037/a0027347
- Winqvist, R., Lundstrom, K., Salminen, M., Laatikainen, M., and Ulmanen, I. (1992). The human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene maps to band q11.2 of chromosome 22 and shows a frequent RFLP with BglI. *Cytogenet. Cell Genet.* 59, 253-257. doi: 10.1159/000133262
- Yacubian, J., and Buchel, C. (2009). The genetic basis of individual differences in reward processing and the link to addictive behavior and social cognition. *Neuroscience* 164, 55-71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.015

Statement of Contribution:

In this study, I was involved in nearly all phases: recruitment and data acquisition (baseline & follow-up), the aggregation of used data. I made all analysis and the interpretation of the results under supervision, wrote the whole manuscript – including all tables and figures - and did all necessary revisions. All together my contribution to this paper was >70%.

3 DISKUSSION

3.1 Abschließende Diskussion der ersten Originalarbeit

Schwerpunkt der Analysen in der Arbeit “Sex-specific trajectories of ADHD symptoms from adolescence to young adulthood” waren die Untersuchung der Übereinstimmung von Selbst- und Fremdurteilen von der Kindheit bis ins junge Erwachsenenalter in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Diagnose in der Kindheit sowie die Identifikation von Prädiktoren für ADHS-Symptome im frühen Erwachsenenalter. Dabei lag ein besonderes Augenmerk auf der Betrachtung von Geschlechtseffekten.

Die Ergebnisse zeigen deutliche Geschlechtseffekte bzgl. der ADHS-Symptomatik: Während sich bei männlichen Studienteilnehmern – unabhängig von einer ADHS-Diagnose in der Kindheit – in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter keine Unterschiede in den selbstberichteten ADHS-Symptomen finden, berichten Mädchen mit einer ADHS-Diagnose in der Kindheit im Vergleich zu Mädchen ohne Kindheitsdiagnose deutlich mehr ADHS-Symptome in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter. Zudem sagt eine ADHS-Diagnose in der Kindheit nur bei den weiblichen Studienteilnehmern ein höheres Ausmaß an selbstberichteten ADHS-Symptomen im jungen Erwachsenenalter vorher – was sich allerdings nur für die selbstberichteten Symptome der Probandinnen zeigt. In den fremdberichteten ADHS-Symptomen durch die Eltern finden sich keine Unterschiede.

Dieses Muster kann zum einen durch Unterschiede in der Wahrnehmung der ADHS-Symptome erklärt werden. Während die Symptome von Jungen sowohl von Lehrern als auch von Eltern wahrgenommen werden und dafür professionelle Hilfe in Anspruch genommen wird [90, 91], sind die Symptome bei Mädchen typischerweise weniger offensichtlich [87-89] und gehen häufig mit internalisierenden Problemen einher. Entgegen der Vermutung, dass weibliche Betroffene im Selbstbericht höhere Problemangaben machen, könnte es auch sein, dass die Berichte im Fremdurteil der Eltern geringer ausfallen und es daher zu einer Interaktion zwischen Geschlechtsunterschieden auf der einen Seite und methodischen Aspekten – Validität unterschiedlicher Informationsquellen – auf der anderen Seite kommt. Die

Vermutung, dass das Geschlecht [237] bzw. geschlechtsspezifische Rollenerwartungen die Berichte der ADHS-Symptome beeinflussen [90, 92], wird durch die Literatur gestützt.

In Bezug auf die Validität der unterschiedlichen Informationsquellen scheinen im Allgemeinen selbstberichtete ADHS-Symptome der Betroffenen weniger aussagekräftig zu sein als fremdberichtete Symptome [62, 211, 212, 217, 234]. Bei einer differenzierten Betrachtung kommen Martel und Kollegen 2017 [241] zu dem Ergebnis, dass fremdberichtete Symptome eher mit Defiziten der EF korrelieren wohingegen selbstberichtete Symptome mit dem Ausmaß der Beeinträchtigung zusammenhängen. Generell – unabhängig von ADHS – scheinen die Symptombereiche jüngerer Kindern aufgrund von eingeschränkter Problemeinsicht weniger reliabel zu sein [242]. Bei Patienten mit ADHS kommt noch dazu, dass sie allgemein gegenüber Gesunden geringer ausgeprägte Fähigkeiten zur Selbstreflexion und Selbstevaluation aufweisen [243]. Daher führt die Integration von Informationen unterschiedlicher Informanten (Selbst- und Fremdbereiche) zu einer valideren Diagnose [244-246] und stellt einen sorgfältigeren Ansatz zur Erhebung der ADHS-Symptome dar [245].

Da es für eine Diagnose nach beiden Klassifikationssystemen DSM und ICD erforderlich ist, dass ADHS-Symptome in mehr als einem Lebensbereich auftreten, müssten alleine um die Erfüllung dieses Kriteriums sicher evaluieren zu können, mehrere Informanten befragt werden. Allerdings kann neben der Art der Symptomerfassung (Anzahl Informanten und Art der Integration der unterschiedlichen Informationsquellen) auch der Kontext, in denen sich die ADHS-Symptome zeigen, relevant sein. Die Übereinstimmung der Einschätzung der Symptomschwere der unterschiedlichen „Kontextinformanten“ (bspw. Lehrer und Eltern) liegt hierbei im moderaten Bereich [35, 247, 248]. Zudem scheinen Eltern und Lehrer unterschiedliche Merkmale für die Beurteilung der ADHS-Symptome heranzuziehen [249]. Dies könnte an Messfehlern oder einer Wahrnehmungsverzerrung der Informanten liegen, allerdings spricht einiges dafür, dass es tatsächliche Unterschiede im Verhalten der Betroffenen in den unterschiedlichen Kontexten gibt [250]. Ein Erklärungsansatz dafür sind Unterschiede in der Interaktion zwischen den unterschiedlichen Informanten und den Betroffenen bzw. deren verschiedenen Rollen [251, 252]. Auch das Geschlecht der

Informanten, die die ADHS-Symptomatik beurteilen, spielt eine Rolle: So scheinen Mütter mehr Symptome als Väter zu berichten [253].

Wie sich in der Arbeit zeigt, scheint es auch bei der Vorhersage der selbstberichteten ADHS-Symptome im Erwachsenenalter einen Geschlechtseffekt zu geben. Da dies bisher in der Literatur nicht beschrieben ist, müssten die Ergebnisse zunächst repliziert werden. Sie lassen sich allerdings mit der Hypothese der geringeren Vulnerabilität des weiblichen Geschlechts für ADHS [37] in Einklang bringen. Die höhere Belastung an genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren, die sich bei Mädchen mit einer ADHS-Diagnose beobachten lassen, könnte ein prädisponierender Faktor für die Persistenz der ADHS-Symptome ins Erwachsenenalter bei weiblichen Betroffenen sein. Unabhängig vom Geschlecht scheinen sowohl fremdberichtete als auch selbstberichtete ADHS-Symptome in der Jugend ein Prädiktor für Risiken im jungen Erwachsenenalter zu sein [254]. Hierbei sagen die Fremdb Berichte der Eltern schulisches und berufliches Versagen, Vorstrafen, und Verkehrsunfälle vorher, während die selbstberichteten Symptome Substanzabhängigkeit und schulisches Versagen prädizieren. Der Wert der Fremdb Berichte hinsichtlich der Vorhersage von sozioökonomischen und gesundheitlichen Folgen wird allerdings als höher angesehen [254].

3.2 Abschließende Diskussion der zweiten Originalarbeit

Studien zur Wirkweise von Methylphenidat unterstreichen die zentrale Rolle des dopaminergen Systems für die Ätiologie der ADHS [115, 255-257], wobei die Rolle des *COMT* Polymorphismus umfassend untersucht und Effekte auf Exekutivfunktion und emotionale Stabilität meta-analytisch belegt sind [126]. Die Studienlage zum Einfluss von *COMT* auf ADHS ist bisher allerdings uneinheitlich. Auch in der vorliegenden Arbeit findet sich kein direkter Zusammenhang zwischen *COMT* und ADHS-Symptomen bei Jugendlichen. Es zeigt sich allerdings ein indirekter Effekt in der Art, dass *COMT* einen signifikanten Einfluss auf Beeinträchtigungen im sozialen Funktionsniveau hat und diese wiederum ADHS-Symptome beeinflussen. Das Ausmaß an Beeinträchtigung moderiert also den Effekt des *COMT* Gens auf die ADHS-Symptome.

In diesem Zusammenhang ist eine exakte Definition von sozialem Funktionsniveau notwendig. Dies wurde für die Studie anhand der Skala zur Erfassung der sozialen

Reaktivität (SRS) [258] erfasst. Diese, ursprünglich für die Diagnostik von Autismus entwickelte, Skala dient der Erfassung sozialer, kommunikativer und rigider Verhaltensweisen bei Kindern und Jugendlichen und setzt sich aus den Subskalen soziale Bewusstheit, soziale Kognition, soziale Kommunikation, soziale Motivation und autistische Manierismen zusammen [259]. Neben dem Haupteinsatzbereich der Autismus-Spektrum-Störung (ASS) kann die SRS aber auch zur Beurteilung der sozialen Reaktivität bei Kindern und Jugendlichen mit Verhaltensproblemen herangezogen werden. Empirische Befunde sprechen für die Legitimation als differenzial- bzw. persönlichkeitsdiagnostisches Instrument [258]. Unter Beeinträchtigung im sozialen Funktionsniveau werden die in der SRS abgefragten Bereiche „soziale Bewusstheit“, „soziale Kognition“, „soziale Kommunikation“, „soziale Motivation“ und „autistische Manierismen“ verstanden.

