Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

(Prof. Dr. med. L. Poustka)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Langzeitveränderungen von Lipoproteinen im Serum bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Franziska Elisabeth Huber

aus

München

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in:	Prof. Dr. med. A. Rothenberger
Ko-Betreuer/in:	Prof. Dr. mult. T. Meyer

Prüfungskommission

Referent/in:	Prof. Dr. med. A. Rothenberger
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. mult. T. Meyer
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung:	31.05.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Langzeitveränderungen von Lipoproteinen im Serum bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……..

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 1
1.1 Geschichte ... 1
1.2 Klassifikation und Diagnosestellung ... 3
1.3 Epidemiologie ... 5
1.4 Klinischer Verlauf ... 6
1.5 Komorbiditäten und Differentialdiagnosen ... 7
1.6 Ätiologie ... 8
1.6.1 Neuroanatomie ... 8
1.6.2 Neurophysiologie ... 10
1.6.3 Neurochemie ... 11
1.6.4 Genetik ... 13
1.6.5 Neuropsychologie ... 14
1.6.6 Psychosoziale Faktoren und Umwelt ... 16
1.7 Therapie ... 17
1.7.1 Psychoedukation und Verhaltenstherapie ... 17
1.7.2 Pharmakotherapie ... 18
1.7.3 Diäten und die Rolle der Lipide ... 19
1.8 Fragestellung ... 21

2 Material und Methoden ... 23
2.1 Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) ... 23
2.1.1 Baseline ... 24
2.1.2 Welle 1 ... 25
2.1.3 Welle 2 ... 25
2.1.4 Erhebung von ADHS im Rahmen der KiGGS-Studie ... 26
2.1.5 Erhebung von Lipidwerten ... 27
2.2 Statistische Analyse ... 28
2.2.1 Einschlusskriterien für die Stichprobe ... 28
2.2.2 Statistische Analyse ... 28
2.2.3 Propensity Score Matching ... 29

3 Ergebnisse ... 32
3.1 Baseline Ergebnisse vor dem Propensity Score Matching ... 32
3.2 Verteilung vor und nach dem Propensity Score Matching ... 34
3.3 Lipidergebnisse ... 35
3.3.1 Vor dem Matching ... 35
3.3.2 Nach dem Matching ... 35
3.4 Ergebnisse der Follow-Up-Kohorte nach dem Propensity Score Matching ... 37
3.5 Langzeitveränderungen ... 39
3.6 Stringente ADHS-Gruppe ... 40

3.6.1 Baseline-Ergebnisse vor und nach dem Matching 40
3.6.2 Verteilung vor und nach dem Propensity Score Matching 42
3.6.3 Lipidergebnisse 42
3.6.4 Ergebnisse der neuen *Follow-Up*-Kohorte 43
3.6.5 Langzeitveränderungen 48

4 Diskussion 49

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 49
4.2 Mögliche Gründe der heterogenen Ergebnisse 50
4.2.1 Inklusionskriterien ADHS 50
4.2.2 Stichprobengröße 50
4.2.3 Methodik 50
4.3 Limitationen 51
4.4 Lipidmetabolismus im Kontext anderer neuro-psychiatrischer Erkrankungen 52

5 Zusammenfassung 54

6 Literaturverzeichnis 56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der ADHS gemäß ICD-10 und DSM-V nach Döpfner et al. (2013). 4
Abbildung 2: Studiendesign der KiGGS-Kohorte aus Lange et al. (2018) (CC BY 4.0). 24
Abbildung 3: Studienaufbau 31
Abbildung 4: Verteilung des *Propensity Score* vor und nach dem *Matching*-Prozess. 34
Abbildung 5: Verteilung des *Propensity Score* vor und nach dem *Matching*-Prozess der stringenten Analysegruppe 42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften der Teilnehmer der ADHS- bzw. Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Basiserhebung (vor und nach dem *Propensity Score Matching*)....33

Tabelle 2: Ergebnisse der univariaten und multivariaten logistischen Regressionsmodelle mit ADHS als abhängige Variable in der KiGGS-Basiserhebung (vor und nach dem *Matching*-Prozess)....36

Tabelle 3: Eigenschaften der Teilnehmer der ADHS- bzw. Kontrollgruppe zum Zeitpunkt *Follow-Up* (nach dem *Propensity Score Matching*)....38

Tabelle 4: Ergebnisse der bereinigten logistischen Regressionsmodelle mit ADHS als abhängige Variable für die Basiserhebung und die *Follow-Up* Kohorte nach dem *Matching*....39

Tabelle 5: Eigenschaften der Teilnehmer der stringenten ADHS-Gruppe Neu und Kontrollgruppe während der Basiserhebung (vor und nach dem *Propensity Score Matching*)....41

Tabelle 6: Ergebnisse der unbereinigten und bereinigten logistischen Regressionsmodelle mit ADHS als abhängige Variable für die Basiserhebung der Gruppe ADHS Neu (vor und nach dem *Matching*-Prozess)....45

Tabelle 7: Eigenschaften der Teilnehmer der Gruppe ADHS Neu und der Kontrollgruppe (*Follow-Up*) nach dem *Propensity Score Matching*....46

Tabelle 8: Ergebnisse der logistischen Regression in der Gruppe ADHS Neu mit ADHS als abhängige Variable und Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden als unabhängige Variablen....47

Tabelle 9: Ergebnisse der Differenzen zwischen der Basiserhebung der Gruppe ADHS Neu und dem *Follow-Up* mittels logistischer Regression mit ADHS als abhängige Variable und Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden als unabhängige Variablen....48

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ADHD	A*ttention Deficity Hyperactivity Disorder*, dt. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
APA	American Psychiatric Association, dt. Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft
ApoB	Apolipoprotein B
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	*Body Mass Index*
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CAPI	Computergestützte, ärztliche Interviews
CASMIN	*Comparative Analysis of Social Mobility in Industrial Nations*
DAT	Dopamintransporter
DAT1	Dopamintransporter 1
DHA	Docosahexaensäure
DHZ	Deutsches Herzzentrum
DNA	*Deoxyribonucleic Acid*, dt. Desoxyribonukleinsäure
DRD4	Dopaminrezeptor-D4
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, dt. diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
DSM-III R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III Revision, dt. diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Version drei Revision
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalogramm
EPA	*Eicosapentaenoic Acid*, dt. Eicosapentaensäure
ERP	*Event-Related Potential*, dt. Ereignis-bezogenes Potenzial
FITOC	Freiburg Interventional Trail for Obese Children
fMRT	Funktionale Magnetresonanztomographie
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HDL	*High-density Lipoprotein*
HTR1B	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-1B
HTR2A	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-2A
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, dt. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

ISEI	*International Socio-Economic Index of Occupational Status*
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
LDL	*Low-density Lipoprotein*
LC-PUFA	*Longchain Polyunsaturated Fatty Acids*, dt. Langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren
Lp(a)	Lipoprotein A
LPAR5	*Lysophosphatidic Acid Receptor 5*, dt. Lysophosphatidsäure-Rezeptor-5-Gen)
MRT	Magnetresonanztomographie
MPH	Methylphenidat
NET	*Norepinephrine* Transporter, dt. Noradrenalin-Transporter
PEP	Präventionsprogramm für Expansives Problemverhalten
PRS	*Polygenetic Risk Score*, dt. Polygenetischer Risiko Score
PSM	*Propensity Score Matching*
PUFA	*Polyunsaturated Fatty Acids*, dt. mehrfach ungesättigte Fettsäuren
RKI	Robert Koch-Institut
SDQ	*Strenghts and Difficulties Questionnaire*, dt. Fragebogen zu Stärken und Schwächen
SDQ-H/I	*Strengths and Difficulties Questionnaire Subscale Hyperactivity/Inattention* (dt. SDQ-Unaufmerksamkeits-/Hyperaktivitätssubskala)
SES	*Socioeconomic Status*, dt. Sozioökonomischer Status
TBR	*Theta-Beta-Ratio*, dt. Theta-Beta-Verhältnis
THOP®	Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten
US	United States, dt. Vereinigte Staaten
WHO	World Health Organization, dt. Weltgesundheitsorganisation
ZUMA	Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen

1 Einleitung

In dieser Arbeit werden Kinder und Jugendliche mit bzw. ohne Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) aus einer großen epidemiologischen Stichprobe in Deutschland auf mögliche Alterationen hinsichtlich der Serumlipidwerte untersucht. Hierzu soll zunächst ein Überblick zu verschiedenen Aspekten von ADHS gegeben werden, einschließlich der Bedeutung von Fettsäuren. Danach wird die Fragestellung der Arbeit entwickelt und die empirische Studie mit entsprechender Datenauswertung vorgestellt, bevor abschließend eine kritische Diskussion der Ergebnisse erfolgt.

1.1 Geschichte

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung mit ihren Kernsymptomen allgemeine motorische Unruhe, mangelnde Impulskontrolle und Unaufmerksamkeit über mindestens sechs Monate, zeigt weltweit eine Prävalenz von etwa 5% (Polanczyk et al. 2007). ADHS wurde erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts als eigenständiges Krankheitsbild in die Fachliteratur aufgenommen (Resnick 2000).

Anfangs wurden die beiden Aspekte Hyperkinese und Unaufmerksamkeit getrennt voneinander beschrieben. Sir Alexander Crichton befasste sich 1798 vorrangig mit einer pathologisch veränderten Aufmerksamkeit, während der im deutschsprachigen Raum bekannte Arzt Heinrich Hoffmann mit der Geschichte des „Zappelphilipps“ 1844 vorwiegend die hyperkinetische Komponente aufgriff (Lange et al. 2010; Palmer und Finger 2001; Hoffmann 2006). Wilhelm Griesinger (1845) schrieb unruhigen Kinder eine „nervöse Constitution“ zu, wobei er die Verarbeitung einwirkender Reize als gestört ansah. Henry Maudsley bezeichnete 1867 den Zustand als „moralisches Irresein“, George Miller Beard 1869 als „Neurasthenie“ und der Leipziger Psychologe Ludwig Strümpell deklarierte 1890 das unruhige und unaufmerksame Verhalten als „konstitutionellen Charakterfehler“ (Seidler 2004; Rothenberger und Neumärker 2005).

Als Begründer der letztlich medizinisch-wissenschaftlichen Beschreibung der Diagnose ADHS wird zumeist Sir Georg Still, ein englischer Pädiater des frühen 20. Jahrhunderts, bezeichnet. Er schilderte 1902 im Rahmen seiner Vorlesungen am Kings College Hospital in London erstmals einen „Defekt der moralischen Kontrolle“, unterteilte die Kinder in Gruppen mit und ohne organischer Hirnschädigung und brachte zudem soziale Einflüsse als Ursache ins Gespräch (Still

2006)[1]. Im damaligen zeitlichen Kontext, insbesondere dem sozialen Darwinismus, wurde das Konzept der Hirnschädigung und einer damit verbundenen Unterlegenheit gegenüber anderen Individuen durch die Forschung weiter vorangetrieben. Tregold fasste diesen Ansatz auf und prägte den Begriff der „Minimalen Hirnschädigung", wobei er insbesondere erbliche Komponenten und Geburtsschäden des Gehirns in den Fokus rückte. Durch die Enzephalitisepidemie 1917 verstärkte sich diese Meinung weiter. Viele Kinder zeigten *post infectionem* Verhaltensprobleme sowie kognitive Defizite (Rothenberger und Neumärker 2005). Um 1930 wurde schließlich erstmals der Begriff der „Hyperkinetischen Störung" als abgrenzbares Syndrom im Kindesalter durch Kramer und Pollnow (u.a. anhand eigener Patientenuntersuchungen) herausgearbeitet. Diese Beschreibung entspricht der heutigen Auffassung von ADHS stärker als die vorausgegangenen und grenzte insbesondere postenzephalitische Verläufe ab (Kramer und Pollnow 1932).

1937 wurde durch Charles Bradley erstmals eine pharmakologische Therapie zur Behandlung von hyperkinetischem Verhalten bei Kindern mittels Benzedrin (Amphetamin) angewandt. Dieses Medikament konnte sich jedoch nicht gegen das 1944 entwickelte Methylphenidat (MPH, Ritalin®), ein Amphetaminderivat, durchsetzen. MPH wurde von Panizzon synthetisiert und in den 1960er Jahren durch kontrollierte Studien in seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit bestätigt. Im Rahmen dieser Studien entstanden zudem Fragebögen, die eine strukturierte Erfassung der Hyperaktivität ermöglichten (Conners 1969; Rothenberger und Neumärker 2005).

Ebenfalls in den 1960ern postulierte die Oxford International Study Group of Child Neurology den Begriff der minimalen Hirnschädigung in *Minimal Brain Dysfunction* (dt. Minimale Hirnstörung) zu ändern, um der Heterogenität der Verhaltensstörungen gerechter zu werden (MacKeith und Bax 1962) sowie dem automatischen Rückschluss von Verhaltensstörungen auf eine organische Hirnschädigung entgegenzuwirken. Jedoch verlor auch dieses Konzept aufgrund einer zu weitläufigen Fassung im weiteren Verlauf an Bedeutung (Rothenberger und Neumärker 2005).

Da im angloamerikanischen Raum ADHS weiterhin zentral im Fokus der Forschung stand, nahm 1968 die American Psychiatric Association (APA, dt. Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft) die Störung als *Hyperkinetic Reaction of Childhood* (dt. Hyperkinetische Reaktion der Kindheit) in das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders II (DSM-II, dt. Diagnostischer und Statistischer Leitfaden Psychischer Störungen, Version 2) auf

[1] Die Vorlesungsskripte des englischen Pädiaters G. Still wurden 2006 in dem Journal of Attention Disorders abgedruckt. Die originalen Vorlesungen fanden im März 1902 am Kings College Hospital statt.

(Rothenberger und Neumärker 2005). Entscheidend weiterentwickelt wurde das Konzept durch ein kanadisches Forschungsteam. Dieses konnte zeigen, dass sich die bisher zentrale Hyperaktivität im Jugendalter rückläufig entwickle, während Symptome einer verminderten Aufmerksamkeitsspanne sowie mangelnde Impulskontrolle bis in das Erwachsenenalter persistieren und daher ebenfalls fester Bestandteil der Störung seien (Douglas 1972). Schließich wurde 1987 die Störung erstmals mit dem heutigen Begriff „Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung" in das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III Revision (DSM-III R) aufgenommen.

In Europa dauerte es noch bis 1992 bis Hyperkinetische Störungen offiziell in die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD, dt. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) eingegliedert wurden (Rothenberger und Neumärker 2005; Lange et al. 2010). Nach der Erstellung von Leitlinien in den 1990ern beschäftigte sich die Wissenschaft zunehmend mit der Ursachenforschung, während gleichzeitig erste Forschungslabore, Forschungsnetzwerke und Selbsthilfegruppen entstanden. Neben sozioökologischen Ursachen, genetischen Komponenten und Umweltfaktoren konnten mittels voranschreitender wissenschaftlicher Methoden und Informationstechnologien auch neurobiologische, -anatomische und -chemische Veränderungen gemessen werden (Rothenberger und Neumärker 2005).

Jedoch konnte trotz intensiver Forschung bis heute kein eindeutiger pathognomonischer Mechanismus gefunden werden, sodass weiterhin ein multifaktorielles Konzept angenommen wird (Thapar et al. 2013).

1.2 Klassifikation und Diagnosestellung

Zur Diagnosestellung von ADHS müssen bestimmte Kriterien erfüllt werden. Diese sind in den beiden internationalen Klassifikationssystemen ICD der World Health Organization (WHO, dt. Weltgesundheitsorganisation) und in dem DSM der APA gelistet. Bis 2019 waren zwar in der Definition die gleichen Symptomkriterien geschildert, wurden jedoch unterschiedlich gewichtet bzw. eingeteilt.

Während die US-amerikanische (United States) Version bereits seit der Version DSM-III R von einer A*ttention Deficity Hyperactivity Disorder* (ADHD, dt. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) mit diversen Subtypen spricht, ist in der ICD-10 im deutschsprachigen Raum von einer hyperkinetischen Störung die Rede (Steinhausen 2020). Auch wenn zuletzt eine Aktualisierung der ICD-10 auf ICD-11 erfolgt ist und damit auch ADHS eine grundlegende Änderung erfahren hat, soll hier auf die unterschiedliche Einteilung zwischen ICD-10 und

DSM-V eingegangen werden, da diese Definitionen Grundlage für die Forschung der letzten Jahre waren.

Zur Diagnose der einzelnen Symptomkriterien dienen standardisierte Fragebögen, die um ein multiaxiales Konzept unter Einbeziehung von Verhaltensbeobachtungen der Kinder durch Eltern bzw. Lehrer sowie einer ausführlichen Anamnese erweitert werden. Für alle Kriterien gilt, dass sie sich nicht durch eine andere Störung oder Komorbidität, wie bspw. oppositionelles Verhalten oder kognitive Beeinträchtigungen, besser erklären lassen (laut DSM) und keine manische oder depressive Episode, keine Angststörung oder tiefgreifende Entwicklungsstörung vorliegen darf (gemäß ICD) (Remschmidt et al. 2005).

Die drei Kernsymptome werden gemäß ICD-10 bzw. DSM-V durch folgende Kriterien definiert: Eine Aufmerksamkeitsstörung liegt vor, wenn äußere Reize schnell und einfach zur Ablenkung führen, Pflichten nur sehr widerwillig ausgeführt werden und, sofern Aufgaben durchgeführt werden, Flüchtigkeitsfehler entstehen oder die Arbeit nur unvollständig erledigt wird. Zudem stehen Vergesslichkeit im Alltag und ein vermindertes Organisationsgeschick im Fokus. Die Hyperaktivität zeichnet sich durch eine allgemeine motorische Unruhe aus, die sich insbesondere in Situationen zeigt, in denen Konzentration und ruhiges Verhalten gefordert sind, wie bspw. im regulären Schulunterricht. Impulsivität hingegen zeigt sich vor allem bei Gesprächen und Gruppenarbeiten, indem andere unterbrochen werden und Antworten vor Frageende gegeben werden.