Dass ADHS mit einer Beeinträchtigung der sozialen Kognition einhergeht, beschreiben Bora und Pantelis [260] in ihrer Meta-Analyse. Patienten mit ADHS lassen sich nach den Autoren bezüglich ihrer sozialen Kognitionen zwischen Gesunden und Autisten einordnen. Allerdings gehen die Autoren von unterschiedlichen Entwicklungsverläufen aus, da die Defizite der sozialen Kognitionen bei Patienten mit ADHS mit dem Alter abnehmen. Störungen der Emotionsregulation – emotionales Verständnis, emotionale Reaktivität / Labilität, Emotionsregulation und Empathie / emotionale Unbeteiligung [104] – bestehen allerdings auch bei Patienten mit ADHS bis ins Erwachsenenalter fort [68] und scheinen unabhängig vom ADHS-Subtyp mit sozialen Beeinträchtigungen bei den Betroffenen einherzugehen [261]. Berücksichtigt man diese Definition von emotionaler Dysregulation, ist zu hinterfragen, ob die gefunden Beeinträchtigungen im sozialen Funktionsniveau tatsächlich ein separates Konzept darstellen oder nicht eher als zum ADHS-Syndrom dazugehörig anzusehen sind. So beschreiben Lugo-Candelas und Kollegen [262], dass Kinder mit ADHS Beeinträchtigungen bei einer Aufgabe zeigen, in der sie ähnliche Gefühlsausdrücke vergleichen sollen bzw. Gefühlsausdrücke bestimmten sozialen Situationen zuordnen sollen. Diese Beeinträchtigungen zeigen sich schon im Vorschulalter und lassen sich auch in diesem Alter bereits deutlich von gesunden Vorschulkindern unterscheiden. Beeinträchtigte Beziehungen zu Peers sind häufig bei ADHS-Patienten zu beobachten und sagen zudem spätere Defizite und Beeinträchtigungen vorher [263]. Die gefunden Ergebnisse stehen allerdings im Widerspruch zu den Ergebnisse von

Langley et al. [264]. Sie berichten, dass der Genotyp mit hoher *COMT*-Aktivität (Val/Val) bei Kindern mit ADHS mit antisozialen Verhaltensweisen assoziiert ist. Was kann diesen Unterschied erklären? Langley et al. untersuchen *COMT* bei ADHS (kategorial) und finden in dieser Teilstichprobe bei siebenjährigen Kindern einen Zusammenhang mit antisozialen Verhaltensweisen. In der vorliegenden Arbeit wurden in einer Allgemeinstichprobe kontinuierlich verteilte ADHS-Symptome (dimensional) bei 14-jährigen Jugendlichen angeschaut, dabei wurde für Symptome einer SSV kontrolliert. Entgegen der gängigen Annahme, dass ADHS-Merkmale in der Allgemeinbevölkerung normalverteilt vorliegen, schlagen Trzaskowski et al. [265] für die ADHS als kategoriale Diagnose und ADHS-Traits eine unterschiedliche genetische Architektur vor. Sie argumentieren, dass Gene, die einen Risikofaktor für eine ADHS-Diagnose darstellen, nicht notwendigerweise mit ADHS-Traits in der Allgemeinbevölkerung assoziiert sind. Akutagava-Martins und Kollegen [134] entkräften diese Sichtweise allerdings und kommen zu dem Ergebnis, dass ADHS das obere Ende kontinuierlich verteilter Traits in der Allgemeinbevölkerung darstellt.

Bisherige Befunde zum Zusammenhang zwischen *COMT* und ADHS sind uneinheitlich [123, 266, 267]. Ein Grund dafür könnte, dass sich die Arbeiten hinsichtlich der verwendeten Kriterien der ADHS unterscheiden. Wenn ADHS „nur“ im Sinne der Kernsymptome erfasst wird, zeigt sich wie in der vorliegenden Arbeit [208] kein direkter Zusammenhang. Wird zur Erfassung der ADHS auch das soziale Funktionsniveau herangezogen, könnte sich dieser direkte Zusammenhang zwischen *COMT* und ADHS finden.

Auch hier spielt die große Heterogenität der ADHS eine Rolle: Heterogenität hinsichtlich der untersuchten Stichproben (Alter, Geschlecht, Erkrankungsbeginn, Ethnizität, Schwere der ADHS-Symptome, Komorbiditäten) und hinsichtlich der untersuchten genetischen Aspekte – Gen x Gen- oder G x U-Interaktionen.

3.3 Abschließende gemeinsame Diskussion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich Personen mit ADHS hinsichtlich der Art, der Anzahl und des Schweregrads von Symptomen, des Ausmaßes der erlebten Beeinträchtigungen und der Präsentation der Symptome in unterschiedlichen Kontexten unterscheiden. Die Beurteilung dieser Symptome und der resultierenden

Beeinträchtigung ist für die Diagnosestellung relevant und wird vermutlich durch das Geschlecht der Betroffenen mit beeinflusst. Die Symptome sind in unterschiedlichen Kontexten möglicherweise unterschiedlich stark ausgeprägt und werden von verschiedenen Informanten unterschiedlich wahrgenommen und beurteilt. Um ein vollständiges Bild zu erhalten, dürfen diese Aspekte nicht separat voneinander betrachtet werden. Es ist davon auszugehen, dass die angesprochenen Einflussfaktoren (Geschlecht, Informant, Kontext) sich gegenseitig beeinflussen. Das zeigt die Schwierigkeiten bei der Beurteilung der ADHS-Symptome und verdeutlicht die Heterogenität für diesen Bereich.

Die Heterogenität zeigt sich aber nicht nur bei den beschriebenen diagnostischen bzw. methodologischen Aspekten, sondern auch hinsichtlich der Ätiologie und der klinischen Erscheinungsformen der ADHS. Ein Versuch dieser phänomenologischen Heterogenität Rechnung zu tragen, ist die in DSM und ICD vorgenommene Unterteilung in die unterschiedlichen Erscheinungsformen – ehemals Subtypen – der ADHS, die allerdings im Störungsverlauf instabil und ätiologisch ebenfalls heterogen sind. In der Literatur gibt es darüber hinaus Überlegungen eine weitere Unterteilung vorzunehmen bzw. weitere Unterkategorien zu etablieren. Dazu werfen Murray und Kollegen [250] die Frage auf, ob eine Subtypisierung je nach Kontext, in dem die ADHS-Symptome auftreten, sinnvoll wäre. Weitere Überlegungen gibt es zu einem separaten Erscheinungsbild mit anhaltenden Defiziten der sozialen Kognition [260], zu Subtypen für unterschiedliche kognitive Beeinträchtigungen [268] oder zu einem „irritablen“ Subtyp der ADHS [269] – um nur einige zu nennen.

Es ist an dieser Stelle zu hinterfragen, ob die herkömmliche, rein deskriptive Klassifikation von ADHS, dem Störungsbild überhaupt gerecht werden kann bzw. ob – solange diese Klassifikation Verwendung findet – die Heterogenität verringert werden kann. Verstärkt wird dieses Problem durch das Fehlen valider Biomarker für ADHS. Solche spezifischen, klinisch anwendbaren Marker würden die frühzeitige Identifikation einer ADHS verbessern und somit die Chance einer frühen Intervention bzw. Prävention ermöglichen.

Das “research domain criteria” (RDoC)-Projekt des National Institute of Mental Health [270] ist ein neuer “bottom up”-Ansatz jenseits von DSM und ICD. Ziel ist es, ein Verständnis für die gesamte Spanne menschlichen Verhaltens von psychischer Gesundheit bis psychischer Störung, von normal bis abnormal zu erlangen und so einen Paradigmenwechsel für die Klassifikation psychischer Störungen zu erreichen.

Dafür wird die Funktionsweise auf fünf grundlegenden dimensional Domänen beziehungsweise allgemeinen psychologischen/biologischen Systemen beschrieben: Negatives und positives Valenzsystem, kognitives System, soziale Prozesse sowie Arousal und das regulatorische System (<https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/definitions-of-the-rdoc-domains-and-constructs.shtml>). Jedes System wird mittels unterschiedlicher Herangehensweisen analysiert, beispielsweise auf der Ebene von Selbstberichten, Verhalten und Physiologie, Schaltkreis-, Zell-, Molekül- und der Ebene von Genen (44, 45). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist der RDoC-Ansatz eine Möglichkeit, wie man psychiatrische Diagnosen in der Zukunft begreifen bzw. besser verstehen könnte, aber kein Klassifikationssystem für den klinischen Gebrauch. Bezogen auf ADHS bedeutet dies, dass sich ADHS Patienten hinsichtlich des Ausmaßes, in dem diese Systeme betroffen sind, voneinander unterscheiden können. Da Symptome im Hinblick auf Funktionen / Mechanismen beschrieben werden, kann die Verbindung zwischen biologischen Auffälligkeiten und Symptomen deutlich besser abgebildet werden [271] als durch die bisherige kategoriale Klassifikation in ICD und DSM. Dieser andere Zugang wird somit vor allem Störungen, die ätiologisch und im klinischen Erscheinungsbild sehr heterogen sind, besser gerecht.

Für die Entwicklung wirksamer präventiver, diagnostischer und therapeutischer Konzepte ist das Wissen um die Ätiologie, die komplexen Störungsmechanismen und die Interaktionen mit individuell spezifischen Umweltfaktoren, die an der Entstehung und Chronifizierung der ADHS beteiligt sind, unerlässlich. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die traditionellen psychiatrischen Diagnosen für eine Personalisierung („precision medicine“) der Interventionen ausreichend / sinnvoll sind.