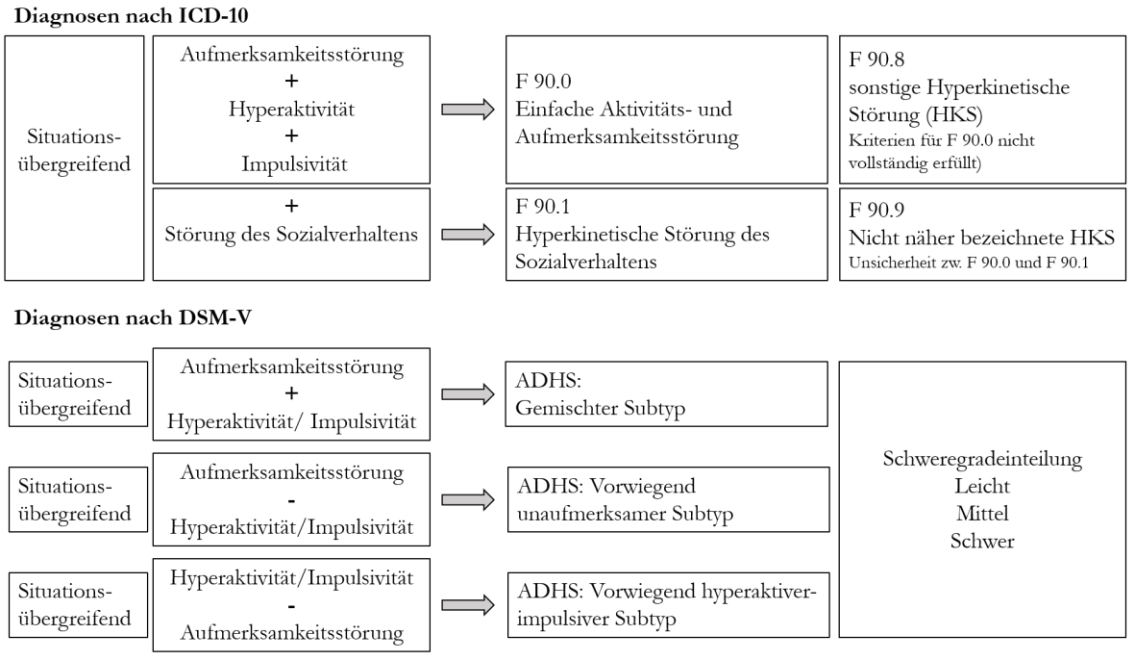

Abbildung 1: Einteilung der ADHS gemäß ICD-10 und DSM-V nach Döpfner et al. (2013).

Wie in Abbildung 1 ersichtlich, muss für die Diagnose ADHS gemäß ICD-10 ein Defizit in allen drei Bereichen (Aufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität) vorliegen. Hier wird somit nicht weiter differenziert und folglich die Störung F 90.0 „Einfach Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ vergeben. Sofern nicht alle Kriterien erfüllt sind, wird die unspezifische Diagnose F 90.8 („sonstige Hyperkinetische Störung“) verwendet. Mit der Störung F 90.1 wird eine Kombinationsdiagnose vergeben, die eine Störung des Sozialverhaltens zusätzlich zur Hyperkinetischen Störung inkludiert. Eine Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität wird separat gelistet und stellt keinen Teil der F 90 Diagnosen dar, sondern wird unter F 98.8 unter „sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ eingegliedert (World Health Organization 2020).

Das DSM-V hingegen vereint Hyperaktivität und Impulsivität als gemeinsames Merkmal und unterteilt ADHS in drei Subtypen: (a) in einen gemischten Typ, bei dem alle Symptomkriterien erfüllt werden und damit der Störung F 90.0 entspricht, (b) in einen vorwiegend unaufmerksamen Subtyp, wobei hier die Aufmerksamkeitsstörung im Vordergrund steht und dieser am ehesten mit der Diagnose F 98.8 zu vergleichen ist und schließlich (c) der vorwiegend hyperaktive-impulsive Subtyp, welcher durch eine ausgeprägte Hyperaktivität und Impulsivität geprägt ist, während die Aufmerksamkeitsstörung in den Hintergrund rückt (American Psychiatric Association 2013).

Weitere Unterschiede zeigen sich bzgl. des Symptombeginns: Laut DSM-V wird ein Beginn vor dem 12. Lebensjahr gefordert, während der Onset gemäß ICD-10 bereits vor dem 7. Lebensjahr definiert ist. Beide Systeme erfordern eine Persistenz der Symptome über mindestens sechs Monate sowie Einschränkungen im schulischen, sozialen oder beruflichen Umfeld, welche zu einem deutlichen Leidensdruck der Patienten führt. Im DSM-V muss die Beeinträchtigung jedoch nur in einem einzelnen Bereich nachgewiesen werden (American Psychiatric Association 2013; World Health Organization 2020).

1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz von ADHS bei Kindern und Jugendlichen wird weltweit auf ca. 5% geschätzt. Dies geht aus einer großangelegten Metaanalyse wissenschaftlicher, internationaler Artikel hervor, welche durch Polanczyk et al. (2007) veröffentlicht wurde. Die dabei analysierten Studien zeigen eine hohe Variabilität der Prävalenzraten. Dies wird in drei Punkten begründet (Polanczyk et al. 2014):

1. Die Diagnosekriterien. Wie oben bereits beschrieben, unterscheiden sich die Klassifikationssysteme der WHO sowie die der APA, was wiederum zu einem uneinheitlichen Diagnosestandard und somit auch zu variierenden Prävalenzangaben führt.

2. Die Informationsbeschaffung bzw. Diagnoseverfahren. Die Arbeit von Polanczyk et al. (2007) wurde durch Willcutt (2012) gewissermaßen erweitert. Er zeigte mittels Metaanalyse unter anderem, dass die Prävalenz stark von der Informationsquelle abhänge. Bei einer reinen Symptomabfrage als Grundlage der Diagnose fanden sich Prävalenzraten von 8,8% bei einer Eltern-Befragung, von 13,3% bei Lehrer Beurteilungen und von 8,5% bei einer Selbsteinschätzung durch die Betroffenen. Jedoch erwies sich auch hier die Diagnostik als wichtige Determinante. Wenn anstelle der reinen Symptomabfrage die Erfüllung der DSM-IV-Kriterien zugrunde gelegt wurde, zeigte sich eine Prävalenz von 4,9% durch Lehrereinschätzung und von nur 1,9% im Elterninterview (Willcutt 2012).

3. Die Notwendigkeit eines *Functional Impairments* (dt. Funktionseinschränkung) für die Diagnose konnte zeigen, dass die Prävalenzraten im Schnitt um 2,3% höher lagen, wenn keine psychosozialen Funktionseinschränkungen im Alltag gefordert waren (Polanczyk et al. 2014).

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien konnte eine „gepoolte“ Prävalenz von 5,3% mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 5,0 – 5,6 ermittelt werden (Polanczyk et al. 2007).

Diese zeigte sich auch über die Zeit beständig, was vor dem Hintergrund des medialen Diskurses über einen Anstieg der diagnostizierten ADHS-Fälle von Bedeutung ist (Singh 2008). Bei der Analyse der epidemiologischen Daten ergibt sich ein Anstieg der Prävalenz, jedoch ist dieser bei Anwendung von standardisierten Diagnosekriterien nicht mehr nachweisbar (Getahun et al. 2013).

Für das Erwachsenenalter zeigt sich eine Prävalenz von 2,5% (95%-KI = 2,1 – 3,1), wobei hier davon ausgegangen wird, dass die eigentlichen Zahlen höher liegen, da für Erwachsene die Diagnosekriterien nicht klar definiert sind (Simon et al. 2009).

1.4 Klinischer Verlauf

Die zuverlässige Diagnosestellung einer ADHS ist ab dem Alter von vier Jahren möglich, erfolgt aber meistens erst im Grundschulalter. Die im Unterricht notwendige Aufmerksamkeit, die steigenden Anforderungen an die Selbststrukturierung sowie an das längere, ruhige Sitzen lassen die mangelnde Konzentrationsfähigkeit, die kognitive Impulsivität sowie die allgemeine

motorische Unruhe deutlicher hervortreten (Döpfner et al. 2013). Jedoch können retrospektiv gewisse Charakterzüge bereits im Säuglingsalter beobachtet werden, wobei diese Veränderungen nicht zwingend mit späteren psychischen Störungen einhergehen müssen, das spätere Risiko jedoch erhöhen. Diese frühen Auffälligkeiten werden mit einem schwierigen Temperament, gekennzeichnet durch Schlafprobleme, Essschwierigkeiten und einer gestörten Eltern-Kind-Interaktion sowie einem veränderten Aktivitätsniveau, beschrieben. Im Kindergarten- und Vorschulalter manifestiert sich vor allem eine motorische Hyperaktivität und eine damit einhergehende erhöhte Unfallgefahr. Die Abgrenzung von einer alterstypischen Lebhaftigkeit kann jedoch schwierig sein, sodass meist erst im Grundschulalter professionelle Hilfe aufgesucht wird, wenn zusätzlich zur Hyperaktivität zunehmend Konflikte mit Gleichaltrigen und Probleme in der Schullaufbahn trotz durchschnittlicher Intelligenz auftreten. Zu diesem Zeitpunkt erfüllen die betroffenen Kinder die diagnostischen Kriterien der WHO bzw. APA, bringen jedoch als Folge ihrer vorausgegangenen Entwicklungsgeschichte bereits Funktionsbeeinträchtigungen wie bspw. ein geringes Selbstwertgefühl, familiäre Probleme und Beziehungsprobleme mit und zeigen später häufiger Substanzmissbrauch und Leistungsversagen in Schule und Beruf sowie delinquentes Verhalten. Im Jugendalter zeigt sich die motorische Unruhe rückläufig, jedoch persistieren Unaufmerksamkeit sowie Planungs- und Organisationsdefizite (Döpfner et al. 2013; Steinhausen und Sobanski 2020). *Follow-Up*-Studien (dt. Nachfolgestudien) beschreiben eine Persistenz der Störung von 30 – 70% im Jugendalter und jungen Erwachsenenalter, wobei lediglich ein Drittel noch die volle Ausprägung zeigt und von den 70% nur circa die Hälfte noch in Behandlung sei (Lambert et al. 1987; Gittelman et al. 1985; Döpfner et al. 2013).

Zusammenfassend kann ADHS als eine chronisch verlaufende Störung mit einer Vielzahl an Begleitsymptomen und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität beschrieben werden. Die Risikofaktoren für die persönliche Entwicklung resultieren aus Leistungs- und Verhaltensproblemen, die zu geringeren Schulabschlüssen, oppositionellem Verhalten mit antisozialen Persönlichkeitsstörungen und delinquentem Verhalten führen sowie zu Beziehungsstörungen, welche mit einer schlechteren sozialen Integration und häufigen Partnerwechseln im Erwachsenenalter einhergehen. Dem wirken stabile Familienverhältnisse, intakte Eltern-Kind-Beziehungen und eine frühe, langfristige multimodale Therapie protektiv entgegen (Döpfner et al. 2013; Steinhausen und Sobanski 2020).

1.5 Komorbiditäten und Differentialdiagnosen

Der Großteil (zwischen 52 – 87%, je nach Literatur) der Kinder und Jugendlichen mit ADHS weist mindestens eine weitere komorbide Störung auf. Über verschiedene Studien hinweg

werden oppositionelle Störung des Sozialverhaltens mit einem Prozentsatz von 16,5% als häufigste Komorbidität im Kindesalter beschrieben (Kadesjo und Gillberg 2001; Jensen und Steinhausen 2015). Die koexistierenden Störungen variieren dabei mit dem Alter: Während im frühen Kindheitsalter vor allem die genannte Störung des Sozialverhaltens, aber auch Lernstörungen und Teilleistungsschwächen (vor allem Lese-Rechtschreibschwäche), Autismus-Spektrumstörungen sowie entwicklungsbezogene motorische Koordinationsstörungen auftreten, sind in der frühen Jugendzeit vor allem Angststörungen, Depression und Tic-Störungen führend. Im frühen Erwachsenendasein bzw. in der späteren Adoleszenz prägen Substanzmissbrauch, affektive Störungen und Persönlichkeitsstörungen das Bild (Jensen und Steinhausen 2015; Steinhausen et al. 2020b; Matthies et al. 2020). Bei allen komorbiden Störungen gilt es zu differenzieren, ob es sich um eine „echte" Komorbidität handelt, eine Folgeerscheinung von ADHS oder aber um einen Subtyp der eigentlichen Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung. Für die Störung des Sozialverhaltens bei zeitgleich bestehender ADHS definiert die WHO im ICD-10 eine eigene Störung: Die Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1). Eine Depression und auch die Angststörung werden eher als Folge von ADHS gesehen (Leitlinie ADHS 2017), während ADHS und Tic-Störungen als zwei unabhängige klinische Entitäten gleichzeitig vorkommen (sog. Additives Modell) und parallel behandelt werden können. Ein solches additives Modell ließ sich auch innerhalb von ADHS für die beiden Faktoren Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität zeigen und zwar psychopathologisch, neuropsychologisch und neurophysiologisch (Rostami et al. 2020).

Aufgrund der hohen Anzahl an Komorbiditäten wurde nach einer gemeinsamen genetischen Basis geforscht. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass es überlappende genetische Risikofaktoren gibt, die eine gewisse Vulnerabilität für psychische Störungen mit sich bringen, jedoch nicht zwingend für eine Störung spezifisch sind (Steinhausen et al. 2020b).

Als Differentialdiagnosen zur ADHS sollten bei Kindern und Jugendlichen u.a. eine frühe soziale Deprivation, schulische Unter-/Überforderung, chaotische psychosoziale Bedingungen, Autismus Spektrumstörungen, Tic-Störungen, medikamenten-/drogen-induzierte Störungen, Hyperthyreose, Schlafstörungen, Epilepsie, Hirntrauma/Hirntumor oder auch ein fetales Alkoholsyndrom bedacht werden (Döpfner et al. 2020a).

1.6 Ätiologie

1.6.1 Neuroanatomie

Als eine Ursache für ADHS wird in der Literatur eine fronto-striatale Dysfunktion beschrieben. Hierbei stehen insbesondere anatomische, aber auch funktionale Veränderungen im

Vordergrund (Sowell et al. 2003). Veränderungen des strukturellen Aufbaus des Gehirns lassen sich mittels Bildgebungsstudien darstellen. Insbesondere die Anwendung der Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht Aufnahmen ohne Strahlen- oder Radioaktivitätsbelastung und bietet neben der strukturellen Beurteilung zudem die Möglichkeit, lokale Änderungen der zerebralen Sauerstoffanreicherung (funktionelles MRT, fMRT) darzustellen, um so neuronale Aktivität zu beobachten (Konrad und Kohls 2020). Mit Hilfe von reinen Bildaufnahmen konnten anatomische Unterschiede des Gehirns bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden werden. So konnte eine Vielzahl an Studien eine Reduktion des Gesamthirnvolumens um 3 – 5% bei Kindern mit ADHS (Castellanos et al. 2002), regionale Veränderungen der grauen Substanz (Seidman et al. 2005) sowie ein verzögertes Wachstum der kortikalen Dicke (Shaw et al. 2007; Krain und Castellanos 2006) zeigen.

In der grauen Substanz sind vor allem die Bereiche des präfrontalen Kortex, die Basalganglien sowie das Kleinhirn mit seiner Feinabstimmung der Motorik betroffen. Der Präfrontalkortex wird in einzelne Bereiche unterteilt, wobei im Rahmen der ADHS-Forschung eine Dysfunktion der orbitalen sowie dorsolateralen Region im Fokus stehen, da diese mit kognitiven Kontrollprozessen wie der Funktion der Impulskontrolle, Aufgabenplanung, Entscheidungsfindung und Aufmerksamkeit assoziiert werden (Seidman et al. 2005). Mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex eng verknüpft ist der anteriore zinguläre Kortex. Hier wurden zwar kaum strukturelle Veränderungen beobachtet, jedoch zeigte sich in fMRT-Aufnahmen eine verminderte Aktivierung bei ADHS-Probanden. Dieser Bereich ist entscheidend für die Steuerung kognitiver und emotionaler Prozesse, insbesondere für die Aufmerksamkeitssteuerung, für Handlungsselektion und für eine feedbackvermittelte Verhaltensanpassung (Bush et al. 1999; Konrad und Kohls 2020). Die Basalganglien, insbesondere das Striatum, spielen (in Verbindung mit dem frontalen Kortex) eine wichtige Rolle für Exekutive Funktionen wie Lernprozesse und Planung motorischer Aktivität. Bei einer Schädigung dieses Bereichs zeigte sich in Tierversuchen ein hyperaktives Verhalten (Alexander et al. 1986). Zudem befindet sich hier ein sehr hoher Anteil an dopaminergen Synapsen. Dies ist vor dem Hintergrund der Wirkmechanismen der pharmakologischen ADHS-Therapie und neurochemischen Theorien von Bedeutung (Seidman et al. 2005). Eine weitere anatomische Auffälligkeit ist die verminderte kortikale Dicke. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit ADHS ein verzögertes Wachstum des Kortex haben und im Schnitt zwei bis drei Jahre später die äquivalente kortikale Dicke wie gesunde Probanden erreichen (Shaw et al. 2007). Diese Veränderungen seien unabhängig von einer medikamentösen Behandlung. Damit stärken diese Ergebnisse die Hypothese, dass ADHS eine strukturelle Hirnerkrankung ist, einhergehend mit einer verzögerten Hirnreifung (Hoogman et al. 2017).

Neben den genannten Veränderungen stehen auch funktionale, multisystemische und neuronale Dysfunktionen im Fokus. Insbesondere Exekutive Funktionen wie die Zeitverarbeitung, das Arbeitsgedächtnis, die Inhibition und Aufmerksamkeit, welche im fronto-striato-parieto-zerebellären Regelkreis angesiedelt sind, scheinen betroffen (Rubia 2018). Unterschiedliche Hirnareale zeigen hierbei eine Über- bzw. Unteraktivierung. So sind vor allem das fronto-parietale Netzwerk mit seinen Exekutivfunktionen sowie das ventrale Aufmerksamkeitsnetzwerk in fMRT-Aufnahmen unteraktiv, während hingegen das Ruhenetzwerk (engl. Default Mode Network) überaktiviert scheint (Cortese et al. 2012). All diese Ergebnisse sind jedoch nicht pathognomonisch für ADHS, sodass aktuell auf Basis der Bildgebung keine Diagnose gestellt werden kann (Konrad und Kohls 2020).

1.6.2 Neurophysiologie

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ermöglicht über die Ableitung elektrischer Gehirnaktivität eine Darstellung neuronaler Vorgänge mit hoher zeitlicher Auflösung. Dabei werden Frequenzbänder erstellt, welche Rückschlüsse auf das Aktivitätsniveau (z.B. wach, wach-konzentriert, Schlaf, Tiefschlaf) erlauben und vor dem Hintergrund des Alters interpretiert werden können (Barry et al. 2003; Brandeis und Banaschewski 2020). Neben dem Ruhe-EEG können evozierte Potenziale (ERP, *Event-Related Potential*, dt. Ereignis-bezogenes Potenzial) abgeleitet werden, wobei dem Probanden gezielt Reize dargeboten werden und die Potenzialänderungen in den verschiedenen kortikalen Hirnregionen gemessen werden.

EEG-Befunde bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS weisen Unterschiede zu gleichaltrigen, gesunden Probanden auf. Frühere Studien fanden bei Kindern mit ADHS eine Tendenz zu verlangsamten Alpha-Wellen sowie zu einer erhöhten Deltaaktivität. Insbesondere zeigten sich jedoch eine erhöhte Aktivität der fronto-zentralen Theta-Wellen (4 – 7 Hz) und eine Erhöhung des Theta/Beta-Verhältnisses (TBR, engl. *Theta-Beta-Ratio*) wurde vielfach diskutiert (Barry et al. 2003; Loo et al. 2013). Snyder und Hall (2006) konnten in einer Metaanalyse eine Sensitivität und Spezifität für die veränderte TBR von 94% bei einer Effektstärke von 3,08 zeigen. Damit ergab sich die Hoffnung, das EEG als diagnostisches Hilfsmittel einsetzen zu können. Jedoch erwiesen sich die Ergebnisse nachfolgender Studien als sehr heterogen (Loo et al. 2013; Liechti et al. 2013). Auch die Voraussagekraft für ein Ansprechen auf Stimulanzien durch vorherige EEG-Auswertung konnte in prospektiven Kohortenstudien keinen bzw. nur einen geringen Effekt zeigen (Arns et al. 2018). Somit hat das EEG bisher keinen Einzug in die klinische Praxis der Diagnosestellung gefunden, bleibt aber z. B. für die Differentialdiagnose „Epilepsie“ und die Feststellung des hirnelektrischen Entwicklungsstandes ein wertvolles klinisches Werkzeug.

Die ERPs konnten Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit (vor allem in der frühen Orientierungsphase), in der Antwortkontrolle sowie in der Fehlerverarbeitung nachweisen, die topografisch mit den Befunden der MRT-Forschung übereinstimmen (Brandeis und Banaschewski 2020). Der Vorteil der ERPs liegt darin, dass zwischen der sensorischen Verarbeitung (innerhalb der ersten 100 ms, frühe Aufmerksamkeit) und der postsensorischen Diskriminierung unterschieden werden kann (Lenartowicz und Loo 2014). Es zeigten sich zwischen ADHS-Probanden und Kontrollgruppen keine Unterschiede bzgl. der Grundverarbeitung von Reizen, jedoch eine verminderte späte Aufmerksamkeit. Diese wird mittels der P300-Komponente gemessen und ist vor allem bei Patienten ohne Komorbiditäten erniedrigt. Eine verminderte Antwortkontrolle und Inhibition zeigte sich vor allem als N200-Defizit, wobei diese Veränderung vor allem bei Kindern mit komorbider Störung des Sozialverhaltens aufgetreten ist. Trotz moderner Ansätze mittels *Machine-Learning* (dt. maschinelles Lernen) sind die ERP-Befunde aktuell weder zur Diagnosestellung noch zur Differenzierung der Subtypen geeignet (Brandeis und Banaschewski 2020).

1.6.3 Neurochemie

Die Hypothese neurochemischer Dysbalancen bei Individuen mit ADHS stützt sich vor allem auf Ergebnisse aus Tierversuchen. Bis dato sind keine direkten Messungen von Neurotransmitter-Konzentrationen im menschlichen Gehirn möglich, sodass in Zusammenschau mit der pharmakologischen Wirkweise von eingesetzten Arzneimitteln, Rezeptor/Transporter-Bindungsstudien mit bildgebenden Verfahren, genetischen Studien und neuroanatomischen Veränderungen indirekt auf neurochemische Prozesse geschlossen wird (Roessner und Rothenberger 2020). Zentral sind hierbei die Transmitter des monoaminergen Systems: Dopamin, Serotonin und Noradrenalin/Norepinephrin, wobei jeweils unterschiedliche Theorien und Ansätze zu den jeweiligen Transmittern existieren.

Dopamin übernimmt vielfältige Aufgaben im Gehirn und ist als Neurotransmitter bei unterschiedlichen Mechanismen beteiligt. Bisherige Forschungsergebnisse geben starke Hinweise darauf, dass es bei ADHS zumeist zu einer Verminderung der dopaminergen Transmission im fronto-striatalen Regelkreis kommt. So führen hypodopaminerge Zustände im mesokortikalen System zu Aufmerksamkeitsdefiziten und Beeinträchtigung Exekutiver Funktionen, im mesolimbischen Bereich zu Beeinträchtigungen bei Verstärkungsprozessen und zu mangelnder Verhaltensanpassung an neue Situationen und im nigrostriatale System zu Einschränkung der motorischen Koordination und des impliziten Gedächtnisses (Sagvolden et al. 2005; Sikström und Söderlund 2007; Faraone et al. 2015). Jedoch ist hier nicht abschließend geklärt, ob es sich um eine totale Verminderung der Dopaminfreisetzung handelt oder um eine

verminderte tonische (Dauer-)Freisetzung, welche durch eine übermäßige phasische Dopaminfreisetzung (auf ein Aktionspotenzial hin) kompensiert wird (Sikström und Söderlund 2007). Zudem wird vermutet, dass durch genetische Polymorphismen und Umweltfaktoren die Rezeptoreigenschaften bzw. Neurotransmitter-Transporter verändert sind und damit zu einer abweichenden Funktion führen. Bzgl. des Dopamins wird vor allem eine verminderte Dopamin-Sensitivität des *DRD4*-Rezeptors (Dopaminrezeptor-D4) sowie eine erhöhte Dichte an *DAT1*-Rezeptoren (Dopamintransporter 1) diskutiert. Die damit einhergehende veränderte Transmitterkonzentration wirkt sich, wie oben geschildert, insbesondere in den Basalganglien und im präfrontalen Kortex aus (Tripp und Wickens 2009).

Im präfrontalen Kortex spielt neben Dopamin auch Noradrenalin eine wichtige Rolle, wobei die beiden Botenstoffe eng miteinander verzahnt sind. So aktiviert hier die Ausschüttung von Noradrenalin auch die von Dopamin, wodurch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis hervorgerufen und die Aufmerksamkeit damit selektiver wird. Auch ist Noradrenalin stark im retikulären Arousalsystem zu finden, wo der Wachheitszustand, das Arbeitsgedächtnis sowie die Aufmerksamkeit gesteuert werden – ebenfalls Bereiche, die bei ADHS betroffen sind (Roessner und Rothenberger 2020; Prince 2008). Untermauert wird die Rolle der beiden Transmitter vor allem durch die Wirkweise der zur Verfügung stehenden Stimulanzien. Diese erhöhen mutmaßlich die Konzentration von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt durch Hemmung der Wiederaufnahme am *DAT* (Dopamintransporter) bzw. *NET* (*Norepinephrine Transporter*, dt. Noradrenalintransporter) (Faraone 2018). Zudem werden alpha2A-Rezeptor-Agonisten zur *Off-lable*-Therapie bei ADHS eingesetzt, welche am Noradrenalin-System ansetzen und auch Therapieerfolge in Form einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses mit sich bringen (Sharma and Couture 2014; Roessner und Rothenberger 2020).

1.6.4 Genetik

Die genetische Grundlage von ADHS ist ebenfalls ein wichtiger Bestandteil der Forschung, um die Ursache des Krankheitsbildes besser zu verstehen. Formalgenetische Untersuchungen mit Adoptions- und Zwillingsstudien konnten eine familiäre Häufung zeigen, molekulargenetische Analysen mittels Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen Risikogene identifizieren. Daneben konnte mittels genomweiter Assoziationsstudien Einzelnukleotid-Polymorphismen aufgedeckt werden, die mit der Störung assoziiert sind (Banaschewski 2020).

Das Risiko ADHS zu entwickeln, ist bei Verwandten ersten Grades je nach Studie um das zwei- bis achtfache erhöht. Zudem hat die Auswertung von 20 Zwillingsstudien eine durchschnittliche geschätzte Heritabilität bei ADHS von 76% ergeben, sodass ADHS als die am stärksten vererbbare psychiatrische Störung gilt (Faraone et al. 2005; Schimmelmann et al. 2006; Biederman et al. 1992). Neben Zwillingsstudien sind Adoptionsstudien von großer Bedeutung, um mögliche genetische Faktoren von Umwelteinflüssen abzugrenzen und eine Gen-Umwelt-Interaktion bzw. -Korrelationen zu beschreiben (Banaschewski 2020).

Molekulargenetisch konnte bereits eine Vielzahl an Genen mit ADHS in Verbindung gebracht werden, wobei von einer Polygenie ausgegangen wird. Die einzelnen, identifizierten Gene weisen lediglich sehr kleine Effekte auf, jedoch können sie gemeinsam eine Prädisposition für ADHS bilden (Faraone et al. 2005). Besonders im Fokus stehen dabei die Gene der monoaminergen Transmittersysteme Dopamin, Serotonin und Noradrenalin. Die umfangreichste Studienlage liegt für das *7-Repeat*-Allel des *DRD4*-Gens, das *DRD5*-Gen (dt. Dopaminrezeptor-D5-Gen) sowie für den *DAT1*-Polymorphismus vor. Während sich die Assoziation für die ersten beiden in Metaanalysen bestätigte, ist die Rolle des *DAT1* umstritten (Li et al. 2006). Im serotonergen System werden vor allem die Gene des *HTR1B*- und *HTR2A*-Rezeptors (5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-1B/2A-Gen) diskutiert, jedoch mit sehr heterogenen Ergebnissen. Bzgl. des Noradrenalins stehen Polymorphismen für die Transporter *alpha-2A, -2C* und *-1C* im Fokus. Die Evidenzen für eine signifikante Assoziation sind jedoch auch hier schwach (Banaschewski 2020). Vielversprechendere Ergebnisse lieferten Studien zum synaptosomal assoziierten Protein 25 (*SNAP-25*), welches für die Exozytose von Neurotransmittern verantwortlich scheint (Faraone et al. 2005).

Durch die Möglichkeit der Analyse des gesamten Genoms mittels genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) anstelle explizit ausgewählter Risikoallele wurden weitere potenzielle Risikovarianten häufiger Varianten *(Common Variants)* (Frequenz > 1%) entdeckt. Diese ergeben in einem polygenen Risikoscore (PRS) kumuliert eine Erblichkeit von ca. 30%, bringen jedoch im Einzelnen nur ein sehr geringes Risiko mit sich. Zusätzlich zu den *Common-*

Variant-Studien können seltene Risikoallele mit einer Frequenz < 1% für individuelle ADHS-Verläufe wichtig sein, auch wenn diese für die Gesamtpopulation nur einen geringen Effekt zeigen. Dabei konnten die bisherigen Risikoallele in den GWAS-Untersuchungen nicht gefunden werden (Kendler 2013; Banaschewski 2020; Faraone et al. 2015). Kinder mit ADHS weisen häufig Komorbiditäten auf, was sich auch in den genetischen Studien widerspiegelt. Es konnten überlappende Genloci bei Kindern mit ADHS und Betroffenen von Autismus-Spektrumstörungen, Schizophrenie oder Depression gefunden werden (Faraone et al. 2015).

Zu den genetischen Faktoren kommen epigenetische Veränderungen, wie die *DNA*-Methylierung (*Deoxyribonucleic Acid*, dt. Desoxyribonukleinsäure) sowie Umwelteinflüsse hinzu. Unterschiedliche Methylierungsvorgänge können die Genexpression beeinflussen und so bspw. Assoziationen zu stärker ausgeprägter Hyperaktivität hervorrufen (Park et al. 2015). Bei den Umweltfaktoren sind aus genetischer Sicht insbesondere Gen-Umwelt-Interaktionen wichtig. Bei einer Interaktion werden unterschiedliche Reaktionen auf die gleichen Umweltbedingungen hervorgerufen, wobei unterschiedliche Gene zugrunde liegen (Döpfner et al. 2020b). In diesem Zusammenhang viel diskutiert werden prä- und perinatale Faktoren, wie bspw. Rauchen und Alkohol in der Schwangerschaft oder Toxinexposition (Banerjee et al. 2007; Faraone et al. 2015).

1.6.5 Neuropsychologie

Auch wenn die Neuropsychologie nicht den unmittelbaren neurobiologischen Hintergrund von ADHS erfassen kann, so ist sie doch für sich allein und insbesondere in Verbindung mit EEG/MRT etc. ein methodisch sehr gut ausgewiesenes Vorgehen, um den Hintergrund von ADHS auszuleuchten und z. B. zusammen mit kognitivem Training und Neurofeedback sogar zur Therapie beizutragen. Dieser Forschungszweig der Neurowissenschaften beschäftigt sich dabei mit den zentralnervösen Grundlagen und Funktionen des Gehirns; bei ADHS konkret mit den Exekutiven Funktionen, der Aufmerksamkeit und der Verarbeitungsgeschwindigkeit, dem Motivations- und Entscheidungsverhalten und mit spezifischen Lernstörungen, da sich diese Bereiche bei ADHS als zum Teil deutlich eingeschränkt gezeigt haben (Drechsler 2020).

Zunächst wurden die einzelnen Aspekte getrennt voneinander betrachtet und eigenständige kognitive oder motivationale Modelle entwickelt, bevor sog. Integrative Modelle (engl. *Multiple Pathway Models*) entstanden sind. Letztere gehen davon aus, dass die Verhaltensauffälligkeiten durch mehrere, kombinierte Hypothesen erklärbar seien (Drechsler 2020).

Hier hat sich insbesondere das Zweiweg- bzw. Drei-Pfade-Modell nach Sonuga-Barke (2003) bzw. dessen Weiterentwicklung im Jahr 2010 etabliert. Demnach liegen auf neurobiologischer Basis Störungen des sog. Exekutiven Schaltkreises, des Belohnungsschaltkreises vor, was sich

auf psychologische Prozesse, genauer auf eine Störung Exekutiver Funktionen sowie in einer Abneigung gegenüber Verzögerungen auswirkt (Sonuga-Barke 2003).

Unter Exekutiven Funktionen werden die Fähigkeiten zur Selbstregulation verstanden, wobei bei ADHS die Inhibition, insbesondere die Verhaltenshemmung und die sog. Kognitive Hemmung (im Sinne einer Interferenzkontrolle), einen zentralen Aspekt darstellt. Dabei konnte die mangelnde Inhibitionsfähigkeit mittels Go/NoGo-Studien bzw. Stoppsignal-Aufgaben in ERP-Studien gezeigt werden. Bereits begonnene motorische Aktionen konnten nur verzögert auf ein Stoppsignal hin beendet werden (Kenemans et al. 2005). Zudem scheinen auch das Arbeitsgedächtnis und die Fehlerkontrolle (adäquate Reaktion auf Fehler) beeinträchtigt zu sein (Drechsler 2020).

Die Auswirkungen des gestörten Belohnungsschaltkreises zeigen sich im Motivations- und Entscheidungsverhalten. Dabei spielen zwei Aspekte eine Rolle: Zum einen verbesserten Kinder mit ADHS ihre Testleistungen deutlich, wenn sie im Nachgang eine Belohnung erwarteten, wobei die Verbesserung der Kontrollgruppe weit weniger stark ausgeprägt war. Zum anderen zeigte sich ein verkürzter Wartezeit-Belohnungsgradient. Studien weisen darauf hin, dass sich Kinder mit ADHS für eine kleinere Belohnung entscheiden, sofern diese schneller erreichbar ist. Dies liegt wohl in einer Abneigung gegen Verzögerungen (engl. *Delay Aversion*) begründet. Ergänzt wurde dieses Modell um eine Störung in der Zeitverarbeitung. Auf Verhaltensebene führen diese Aspekte schließlich zu ADHS (Sonuga-Barke 2003; Ma et al. 2016; Drechsler 2020; Sonuga-Barke et al. 2010).

Therapeutisch hat sich auf Basis dieser neuropsychologischen Aspekte das sog. Neurofeedback-Training entwickelt, wobei mittels EEG bestimmte physiologische Parameter erfasst, aufbereitet und schließlich dem Patienten rückgemeldet werden. Dabei kann gewünschtes Verhalten verstärkt und das oben geschilderte Belohnungsverhalten genutzt werden. Auch kognitives Training erzielt positive Effekte auf die Exekutiven Funktionen: Hoekzema et al. (2010) wiesen mittels fMRT-Aufnahmen nach einem zehntägigen Training eine erhöhte neuronale Aktivität in denjenigen Hirnregionen nach, die für die Antworthemmung sowie die selektive Aufmerksamkeit verantwortlich sind.

1.6.6 Psychosoziale Faktoren und Umwelt

Neben den biologischen und molekularen Ursachen von ADHS spielen auch psychosoziale Faktoren eine Rolle, wenngleich diese nicht als kausal, sondern eher als modulierend und im Rahmen der Aufrechterhaltung von ADHS angesehen werden (Döpfner et al. 2020b).

Ein großer Faktor ist hierbei das familiäre Umfeld. Neben der Tatsache, dass ADHS gehäuft bei Kindern in Familien mit geringerem sozioökonomischem Status auftritt (Schlack et al. 2007; Döpfner et al. 2008), sind vor allem die Eltern-Kind-Interaktion sowie intrafamiliäre Konflikte von Bedeutung. Das Modell gegenseitig erzwingender Interaktion nach Barkley beschreibt hierbei den Teufelskreislauf, der für die Aufrechterhaltung und für eine negative Verstärkung des Verhaltens verantwortlich ist (sowohl in der Familie als auch im Kindergarten bzw. in der Schule). Demnach befolgen Kinder mehrfach die Aufforderungen der Eltern nicht, was zu Drohverhalten und Resignation der Eltern führt. Befolgte Anweisungen werden nicht belohnt, sodass dieses eigentlich positive Verhalten nicht verstärkt wird. Vielmehr lernen die betroffenen Kinder, dass das erzwingende Verhalten zielführend ist (Döpfner et al. 2020b). Verhaltensinterventionen in den Familien durch Elternschulungen konnten zeigen, dass sich ADHS-Symptome postinterventionell deutlich reduzierten (Eichelberger et al. 2016; Fabiano et al. 2009; Döpfner 2008), sodass dies als Evidenz dafür gilt, dass das beschriebene Verhalten innerhalb der Eltern-Kind-Interaktion einen wichtigen Einflussfaktor darstellt. Die Bedeutung der Eltern-Kind-Beziehung stellt sich auch im Hinblick auf eine frühe Deprivation und Traumatisierung dar. Tierexperimente sowie Beobachtungen einer rumänischen Adoptionsstudie lieferten Hinweise darauf, dass auch schwere Deprivation im frühen Kindesalter zu ADHS führen könne (Stevens et al. 2008).