3.4 Limitationen und Ausblick

Die beiden vorgestellten Originalarbeiten tragen relevante Ergebnisse zum Einfluss von Geschlecht, Alter und sozialer Reaktivität auf die ADHS-Symptomatik und deren Beurteilung bei, haben allerdings beide auch Limitationen. In der ersten Studie wäre es aufschlussreich gewesen die Konkordanz der beiden Informationsquellen (Selbst- und Fremdurteil der ADHS-Symptome) im Zeitverlauf bis ins junge Erwachsenenalter

hinein zu untersuchen. Da die Fremdurteile der Eltern zu den ADHS-Symptomen nur bis zu den Erhebungen im Alter von 15 Jahren erhoben wurden, kann dies leider für alle späteren Messzeitpunkte nicht mehr analysiert werden. Darüber hinaus spiegeln die Symptombereiche in den Selbsturteilen die Wahrnehmung der Betroffenen im Hinblick auf die Symptomschwere wider und sind daher kein subjektives Maß für die Veränderungen der Symptomschwere über den betrachteten Zeitraum. Hier wäre das zusätzliche Vorliegen von objektiveren Verlaufserfassungen beispielsweise in Form der Clinical Global Impression Scale (CGI) wünschenswert gewesen. Trotz des großen N der Gesamtstichprobe war die Gruppengröße in einzelnen Analysen nur moderat, so dass die Replikation der Ergebnisse in einem größeren Sample aussteht. In der zweiten Studie war eine Teilung der Stichprobe für eine Replikation oder eine detaillierte Analyse der Geschlechtseffekte sinnvoll gewesen, war aber leider aufgrund der Stichprobengröße bei der Anzahl der betrachteten Variablen nicht möglich, so dass auch hier eine Replikation der Ergebnisse aussteht. Auch wäre die Untersuchung in einer klinischen Stichprobe von großem Interesse, um der Frage, ob sich Jugendliche aus der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich des gefundenen Zusammenhangs grundlegend von Jugendlichen mit einer ADHS-Diagnose unterscheiden, nachgehen zu können. Neben der Fokussierung auf einen einzelnen SNP hätten auch die Ausweitung auf andere Gene, die im Zusammenhang mit ADHS diskutiert werden, oder Analysen mit dem PRS sowie der Einbezug anderer mit ADHS assoziierter neuropsychologischer Korrelate einen weiteren Gewinn dargestellt.

Die vorliegende Dissertation liefert einen Überblick über unterschiedliche Aspekte der Heterogenität der ADHS. Dabei geht die Breite des dargelegten Themengebiets stellenweise auf Kosten einer vertieften Betrachtung.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine häufige, früh beginnende und persistierende Entwicklungsstörung. Bislang sind die pathophysiologischen Mechanismen der ADHS unzureichend geklärt, wobei feststeht, dass sie durch viele Faktoren beeinflusst und multifaktoriell bedingt ist. Diese Heterogenität der Ätiologie resultiert in einem komplexen und ebenfalls heterogenen Erscheinungsbild der ADHS.

Die Dissertation stellt zwei unterschiedliche Studien vor, wobei sich die erste Studie mit geschlechtsspezifischen Aspekten des Störungsverlaufs und die zweite Arbeit mit der Rolle von sozialen Beeinträchtigungen als Moderator zwischen dem dopaminergen *COMT*-Polymorphismus und ADHS-Symptomen in der Allgemeinbevölkerung beschäftigt.

In der ersten Studie werden ADHS-Symptome zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Im Alter von 4,5, 8 und 11 Jahren mittels Fremdberichten der Eltern, mit 15 und 25 Jahren anhand von Selbstberichten. Es zeigen sich Geschlechtseffekte: Weibliche Studienteilnehmer mit einer ADHS-Diagnose in der Kindheit berichten signifikant mehr ADHS-Symptome sowohl als Teilnehmerinnen ohne Kindheitsdiagnose als auch als männliche Probanden mit und ohne Kindheitsdiagnose. Darüber hinaus ist nur bei den weiblichen Probanden eine externalisierende Störung in der Kindheit ein Prädiktor für selbstberichtete ADHS-Symptome mit 25.

Die zweite Studie analysiert den Zusammenhang zwischen dem *COMT*, sozialer Beeinträchtigung und ADHS-Symptomen. In einer großen epidemiologischen Stichprobe zeigt sich ein Zusammenhang zwischen *COMT* und sozialer Beeinträchtigung, wobei Träger des MET-Allels ein höheres Ausmaß an sozialer Beeinträchtigung aufweisen. Soziale Beeinträchtigungen moderieren zudem den Zusammenhang zwischen *COMT* und ADHS und erklären 19,09% der Varianz. Es lässt sich schlussfolgern, dass ADHS-Symptome durch *COMT* und soziale Beeinträchtigungen wechselseitig beeinflusst werden und daher einen genetisch-phänotypischen Risikofaktor für ADHS-Symptomatik darstellen könnten.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass aufgrund der Komplexität im klinischen Erscheinungsbild geschlechtsspezifische Besonderheiten und mögliche Verzerrungen bei der Wahrnehmung der Symptome explizit berücksichtigt werden sollten. Es stellt sich die Frage, ob bei heterogenen Störungen wie der ADHS die traditionellen psychiatrischen Diagnosen für eine Personalisierung der Interventionen ausreichend / sinnvoll sind. Hier stellt das RDoC-Projekt des NIMH eine mögliche Alternative zu den rein deskriptiven Klassifikationen in ICD und DSM auf. Mit dem Ziel ein genaues Verständnis der gesamten Spanne menschlichen Verhaltens zu erreichen, stellen unter Umständen solche dimensional „Bottom-up“-Ansätze die Herangehensweise der Zukunft dar, da für die Entwicklung wirksamer

präventiver, diagnostischer und therapeutischer Konzepte ein fundiertes Wissen über pathophysiologische Mechanismen bzw. die Ätiologie der ADHS unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte unerlässlich ist.

5 LITERATUR (EINLEITUNG UND DISKUSSION)

1. Barkley, R.A. and H. Peters, *The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis)*. J Atten Disord, 2012. **16**(8): p. 623-30.
2. Hoffmann, H., *Der Struwwelpeter oder lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3 - 6 Jahren*. 1845, Frankfurt am Main: Literarische Anstalt Rütten & Loening.
3. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 1st edn*. 1952, Arlington: American Psychiatric Publishing.
4. Levy, H.B., *Minimal brain dysfunction/specific learning disability: a clinical approach for the primary physician*. South Med J, 1976. **69**(5): p. 642-53.
5. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2nd edn*. 1968, Arlington: American Psychiatric Publishing.
6. Lange, K.W., et al., *The history of attention deficit hyperactivity disorder*. Atten Defic Hyperact Disord, 2010. **2**(4): p. 241-55.
7. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd edn*. 1980, Arlington: American Psychiatric Publishing.
8. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd edn - Revision*. 1987, Arlington: American Psychiatric Publishing.
9. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edn*. 1994, Arlington: American Psychiatric Publishing.
10. APA, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 2013, Washington D.C.: American Psychiatric Association.
11. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edn*. 2013, Arlington: American Psychiatric Publishing.
12. Chen, W., et al., *DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2008. **147B**(8): p. 1450-60.
13. Larsson, H., et al., *Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs*. J Child Psychol Psychiatry, 2012. **53**(1): p. 73-80.
14. Groen-Blokhuis, M.M., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder polygenic risk scores predict attention problems in a population-based sample of children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2014. **53**(10): p. 1123-9 e6.
15. WHO, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 2016, Geneva: WHO.
16. Faraone, S.V., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15020.
17. Erskine, H.E., et al., *Long-Term Outcomes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2016. **55**(10): p. 841-50.
18. Danckaerts, M., et al., *The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2010. **19**(2): p. 83-105.

19. Barkley, R.A., et al., *Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(2): p. 192-202.
20. Dalsgaard, S., et al., *Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study*. Lancet, 2015. **385**(9983): p. 2190-6.
21. Polanczyk, G., et al., *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 942-8.
22. Sciotto, M.J. and M. Eisenberg, *Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD*. J Atten Disord, 2007. **11**(2): p. 106-13.
23. Steinhausen, H.-C., M. Döpfner, and I. Schubert, *Zeitliche Trends bei den Häufigkeiten für Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) und Stimulanzienbehandlung*. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2016. **44**: p. 275-284.
24. Polanczyk, G.V., et al., *ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis*. Int J Epidemiol, 2014. **43**(2): p. 434-42.
25. Xu, G., et al., *Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016*. JAMA Network Open, 2018. **1**(4): p. 181471.
26. Song, M., N.F. Dieckmann, and J.T. Nigg, *Addressing Discrepancies Between ADHD Prevalence and Case Identification Estimates Among U.S. Children Utilizing NSCH 2007-2012*. J Atten Disord, 2018: p. 1087054718799930.
27. Brikell, I., R. Kuja-Halkola, and H. Larsson, *Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2015. **168**(6): p. 406-413.
28. Kessler, R.C., et al., *Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1442-51.
29. Ebejer, J.L., et al., *Attention deficit hyperactivity disorder in Australian adults: prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e47404.
30. Hinshaw, S.P., et al., *Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into early adulthood: continuing impairment includes elevated risk for suicide attempts and self-injury*. J Consult Clin Psychol, 2012. **80**(6): p. 1041-1051.
31. Biederman, J., et al., *Predictors of persistence in girls with attention deficit hyperactivity disorder: results from an 11-year controlled follow-up study*. Acta Psychiatr Scand, 2012. **125**(2): p. 147-56.
32. Molina, B.S., et al., *The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(5): p. 484-500.
33. Biederman, J., et al., *How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD*. Psychiatry Res, 2010. **177**(3): p. 299-304.
34. Agnew-Blais, J.C., et al., *Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(7): p. 713-20.
35. Willcutt, E.G., *The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review*. Neurotherapeutics, 2012. **9**(3): p. 490-9.