Ein weiterer wichtiger Aspekt stellt die körperliche Aktivität im Sinne einer sportlichen Betätigung dar, welcher ebenfalls ein modulierender, positiver Effekt zugesprochen wird. Eine kürzlich veröffentliche Studie von Ganjeh et al. (2021) konnte zeigen, dass Sport mit einer allgemein besseren mentalen Gesundheit, aber insbesondere auch mit geringer ausgeprägten Symptomen der Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit einherging. Die Studienlage dahingehend ist jedoch sehr heterogen und reicht nicht für einen kausalen Zusammenhang aus. Dennoch hat sportliche Aktivität vor dem Hintergrund der Suche nach alternativen Behandlungsansätzen ein großes Potenzial, zumal Berger et al. (2014) auch die Hypothese aufgestellt haben, dass eine Subgruppe von ADHS-Patienten mit exzessivem Sportverhalten eine Art Selbsttherapie durchführe (Mehren und Philipsen 2020; Berger et al. 2014).

1.7 Therapie

ADHS schränkt die Lebensqualität der Betroffenen und deren Umfeld zum Teil schwerwiegend ein, sodass eine entsprechende Therapie häufig notwendig ist (Faraone et al. 2021).

Die deutsche interdisziplinäre evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie zu ADHS empfiehlt daher eine an den Schweregrad angepasste Therapie. Nach erfolgter Diagnosestellung soll eine Behandlungsplanung durchgeführt und ein multimodales Therapiekonzept erstellt werden, wobei die individuellen Beeinträchtigungen (Ausprägung der Symptomatik, Funktionsniveau etc.) sowie die individuellen Möglichkeiten und Präferenzen des Patienten und seines Umfeldes im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung mit einbezogen werden sollen (Leitlinie ADHS 2017). Ziele der Therapie sollen eine Reduktion der unmittelbaren Symptome, die Behandlung von Komorbiditäten, eine Verbesserung der sozialen Integration in Schule, Beruf, Familie etc. und damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität sein (Steinhausen et al. 2020a). Insbesondere die Psychoedukation, die Verhaltenstherapie sowie eine pharmakologische Therapie stehen dabei im Fokus. Weitere Therapiemöglichkeiten wie Diäten oder Substitutionstherapien spielen eine eher untergeordnete Rolle (Banaschewski et al. 2017), sollen jedoch im Folgenden auch dargestellt werden. Neben dem professionellen Therapieangebot zur Behandlung von ADHS sind Selbsthilfegruppen eine sehr wichtige und inzwischen etablierte Hilfe für Betroffene, deren Bedeutung in den letzten Jahren zugenommen und ADHS zu einem gewissen Maß in der Gesellschaft entstigmatisiert hat (Streif und Bea 2020).

1.7.1 Psychoedukation und Verhaltenstherapie

Die Psychoedukation bildet die Grundlage für nahezu jedes weitere Therapievorgehen. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zu ADHS umfasst die Psychoedukation eine ausführliche Aufklärung über die Ursachen und den Verlauf des Störungsbildes sowie Informationen und eine Beratung zu den möglichen Interventionsoptionen, wobei neben dem Patienten selbst auch dessen Bezugspersonen und das persönliche Umfeld (Familie, Lehrer, Erzieher, etc.) miteinbezogen werden sollten (Leitlinie ADHS 2017). Zur genauen Evaluierung der individuellen Problematik wird die Anwendung des sog. KAP-Konzeptes empfohlen, wobei zunächst eine Konzeption der Problematik (Bestandsaufnahme und Erfassung der subjektiven Problemeinschätzung sowie Aufklärung über das Krankheitsbild), dann die Aktivierung der Ressourcen (inkl. Stärkung der Eltern-Kind-Beziehung) und abschließend eine Problemlösung angestrebt wird. Dabei soll möglichst individuell auf den Patienten und dessen Umfeld eingegangen werden. Neben der Schulung der Eltern und Erzieher/Lehrer ist auch eine Aufklärung der Kinder und Jugendlichen

notwendig, um ein Verständnis der Erkrankung sowie eine Therapieadhärenz zu erzielen (Döpfner et al. 2013).

Die Psychoedukation geht eng einher mit der Verhaltenstherapie bei Kindern und Jugendlichen bzw. stellt eine Möglichkeit der Problemlösung dar. Die reine Psychoedukation bewirkt zumeist keine unmittelbare Verhaltensänderung des Kindes (Döpfner et al. 2013). Es gibt verschiedene Ansätze der Verhaltenstherapie, die sich in der Zielgruppe der Intervention unterscheiden: Patientenzentrierte Therapien, Eltern- und Familienzentrierte Ansätze sowie Kindergarten-/Schulzentrierte Interventionsmodi mit dem Ziel, dysfunktionale Interaktionsmuster zwischen den Bezugspersonen und dem Patienten zu reduzieren und dabei neue Interaktionen aufzubauen. Auf diese Weise sollen sowohl ADHS-Symptomatik als auch Komorbiditäten verringert werden (Döpfner 2008). Dabei werden insbesondere in dem jeweiligen Bereich Erfolge erzielt, in dem die Intervention durchgeführt wird, sodass die Leitlinie zu ADHS eine Kombination der Interventionsmodi empfiehlt (Leitlinie ADHS 2017). Dies wird in etablierten Therapie- und Präventionsprogrammen wie bspw. THOP (Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten) oder PEP (Präventionsprogramm für Expansives Problemverhalten) angewandt, wobei eine umfangreiche Evidenzlage zur Effektivität vorliegt (Hautmann et al. 2008). Neben der kognitiven Verhaltenstherapie besteht die Möglichkeit einer apparativen Therapie mittels Neurofeedback, welchem jedoch nur eine moderate Evidenz bzgl. der Wirksamkeit zugesprochen wird und somit lediglich als ein ergänzender Ansatz empfohlen wird (Leitlinie ADHS 2017).

1.7.2 Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie ist ein wichtiger und inzwischen zumeist anerkannter Bestandteil der ADHS-Behandlung. Die deutsche Leitlinie gibt klare Empfehlungen für die Durchführung einer solchen Therapie, wobei diese abhängig von der Ausprägung der Symptomatik (Schweregrad von ADHS) und erst ab einem Alter von sechs Jahren angewandt werden soll.

Bei leichtgradigen Verläufen kann die Pharmakotherapie ergänzend angeboten werden. Bei mittelgradiger ADHS wird entweder eine intensivierte psychosoziale Intervention oder eine pharmakologische Therapie empfohlen. Bei schweren Verläufen soll in erster Linie der medikamentöse Ansatz verfolgt werden, begleitet von weiteren Interventionsmöglichkeiten (Leitlinie ADHS 2017). Anders hingegen empfiehlt die amerikanische Leitlinie ab dem sechsten Lebensjahr eine medikamentöse Primärtherapie sowie additive Psychoedukation und eine Verhaltenstherapie (Wolraich et al. 2019).

Grob können zwei Substanzklassen unterschieden werden: die Stimulanzien (MPH, Amphetamin (und Derivate)) und Nicht-Stimulanzien (Atomoxetin, Clonidin und Guanfacin). Der genaue Wirkmechanismus der Stimulanzien ist dabei nicht abschließend geklärt, jedoch konnte gezeigt werden, dass vorwiegend die verfügbare Menge an Dopamin im synaptischen Spalt durch eine reversible Blockade der DAT erhöht wird (Faraone et al. 2015). Dabei wird eine symptomatische Verbesserung von ca. 75% erreicht. Jedoch gibt es auch sog. *Non-Responder* (dt. Nichtansprechende) mit ungenügender Wirksamkeit bzw. Unverträglichkeit des Pharmakons. In diesem Fall wird dann auf Nicht-Stimulanzien umgestiegen und als Erstlinienpräparat Atomoxetin als Alternative verwendet, wobei Wirksamkeiten von ca. 50 – 75% erreicht werden können (Rothenberger und Banaschewski 2020).

Die Auswahl der Medikation orientiert sich an der Schwere der Symptomatik und daran, ob weitere Komorbiditäten vorliegen. Die Verabreichung erfolgt zum Zeitpunkt mit den stärksten Einschränkungen am Tag. Die Therapieadhärenz und der Therapieerfolg können meist nur dann gewährleistet werden, wenn alle Beteiligten hinter der Pharmakotherapie stehen (Faraone et al. 2015).

1.7.3 Diäten und die Rolle der Lipide

Aufgrund häufig geäußerter Bedenken gegenüber einer medikamentösen Dauertherapie im Kindesalter, unerwünschter Nebenwirkungen sowie aufgrund der Tatsache, dass die Pharmakotherapie in einigen Fällen nicht zu den gewünschten Effekt führt, wurde nach Alternativen und unterstützenden Maßnahmen gesucht (Lange et al. 2017). Einer dieser Alternativansätze stellen die sog. Supplementierungsdiäten mit Omega-3/6-Fettsäuren dar. Mehrere Studien und Metaanalysen weisen auf einen geringen, aber signifikanten Effekt bzgl. der Symptomreduktion hin (Bos et al. 2015; Agostoni et al. 2017). Dennoch wird in der deutschen S3-Leitlinien zu ADHS die Behandlung mit Omega-3/6-Fettsäuren derzeit nicht empfohlen (Leitlinie ADHS 2017).

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren zu einer verringerten Neuronengröße führte und sowohl dopaminerge als auch serotonerge Neurotransmissions-Prozesse verringert waren (Chalon 2006; Ahmad et al. 2002). Da als eine der Ursachen für ADHS eine Störung in der striatalen dopaminergen Transmission gemutmaßt wird, liegt die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen ADHS und Omega-Fettsäuren auch aufgrund der genannten Tierversuche nahe (Biederman und Faraone 2002; Solanto 2002; Sagvolden et al. 2005). Zudem wurde basierend auf der Annahme, dass die sog. *Longchain Polyunsaturated Fatty Acids* (LC-PUFA, dt. langkettige ungesättigte Fettsäuren) eine entscheidende Rolle bei neuronalen Prozessen, wie bspw. bei der neuronalen Entwicklung und

beim strukturellen Aufbau des Gehirns spielen, ein positiver Effekt einer Substitution mit PUFAs (*Polyunsaturated Fatty Acids*, dt. mehrfach ungesättigte Fettsäuren) auch für ADHS vermutet (Schuchardt et al. 2010; Lange et al. 2017). Daher wurden verschiedene Studien angelegt, welche den Effekt auf die Symptomreduktion durch eine Ernährungsergänzung zeigen sollten. In den Untersuchungen wurde getestet, ob die gezielte Gabe von Fettsäuren z.B. von Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), zu einer Symptomreduktion bei Kindern mit ADHS führt (Agostoni et al. 2017).

Die Ergebnisse der Studien zeigen sich kontrovers: Während Hawkey and Nigg (2014) in ihrer Metaanalyse über neun verschiedene Erhebungen zeigen konnten, dass alle Kinder (n = 586) mit ADHS erniedrigte Blutwerte für Omega-3-Fettsäuren vorwiesen und eine Nahrungsergänzung die Symptomatik leicht verbessern konnte, haben Agostoni et al. (2017) einen schwach signifikanten, meist auf einen Teilbereich (Hyperaktivität oder Unaufmerksamkeit) beschränkten Effekt feststellen können. Sie konnten dabei zeigen, dass die Ergänzung der Fettsäuren einen kleinen, aber signifikanten Effekt auf die Toleranz der Nebenwirkung der medikamentösen Therapie bewirkt. Einschränkend zu diesen Metastudien muss angemerkt werden, dass sie eine sehr große Heterogenität aufweisen: Es wurden z.B. unterschiedliche Fettsäuren substituiert oder sie wurden unterstützend zur Medikation gegeben. Daher sind die Effekte nicht immer eindeutig auf die Fettsäuren-Ergänzung zurückzuführen (Agostoni et al. 2017).

Insgesamt zeigt sich demnach ein heterogenes Bild. Zwar sind Alterationen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Blut von Kindern mit ADHS erkennbar, dennoch kann daraus bisher kein kausaler Zusammenhang zu den Symptomen hergestellt werden. Es bedarf somit weiterer Forschung, um die Bedeutung von Fettsäuren bei ADHS klarer einschätzen zu können.

1.8 Fragestellung

ADHS ist eine der häufigsten kinderpsychiatrischen Erkrankungen mit einer weltweiten Prävalenz von etwa 5% (Polanczyk et al. 2007). Etwa 50% der Kinder sind noch im Erwachsenenalter betroffen (Simon et al. 2009; Faraone et al. 2015; Bonvicini et al. 2016). Die Ätiologie ist trotz intensiver Forschung bisher nicht eindeutig geklärt und es konnte kein kausaler Mechanismus gefunden werden, sodass von einer multifaktoriellen Genese auszugehen ist (Thapar et al. 2013). Insbesondere die hohe Rate (ca. 75%) an komorbiden Erkrankungen, wie Störungen des Sozialverhaltens, Lernschwierigkeiten oder Tic-Störungen, erschwert die Identifizierung von Risikofaktoren (Banaschewski et al. 2017).

Ein bisher wenig erforschter Ansatz ist die sog. Membran-Hypothese, welche die Grundlage für diese Arbeit darstellt. Die Bedeutung von Lipiden im Rahmen der Entwicklung und Aufrechterhaltung von psychiatrischen Krankheitsbildern wie z.B. Depression oder Suizid wurde bereits früh in der Literatur gemutmaßt (Maes et al. 1997). Frühe Tierstudien konnten zeigen, dass Membraneigenschaften der Zelle (wie Fluidität, Viskosität und Funktionalität) stark von der Lipidzusammensetzung abhängen. Zudem zeigte sich, dass ein erniedrigter Anteil von Cholesterin in neuronalen Membranen zu einer verminderten Anzahl von Serotonin Rezeptoren und verminderten Impulskontrolle führen kann (Engelberg 1992). Veränderte Lipidzusammensetzung neuronaler Membranen könnte also für die neuronale Reizweiterleitung wichtig und somit auch für die Pathogenese gestörter neuronaler Regelkreise bei ADHS von Bedeutung sein. Daher wurde vor allem der Nutzen bzw. Einfluss von Omega-3/6- Fettsäuren bei ADHS untersucht. Diesen Fettsäuren wird eine entscheidende Rolle in der neuronalen Entwicklung und Signaltransmission zugeschrieben (Hawkey and Nigg 2014). Damit einhergehend haben sich auch Theorien entwickelt, dass Defizite von Omega-3/6-Fettsäuren Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung und des Verhaltens mit sich bringen (Agostoni et al. 2017). Jedoch zeigten sich die durchgeführten Studien als sehr inkonsistent, sodass die deutsche S3-Leitlinie zu ADHS bisher keine Substitution empfiehlt und weitere Forschung in diesem Bereich notwendig ist (Leitlinie ADHS 2017).

Eine 2019 veröffentlichte *Post-hoc*-Analyse von Pinho et al. hat sich mit den peripheren Veränderungen von Lipiden in der Basiskohorte des Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) (siehe 2.1 Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS)) des Robert Koch-Instituts (RKI) auseinandergesetzt. In dieser epidemiologischen Stichprobe wurden kleine, jedoch statistisch signifikante Assoziationen zwischen Gesamt-Cholesterin, HDL (*High-density Lipoprotein*), LDL (*Low-density Lipoprotein*) und Triglyceriden bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen sowohl in multivariaten als auch univariaten Modellen festgestellt: Die Serum-

LDL-Konzentration zeigte sich bei ADHS-Probanden erniedrigt, während Triglycerid-Konzentrationen erhöht waren (Pinho et al. 2019). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu einer Studie von Avcil (2018): Hier wiesen die Studienteilnehmer mit ADHS signifikant niedrigere Cholesterin-, LDL- und HDL-Konzentrationen auf. Anderseits berichteten Ugur et al. (2018) über höhere Werte von Cholesterin und LDL bei n = 88 Kindern im Alter von 8 – 12 Jahren mit ADHS (im Vergleich mit ebenfalls n = 88 gesunden Kindern). Für HDL und Triglyceride wurden allerdings keine signifikanten Unterschiede gefunden. Bei Irmisch et al. (2011) hingegen wurden signifikant höhere HDL-Werte gefunden.

Diese sehr heterogenen und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der weiteren Forschung auf diesem Gebiet, nicht nur im Hinblick auf eine mögliche Erklärung der Pathogenese, sondern auch hinsichtlich der evtl. Veränderung der Lipidwerte mit der kindlichen Entwicklung sowie für potenzielle Therapiemöglichkeiten und Präventionsansätze. Aufgrund der bisherigen empirischen Studien sind bezüglich der Lipidwerte zwar Unterschiede zwischen Kindern mit versus ohne ADHS zu erwarten; eine gut belegbare, gerichtete Hypothese lässt sich allerdings nicht formulieren.

In dieser Arbeit soll der Datensatz der KiGGS-Basiskohorte (*Baseline*) und der *Follow-Up*-Stichprobe bzgl. Lipidveränderungen bei Kindern mit ADHS versus ohne ADHS untersucht werden. Hierzu sollen

a) Kinder und Jugendliche der Basiskohorte im Alter von 7 – 17 Jahren querschnittlich bzgl. ihres Cholesterins, LDL, HDL und Triglyceridwerte betrachtet werden.

b) Kinder und Jugendliche des *Follow-Up* im Alter von 17 – 31 Jahren ebenfalls querschnittlich auf Lipidveränderungen untersucht werden.

c) Anschließend die Langzeitveränderungen der beiden Gruppen verglichen werden.

Das genaue Vorgehen wird im Methodenteil unter 2.2 Statistische Analyse dargestellt.

2 Material und Methoden

2.1 Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS)

KiGGS wurde als bundesweite, repräsentative, prospektive Kohortenstudie zu dem Gesundheitsstatus von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 – 17 Jahren durch das RKI (Berlin) durchgeführt und durch die Bundesministerien für Gesundheit (BMG) sowie Bildung und Forschung (BMBF) finanziert (Kamtsiuris et al. 2007; Hölling et al. 2012). Die Studie umfasst drei Erhebungszeiträume im Abstand von ca. fünf Jahren: (a) Basiserhebung (*Baseline*) von 2003 bis 2006 mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 – 17 Jahren, (b) Welle 1 von 2009 bis 2012 mit Teilnehmern zwischen 6 – 24 Jahren und (c) Welle 2 (*Follow-Up*) von 2014 bis 2017 mit Probanden im Alter von 10 – 31 Jahren.

Das Ziel der regelmäßigen Datenerhebung stellt die Identifikation von Entwicklungstendenzen, Prävalenzen und Risikofaktoren dar, um daraufhin Konzepte für Präventions- bzw. Eingriffsmöglichkeiten zu entwickeln. Hierzu wurden Informationen zu verschiedenen Gesundheitsthemen wie körperliche und psychische Gesundheit, Gesundheitsverhalten, medizinische Versorgung, Prävention und Umweltfaktoren gesammelt. Die Kernstudie konnte zudem freiwillig um einzelne Module zur vertiefenden Untersuchung von Einzelthemen erweitert werden. Während die Basiserhebung und Welle 2 neben Interview-Informationen auch einen Untersuchungsteil mit bspw. Urin- und Blutproben, Herzfrequenz- und Blutdruckmessungen sowie eine standardisierte körperliche Untersuchung umfassen, stellt Welle 1 hingegen eine reine Befragungsstudie dar (Mauz et al. 2017; Kurth 2007). Durch das *Follow-Up*-Programm über die verschiedenen Wellen hinweg ist es neben querschnittlichen Auswertungen auch möglich, Daten von Studienteilnehmern über mehrere Erhebungszeiträume hinweg zu untersuchen, um so Lebenslauf- und Trendanalysen zu erstellen. Zudem wurde jede weitere Welle nach der Basiserhebung um eine Teilstichprobe erweitert, um für die älter gewordenen Probanden der *Baseline* ein Äquivalent in den unteren Altersgruppen zu schaffen und so entstandene Alterslücken zu schließen sowie eine neue *Follow-Up*-Gruppe zu erhalten (Hölling et al. 2012).

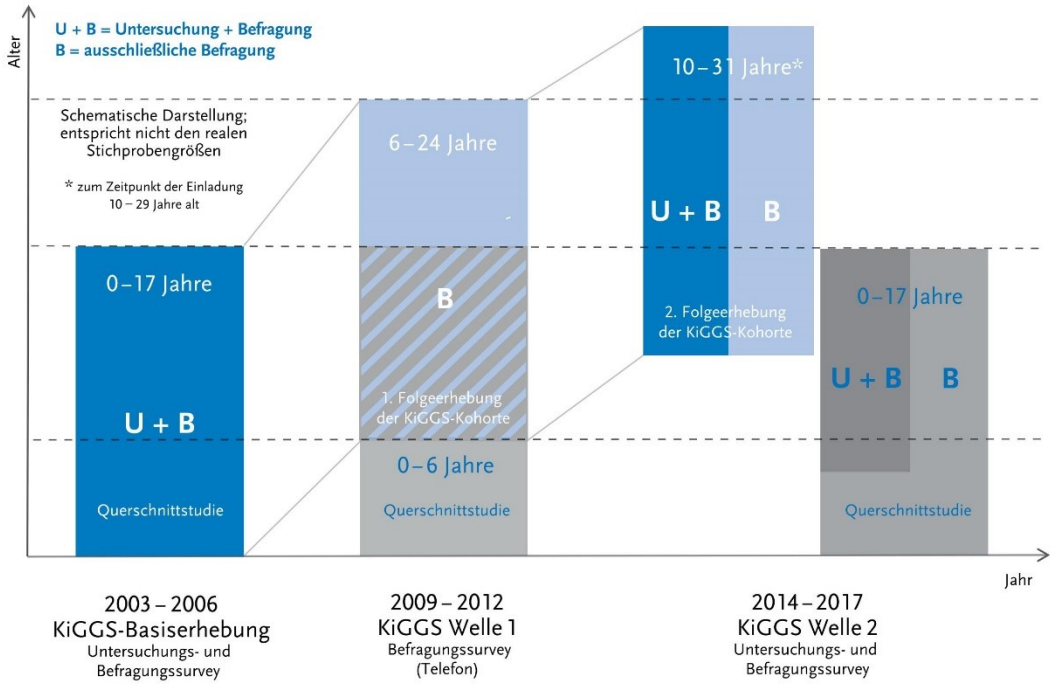

Abbildung 2: Studiendesign der KiGGS-Kohorte aus Lange et al. (2018) (CC BY 4.0).

2.1.1 Baseline

Für die *Baseline*-Untersuchung wurden in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen, Mannheim (ZUMA) 167 repräsentative *Sample Points* (dt. Untersuchungsorte) mit einem geschichteten Zufallsverfahren gezogen (Hölling et al. 2007). In den jeweiligen Untersuchungsorten wurden daraufhin die Teilnehmer der unterschiedlichen Altersklassen zufällig aus dem entsprechenden Register des Einwohnermeldeamts ausgewählt (Hölling et al. 2012). Zudem wurde ein Gewichtungsfaktor berücksichtigt, um Abweichungen der Stichprobe bzgl. der Faktoren Alter, Geschlecht, Region (Ost/West/Berlin) und Staatsangehörigkeit zu korrigieren (Schlack et al. 2007). Um eine möglichst hohe Beteiligung zu erreichen, war ein hohes Maß an Öffentlichkeitsarbeit notwendig, wobei ein multiaxiales Konzept verfolgt wurde: So wurden bspw. Probanden mehrfach schriftlich über die Studie informiert, die lokale Berichterstattung mit einbezogen, ein Service-Telefon eingerichtet und mit lokalen Institutionen wie Gesundheitsämtern, Schulen und Ärzten zusammengearbeitet. Um die *Responserate* (dt. Antwortrate) weiter zu erhöhen, wurden Feldvorbegeher eingesetzt, die bei *Non-Response* (dt. Nichtbeantwortung) auf die Einladung persönlichen Kontakt mit den Familien aufnahmen (Hölling et al. 2007). Letztlich konnten so 17.641 Kinder und Jugendliche für die Studie gewonnen werden, darunter 8.985 männliche und 8.656 weibliche Teilnehmer. Dies entspricht einer Antwortrate von 66,6% (Kurth 2007; Kurth et al. 2008). Zwischen 2003 und 2006 wurden die Probanden dann durch ein multiprofessionelles Team untersucht, wobei

Daten mittels schriftlicher Selbstausfüllbögen für Eltern (für Informationen über Kinder bis elf Jahre) und für die Kinder selbst (ab elf Jahren), computergestützter, ärztlicher Interviews (CAPI), Laboruntersuchungen sowie körperlicher Untersuchungen erhoben wurden (Hölling et al. 2007). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité/Universitätsmedizin Berlin sowie durch das Bundesamt für Datenschutz akkreditiert (Kurth et al. 2008).

2.1.2 Welle 1

Die von 2009 bis 2012 durchgeführte Folgeerhebung Welle 1 knüpft an das Konzept der *Baseline* an, erweitert jedoch die Aussagemöglichkeiten hin zu Langzeittrends sowie zu individuellen Gesundheitsverläufen. Die Stichprobe wurde in zwei Kohorten aufgeteilt:

(a) die Wiederteilnehmenden, also Probanden, die bereits an der *Baseline* teilgenommen haben und nun erneut befragt wurden (Längsschnittstichprobe); (b) eine neue Querschnittsstichprobe im Alter von 0–6 Jahren, da dieser Altersbereich durch die ursprüngliche Kohorte nicht mehr mit abgedeckt wurde.

Anders als die *Baseline* besteht die Welle 1 nur aus einem Befragungsteil, welcher computergestützt per Telefon durchgeführt wurde (Schlack et al. 2011). Insgesamt konnten 7.913 Teilnehmer der Basiserhebung für eine erneute Befragung gewonnen werden, was einer Antwortrate von 72,9% entspricht. Um eine mögliche Verzerrung der Stichprobe durch unterschiedliche Wiederteilnahmebereitschaft entgegenzuwirken und die Repräsentativität zu gewährleisten, wurde ein *Non-Response-Bias* (dt. Beeinflussung durch Nichtantwort) berechnet und die Stichprobe entsprechend gewichtet. In der neuen Querschnittskohorte nahmen 4.455 Kinder und Jugendliche teil, jedoch zeigte sich hier lediglich eine Antwortrate von 38,8%, was vor allem aufgrund fehlender Hausbesuche bei *Non-Response* zurückzuführen ist. Diese Rekrutierungsarbeit wurde aufgrund finanzieller Aspekte eingestellt (Schlack et al. 2011; Lange et al. 2014).

Im Rahmen des Telefoninterviews wurde eine Frage bzgl. einer ADHS-Diagnose gestellt (genaueres siehe unter 2.1.4 Erhebung von ADHS im Rahmen der KiGGS-Studie). Zusätzlich wurde der Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie die Frage nach einer Therapie (medikamentös oder mittels Psychotherapie) integriert (Schlack et al. 2011).

2.1.3 Welle 2

Die Erhebung der Welle 2 fand zwischen 2014 und 2017 statt und wurde äquivalent zur Basiserhebung mit einem Untersuchungs- und einem Befragungsteil durchgeführt (Mauz et al. 2017). Es erfolgte erneut die Wiedereinladung der *Baseline*-Teilnehmer zum zweiten *Follow-Up*, welche zu diesem Zeitpunkt ein Alter von 10 – 31 Jahren erreicht hatten (Krause et al. 2018).

Wie bereits bei Welle 1 wurde auch eine neue Querschnittskohorte „KiGGS 2 Neu“ im Alter von 0 – 17 Jahren, hinzugezogen.

Insgesamt konnten 10.853 Teilnehmer der Basiskohorte für die Welle 2 wiedergewonnen werden, was einem Prozentsatz von 61,5% entspricht (Lange et al. 2018). Jedoch liegen dabei nur für 36,6% Befragungs- und Untersuchungsdaten vor (Kurth 2018), was in der hohen Mobilität der jungen Erwachsenen begründet liegt. Ein Großteil der Teilnehmer wohnte nicht mehr am ursprünglichen *Sample Point* und konnten aus logistischen Gründen nur interviewt werden (Lange et al. 2018). Um die Teilnahmebereitschaft bei den bereits Volljährigen zu erhöhen, wurde zudem bei *Non-Response* auf postalische Einladung die Möglichkeit einer Online-Teilnahme am Fragebogen ermöglicht. Äquivalent zur Welle 1 wurde ein Gewichtungsfaktor erstellt, um eine mögliche Verzerrung durch unterschiedliche Einflussfaktoren bzgl. der Teilnahmebereitschaft zu relativieren. Hierbei wurden vor allem soziodemographische Merkmale wie bspw. Alter, Bildung, Migrationshintergrund und Gemeindegröße mit einbezogen (Lange et al. 2018).

Die Welle 2 wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover sowie durch den Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit genehmigt (Mauz et al. 2017).

2.1.4 Erhebung von ADHS im Rahmen der KiGGS-Studie

Zur Erfassung einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung wurden verschiedene Erhebungsmethoden genutzt.

1. Im Elternfragebogen wurde konkret nach einer ADHS-Diagnose gefragt: „Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Aufmerksamkeitsstörung/Hyperaktivität festgestellt?“. Im Falle einer positiven Antwort wurde zur weiteren Spezifizierung eine Frage zur Art der Diagnosestellung gestellt mit den drei Antwortmöglichkeiten „Diagnose durch einen Arzt, Psychologen oder Andere“ (Schlack et al. 2007).

2. Im Rahmen des Untersuchungsteils erfolgte für die Drei- bis Elfjährigen eine Verhaltensbeobachtung anhand der drei ADHS-Kernsymptome motorische Unruhe, Impulsivität und Unaufmerksamkeit. Die jeweiligen Kategorien umfassten zwei Unterpunkte, welche über eine Spanne von 1 = „Überhaupt nicht“ und 4 = „sehr stark“ beurteilt und anschließend addiert wurden. Ein Proband wurde als auffällig gewertet, sobald er einen Summenindex von ≥ 6 aufwies (Schlack et al. 2007).

3. Im Rahmen des Selbstausfüllfragebogens für Kinder und Eltern wurde der psychische Gesundheitszustand abgefragt, unter anderem mittels des *Strenghts and Difficulties*

Questionnaire (SDQ, dt. Fragebogen zu Stärken und Schwächen). Im Rahmen der KiGGS-Studie wurden Teilnehmer mit einem SDQ-H/I-Wert ≥ 7 (*Strengths and Difficulties Questionnaire Subscale Hyperactivity/Inattention*, dt. SDQ-Unaufmerksamkeits-/Hyperaktivitätssubskala) als ADHS-Verdachtsfall gewertet (Schlack et al. 2007).

Dieses Screening-Instrument wurde in England von Robert Goodman 1997 entwickelt und enthält neben der Abfrage von Verhaltensauffälligkeiten auch Fragen bzgl. eigener Stärken. Der Fragebogen enthält 25 Punkte, welche in fünf Untergruppen eingeteilt sind: „Emotionale Probleme", „Verhaltensprobleme", „Hyperaktivität", „Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen" und „Prosoziales Verhalten", welche zu einem Gesamtproblemwert zusammengerechnet werden (Goodman 1997; Becker et al. 2015; Becker et al. 2004). Für die Diagnose ADHS ist die Subskala „Hyperaktivität" entscheidend und psychometrisch valide. Diese umfasst folgende Aussagen: „Ich bin dauernd in Bewegung und zappelig.", „Ich lasse mich leicht ablenken, ich finde es schwer, mich zu konzentrieren.", „Ich denke nach, bevor ich handle.", „Was ich angefangen habe, mache ich zu Ende; ich kann mich lange genug konzentrieren." (Goodmann 2005; Youth in Mind 2020; Becker et al. 2004).

2.1.5 Erhebung von Lipidwerten

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden auch Laborproben gewonnen, welche zentral in Berlin durch die Labore des RKI bzw. des Deutschen Herzzentrums (DHZ) analysiert wurden (Hölling et al. 2007). Um den hohen Qualitätsansprüchen gerecht zu werden, wurde sowohl eine interne Qualitätskontrolle mittels Kontrollproben als auch eine externe Kontrolle durch Ringversuche entsprechend der Richtlinie der Bundesärztekammer durchgeführt (Thierfelder et al. 2007). Nach der Blutentnahme vor Ort durch mobile Labore wurden die Proben gemäß einem Operationshandbuch aufbereitet und in durchschnittlich 18 Stunden nach Berlin zur weiteren Analyse geliefert. Die Abnahme erfolgte mittels des Vacutainer-Systems. EDTA-Vollblut (Ethylendiamintetraacetat) wurde nach der Entnahme bei 4°C gelagert, die Serumröhrchen für ca. 45 Minuten bei Raumluft aufbewahrt, anschließend zentrifugiert und bei -50°C eingefroren. Der Transport erfolgte in Hartplastik-Thermoboxen, wobei die EDTA-Proben eigens in ein BioJar-Gefäß (Air Sea, Göttingen) verpackt wurden und die Serumproben in einen Plastikbeutel mit Druckverschluss kamen. Die jeweiligen Proben wurden so auf 4°C bzw. -50°C vorgekühlten Coolpacks (CP15, Air Sea, Göttingen) gelagert (Hölling et al. 2007). Die Probenanalyse der Lipidwerte für Gesamt-Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride erfolgte schließlich mittels eines Hitachi 917 von Roche, Mannheim.

2.2 Statistische Analyse

2.2.1 Einschlusskriterien für die Stichprobe

Diese Arbeit beinhaltet eine Teilauswertung der Gesamt-Kohorte der KiGGS-*Baseline*, da nur Daten von Kindern und Jugendliche im Alter von 7 – 17 Jahren analysiert wurden. Diese extrahierte Altersgruppe wurde wiederum in zwei Subgruppen unterteilt: die ADHS-Gruppe sowie die Nicht-ADHS-Kontrollgruppe. Für die Teilnehmer beider Gruppen mussten zudem Daten zu Blutfettwerten vorliegen.

Zum Einschluss in die ADHS-Gruppe lag entweder eine vorbekannte und bereits durch einen Arzt oder Psychologen bestätigte ADHS-Diagnose vor oder die Teilnehmer erreichten einen SDQ-H/I-*Score* ≥ 7. Äquivalent hierzu durfte bei Studienteilnehmern der Kontrollgruppe kein ADHS bekannt sein und der SDQ-H/I-*Score* musste < 7 sein.

Dieselben Einschlusskriterien galten auch für die Probanden des *Follow-Up*.

2.2.2 Statistische Analyse

Die Analyse des Datensatzes erfolgte in mehreren Schritten, welche auch in Abbildung 3 dargestellt sind. Zunächst wurde der *Baseline*-Datensatz querschnittlich und deskriptiv analysiert. Um mögliche Einflussfaktoren auf die Lipidwerte zu berücksichtigen, wurden folgende Kontroll-Variablen berücksichtigt: Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status (SES, engl. *Socioeconomic Status*) der Familie, Herzfrequenz (Schläge/Minute) und *Body Mass Index* (BMI) (kg/m²). Dabei wurde der SES Index als Punktsummenscore mit den folgenden drei Dimensionen erfasst: a) der maximale Bildungsabschluss der Eltern (evaluiert mittels der internationalen Klassifikation *Comparative Analysis of Social Mobility in Industrial Nations* (CASMIN)), b) die berufliche Stellung der Eltern (erfasst mittels des *International Socio-Economic Index of Occupational Status* (ISEI)) und c) das elterliche Einkommen (ermittelt durch das Netto-Äquivalenzeinkommen). Dabei kann der SES sowohl dimensional (mit Werten zwischen 3,0 und 21,0) als auch kategorisch (hier: niedrig, mittel oder hoch) verwendet werden (Lampert et al. 2018).

Die Kontrollvariablen wurden zunächst gemäß ihrer Zugehörigkeit zu nominalen bzw. zu stetigen Variablen eingeteilt. Die nominalen, kategorischen Variablen werden in Prozent angegeben, die stetigen, kontinuierlichen Variablen durch Mittelwerte und Standardabweichung. Für die Vergleichsanalyse der kontinuierlichen Variablen wurde der Student's t-Test angewandt, für die kategorischen der Chi-Square-Test. Da nur ein kleiner Anteil der Studienteilnehmer der ADHS-Gruppe (n = 1.219) zugeteilt werden konnte, bestand ein deutlicher Größenunterschied zur Kontrollgruppe (n = 9.741). Um die beiden Gruppen vergleichbarer zu gestalten und um

einem Selektions*bias* (dt. -verzerrung) vorzubeugen, wurde die Methode des *Propensity Score Matching* (PSM) angewandt (genaue Beschreibung siehe 2.2.3 Propensity Score Matching). Mittels dieser Methode wurde für jeden Studienteilnehmer der ADHS-Gruppe durch Effektschätzung basierend auf den Kovariablen ein möglichst ähnliches Individuum der Kontrollgruppe zugeordnet. Anschließend wurden die beiden Gruppen deskriptiv und mittels multivariater logistischer Regression analysiert. Für die logistische Regression stellte ADHS die abhängige Variable dar, während die Lipide (Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride) die unabhängigen Variablen waren. Die Berechnungen wurden jeweils für die Kovariablen kontrolliert.