36. Willcutt, E.G., et al., *Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes*. J Abnorm Psychol, 2012. **121**(4): p. 991-1010.
37. Taylor, M.J., et al., *Is There a Female Protective Effect Against Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? Evidence From Two Representative Twin Samples*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2016. **55**(6): p. 504-512 e2.
38. Biederman, J., et al., *Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study*. J Clin Psychiatry, 2012. **73**(7): p. 941-50.
39. Einziger, T., et al., *Predicting ADHD Symptoms in Adolescence from Early Childhood Temperament Traits*. J Abnorm Child Psychol, 2018. **46**(2): p. 265-276.
40. Martel, M.M., et al., *Temperament pathways to childhood disruptive behavior and adolescent substance abuse: testing a cascade model*. J Abnorm Child Psychol, 2009. **37**(3): p. 363-73.
41. Nigg, J.T., H.H. Goldsmith, and J. Sachek, *Temperament and attention deficit hyperactivity disorder: the development of a multiple pathway model*. J Clin Child Adolesc Psychol, 2004. **33**(1): p. 42-53.
42. Becker, K., et al., *From regulatory problems in infancy to attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a moderating role for the dopamine D4 receptor gene?* J Pediatr, 2010. **156**(5): p. 798-803, 803 e1-803 e2.
43. Kessler, R.C., et al., *Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale*. Arch Gen Psychiatry, 2010. **67**(11): p. 1168-78.
44. Banaschewski, T., et al., *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(9): p. 149-159.
45. Langberg, J.M., et al., *The transition to middle school is associated with changes in the developmental trajectory of ADHD symptomatology in young adolescents with ADHD*. J Clin Child Adolesc Psychol, 2008. **37**(3): p. 651-63.
46. Faraone, S.V., J. Biederman, and E. Mick, *The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies*. Psychol Med, 2006. **36**(2): p. 159-65.
47. Sobanski, E., et al., *Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical correlates and familial prevalence*. J Child Psychol Psychiatry, 2010. **51**(8): p. 915-23.
48. Retz, W., et al., *Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical evidence?* Expert Rev Neurother, 2012. **12**(10): p. 1241-51.
49. Faraone, S.V. and J. Biederman, *Can Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Onset Occur in Adulthood?* JAMA Psychiatry, 2016. **73**(7): p. 655-6.
50. Solanto, M.V., et al., *Diagnosis of ADHD in adults: what is the appropriate DSM-5 symptom threshold for hyperactivity-impulsivity?* J Atten Disord, 2012. **16**(8): p. 631-4.
51. Biederman, J., E. Mick, and S.V. Faraone, *Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(5): p. 816-8.
52. Riglin, L., et al., *Association of Genetic Risk Variants With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories in the General Population*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(12): p. 1285-1292.
53. Biederman, J., et al., *Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study*. J Psychiatr Res, 2011. **45**(2): p. 150-5.

54. Cheung, C.H., et al., *Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission*. Br J Psychiatry, 2016. **208**(6): p. 548-55.
55. Mick, E., et al., *Predictors of ADHD persistence in girls at 5-year follow-up*. J Atten Disord, 2011. **15**(3): p. 183-92.
56. Kessler, R.C., et al., *The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(4): p. 716-23.
57. Barkley, R.A., et al., *Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use*. J Child Psychol Psychiatry, 2004. **45**(2): p. 195-211.
58. Lara, C., et al., *Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative*. Biol Psychiatry, 2009. **65**(1): p. 46-54.
59. Caye, A., et al., *Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2016. **25**(11): p. 1151-1159.
60. Franke, B., et al., *Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan*. Eur Neuropsychopharmacol, 2018. **28**(10): p. 1059-1088.
61. Caye, A., et al., *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(7): p. 705-12.
62. Moffitt, T.E., et al., *Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study*. Am J Psychiatry, 2015. **172**(10): p. 967-77.
63. Sibley, M.H., et al., *Late-Onset ADHD Reconsidered With Comprehensive Repeated Assessments Between Ages 10 and 25*. Am J Psychiatry, 2018. **175**(2): p. 140-149.
64. Pliszka, S.R., *Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview*. J Clin Psychiatry, 1998. **59 Suppl 7**: p. 50-8.
65. Steinhausen, H.C., *Komorbiditäten und assoziierte Probleme.*, in *Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. 2010, W.Kohlhammer: Stuttgart.
66. Döpfner, M., S. Schürmann, and J. Frölich, *Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten (THOP)*. (5. Aufl.). 2013, Weinheim: Beltz.
67. Rucklidge, J.J., *Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Psychiatr Clin North Am, 2010. **33**(2): p. 357-73.
68. Shaw, P., et al., *Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder*. Am J Psychiatry, 2014. **171**(3): p. 276-93.
69. Scherk, H., *ADHS und affektive Erkrankungen im Erwachsenenalter.*, in *ADHS und komorbide Erkrankungen*. 2007, Kohlhammer: Stuttgart. p. 119-129.
70. Kadesjo, B. and C. Gillberg, *The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children.*, in *J Child Psychol Psychiatry*. 2001. p. 487-492.
71. Mick, E., et al., *Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2003. **13**(4): p. 453-62.
72. Kovacs, M., et al., *Childhood-onset dysthymic disorder. Clinical features and prospective naturalistic outcome*. Arch Gen Psychiatry, 1994. **51**(5): p. 365-74.

73. Döpfner, M., J. Frölich, and G. Lehmkuhl, *Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörungen (ADHS). Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Band 1. (2. überarb. Aufl.)*. 2013, Göttingen: Hogrefe.
74. Eadeh, H.M., et al., *Longitudinal Evaluation of the Role of Academic and Social Impairment and Parent-Adolescent Conflict in the Development of Depression in Adolescents with ADHD*. *J Child Fam Stud*, 2017. **26**(9): p. 2374-2385.
75. Roy, A., et al., *Peer dislike and victimisation in pathways from ADHD symptoms to depression*. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2015. **24**(8): p. 887-95.
76. SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline*. 2009, Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
77. Biederman, J., K. Keenan, and S.V. Faraone, *Parent-based diagnosis of attention deficit disorder predicts a diagnosis based on teacher report*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990. **29**(5): p. 698-701.
78. Green, S.M., R. Loeber, and B.B. Lahey, *Stability of mothers' recall of the age of onset of their child's attention and hyperactivity problems*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991. **30**(1): p. 135-7.
79. Sanger, M.S., W.E. MacLean, Jr., and D.A. Van Slyke, *Relation between maternal characteristics and child behavior ratings. Implications for interpreting behavior checklists*. *Clin Pediatr (Phila)*, 1992. **31**(8): p. 461-6.
80. Fergusson, D.M. and M.T. Lynskey, *The effects of maternal depression on child conduct disorder and attention deficit behaviours*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1993. **28**(3): p. 116-23.
81. Cohen, S. and E. Bromet, *Maternal predictors of behavioral disturbance in preschool children: a research note*. *J Child Psychol Psychiatry*, 1992. **33**(5): p. 941-6.
82. Görtz-Dorten, A. and M. Döpfner, *Diagnose-Checklisten aus dem Diagnostik-System für Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter (DISYPS-II) - Gütekriterien und klinische Anwendung*. *Klinische Diagnostik und Evaluation*, 2008. **1**: p. 378-394.
83. Döpfner, M. and A. Görtz-Dorten, *Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-5 für Kinder- und Jugendliche (DISYPS-III)*. 2016, Bern: Huber.
84. Pluck, J., et al., *[The value of different sources of information in evaluating psychiatric disorders in adolescence--a comparison of parental judgment and self-assessment by adolescents]*. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*, 1997. **46**(8): p. 566-82.
85. Döpfner, M., J. Frölich, and G. Lehmkuhl, *Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie - Band 1: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)*. 2013, Göttingen: Hogrefe.
86. Duncan, L., et al., *Research Review: Test-retest reliability of standardized diagnostic interviews to assess child and adolescent psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis*. *J Child Psychol Psychiatry*, 2018.
87. Bruchmuller, K., J. Margraf, and S. Schneider, *Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis*. *J Consult Clin Psychol*, 2012. **80**(1): p. 128-38.

88. Quinn, P.O. and M. Madhoo, *A review of attention-deficit/hyperactivity disorder in women and girls: uncovering this hidden diagnosis*. Prim Care Companion CNS Disord, 2014. **16**(3).
89. Meyer, B.J., J. Stevenson, and E.J.S. Sonuga-Barke, *Sex Differences in the Meaning of Parent and Teacher Ratings of ADHD Behaviors: An Observational Study*. J Atten Disord, 2017: p. 1087054717723988.
90. Biederman, J., et al., *Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(6): p. 1083-9.
91. Derks, E.M., J.J. Hudziak, and D.I. Boomsma, *Why more boys than girls with ADHD receive treatment: a study of Dutch twins*. Twin Res Hum Genet, 2007. **10**(5): p. 765-70.
92. Williamson, D. and C. Johnston, *Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review*. Clin Psychol Rev, 2015. **40**: p. 15-27.
93. Mikami, A.Y. and J. Lorenzi, *Gender and conduct problems predict peer functioning among children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Clin Child Adolesc Psychol, 2011. **40**(5): p. 777-86.
94. Waddell, J. and M.M. McCarthy, *Sexual differentiation of the brain and ADHD: what is a sex difference in prevalence telling us?* Curr Top Behav Neurosci, 2012. **9**: p. 341-60.
95. Nussbaum, N.L., *ADHD and female specific concerns: a review of the literature and clinical implications*. J Atten Disord, 2012. **16**(2): p. 87-100.
96. Green, C.A. and C.R. Pope, *Gender, psychosocial factors and the use of medical services: a longitudinal analysis*. Soc Sci Med, 1999. **48**(10): p. 1363-72.
97. Barsky, A.J., H.M. Peekna, and J.F. Borus, *Somatic symptom reporting in women and men*. J Gen Intern Med, 2001. **16**(4): p. 266-75.
98. Ros, R. and P.A. Graziano, *Social Functioning in Children With or At Risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review*. J Clin Child Adolesc Psychol, 2018. **47**(2): p. 213-235.
99. Kok, F.M., et al., *Problematic Peer Functioning in Girls with ADHD: A Systematic Literature Review*. PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0165119.
100. Eyre, O., et al., *Irritability in ADHD: Associations with depression liability*. J Affect Disord, 2017. **215**: p. 281-287.
101. Gross, J.J., *Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences*. Psychophysiology, 2002. **39**(3): p. 281-91.
102. Thompson, R.A., *Emotion regulation: a theme in search of definition*. Monogr Soc Res Child Dev, 1994. **59**(2-3): p. 25-52.
103. Barkley, R.A. and M. Fischer, *The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2010. **49**(5): p. 503-13.
104. Graziano, P.A. and A. Garcia, *Attention-deficit hyperactivity disorder and children's emotion dysregulation: A meta-analysis*. Clin Psychol Rev, 2016. **46**: p. 106-23.
105. Villemonteix, T., D. Purper-Ouakil, and L. Romo, *[Is emotional dysregulation a component of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)?]*. Encephale, 2015. **41**(2): p. 108-14.
106. Thapar, A., et al., *Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder*. Psychol Med, 2007. **37**(12): p. 1681-92.

107. Nikolas, M.A. and S.A. Burt, *Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis*. J Abnorm Psychol, 2010. **119**(1): p. 1-17.
108. Faraone, S.V., et al., *Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1313-23.
109. Bonvicini, C., S.V. Faraone, and C. Scassellati, *Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder*. World J Biol Psychiatry, 2018. **19**(2): p. 80-100.
110. Gizer, I.R., C. Ficks, and I.D. Waldman, *Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review*. Hum Genet, 2009. **126**(1): p. 51-90.
111. Smith, T.F., *Meta-analysis of the heterogeneity in association of DRD4 7-repeat allele and AD/HD: stronger association with AD/HD combined type*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2010. **153B**(6): p. 1189-1199.
112. Sanchez-Mora, C., et al., *Exploring DRD4 and its interaction with SLC6A3 as possible risk factors for adult ADHD: a meta-analysis in four European populations*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2011. **156B**(5): p. 600-12.
113. Genro, J.P., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopaminergic hypotheses*. Expert Rev Neurother, 2010. **10**(4): p. 587-601.
114. Levy, F., *The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Aust N Z J Psychiatry, 1991. **25**(2): p. 277-83.
115. Volkow, N.D., et al., *Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications*. JAMA, 2009. **302**(10): p. 1084-91.
116. Huotari, M., et al., *Effect of dopamine uptake inhibition on brain catecholamine levels and locomotion in catechol-O-methyltransferase-disrupted mice*. J Pharmacol Exp Ther, 2002. **303**(3): p. 1309-16.
117. Lachman, H.M., et al., *Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders*. Pharmacogenetics, 1996. **6**(3): p. 243-50.
118. Weinshilboum, R.M., D.M. Otterness, and C.L. Szumlanski, *Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1999. **39**: p. 19-52.
119. Lotta, T., et al., *Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme*. Biochemistry, 1995. **34**(13): p. 4202-10.
120. Seamans, J.K. and C.R. Yang, *The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex*. Prog Neurobiol, 2004. **74**(1): p. 1-58.
121. Meyer-Lindenberg, A., et al., *Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype*. Nat Neurosci, 2005. **8**(5): p. 594-6.
122. Cortese, S., et al., *Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies*. Am J Psychiatry, 2012. **169**(10): p. 1038-55.
123. Sun, H., et al., *Role of COMT in ADHD: a systematic meta-analysis*. Mol Neurobiol, 2014. **49**(1): p. 251-61.
124. Nigg, J.T., et al., *Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes?* Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1224-30.

125. Diaz-Asper, C.M., D.R. Weinberger, and T.E. Goldberg, *Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and some implications for cognitive therapeutics*. *NeuroRx*, 2006. **3**(1): p. 97-105.
126. Mier, D., P. Kirsch, and A. Meyer-Lindenberg, *Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis*. *Mol Psychiatry*, 2010. **15**(9): p. 918-27.
127. Biederman, J., et al., *Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children*. *J Consult Clin Psychol*, 2004. **72**(5): p. 757-66.
128. Salatino-Oliveira, A., et al., *Catechol-O-methyltransferase valine158methionine polymorphism moderates methylphenidate effects on oppositional symptoms in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Biol Psychiatry*, 2011. **70**(3): p. 216-21.
129. Cheuk, D.K. and V. Wong, *Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder*. *Behav Genet*, 2006. **36**(5): p. 651-9.
130. Lee, Y.H. and G.G. Song, *BDNF 196 G/A and COMT Val158Met Polymorphisms and Susceptibility to ADHD: A Meta-Analysis*. *J Atten Disord*, 2015.
131. Faraone, S.V. and H. Larsson, *Genetics of attention deficit hyperactivity disorder*. *Mol Psychiatry*, 2018.
132. Biederman, J., et al., *Sexually dimorphic effects of four genes (COMT, SLC6A2, MAOA, SLC6A4) in genetic associations of ADHD: a preliminary study*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008. **147B**(8): p. 1511-8.
133. Qian, Q., et al., *Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003. **118B**(1): p. 103-9.
134. Akutagava-Martins, G.C., et al., *COMT and DAT1 genes are associated with hyperactivity and inattention traits in the 1993 Pelotas Birth Cohort: evidence of sex-specific combined effect*. *J Psychiatry Neurosci*, 2016. **41**(6): p. 405-412.
135. Dempster, E.L., et al., *The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: diagnosis, genotype, methylation and expression*. *BMC Med Genet*, 2006. **7**: p. 10.
136. Gogos, J.A., et al., *Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(17): p. 9991-6.
137. Goldman-Rakic, P.S., E.C. Muly, 3rd, and G.V. Williams, *D(1) receptors in prefrontal cells and circuits*. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000. **31**(2-3): p. 295-301.
138. Hess, E.J., et al., *Absence of linkage of apparently single gene mediated ADHD with the human syntenic region of the mouse mutant Coloboma*. *Am J Med Genet*, 1995. **60**(6): p. 573-9.
139. Morgan, J.E., et al., *COMT and DAT1 polymorphisms moderate the indirect effect of parenting behavior on youth ADHD symptoms through neurocognitive functioning*. *Child Neuropsychol*, 2018. **24**(6): p. 823-843.
140. Zhu, J., et al., *Prenatal nicotine exposure mouse model showing hyperactivity, reduced cingulate cortex volume, reduced dopamine turnover, and responsiveness to oral methylphenidate treatment*. *J Neurosci*, 2012. **32**(27): p. 9410-8.

141. DasBanerjee, T., et al., *A comparison of molecular alterations in environmental and genetic rat models of ADHD: a pilot study*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2008. **147B**(8): p. 1554-63.
142. Sagvolden, T., et al., *Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1239-47.
143. Larsson, H., et al., *Genetic and environmental influences on adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a large Swedish population-based study of twins*. Psychol Med, 2013. **43**(1): p. 197-207.
144. Linnet, K.M., et al., *Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(6): p. 1028-40.
145. Laucht, M. and M.H. Schmidt, *Mutterliches Rauchen in der Schwangerschaft: Risikofaktor für eine ADHS des Kindes?* Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, 2004. **32**(3): p. 177-85.
146. Holz, N.E., et al., *Effect of prenatal exposure to tobacco smoke on inhibitory control: neuroimaging results from a 25-year prospective study*. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(7): p. 786-96.
147. Rice, F., et al., *Distangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design.*, in Proc Natl Acad Sci USA. 2009. p. 2464-2467.
148. Thapar, A., et al., *Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design.*, in Biol Psychiatry. 2009. p. 722-727.
149. Thapar, A., et al., *What have we learnt about the causes of ADHD?* J Child Psychol Psychiatry, 2013. **54**(1): p. 3-16.
150. Bouchard, M.F., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides*. Pediatrics, 2010. **125**(6): p. e1270-7.
151. Marks, A.R., et al., *Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study*. Environ Health Perspect, 2010. **118**(12): p. 1768-74.
152. Nigg, J., M. Nikolas, and S.A. Burt, *Measured gene-by environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder.*, in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010. p. 863-873.
153. Sagiv, S.K., et al., *Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children*. Am J Epidemiol, 2010. **171**(5): p. 593-601.
154. Langley, K., et al., *Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects*. Am J Epidemiol, 2012. **176**(3): p. 261-8.
155. Rice, F., et al., *Identifying the contribution of prenatal risk factors to offspring development and psychopathology: What designs to use and a critique of literature on maternal smoking and stress in pregnancy*. Dev Psychopathol, 2018. **30**(3): p. 1107-1128.
156. Nigg, J.T., et al., *Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives.*, in J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012. p. 86-97 e88.
157. Coghill, D., et al., *A systematic review of the causes of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an evidence report*. 2011, Department of Health: London.