Für das *Follow-Up* (Welle 2) ergab sich ein äquivalentes Vorgehen. Schließlich wurden die Differenzwerte zwischen Basiserhebung und der Welle 2 als Hinweis auf eventuelle Langzeitveränderungen untersucht.

Alle statistischen Berechnungen wurden mittels des Programms R, Version 3.6.1, durchgeführt und die statistische Signifikanz mit $p < 0{,}05$ definiert. Aufgrund der sehr großen Stichprobe wurden zur Validierung der Ergebnisse in jedem Schritt die Effektstärken berechnet. Für die t-Test-Analysen wurde hierfür Cohen's d verwendet, Cohen's ω für den Chi-Square-Test und Odds Ratio/Exp(ß) für die logistische Regression.

In einem weiteren Schritt wurde, um die vorbestehende Diagnose von ADHS zu sichern, die Zugehörigkeit zur ADHS-Gruppe strenger eingegrenzt. In einer *Sensitivity-Analysis* (dt. Sensitivitätsanalyse) musste neben der zuvor gestellten ADHS-Diagnose zusätzlich ein Wert ≥ 7 auf der Unaufmerksamkeits-/Hyperaktivitätssubskala des SDQ-Fragebogens erfüllt werden. Dies führt zu einer noch stringenteren Diagnosestellung.

2.2.3 Propensity Score Matching

Diese Methode wurde erstmals durch Rosenbaum und Rubin im Jahre 1983 beschrieben. Hierbei handelt es sich um eine alternative Analysemethode für nicht-randomisierte Studien. Sofern Teilnehmer einer Studie nicht zufällig in die Gruppen eingeteilt wurden, kann es zur Stichprobenverzerrung (engl. *Bias*) kommen und damit zu falschen Ergebnissen. Jedoch ist es nicht immer möglich, jede Untersuchung randomisiert stattfinden zu lassen, sodass mittels Regressionsanalysen der *Bias* möglichst klein gehalten werden muss (Kuss et al. 2016). Eine Option, dies umzusetzen, ist das sog. *Propensity Score Matching*.

Der *Propensity Score* bezeichnet dabei die bedingte Wahrscheinlichkeit, einer bestimmten Gruppe zugehörig zu sein unter Berücksichtigung von beobachteten Kovariablen (Rosenbaum und Rubin 1983). Die Kovariablen müssen hierbei den Therapieerfolg bzw. die

Gruppenzugehörigkeit möglichst gut vorhersagen, um nicht eine neue Verzerrung zu generieren (Kuss et al. 2016). Der *Score* wird in einem ersten Schritt für jeden Teilnehmer mittels logistischer Regression berechnet. In einem zweiten Schritt wird geschätzt, welchen Effekt die Behandlung auf die verwendeten Zielvariablen zeigt. Hierzu wird der *Matching*-Prozess verwendet. Für jeden Teilnehmer der ADHS-Gruppe wird ein Individuum der Kontrollgruppe mit möglichst gleichem *Propensity Score* zugeordnet. Diese beiden Personen sind dann in ihren untersuchten Eigenschaften (Kovariablen) nahezu identisch. Anschließend wird der *Treatment Effect* (dt. Behandlungseffekt) geschätzt. Zuletzt wird die Verteilung in einem zweidimensionalen Plot visualisiert (Austin 2009; Kuss et al. 2016; Rosenbaum und Rubin 1983).

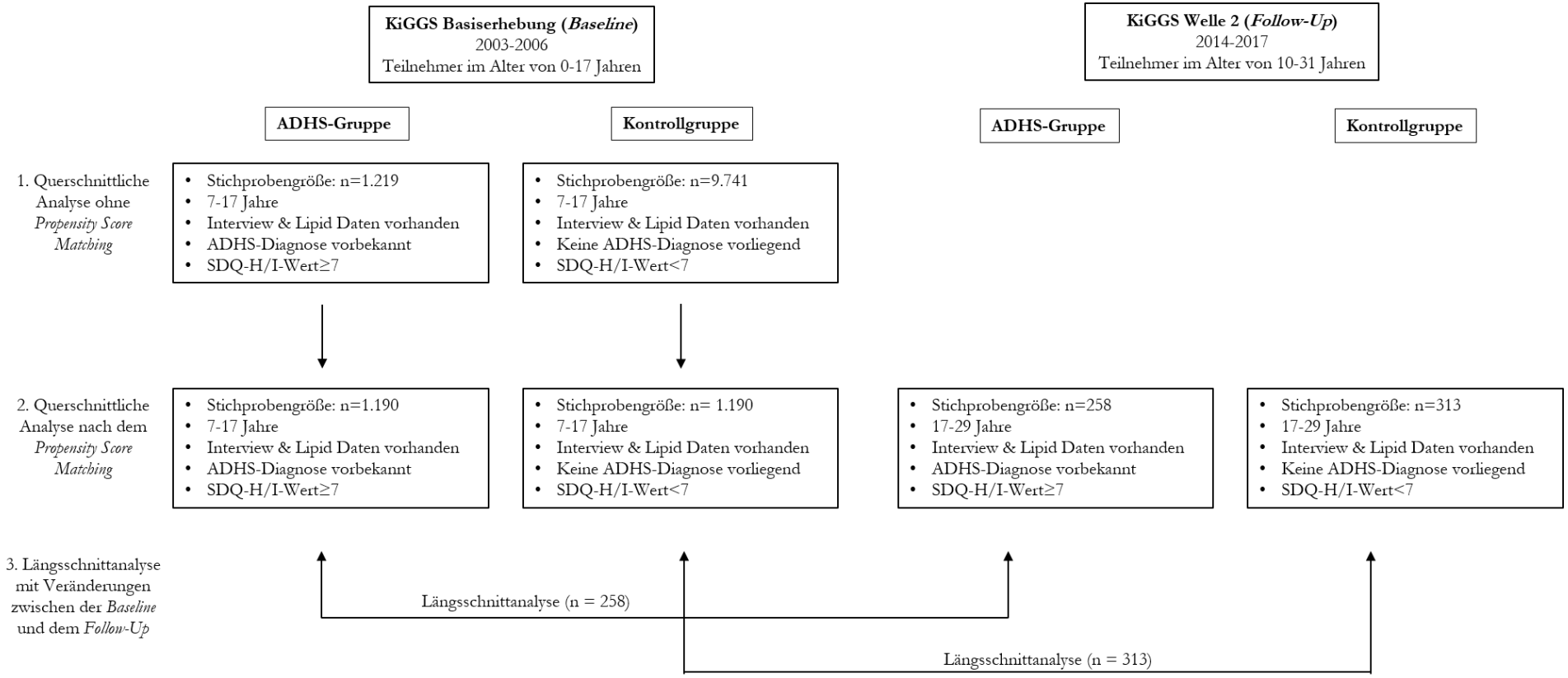

Abbildung 3: Studienaufbau

3 Ergebnisse

3.1 Baseline Ergebnisse vor dem Propensity Score Matching

Insgesamt konnten 10.960 Teilnehmer im Alter zwischen 7 – 17 Jahren in die Studie eingeschlossen werden. Davon gehörten 1.219 Teilnehmer der ADHS-Gruppe an und die restlichen 9.741 der Kontrollgruppe. Die ADHS-Gruppe wiederum teilte sich gemäß der Einschlusskriterien in zwei Subgruppen auf: n = 603 Kinder und Jugendliche (5,5%) erhielten bereits im Vorfeld die Diagnose ADHS durch einen auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt oder Psychologen; n = 888 (8,1%) zeigten einen auffälligen Wert ≥ 7 auf der SDQ-H/I. Zum Teil wiesen die vordiagnostizierten Kinder ebenfalls erhöhte SDQ-H/I-Werte auf, sodass es hier zu einer Überlappung der Gruppen kam (n = 1.491 statt n = 1.219). Dies validierte zusätzlich die Vordiagnose, da die SDQ-H/I-Subskala als aussagekräftiges *Screening-Instrument* für ADHS genutzt wird (Becker et al. 2004).

Die linke Spalte der Tabelle 1 zeigt die SDQ-H/I-Werte der beiden Gruppen vor dem *Matching*-Prozess: Für die Kontrollgruppe ergab sich ein Wert von 2,54 ± 1,79, für die ADHS-Gruppe ein Wert von 6,99 ± 1,90. Dieser Durchschnittswert lag unter dem vorgegeben *Cut-off* von ≥ 7, was sich jedoch mittels einer differenzierten Betrachtung der ADHS-Subgruppen erklären lässt: Während in der Gruppe der Vordiagnostizierten der Durchschnittswert bei 6,16 lag, zeigte sich ein Mittelwert der Kinder mit auffälligem SDQ-*Score* bei 7,93.

Wie auch bereits in der Literatur beschrieben (Faraone et al. 2015), war auch in dieser Studie die Mehrheit der Teilnehmer männlich (73,3%) und lediglich 26,7% waren weiblichen Geschlechts ($\chi^2(1, N = 10.960) = 264{,}44$, $p < 0{,}001$, Cohen's $\omega = 0{,}156$). Zudem wiesen Studienteilnehmer der ADHS-Gruppe eher einen niedrigeren SES auf ($t(10.651) = -9{,}528$, $p < 0{,}001$, Cohen's $d = 0{,}291$), waren jünger ($t(10.958) = -6{,}997$, $p < 0{,}001$, Cohen's $d = 0{,}213$) und hatten einen niedrigeren BMI ($t(10.908) = -2{,}676$, $p < 0{,}001$, Cohen's $d = 0{,}082$) verglichen mit der Kontrollgruppe.

Tabelle 1: Eigenschaften der Teilnehmer der ADHS- bzw. Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Basiserhebung (vor und nach dem *Propensity Score Matching*).

	Vor dem *Matching*				**Nach dem *Matching***			
	Teilnehmer der ADHS-Gruppe (n = 1.219)	Teilnehmer der Kontrollgruppe (n = 9.741)	p-Wert	Effekt-Stärke	Teilnehmer der ADHS-Gruppe (n = 1.190)	Teilnehmer der Kontrollgruppe (n = 1.190)	p-Wert	Effekt-Stärke
Alter	11,25 ± 2,91	11,92 ± 3,13	< 0,001	0,213	11,26 ± 2,92	11,27 ± 3,07	0,891	0,006
Geschlecht (% w)	26,74	51,48	< 0,001	0,156	26,81	26,64	0,963	0,002
SDQ-H/I-Wert	6,99 ± 1,90	2,54 ± 1,79	< 0,001	2,474	6,97 ± 1,91	2,80 ± 1,81	< 0,001	0,041
SES Index	10,32 ± 4,16	11,58 ± 4,33	< 0,001	0,291	10,33 ± 4,17	10,35 ± 4,17	0,914	0,004
SES kategorisch (%)			< 0,001	0,092			0,907	0,009
Niedrig	37,17	26,13			37,23	36,97		
Mittel	46,61	47,62			46,47	46,05		
Hoch	16,23	26,25			16,30	16,97		
BMI	19,28 ± 4,20	19,61 ± 4,00	0,007	0,082	19,26 ± 4,19	19,31 ± 3,94	0,800	0,010
BMI kategorisch (%)			< 0,001	0,045			0,809	0,020
Untergewichtig	50,53	44,09			51,01	50,00		
Normal	38,97	45,92			39,08	40,67		
Übergewichtig	8,04	7,31			8,15	7,90		
Adipös	2,46	2,68			1,76	1,43		
Herzfrequenz	78,61 ± 11,73	78,47 ± 11,78	0,683	0,012	78,54 ± 11,61	78,26 ± 11,63	0,565	0,024
Cholesterin	4,25 ± 0,71	4,27 ± 0,74	0,399	0,027	4,25 ± 0,70	4,24 ± 0,71	0,790	0,014
LDL	2,39 ± 0,65	2,42 ± 0,66	0,115	0,051	2,39 ± 0,64	2,40 ± 0,64	0,602	0,012
HDL	1,50 ± 0,35	1,50 ± 0,34	0,444	0,025	1,51 ± 0,35	1,50 ± 0,35	0,557	0,006
Triglyceride	1,27 ± 0,76	1,23 ± 0,73	0,151	0,046	1,26 ± 0,75	1,23 ± 0,74	0,323	0,023

Anmerkungen: Alter in Jahren; Geschlecht (Anteil weiblicher Teilnehmer in Prozent); SDQ-H/I = *Strengths and Difficulties Questionnaire Subscale Hyperactivity/Inattention*; SES = sozioökonomischer Status; BMI = *Body Mass Index* in kg/m² mit untergewichtig (BMI < 18,5), normalgewichtig (18,5 ≤ BMI < 25,0), übergewichtig (25,0 ≤ BMI < 30,0), adipös (BMI ≥ 30,0); Herzfrequenz in Schläge/Minute; Cholesterin in mmol/l; LDL = *Low-density Lipoprotein* in mmol/l; HDL = *High-density Lipoprotein* in mmol/l; Triglyceride in mmol/l. Angabe der Effektstärke als Cohen's ω für Geschlecht, SES kategorisch (%) und BMI kategorisch (%), für alle anderen Angabe als Cohen's d.

3.2 Verteilung vor und nach dem Propensity Score Matching

Abbildung 4 zeigt die Verteilung des *Propensity Score* vor und nach dem *Matching* mittels der Methode des nächsten Nachbarn. Wie bereits im Kapitel 2.2.3 Propensity Score Matching geschildert, wurde diese Technik angewandt, um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu erhöhen und die Störfaktoren bzgl. der beobachteten Variablen zu kontrollieren. Der *Score* wurde für das Risiko, der ADHS-Gruppe zugehörig zu sein, geschätzt, wobei die Faktoren Alter, Geschlecht, SES, BMI und Herzfrequenz berücksichtigt wurden. Die ADHS-Gruppe vor dem *Matching* zeigte nahezu eine Normalverteilung, während die Kontrollgruppe ein verzerrtes Bild aufwies. In der unteren Reihe ist die Verteilung nach Anwendung der Methode dargestellt. Die Verteilung der Kontrollgruppe passte sich dadurch an und zeigte nach dem *Matching* ebenfalls fast eine Normalverteilung, die derjenigen der ADHS-Gruppe weitaus ähnlicher ist.

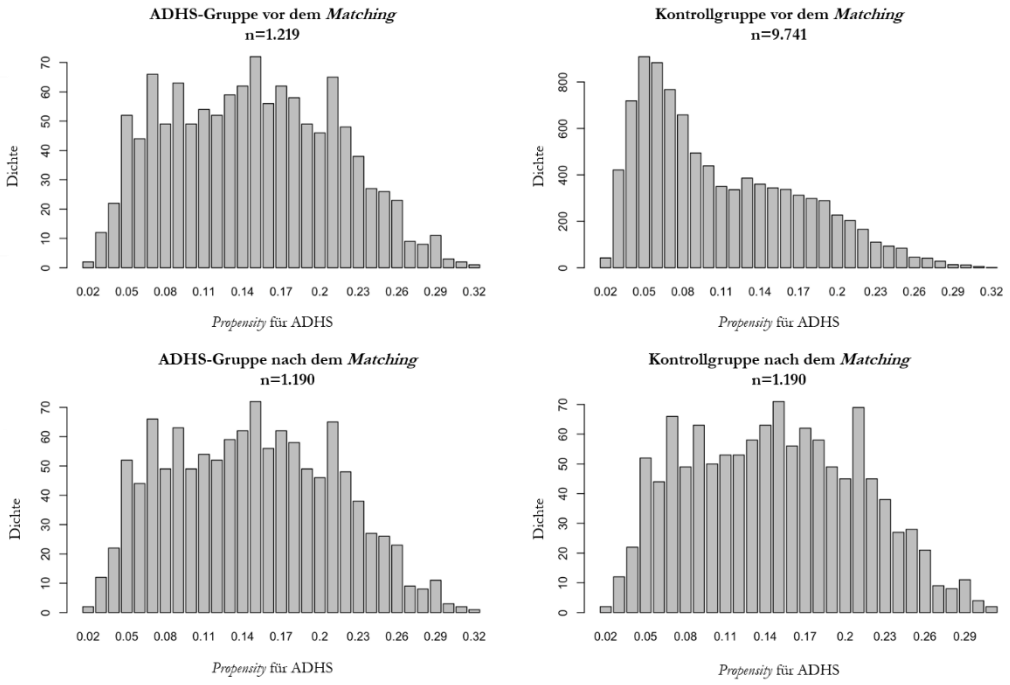

Abbildung 4: Verteilung des *Propensity Score* vor und nach dem *Matching*-Prozess.

Durch den *Matching*-Prozess wurden von den 9.741 Teilnehmern der Kontrollgruppe 1.190 derjenigen der ADHS-Gruppe ausgewählt, für die ein fast deckungsgleicher Partner in der ADHS-Gruppe gefunden werden konnte. Die beiden Partner entsprachen sich weitestgehend im Hinblick auf das Risiko für ADHS unter Berücksichtigung der folgenden Kovariablen: Alter $t(2.378) = -0{,}137$, $p = 0{,}891$, Cohen's $d = 0{,}006$; Geschlecht $\chi^2(1, N = 2.380) = 0{,}002$, $p = 0{,}963$, Cohen's $\omega = 0{,}002$; SES $t(2.378) = -0{,}108$, $p = 0{,}914$, Cohen's $d = 0{,}004$) und BMI $t(2.378) = -0{,}253$, $p = 0{,}800$, Cohen's $d = 0{,}010$.

Weitere Details sind in der rechten Spalte der Tabelle 1dargestellt.

3.3 Lipidergebnisse

3.3.1 Vor dem Matching

In der *Baseline*-Kohorte fanden sich vor der *Propensity Score*-Analyse keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Lipidwerte Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride: Cholesterin t(10.101) = -0,844, p = 0,399, Cohen's d = 0,027; LDL t(10.103) = -1,578, p = 0,115, Cohen's d = 0,051; HDL t(10.102) = 0,766, p = 0,444, Cohen's d = 0,025; Triglyceride t(10.103) = 1,437, p = 0,151, Cohen's d = 0,046. Siehe Tabelle 1, linke Spalte.

In der logistischen Regression waren alle genannten Variablen signifikant mit ADHS assoziiert (siehe Tabelle 2). In der multivariaten logistischen Regression hingegen, kontrolliert für die Lipidparameter, verloren die Kovariablen ihre Signifikanz: Cholesterin Exp(ß) = 0,999, 95%-KI = 0,911 – 1,094, p = 0,979; LDL Exp(ß) = 0,967, 95%-KI = 0,872 – 1,071, p = 0,525; HDL Exp(ß) = 1,095, 95%-KI = 0,899 – 1,331, p = 0,366 und Triglyceride Exp(ß) = 1,038, 95%-KI = 0,948 – 1,133, p = 0,412.

3.3.2 Nach dem Matching

Die Gesamtkohorte bestand nach dem *Matching*-Prozess aus insgesamt 2.380 Teilnehmern. Hiermit wurde eine äquivalente Analyse zu der zuvor beschriebenen, „ungematchten" Gruppe durchgeführt. Die Ergebnisse der univariaten logistischen Regression sind in Tabelle 2 zu sehen. Es konnten keine signifikanten Assoziationen zwischen den Lipiden und ADHS gefunden werden (Cholesterin t(2.157) = 0,267, p = 0,789, Cohen's d = 0,014; LDL t(2.157) = -0,521 p = 0,602, Cohen's d = 0,012; HDL t(2.157) = 0,588, p = 0,557, Cohen's d = 0,006 und Triglyceride t(2.157) = 0,989, p = 0,323, Cohen's d = 0,023).

Selbiges gilt für die multivariaten Modelle: Cholesterin Exp(ß) = 1,016, 95%-KI = 0,900 – 1,149, p = 0,794; LDL Exp(ß) = 0,966, 95%-KI = 0,844 – 1,106, p = 0,617; HDL Exp(ß) = 1,053, 95%-KI = 0,817 – 1,358, p = 0,689 und Triglyceride Exp(ß) = 1,073, 95%-KI = 0,954 – 1,207, p = 0,243. Für Details siehe Tabelle 2, rechte Spalte.

Tabelle 2: Ergebnisse der univariaten und multivariaten logistischen Regressionsmodelle mit ADHS als abhängige Variable in der KiGGS-Basiserhebung (vor und nach dem *Matching*-Prozess). Für die unbereinigten Modelle wurde eine univariate logistische Regression angewandt, für die bereinigten Modelle multivariate logistische Regression mit Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden als unabhängige Variablen, kontrolliert für Alter, Geschlecht, SES, BMI und Herzfrequenz.

	Vor dem *Matching* (n = 10.960)				**Nach dem *Matching* (n = 2.380)**			
	Exp(ß)	95%-KI	Wald	p-Wert	Exp(ß)	95%-KI	Wald	p-Wert
Unbereinigte Modelle								
Alter	0,933	0,915 – 0,952	-6,953	0	0,998	0,972 – 1,025	-0,137	0,891
Geschlecht (w)	0,344	0,301 – 0,392	-15,736	0	1,009	0,841 – 1,210	0,093	0,926
SES	0,932	0,918 – 0,946	-9,423	0	0,999	0,980 – 1,018	-0,108	0,914
BMI	0,979	0,964 – 0,994	-2,674	0,007	0,997	0,978 – 1,017	-0,253	0,800
Herzfrequenz	1,001	0,996 – 1,006	0,408	0,683	1,002	0,995 – 1,009	0,575	0,565
Cholesterin	0,964	0,884 – 1,049	-0,844	0,399	1,016	0,902 – 1,146	0,267	0,789
LDL	0,925	0,839 – 1,018	-1,578	0,115	0,965	0,846 – 1,102	-0,521	0,602
HDL	1,074	0,894 – 1,287	0,766	0,444	1,074	0,846 – 1,364	0,588	0,557
Triglyceride	1,062	0,977 – 1,150	1,437	0,151	1,059	0,946 – 1,187	0,989	0,323
Bereinigtes Modell für Cholesterin								
Alter	0,935	0,911-0,960	-5,039	0,000	1,007	0,973 – 1,043	0,420	0,674
Geschlecht (w)	0,347	0,300 – 0,400	-14,464	0,000	1,013	0,836 – 1,228	0,133	0,894
SES	0,931	0,917 – 0,946	-8,779	0,000	0,998	0,978 – 1,019	-0,206	0,837
BMI	0,998	0,979 – 1,017	-0,199	0,843	0,991	0,967 – 1,015	-0,754	0,451
Herzfrequenz	0,998	0,992 – 1,004	-0,646	0,518	1,002	0,995 – 1,010	0,592	0,554
Cholesterin	0,999	0,911 – 1,094	-0,027	0,979	1,016	0,900 – 1,149	0,261	0,794
Bereinigtes Modell für LDL								
Alter	0,934	0,910 – 0,959	-5,139	0,000	1,005	0,971 – 1,041	0,305	0,760
Geschlecht (w)	0,349	0,302 – 0,402	-14,411	0,000	1,020	0,841 – 1,236	0,197	0,844
SES	0,931	0,917 – 0,946	-8,768	0,000	0,998	0,978 – 1,019	-0,188	0,851
BMI	0,999	0,980 – 1,018	-0,130	0,897	0,992	0,968 – 1,016	-0,680	0,496
Herzfrequenz	0,998	0,992 – 1,004	-0,621	0,535	1,002	0,995 – 1,010	0,610	0,542
LDL	0,967	0,872 – 1,071	-0,635	0,525	0,966	0,844 – 1,106	-0,500	0,617
Bereinigtes Modell für HDL								
Alter	0,935	0,911 – 0,960	-5,079	0,000	1,007	0,973 – 1,042	0,390	0,696
Geschlecht (w)	0,346	0,300 – 0,399	-14,554	0,000	1,014	0,837 – 1,229	0,146	0,884
SES	0,931	0,916 – 0,946	-8,787	0,000	0,998	0,978 – 1,019	-0,205	0,838
BMI	1,001	0,981 – 1,020	0,050	0,960	0,992	0,968 – 1,018	-0,590	0,556
Herzfrequenz	0,998	0,992 – 1,004	-0,633	0,527	1,002	0,995 – 1,010	0,608	0,543
HDL	1,095	0,899 – 1,331	0,904	0,366	1,053	0,817 – 1,358	0,400	0,689
Bereinigtes Modell für Triglyceride								
Alter	0,936	0,912 – 0,960	-5,041	0,000	1,008	0,974 – 1,043	0,450	0,653
Geschlecht (w)	0,348	0,301 – 0,401	-14,490	0,000	1,018	0,840 – 1,233	0,180	0,857
SES	0,931	0,916 – 0,946	-8,795	0,000	0,998	0,977 – 1,018	-0,227	0,821
BMI	0,996	0,976 – 1,016	-0,400	0,689	0,987	0,963 – 1,012	-0,999	0,318
Herzfrequenz	0,998	0,992 – 1,004	-0,684	0,494	1,002	0,994 – 1,010	0,525	0,600
Triglyceride	1,038	0,948 – 1,133	0,820	0,412	1,073	0,954 – 1,207	1,169	0,243

Anmerkungen: 95%-KI = 95% Konfidenzintervall; Alter in Jahren; Geschlecht (weiblicher Teilnehmer); SES = sozioökonomischer Status; BMI = *Body Mass Index* in kg/m²; Herzfrequenz in Schläge/Minute; Cholesterin in mmol/l; LDL = *Low-density Lipoprotein* in mmol/l; HDL = *High-density Lipoprotein* in mmol/l; Triglyceride in mmol/l.

3.4 Ergebnisse der Follow-Up-Kohorte nach dem Propensity Score Matching

In der *Follow-Up*-Kohorte zehn Jahre nach der Basiserhebung konnten 6.044 Teilnehmer neben der Interviewbefragung erneut für Labormessungen sowie den körperlichen Untersuchungsteil gewonnen werden (Kurth 2018). Davon erfüllten n = 571 Teilnehmer die Kriterien zur Aufnahme in diese Studie, sodass ca. ein Viertel der ursprünglichen Kohorte erneut eingeschlossen werden konnte. Darunter befanden sich n = 258 Teilnehmer in der ADHS-Gruppe und n = 313 in der Kontrollgruppe. Die Gruppenzuteilung basierte auf der Einteilung während der Basiserhebung. Verglichen mit der *Baseline* blieb der Einfluss der Störvariablen ähnlich: Alter t(569) = 0,146, p = 0,884, Cohen's d = 0,012, BMI t(567) = 2,533, p = 0,012, Cohen's d = 0,170, Herzfrequenz t(569) = 1,607, p = 0,109, Cohen's d = 0,135.

Die deskriptiven Analysen zeigten auch hier im *Follow-Up* keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Lipidparameter zwischen der ADHS- und Kontrollgruppe (Details siehe Tabelle 3). Zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen Lipidparametern und ADHS wurde äquivalent zur querschnittlichen Auswertung der Basiserhebung eine multivariate logistische Regression durchgeführt. Auch hier wieder mit ADHS als abhängige Variable und Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride als unabhängige Variablen. Die Analyse wurde für Alter, Geschlecht, BMI, SES und Herzfrequenz kontrolliert.

Trotz Einbeziehung dieser Störvariablen konnten weder in der univariaten noch in der multivariaten logistischen Regression signifikante Assoziationen zwischen ADHS und den Lipiden gefunden werden: Cholesterin Exp(ß) = 0,972, 95%-KI = 0,789 – 1,182, p = 0,775; LDL Exp(ß) = 0,998, 95%-KI = 0,784 – 1,270, p = 0,990; HDL Exp(ß) = 0,928, 95%-KI = 0,480 – 1,789, p = 0,823 und Triglyceride Exp(ß) = 1,047, 95%-KI = 0,863 – 1,268, p = 0,636. Weitere Details finden sich in Tabelle 4, hier sind Ergebnisse der Basiserhebung in der linken Spalte und diejenigen des *Follow-Up* in der rechten Spalte gegenübergestellt.

Tabelle 3: Eigenschaften der Teilnehmer der ADHS- bzw. Kontrollgruppe zum Zeitpunkt *Follow-Up* (nach dem *Propensity Score Matching*).

	Teilnehmer der ADHS-Gruppe (n = 258)	**Teilnehmer der Kontrollgruppe (n = 313)**	**p-Wert**	**Effekt-Stärke**
Messungen der Basiserhebung				
Alter	10,65 ± 2,94	10,62 ± 3,01	0,890	0,012
Geschlecht (% w)	28,29	24,28	0,322	0,045
SDQ-H/I	6,95 ± 1,95	2,74 ± 1,81	< 0,001	0,366
SES Index	10,90 ± 3,97	10,69 ± 4,08	0,524	0,054
SES kategorisch (%)			0,444	0,053
Niedrig	29,84	34,82		
Mittel	50,39	46,33		
Hoch	19,77	18,85		
BMI	18,70 ± 4,17	18,50 ± 3,57	0,535	0,052
BMI kategorisch (%)			0,443	0,069
Untergewichtig	60,85	59,74		
Normal	31,40	33,55		
Übergewichtig	6,20	6,39		
Adipös	1,55	0,32		
Herzfrequenz	79,69 ± 11,39	78,79 ± 10,93	0,339	0,080
Cholesterin	4,33 ± 0,76	4,24 ± 0,68	0,162	0,060
LDL	2,44 ± 0,66	2,40 ± 0,61	0,453	0,033
HDL	1,53 ± 0,36	1,51 ± 0,34	0,487	0,001
Triglyceride	1,29 ± 0,75	1,22 ± 0,75	0,274	0,053
Messungen im *Follow-Up*				
Alter	21,57 ± 2,93	21,54 ± 3,06	0,884	0,012
BMI	24,93 ± 5,47	23,92 ± 4,03	0,012	0,170
BMI kategorisch (%)			0,015	0,135
Untergewichtig	4,26	5,11		
Normal	56,59	60,06		
Übergewichtig	22,09	26,52		
Adipös	17,05	8,31		
Herzfrequenz	75,08 ± 13,06	73,41 ± 11,77	0,109	0,135
Cholesterin	4,57 ± 0,94	4,52 ± 0,91	0,471	0,061
LDL	2,61 ± 0,75	2,55 ± 0,72	0,305	0,086
HDL	1,35 ± 0,30	1,36 ± 0,31	0,570	0,048
Triglyceride	1,43 ± 0,99	1,32 ± 0,86	0,170	0,115
Veränderungen Basiserhebung vs. *Follow-Up*				
Alter	10,92 ± 0,42	10,92 ± 0,40	0,946	0,006
BMI	6,23 ± 3,97	5,43 ± 3,25	0,008	0,135
Herzfrequenz	-4,61 ± 13,15	-5,38 ± 13,26	0,486	0,059
Cholesterin	0,26 ± 0,89	0,29 ± 0,82	0,740	0,178
LDL	0,18 ± 0,68	0,15 ± 0,61	0,671	0,161
HDL	-0,18 ± 0,35	-0,14 ± 0,34	0,300	0,010
Triglyceride	0,16 ± 1,11	0,13 ± 1,11	0,712	0,082

Anmerkungen: Alter in Jahren; Geschlecht (Anteil weiblicher Teilnehmer in Prozent); SDQ-H/I = *Strengths and Difficulties Questionnaire Subscale Hyperactivity/Inattention*; SES = sozioökonomischer Status; BMI = *Body Mass Index* in kg/m² mit untergewichtig (BMI < 18,5), normalgewichtig (18,5 ≤ BMI < 25,0), übergewichtig (25,0 ≤ BMI < 30,0), adipös (BMI ≥ 30,0); Herzfrequenz in Schläge/Minute; Cholesterin in mmol/l; LDL = *Low-density Lipoprotein* in mmol/l; HDL = *High-density Lipoprotein* in mmol/l; Triglyceride in mmol/l. Angabe der Effektstärke als Cohen's ω für Geschlecht, SES kategorisch (%) und BMI kategorisch (%), für alle anderen Angabe als Cohen's d.

Tabelle 4: Ergebnisse der bereinigten logistischen Regressionsmodelle mit ADHS als abhängige Variable für die Basiserhebung und die *Follow-Up* Kohorte nach dem *Matching*.

	Lipidparameter der Basiserhebung				**Lipidparameter im *Follow-Up***			
	Exp(ß)	95%-KI	Wald	p-Wert	Exp(ß)	95%-KI	Wald	p-Wert
Bereinigtes Modell für Cholesterin								
Alter	1,003	0,935 – 1,076	0,093	0,926	1,002	0,945 – 1,061	0,058	0,954
Geschlecht (w)	1,157	0,776 – 1,726	0,717	0,473	1,247	0,833 – 1,867	1,072	0,284
SES	1,016	0,973 – 1,061	0,739	0,460	1,024	0,982 – 1,068	1,108	0,268
BMI	1,016	0,964 – 1,070	0,588	0,556	1,052	1,014 – 1,093	2,669	0,008
Herzfrequenz	1,009	0,993 – 1,026	1,134	0,257	1,011	0,997 – 1,025	1,600	0,110
Cholesterin	1,163	0,913 – 1,486	1,215	0,224	0,972	0,798 – 1,182	-0,286	0,775
Bereinigtes Modell für LDL								
Alter	1,001	0,933 – 1,073	0,027	0,978	1,000	0,945 – 1,059	0,014	0,989
Geschlecht (w)	1,175	0,788 – 1,751	0,792	0,429	1,227	0,829 – 1,817	1,026	0,305
SES	1,017	0,974 – 1,062	0,780	0,435	1,024	0,982 – 1,068	1,093	0,274
BMI	1,017	0,965 – 1,071	0,622	0,534	1,051	1,013 – 1,093	2,583	0,010
Herzfrequenz	1,009	0,993 – 1,026	1,146	0,252	1,011	0,997 – 1,025	1,569	0,117
LDL	1,080	0,821 – 1,422	0,551	0,581	0,998	0,784 – 1,270	-0,012	0,990
Bereinigtes Modell für HDL								
Alter	0,998	0,931 – 1,070	-0,048	0,961	1,001	0,945 – 1,061	0,050	0,960
Geschlecht (w)	1,200	0,806 – 1,785	0,899	0,369	1,257	0,808 – 1,956	1,015	0,310
SES	1,017	0,975 – 1,062	0,788	0,431	1,024	0,982 – 1,068	1,097	0,272
BMI	1,025	0,972 – 1,082	0,912	0,362	1,050	1,010 – 1,092	2,454	0,014
Herzfrequenz	1,010	0,994 – 1,026	1,231	0,218	1,011	0,997 – 1,025	1,555	0,120
HDL	1,307	0,783 – 2,188	1,023	0,306	0,928	0,480 – 1,789	-0,223	0,823
Bereinigtes Modell für Triglyceride								
Alter	1,000	0,933 – 1,071	-0,008	0,993	1,000	0,945 – 1,059	0,008	0,994
Geschlecht (w)	1,184	0,796 – 1,762	0,835	0,403	1,236	0,837 – 1,826	1,069	0,285
SES	1,017	0,974 – 1,062	0,765	0,444	1,023	0,981 – 1,067	1,060	0,289
BMI	1,013	0,961 – 1,069	0,493	0,622	1,049	1,011 – 1,090	2,476	0,013
Herzfrequenz	1,009	0,993 – 1,025	1,052	0,293	1,011	0,997 – 1,025	1,476	0,140
Triglyceride	1,099	0,867 – 1,407	0,775	0,438	1,047	0,863 – 1,268	0,473	0,636

Anmerkungen: 95%-KI = 95% Konfidenzintervall; Alter in Jahren; Geschlecht (weiblicher Teilnehmer); SES = sozioökonomischer Status; BMI = *Body Mass Index* in kg/m²; Herzfrequenz in Schläge/Minute; Cholesterin in mmol/l; LDL = *Low-density Lipoprotein* in mmol/l; HDL = *High-density Lipoprotein* in mmol/l; Triglyceride in mmol/l.

3.5 Langzeitveränderungen

Im unteren Teil der Tabelle 3 sind die Differenzen zwischen der Basiserhebung und dem *Follow-Up* dargestellt, bezeichnet als „Veränderungen Basiserhebung vs. *Follow-Up*". Alle untersuchten Variablen blieben über die Zeit weitestgehend stabil, lediglich die Variable BMI veränderte sich. Während der Basiserhebung wiesen die meisten Teilnehmer einen normalen bis untergewichtigen Wert des BMI auf (insgesamt ≤ 24,9). Zehn Jahre später kehrt sich dieses Verhältnis nahezu um. Die Kinder, nun bereits Jugendliche bzw. junge Erwachsene, zeigten signifikant erhöhte BMI-Werte. Mehr als ein Drittel der Teilnehmer wurde als übergewichtig oder sogar adipös (BMI ≥ 25) eingestuft.