158. Rutter, M.L., et al., *Specificity and heterogeneity in children's responses to profound institutional privation*. Br J Psychiatry, 2001. **179**: p. 97-103.
159. Kreppner, J.M., et al., *Normality and impairment following profound early institutional deprivation: a longitudinal follow-up into early adolescence*. Dev Psychol, 2007. **43**(4): p. 931-46.
160. Kennedy, M., et al., *Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study*. J Child Psychol Psychiatry, 2016. **57**(10): p. 1113-25.
161. Loman, M.M., et al., *The effect of early deprivation on executive attention in middle childhood*. J Child Psychol Psychiatry, 2013. **54**(1): p. 37-45.
162. McLaughlin, K.A., et al., *Delayed maturation in brain electrical activity partially explains the association between early environmental deprivation and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biol Psychiatry, 2010. **68**(4): p. 329-36.
163. Roy, P., M. Rutter, and A. Pickles, *Institutional care: associations between overactivity and lack of selectivity in social relationships*. J Child Psychol Psychiatry, 2004. **45**(4): p. 866-73.
164. Wiik, K.L., et al., *Behavioral and emotional symptoms of post-institutionalized children in middle childhood*. J Child Psychol Psychiatry, 2011. **52**(1): p. 56-63.
165. Humphreys, K.L., et al., *Effects of institutional rearing and foster care on psychopathology at age 12 years in Romania: follow-up of an open, randomised controlled trial*. Lancet Psychiatry, 2015. **2**(7): p. 625-34.
166. Merz, E.C. and R.B. McCall, *Behavior problems in children adopted from psychosocially depriving institutions*. J Abnorm Child Psychol, 2010. **38**(4): p. 459-70.
167. Stevens, S.E., et al., *Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence*. J Abnorm Child Psychol, 2008. **36**(3): p. 385-98.
168. Biederman, J., S.V. Faraone, and M.C. Monuteaux, *Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(9): p. 1556-62.
169. Wells, K.C., et al., *Parenting and family stress treatment outcomes in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an empirical analysis in the MTA study*. J Abnorm Child Psychol, 2000. **28**(6): p. 543-53.
170. Breaux, R.P. and E.A. Harvey, *A Longitudinal Study of the Relation Between Family Functioning and Preschool ADHD Symptoms*. J Clin Child Adolesc Psychol, 2018: p. 1-16.
171. Pauli-Pott, U., S. Schloss, and K. Becker, *Maternal Responsiveness as a Predictor of Self-Regulation Development and Attention-Deficit/Hyperactivity Symptoms Across Preschool Ages*. Child Psychiatry Hum Dev, 2018. **49**(1): p. 42-52.
172. Chang, J.P. and S.S. Gau, *Mother-Child Relationship in Youths with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and their Siblings*. J Abnorm Child Psychol, 2017. **45**(5): p. 871-882.
173. Gau, S.S. and J.P. Chang, *Maternal parenting styles and mother-child relationship among adolescents with and without persistent attention-deficit/hyperactivity disorder*. Res Dev Disabil, 2013. **34**(5): p. 1581-94.

174. Döpfner, M., et al., *How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample--results of the BELLA study.* Eur Child Adolesc Psychiatry, 2008. **17 Suppl 1**: p. 59-70.
175. Larsson, H., et al., *Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study.* J Child Psychol Psychiatry, 2014. **55**(5): p. 428-35.
176. Castellanos, F.X. and R. Tannock, *Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes.* Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(8): p. 617-28.
177. Pauli-Pott, U., et al., *Do different ADHD-related etiological risks involve specific neuropsychological pathways? An analysis of mediation processes by inhibitory control and delay aversion.* J Child Psychol Psychiatry, 2013. **54**(7): p. 800-9.
178. Millenet, S., et al., *Risikofaktoren und frühe Vorläufersymptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).* in *Kindh Entwickl.* 2015. p. 201-208.
179. van der Meer, D., et al., *The serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR moderates the effects of stress on attention-deficit/hyperactivity disorder.* J Child Psychol Psychiatry, 2014. **55**(12): p. 1363-71.
180. Nobile, M., et al., *COMT Val158Met polymorphism and socioeconomic status interact to predict attention deficit/hyperactivity problems in children aged 10-14.* Eur Child Adolesc Psychiatry, 2010. **19**(7): p. 549-57.
181. Halperin, J.M. and K.P. Schulz, *Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder.* Psychol Bull, 2006. **132**(4): p. 560-81.
182. Bakermans-Kranenburg, M.J. and M.H. van Ijzendoorn, *Gene-environment interaction of the dopamine D4 receptor (DRD4) and observed maternal insensitivity predicting externalizing behavior in preschoolers.* Dev Psychobiol, 2006. **48**(5): p. 406-9.
183. Buchmann, A.F., et al., *Interaction between prenatal stress and dopamine D4 receptor genotype in predicting aggression and cortisol levels in young adults.* Psychopharmacology (Berl), 2014. **231**(16): p. 3089-97.
184. Grizenko, N., et al., *Maternal Stress during Pregnancy, ADHD Symptomatology in Children and Genotype: Gene-Environment Interaction.* J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 2012. **21**(1): p. 9-15.
185. Langley, K., et al., *Testing for gene x environment interaction effects in attention deficit hyperactivity disorder and associated antisocial behavior.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2008. **147B**(1): p. 49-53.
186. Berry, D., et al., *Gene-environment interaction between dopamine receptor D4 7-repeat polymorphism and early maternal sensitivity predicts inattention trajectories across middle childhood.* Dev Psychopathol, 2013. **25**(2): p. 291-306.
187. Nederhof, E., et al., *Effects of divorce on Dutch boys' and girls' externalizing behavior in Gene x Environment perspective: diathesis stress or differential susceptibility in the Dutch Tracking Adolescents' Individual Lives Survey study?* Dev Psychopathol, 2012. **24**(3): p. 929-39.
188. Nobile, M., et al., *Socioeconomic status mediates the genetic contribution of the dopamine receptor D4 and serotonin transporter linked promoter region repeat polymorphisms to externalization in preadolescence.* Dev Psychopathol, 2007. **19**(4): p. 1147-60.

189. Sanchez-Mora, C., et al., *Dopamine receptor DRD4 gene and stressful life events in persistent attention deficit hyperactivity disorder*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015. **168**(6): p. 480-491.
190. Greven, C.U., et al., *Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings*. *JAMA Psychiatry*, 2015. **72**(5): p. 490-9.
191. Norman, L.J., et al., *Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis*. *JAMA Psychiatry*, 2016. **73**(8): p. 815-825.
192. Shaw, P., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. **104**(49): p. 19649-54.
193. Castellanos, F.X., et al., *Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *JAMA*, 2002. **288**(14): p. 1740-8.
194. Shaw, P., et al., *Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Biol Psychiatry*, 2012. **72**(3): p. 191-7.
195. Plichta, M.M. and A. Scheres, *Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014. **38**: p. 125-34.
196. Hart, H., et al., *Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012. **36**(10): p. 2248-56.
197. Hart, H., et al., *Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects*. *JAMA Psychiatry*, 2013. **70**(2): p. 185-98.
198. Willcutt, E.G., et al., *Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review*. *Biol Psychiatry*, 2005. **57**(11): p. 1336-46.
199. Alderson, R.M., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and working memory in adults: a meta-analytic review*. *Neuropsychology*, 2013. **27**(3): p. 287-302.
200. Coghill, D.R., et al., *Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis*. *Biol Psychiatry*, 2014. **76**(8): p. 603-15.
201. Seidman, L.J., *Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan*. *Clin Psychol Rev*, 2006. **26**(4): p. 466-85.
202. Woods, S.P., et al., *Comparative efficiency of a discrepancy analysis for the classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in adults*. *Arch Clin Neuropsychol*, 2002. **17**(4): p. 351-69.
203. Trent, S. and W. Davies, *The influence of sex-linked genetic mechanisms on attention and impulsivity*. *Biol Psychol*, 2012. **89**(1): p. 1-13.
204. Balint, S., et al., *Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): gender- and age-related differences in neurocognition*. *Psychol Med*, 2009. **39**(8): p. 1337-45.

205. Lipszyc, J. and R. Schachar, *Inhibitory control and psychopathology: a meta-analysis of studies using the stop signal task*. J Int Neuropsychol Soc, 2010. **16**(6): p. 1064-76.
206. Hasson, R. and J.G. Fine, *Gender differences among children with ADHD on continuous performance tests: a meta-analytic review*. J Atten Disord, 2012. **16**(3): p. 190-8.
207. Millenet, S., et al., *Sex-specific trajectories of ADHD symptoms from adolescence to young adulthood*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2018.
208. Millenet, S.K., et al., *COMT Val158Met Polymorphism and Social Impairment Interactively Affect Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms in Healthy Adolescents*. Front Genet, 2018. **9**: p. 284.
209. Faraone, S.V., J. Biederman, and E. Mick, *The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies*. Psychol Med, 2006. **36**(2): p. 159-165.
210. Langley, K., et al., *Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder*. Br J Psychiatry, 2010. **196**(3): p. 235-40.
211. Barkley, R.A., et al., *The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder*. J Abnorm Psychol, 2002. **111**(2): p. 279-89.
212. Sibley, M.H., et al., *When diagnosing ADHD in young adults emphasize informant reports, DSM items, and impairment*. J Consult Clin Psychol, 2012. **80**(6): p. 1052-61.
213. Zucker, M., et al., *Concordance of self- and informant ratings of adults' current and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms*. Psychol Assess, 2002. **14**(4): p. 379-89.
214. Katz, N., Y. Petscher, and T. Welles, *Diagnosing attention-deficit hyperactivity disorder in college students: an investigation of the impact of informant ratings on diagnosis and subjective impairment*. J Atten Disord, 2009. **13**(3): p. 277-83.
215. Magnusson, P., et al., *Validity of self-report and informant rating scales of adult ADHD symptoms in comparison with a semistructured diagnostic interview*. J Atten Disord, 2006. **9**(3): p. 494-503.
216. Wolraich, M.L., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications*. Pediatrics, 2005. **115**(6): p. 1734-46.
217. Du Rietz, E., et al., *Self-report of ADHD shows limited agreement with objective markers of persistence and remittance*. J Psychiatr Res, 2016. **82**: p. 91-9.
218. Asherson, P., et al., *Under diagnosis of adult ADHD: cultural influences and societal burden*. J Atten Disord, 2012. **16**(5 Suppl): p. 20S-38S.
219. Hoza, B., et al., *Do boys with attention-deficit/hyperactivity disorder have positive illusory self-concepts?* J Abnorm Psychol, 2002. **111**(2): p. 268-78.
220. Hoza, B., et al., *Does childhood positive self-perceptual bias mediate adolescent risky behavior in youth from the MTA study?* J Consult Clin Psychol, 2013. **81**(5): p. 846-58.
221. Hoza, B., et al., *Time-dependent changes in positively biased self-perceptions of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a developmental psychopathology perspective*. Dev Psychopathol, 2010. **22**(2): p. 375-90.
222. Knouse, L.E., et al., *Accuracy of self-evaluation in adults with ADHD: evidence from a driving study*. J Atten Disord, 2005. **8**(4): p. 221-34.

223. Knouse, L.E. and J.T. Mitchell, *Incautiously Optimistic: Positively-Valenced Cognitive Avoidance in Adult ADHD*. Cogn Behav Pract, 2015. **22**(2): p. 192-202.
224. Quinn, P. and S. Wigal, *Perceptions of girls and ADHD: results from a national survey*. MedGenMed, 2004. **6**(2): p. 2.
225. Laucht, M., G. Esser, and M.H. Schmidt, *Developmental outcome of infants born with biological and psychosocial risks*. J Child Psychol Psychiatry, 1997. **38**(7): p. 843-53.
226. Rutter, M. and D. Quinton, *Psychiatric disorder - ecological factors and concepts of causation*, in *Ecological factors in human development*, M. McGurk, Editor. 1977, North Holland: Amsterdam. p. 173-187.
227. Esser, G., et al., [*Mannheim Parent Interview - Structured interview for child psychiatric disorders*]. 1989, Weinheim: Beltz.
228. Laucht, M., G. Esser, and M.H. Schmidt, *Differential development of infants at risk for psychopathology: the moderating role of early maternal responsivity*. Dev Med Child Neurol, 2001. **43**(5): p. 292-300.
229. Achenbach, T.M., *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. 1991, Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
230. Achenbach, T.M., *Manual for the Youth Self-Report and 1991 Profile*. 1991, Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
231. Achenbach, T.M., L. Dumenci, and L.A. Rescorla, *Ratings of Relations Between DSM-IV Diagnostic Categories and Items of the CBCL/6-18, TRF, and YSR*. Available at: <http://aseba.com/research/DSM6-18ratings.pdf>. 2001.
232. Ebesutani, C., et al., *Concurrent Validity of the Child Behavior Checklist DSM-Oriented Scales: Correspondence with DSM Diagnoses and Comparison to Syndrome Scales*. J Psychopathol Behav Assess, 2010. **32**(3): p. 373-384.
233. Achenbach, T.M., *Young Adult Self Report*. 1991, Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
234. Sibley, M.H., M. Campezo, and J.S. Raiker, *Reexamining ADHD-Related Self-Reporting Problems Using Polynomial Regression*. Assessment, 2017: p. 1073191117693349.
235. Barkley, R.A., L.E. Knouse, and K.R. Murphy, *Correspondence and disparity in the self- and other ratings of current and childhood ADHD symptoms and impairment in adults with ADHD*. Psychol Assess, 2011. **23**(2): p. 437-46.
236. Vildalen, V.U., et al., *Females With ADHD Report More Severe Symptoms Than Males on the Adult ADHD Self-Report Scale*. J Atten Disord, 2016.
237. Soffer, S.L., J.A. Mautone, and T.J. Power, *Understanding girls with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Applying research to clinical practice*. International Journal of Behavioral Consultation and Therapy, 2008. **4**: p. 14-29.
238. Wiener, J., et al., *Children's perspective of their ADHD symptoms: Positive illusions, attributions, and stigma*. Canadian Journal of School Psychology, 2012. **27**: p. 217-242.
239. Van Loo, K.J. and R.J. Rydell, *On the experience of feeling powerful: perceived power moderates the effect of stereotype threat on women's math performance*. Pers Soc Psychol Bull, 2013. **39**(3): p. 387-400.
240. Ramtekkar, U.P., et al., *Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2010. **49**(3): p. 217-28 e1-3.

241. Martel, M.M., J.T. Nigg, and U. Schimmack, *Psychometrically Informed Approach to Integration of Multiple Informant Ratings in Adult ADHD in a Community-Recruited Sample*. *Assessment*, 2017. **24**(3): p. 279-289.
242. Klein, D.N., L.R. Dougherty, and T.M. Olino, *Toward guidelines for evidence-based assessment of depression in children and adolescents*. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2005. **34**(3): p. 412-32.
243. Danckaerts, M., et al., *Self-report of attention deficit and hyperactivity disorder in adolescents*. *Psychopathology*, 1999. **32**(2): p. 81-92.
244. Martel, M.M., et al., *Integration of symptom ratings from multiple informants in ADHD diagnosis: a psychometric model with clinical utility*. *Psychol Assess*, 2015. **27**(3): p. 1060-71.
245. Shemmassian, S.K. and S.S. Lee, *Predictive Utility of Four Methods of Incorporating Parent and Teacher Symptom Ratings of ADHD for Longitudinal Outcomes*. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2016. **45**(2): p. 176-87.
246. Morstedt, B., et al., *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adulthood: Concordance and Differences between Self- and Informant Perspectives on Symptoms and Functional Impairment*. *PLoS One*, 2015. **10**(11): p. e0141342.
247. Murray, A.L., et al., *Disagreeing about development: An analysis of parent-teacher agreement in ADHD symptom trajectories across the elementary school years*. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2018. **27**(3): p. e1723.
248. Narad, M.E., et al., *Parent-teacher agreement on ADHD symptoms across development*. *Psychol Assess*, 2015. **27**(1): p. 239-48.
249. Lavigne, J.V., et al., *Multi-domain Predictors of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Preschool Children: Cross-informant Differences*. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2016. **47**(6): p. 841-856.
250. Murray, A.L., et al., *Should We Subtype ADHD According to the Context in Which Symptoms Occur? Criterion Validity of Recognising Context-Based ADHD Presentations*. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2018.
251. Litson, K., et al., *Trait and State Variance in Multi-Informant Assessments of ADHD and Academic Impairment in Spanish First-Grade Children*. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2018. **47**(5): p. 699-712.
252. Rettew, D.C., et al., *When parent and teacher ratings don't agree: the Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS)*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011. **21**(5): p. 389-97.
253. Caye, A., J.D. Machado, and L.A. Rohde, *Evaluating Parental Disagreement in ADHD Diagnosis: Can We Rely on a Single Report From Home?* *J Atten Disord*, 2017. **21**(7): p. 561-566.
254. Du Rietz, E., et al., *Predictive validity of parent- and self-rated ADHD symptoms in adolescence on adverse socioeconomic and health outcomes*. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017. **26**(7): p. 857-867.
255. Volkow, N.D., et al., *Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Biol Psychiatry*, 2005. **57**(11): p. 1410-5.
256. Volkow, N.D., et al., *Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD*. *Neuroimage*, 2007. **34**(3): p. 1182-90.
257. Volkow, N.D., et al., *Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Arch Gen Psychiatry*, 2007. **64**(8): p. 932-40.

258. Bolte, S., F. Poustka, and J.N. Constantino, *Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS)*. *Autism Res*, 2008. **1**(6): p. 354-63.
259. Constantino, J.N. and C.P. Gruber, *Social Responsiveness Scale (SRS)*. 2005, Los Angeles: Western Psychological Services.
260. Bora, E. and C. Pantelis, *Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder*. *Psychol Med*, 2016. **46**(4): p. 699-716.
261. Bunford, N., S.W. Evans, and J.M. Langberg, *Emotion Dysregulation Is Associated With Social Impairment Among Young Adolescents With ADHD*. *J Atten Disord*, 2018. **22**(1): p. 66-82.
262. Lugo-Candelas, C., et al., *Emotional Understanding, Reactivity, and Regulation in Young Children with ADHD Symptoms*. *J Abnorm Child Psychol*, 2017. **45**(7): p. 1297-1310.
263. Barkley, R.A., *Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. 4th ed ed. 2015, New York:: Guilford Press.
264. Langley, K., et al., *Genotype link with extreme antisocial behavior: the contribution of cognitive pathways*. *Arch Gen Psychiatry*, 2010. **67**(12): p. 1317-23.
265. Trzaskowski, M., P.S. Dale, and R. Plomin, *No genetic influence for childhood behavior problems from DNA analysis*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013. **52**(10): p. 1048-1056 e3.
266. Lee, Y.H. and G.G. Song, *BDNF 196 G/A and COMT Val158Met Polymorphisms and Susceptibility to ADHD: A Meta-Analysis*. *J Atten Disord*, 2018. **22**(9): p. 872-877.
267. Bonvicini, C., S.V. Faraone, and C. Scassellati, *Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies*. *Mol Psychiatry*, 2016. **21**(7): p. 872-84.
268. Sonuga-Barke, E.J., et al., *Context-dependent dynamic processes in attention deficit/hyperactivity disorder: differentiating common and unique effects of state regulation deficits and delay aversion*. *Neuropsychol Rev*, 2010. **20**(1): p. 86-102.
269. Karalunas, S.L., et al., *Do we need an irritable subtype of ADHD? Replication and extension of a promising temperament profile approach to ADHD subtyping*. *Psychol Assess*, 2018.
270. Insel, T., et al., *Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders*. *Am J Psychiatry*, 2010. **167**(7): p. 748-51.
271. Miller, G., *Psychiatry. Beyond DSM: seeking a brain-based classification of mental illness*. *Science*, 2010. **327**(5972): p. 1437.

6 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Millenet, Sabina Katharina (geb. Steiner)

Geburtsdatum: 18.04.1979

Geburtsort: Heidelberg

Familienstand: verheiratet

Vater: Günter Steiner

Mutter: Margit Steiner-Dejon

SCHULISCHER WERDEGANG

1985 - 1989 Diesterweg-Grundschule Mannheim

1989 - 1998 Moll-Gymnasium Mannheim

17.06.1998 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 1999/2000 Beginn des Studiums (Psychologie) an der Universität Mannheim

2004 - 2005 Diplomarbeit „Dokumentation des Schmerzgeschehens im Rahmen eines verhaltenstherapeutischen Schmerz-
bewältigungstrainings bei unspezifischen chronischen Rückenschmerzen.“

01.02.2005 Diplom, Note:1,8

AUS- UND WEITERBILDUNG

2005 - 2010 Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin (IFKV Bad-

2009 - 2018 Dürkheim), Approbation
Zusatzweiterbildung Verhaltenstherapie für Kinder und
Jugendliche (IFKV Bad Dürkheim / ZPP Mannheim), erweiterte
Fachkunde

BERUFLICHER WERDEGANG

2005 Beschäftigungstherapie Alten- und Pflegeheim Zinzendorf Haus,
Mannheim

2005 - 2007 Psychologin im Praktikum, Krankenhaus Zum Guten Hirten,
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwigshafen

2006 - 2010 Ambulante psychotherapeutische Tätigkeit in der Praxis Dr Weis
& Praxis Dr. Langlotz-Weis, Ladenburg

2007 - 2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im KFO-Projekt „Neuronale
Plastizität und Lernprozesse bei der Schmerzchronifizierung:
Grundlagen, Prävention und Therapie“, Institut für
Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UMM, Mannheim

Seit 2003 Anstellung am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für
Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters

2003 - 2005 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in EU- und DFG-Projekten

Seit 2005 Persönliche Referentin / Forschungsreferentin Prof. Dr. Dr.
Banaschewski & Leiterin der AG ADHS

Seit 2017 Psychotherapeutische Tätigkeit in der Praxis Dr. Risch,
Mannheim

7 WEITERE (KO-) AUTORENSCHAFTEN

- Aggensteiner, P. M., Brandeis, D., Millenet, S., Hohmann, S., Ruckes, C., Beuth, S., . . . Holtmann, M. (2019). Slow cortical potentials neurofeedback in children with ADHD: comorbidity, self-regulation and clinical outcomes 6 months after treatment in a multicenter randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. doi:10.1007/s00787-018-01271-8
- Orr, C., Spechler, P., Cao, Z., Albaugh, M., Chararani, B., Mackey, S., . . . Garavan, H. (2019). Grey Matter Volume Differences Associated with Extremely Low Levels of Cannabis Use in Adolescence. *J Neurosci*. doi:10.1523/JNEUROSCI.3375-17.2018
- Papanastasiou, E., Mouchlianitis, E., Joyce, D. W., McGuire, P., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., . . . Consortium, I. (2018). Examination of the Neural Basis of Psychoticlike Experiences in Adolescence During Reward Processing. *JAMA Psychiatry*, 75(10), 1043-1051. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.1973
- Spechler, P. A., Allgaier, N., Chararani, B., Whelan, R., Watts, R., Orr, C., . . . and the, I. C. (2018). The initiation of cannabis use in adolescence is predicted by sex-specific psychosocial and neurobiological features. *Eur J Neurosci*. doi:10.1111/ejn.13989
- Geissler, J., Jans, T., Banaschewski, T., Becker, K., Renner, T., Brandeis, D., . . . Romanos, M. (2018). Individualised short-term therapy for adolescents impaired by attention-deficit/hyperactivity disorder despite previous routine care treatment (ESCAadol)-Study protocol of a randomised controlled trial within the consortium ESCAlife. *Trials*, 19(1), 254. doi:10.1186/s13063-018-2635-2
- Bossier, H., Seurinck, R., Kuhn, S., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A. L. W., . . . Moerkerke, B. (2017). The Influence of Study-Level Inference Models and Study Set Size on Coordinate-Based fMRI Meta-Analyses. *Front Neurosci*, 11, 745. doi:10.3389/fnins.2017.00745
- Sadaghiani, S., Ng, B., Altmann, A., Poline, J. B., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., . . . Greicius, M. (2017). Overdominant Effect of a CHRNA4 Polymorphism on Cingulo-Opercular Network Activity and Cognitive Control. *J Neurosci*, 37(40), 9657-9666. doi:10.1523/JNEUROSCI.0991-17.2017
- Dopfner, M., Hautmann, C., Dose, C., Banaschewski, T., Becker, K., Brandeis, D., . . . von Wirth, E. (2017). ESCASchool study: trial protocol of an adaptive treatment approach for school-age children with ADHD including two randomised trials. *BMC Psychiatry*, 17(1), 269. doi:10.1186/s12888-017-1433-9
- Just, M., Kaiser, A., Retz, W., Rösler, M., Banaschewski, S., Hohmann, S., & Millenet, S. (2017). Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörungen - Risiko für Delinquenz im Jugend- und Erwachsenenalter? *Forensische Psychiatrie, Psychologie, Kriminologie*, 11(2), 96-102.
- Strehl, U., Aggensteiner, P., Wachtlin, D., Brandeis, D., Albrecht, B., Arana, M., . . . Holtmann, M. (2017). Neurofeedback of Slow Cortical Potentials in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Multicenter Randomized Trial Controlling for Unspecific Effects. *Front Hum Neurosci*, 11, 135. doi:10.3389/fnhum.2017.00135

- Millenet, S., Hohmann, S., Just, M., Döpfner, M., Romanos, M., & Banaschewski, T. (2017). Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) Störungsbild, Diagnostik und Therapie. *Kinder- und Jugendmedizin*, 17(01), 9-12.
- Nees, F., Becker, S., Millenet, S., Banaschewski, T., Poustka, L., Bokde, A., . . . consortium, I. (2017). Brain substrates of reward processing and the mu-opioid receptor: a pathway into pain? *Pain*, 158(2), 212-219. doi:10.1097/j.pain.0000000000000720
- Nees, F., Witt, S. H., Dinu-Biringer, R., Lourdasamy, A., Tzschoppe, J., Vollstadt-Klein, S., . . . consortium, I. (2015). BDNF Val66Met and reward-related brain function in adolescents: role for early alcohol consumption. *Alcohol*, 49(2), 103-110. doi:10.1016/j.alcohol.2014.12.004
- Heinrich, A., Lourdasamy, A., Tzschoppe, J., Vollstadt-Klein, S., Buhler, M., Steiner, S., . . . consortium, I. (2013). The risk variant in ODZ4 for bipolar disorder impacts on amygdala activation during reward processing. *Bipolar Disord*, 15(4), 440-445. doi:10.1111/bdi.12068
- Heinrich, A., Nees, F., Lourdasamy, A., Tzschoppe, J., Meier, S., Vollstadt-Klein, S., . . . consortium, I. (2013). From gene to brain to behavior: schizophrenia-associated variation in AMBRA1 alters impulsivity-related traits. *Eur J Neurosci*, 38(6), 2941-2945. doi:10.1111/ejn.12201
- Nees, F., Witt, S. H., Lourdasamy, A., Vollstadt-Klein, S., Steiner, S., Poustka, L., . . . consortium, I. (2013). Genetic risk for nicotine dependence in the cholinergic system and activation of the brain reward system in healthy adolescents. *Neuropsychopharmacology*, 38(11), 2081-2089. doi:10.1038/npp.2013.131
- Millenet, S., Hohmann, S., Poustka, L., Petermann, F., & Banaschewski, T. (2013). Risikofaktoren und früher Vorläufersymptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Kindheit und Entwicklung*, 22, 201-208.
- Nees, F., Tzschoppe, J., Patrick, C. J., Vollstadt-Klein, S., Steiner, S., Poustka, L., . . . Consortium, I. (2012). Determinants of early alcohol use in healthy adolescents: the differential contribution of neuroimaging and psychological factors. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 986-995. doi:10.1038/npp.2011.282
- Nees, F., Vollstadt-Klein, S., Fauth-Buhler, M., Steiner, S., Mann, K., Poustka, L., . . . Consortium, I. (2012). A target sample of adolescents and reward processing: same neural and behavioral correlates engaged in common paradigms? *Exp Brain Res*, 223(3), 429-439. doi:10.1007/s00221-012-3272-8
- Holtmann, M., Steiner, S., Hohmann, S., Poustka, L., Banaschewski, T., & Bolte, S. (2011). Neurofeedback in autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*, 53(11), 986-993. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04043.x

8 DANKSAGUNG

Von ganzem Herzen danke ich allen, die bis zum Schluss geduldig an mich und die Fertigstellung dieser Arbeit geglaubt und mich zum Durchhalten motiviert haben, für Ihre Unterstützung:

Tobias Banaschewski meinem Doktorvater

Frauke Nees meiner direkten Betreuerin

Sarah Hohmann und Dani Brandeis für Motivation und Feedback

allen Kolleginnen und Kollegen

und Elija, Jonas, Jan und meinen Eltern – ohne Eure Unterstützung hätte ich das nicht geschafft!