3.6 Stringente ADHS-Gruppe

Zur Qualitätssicherung wurde im Anschluss an die oben genannten Berechnungen noch eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierzu wurden die Inklusionskriterien der ADHS-Gruppe strenger gefasst: Anstelle der „Oder-Definition“ (vorbeschriebene ADHS-Diagnose *oder* SDQ-H/I-Wert ≥ 7) wurde eine „Plus-Definition“ zugrunde gelegt. Teilnehmer der ADHS-Gruppe mussten demnach sowohl eine vorbekannte ADHS-Diagnose haben und *zusätzlich* einen erhöhten Wert auf der SDQ-H/I aufweisen. Damit wurden diejenigen ADHS-Teilnehmer erfasst, die insgesamt eine schwerere Symptomatik aufwiesen. Ziel dieser Analyse war es, so mögliche signifikante Assoziationen zwischen ADHS-Symptomatik und Lipidwerten zu finden. Die Analyseschritte wurden äquivalent zur vorherigen Untersuchung gestaltet. Die stringentere ADHS-Gruppe soll im Folgenden mit „ADHS Neu“ bezeichnet werden.

3.6.1 Baseline-Ergebnisse vor und nach dem Matching

Aus der ursprünglichen ADHS-Kohorte mit n = 1.219 Teilnehmer erfüllten lediglich n = 272 die strenger gefassten Kriterien, die restlichen 947 wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Kontrollgruppe blieb mit 9.741 Teilnehmern gleich.

In Tabelle 5 sind die deskriptiven Werte der stringenten ADHS-Gruppe vor und nach dem *Matching*-Prozess dargestellt. Der SDQ-H/I-Wert der Gruppe ADHS Neu vor dem *Matching* liegt bei 8,21 ± 1,05 und damit deutlich höher als in der ursprünglichen ADHS-Gruppe (6,99 ± 1,90). Für die Kontrollgruppe liegt der Wert bei 2,54 ± 1,79. Der Anteil der weiblichen Teilnehmer ist weiter gesunken und erreichte lediglich einen Prozentsatz von 19,12 ($\chi^2(1, N = 10.013) = 109{,}6$, $p < 0{,}001$, Cohen's $\omega = 0{,}105$). Die Werte der anderen Parameter blieben weitestgehend gleich: SES $t(9.712) = 4{,}557$, $p < 0{,}001$, Cohen's $d = 0{,}282$; Alter $t(10.011) = 3{,}484$, $p < 0{,}001$, Cohen's $d = 0{,}214$; BMI $t(9.966) = 1{,}181$, $p = 0{,}238$, Cohen's $d = 0{,}073$ und Herzfrequenz $t(9.967) = -0{,}868$, $p = 0{,}385$, Cohen's $d = 0{,}054$

Tabelle 5: Eigenschaften der Teilnehmer der stringenten ADHS-Gruppe Neu und Kontrollgruppe während der Basiserhebung (vor und nach dem *Propensity Score Matching*). Die Gruppe ADHS Neu umfasst Teilnehmer mit einer vorbekannten ADHS-Diagnose und zusätzlich einem SDQ-H/I-Wert ≥ 7.

	Vor dem *Matching*				**Nach dem *Matching***			
	Teilnehmer der Gruppe ADHS Neu (n = 272)	Teilnehmer der Kontrollgruppe (n = 9.741)	p-Wert	Effekt Größe	Teilnehmer der Gruppe ADHS Neu (n = 265)	Teilnehmer der Kontrollgruppe (n = 265)	p-Wert	Effekt Größe
Alter	11,25 ± 2,72	11,92 ± 3,13	< 0,001	0,214	11,23 ± 2,72	11,29 ± 3,03	0,821	0,020
Geschlecht (% w)	19,12	51,48	< 0,001	0,105	19,25	17,74	0,737	0,019
SDQ-H/I	8,21 ± 1,05	2,54 ± 1,79	< 0,001	3,205	8,19 ± 1,04	2,89 ± 1,82	< 0,001	3,576
SES Index	10,36 ± 4,19	11,58 ± 4,33	< 0,001	0,282	10,35 ± 4,21	10,51 ± 4,20	0,680	0,036
SES kategorisch (%)			< 0,001	0,046			0,503	0,051
Niedrig	36,06	26,13			36,23	36,98		
Mittel	47,96	47,62			47,55	43,40		
Hoch	15,99	26,25			16,23	19,62		
BMI	19,31 ± 4,34	19,61 ± 4,00	0,238	0,073	19,32 ± 4,36	18,66 ± 3,39	0,054	0,168
BMI kategorisch (%)			0,010	0,034			0,078	0,113
Untergewichtig	51,84	44,09			52,45	53,58		
Normal	35,66	45,92			35,85	40,83		
Übergewichtig	9,19	7,31			9,43	5,66		
Adipös	3,31	2,68			2,26	0,38		
Herzfrequenz	79,10 ± 11,53	78,47 ± 11,78	0,385	0,054	79,14 ± 11,56	77,62 ± 11,26	0,124	0,134
Cholesterin	4,23 ± 0,76	4,27 ± 0,74	0,458	0,049	4,23 ± 0,74	4,23 ± 0,65	0,924	0,009
LDL	2,39 ± 0,67	2,42 ± 0,66	0,444	0,050	2,39 ± 0,66	2,40 ± 0,60	0,864	0,016
HDL	1,48 ± 0,35	1,50 ± 0,34	0,455	0,049	1,48 ± 0,35	1,48 ± 0,32	0,984	0,002
Triglyceride	1,31 ± 0,76	1,23 ± 0,73	0,125	0,101	1,30 ± 0,73	1,22 ± 0,77	0,271	0,101

Anmerkungen: Alter in Jahren; Geschlecht (Anteil weiblicher Teilnehmer in Prozent); SDQ-H/I = *Strengths and Difficulties Questionnaire Subscale Hyperactivity/Inattention*; SES = sozioökonomischer Status; BMI = *Body Mass Index* in kg/m² mit untergewichtig (BMI < 18,5), normalgewichtig (18,5 ≤ BMI < 25,0), übergewichtig (25,0 ≤ BMI < 30,0), adipös (BMI ≥ 30,0); Herzfrequenz in Schläge/Minute; Cholesterin in mmol/l; LDL = *Low-density Lipoprotein* in mmol/l; HDL = *High-density Lipoprotein* in mmol/l; Triglyceride in mmol/l. Angabe der Effektstärke als Cohen's ω für Geschlecht, SES kategorisch (%) und BMI kategorisch (%), für alle anderen Angabe als Cohen's d.

3.6.2 Verteilung vor und nach dem Propensity Score Matching

Auch hier ergab sich, äquivalent zur ursprünglichen ADHS- und Kontrollgruppe, eine Annäherung an die Normalverteilung durch das PSM.

Erneut wurden aus den Teilnehmern der Kontrollgruppe (n = 9.741) n = 272 Teilnehmer mit ähnlichen Eigenschaften bzgl. der Kovariablen den Probanden aus der ADHS-Gruppe zugeordnet, wobei hier letztlich n = 265 Teilnehmer den jeweiligen Gruppen zugeordnet werden konnten.

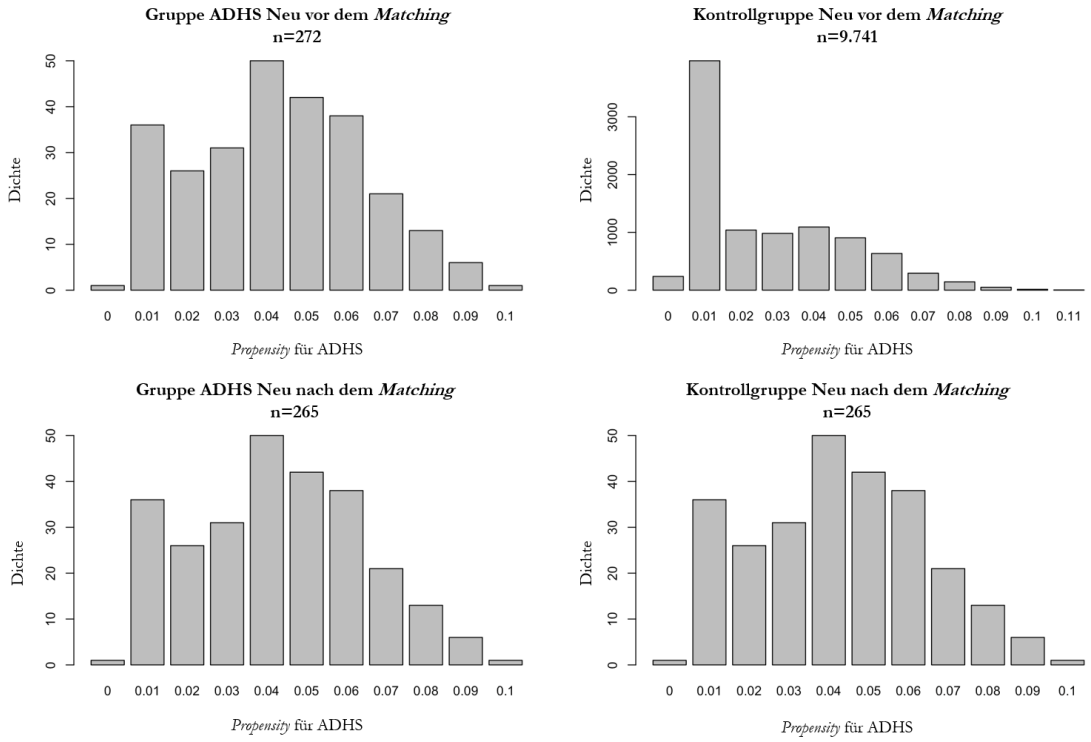

Abbildung 5: Verteilung des *Propensity Score* vor und nach dem *Matching*-Prozess der stringenten Analysegruppe.

3.6.3 Lipidergebnisse

3.6.3.1 Vor dem Matching

Auch für die Lipidwerte der Gruppe ADHS Neu konnten vor dem PSM keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Lipidwerte gefunden werden: Cholesterin t(9.247) = 0,742, p = 0,458, Cohen's d = 0,049; LDL t(9.249) = 0,766, p = 0,444, Cohen's d = 0,050; HDL t(9.248) = 0,748, p = 0,455, Cohen's d = 0,049 und Triglyceride t(9.249) = -1,535, p = 0,125, Cohen's d = 0,101. Für weitere Details siehe Tabelle 5, linke Spalte.

In der logistischen Regression waren alle genannten Variablen, ausgenommen der Herzfrequenz und des BMI, signifikant mit ADHS assoziiert (siehe Tabelle 6). In der multivariaten logistischen Regression, wieder kontrolliert für die Lipidparameter, verloren auch in der Gruppe ADHS Neu die Kovariablen ihre Signifikanz (Cholesterin Exp(ß) = 0,992, 95%-KI = 0,822 – 1,192, p = 0,932; LDL Exp(ß) = 0,992, 95%-KI = 0,803 – 1,217, p = 0,936; HDL Exp(ß) = 0,918, 95%-KI = 0,611 – 1,368, p = 0,677 und Triglyceride Exp(ß) = 1,102, 95%-KI = 0,922 – 1,296, p = 0,262).

3.6.3.2 Nach dem Matching

Nach dem PSM bestand die neue *Baseline*-Kohorte aus insgesamt n = 530 Teilnehmern. Die Ergebnisse der univariaten logistischen Regression sind in Tabelle 6 in der rechten Spalte zu sehen. Erneut bestätigten sich die Ergebnisse der ursprünglichen ADHS-Kohorte. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Lipidwerten von ADHS gegenüber der Kontrolle gefunden werden (Cholesterin t(478) = -0,095, p = 0,924, Cohen's d = 0,009; LDL t(478) = 0,171, p = 0,864, Cohen's d = 0,016; HDL t(478) = -0,020, p = 0,984, Cohen's d = 0,002 und Triglyceride t(478) = -1,102, p = 0,273, Cohen's d = 0,101).

Dasselbe gilt für die multivariaten Modelle: Cholesterin Exp(ß) = 1,025, 95%-KI = 0,785 – 1,340, p = 0,857; LDL Exp(ß) = 0,969, 95%-KI = 0,722 – 1,298, p = 0,832; HDL Exp(ß) = 1,256, 95%-KI = 0,698 – 2,268, p = 0,447 und Triglyceride Exp(ß) = 1,082, 95%-KI = 0,842 – 1,399, p = 0,540.

3.6.4 Ergebnisse der neuen *Follow-Up*-Kohorte

Die neue *Follow-Up*-Kohorte bestand aus n = 55 Teilnehmern, die der ADHS-Gruppe zugeordnet wurden, und n = 69 in der Kontrollgruppe. Für die Kovariablen ergaben sich folgende Werte: Alter t(122) = 0,510, p = 0,611, Cohen's d = 0,092, BMI t(122) = 0,641, p = 0,523, Cohen's d = 0,116, Herzfrequenz t(122) = 0,739, p = 0,462, Cohen's d = 0,133. Details siehe Tabelle 7.

Die univariate Analyse erbrachte folgende Ergebnisse: Cholesterin t(122) = -0,309, p = 0,758 Cohen's d = 0,056; LDL t(122) = -0,901, p = 0,370, Cohen's d = 0,163; HDL t(122) = 0,151, p = 0,881, Cohen's d = 0,027 und Triglyceride t(122) = 0,804, p = 0,423, Cohen's d = 0,145.

Diese multivariate logistische Regression mit ADHS als abhängige Variable und Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride als unabhängige Variablen kontrolliert für Alter, Geschlecht, BMI, SES und Herzfrequenz zeigten folgende nicht signifikanten Ergebnisse: Cholesterin Exp(ß) = 0,769, 95%-KI = 0,486 – 1,191, p = 0,248); LDL Exp(ß) = 0,662,

95%-KI = 0,380 – 1,119, p = 0,131; HDL Exp(ß) = 0,778, 95%-KI = 0,141 – 4,027, p = 0,767 und Triglyceride Exp(ß) = 1,058, 95%-KI = 0,656 – 1,695, p = 0,807.

Weitere Details finden sich in Tabelle 7 und Tabelle 8.

Tabelle 6: Ergebnisse der unbereinigten und bereinigten logistischen Regressionsmodelle mit ADHS als abhängige Variable für die Basiserhebung der Gruppe ADHS Neu (vor und nach dem *Matching*-Prozess). Für die unbereinigten Modelle wurde eine univariate logistische Regression verwendet, für die bereinigten Modelle die multivariate logistische Regression mit Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden als unabhängige Variablen, kontrolliert für Alter, Geschlecht, SES, BMI und Herzfrequenz.

	Vor dem *Matching* (n = 272)				**Nach dem *Matching* (n = 265)**			
	Exp(ß)	95%-KI	Wald	p-Wert	Exp(ß)	95%-KI	Wald	p-Wert
Unbereinigte Modelle								
Alter	0,933	0,897 – 0,970	-3,467	0,001	0,993	0,936 – 1,054	-0,227	0,821
Geschlecht (w)	0,223	0,163 – 0,300	-9,656	0	1,105	0,713 – 1,718	0,447	0,655
SES	0,934	0,906 – 0,962	-4,528	0	0,991	0,952 – 1,033	-0,414	0,679
BMI	0,981	0,950 – 1,012	-1,182	0,237	1,044	0,999 – 1,092	1,921	0,055
Herzfrequenz	1,005	0,994 – 1,015	0,868	0,385	1,012	0,997 – 1,027	1,538	0,124
Cholesterin	0,936	0,783 – 1,113	-0,742	0,458	1,013	0,782 – 1,312	0,095	0,924
LDL	0,925	0,756 – 1,125	-0,767	0,443	0,975	0,732 – 1,298	-0,171	0,864
HDL	0,865	0,589 – 1,260	-0,748	0,455	1,006	0,589 – 1,718	0,021	0,984
Triglyceride	1,130	0,959 – 1,309	1,536	0,125	1,145	0,901 – 1,467	1,097	0,273
Bereinigtes Modell für Cholesterin								
Alter	0,957	0,908 – 1,008	-1,644	0,100	0,991	0,918 – 1,070	-0,223	0,823
Geschlecht (w)	0,229	0,163 – 0,315	-8,815	0,000	1,099	0,686 – 1,762	0,392	0,695
SES	0,932	0,902 – 0,963	-4,256	0,000	1,009	0,965 – 1,055	0,403	0,687
BMI	0,989	0,950 – 1,028	-0,529	0,597	1,057	1,000 – 1,118	1,952	0,051
Herzfrequenz	1,005	0,993 – 1,017	0,805	0,421	1,014	0,997 – 1,031	1,572	0,116
Cholesterin	0,992	0,822 – 1,192	-0,086	0,932	1,025	0,785 – 1,340	0,181	0,857
Bereinigtes Modell für LDL								
Alter	0,957	0,908 – 1,008	-1,648	0,099	0,989	0,916 – 1,067	-0,288	0,773
Geschlecht (w)	0,229	0,163 – 0,315	-8,816	0,000	1,108	0,691 – 1,779	0,427	0,670
SES	0,932	0,902 – 0,963	-4,256	0,000	1,009	0,966 – 1,055	0,412	0,681
BMI	0,990	0,950 – 1,028	-0,525	0,600	1,057	1,001 – 1,119	1,962	0,050
Herzfrequenz	1,005	0,993 – 1,017	0,807	0,419	1,014	0,997 – 1,031	1,552	0,121
LDL	0,992	0,803 – 1,217	-0,080	0,936	0,969	0,722 – 1,298	-0,213	0,832
Bereinigtes Modell für HDL								
Alter	0,957	0,908 – 1,008	-1,669	0,095	0,992	0,920 – 1,070	-0,208	0,835
Geschlecht (w)	0,229	0,163 – 0,315	-8,825	0,000	1,118	0,698 – 1,795	0,466	0,641
SES	0,932	0,902 – 0,963	-4,259	0,000	1,009	0,965 – 1,054	0,386	0,699
BMI	0,987	0,947 – 1,027	-0,629	0,529	1,064	1,004 – 1,129	2,090	0,037
Herzfrequenz	1,005	0,993 – 1,017	0,794	0,427	1,013	0,996 – 1,031	1,533	0,125
HDL	0,918	0,611 – 1,368	-0,416	0,677	1,256	0,698 – 2,268	0,760	0,447
Bereinigtes Modell für Triglyceride								
Alter	0,959	0,910 – 1,010	-1,583	0,113	0,991	0,919 – 1,068	-0,238	0,812
Geschlecht (w)	0,230	0,164 – 0,316	-8,808	0,000	1,093	0,683 – 1,752	0,373	0,709
SES	0,932	0,902 – 0,962	-4,279	0,000	1,009	0,965 – 1,054	0,383	0,702
BMI	0,984	0,944 – 1,023	-0,800	0,424	1,053	0,994 – 1,115	1,752	0,080
Herzfrequenz	1,005	0,993 – 1,016	0,746	0,456	1,014	0,997 – 1,031	1,581	0,114
Triglyceride	1,102	0,922 – 1,296	1,122	0,262	1,082	0,842 – 1,399	0,613	0,540

Anmerkungen: 95%-KI = 95% Konfidenzintervall; Alter in Jahren; Geschlecht (weiblicher Teilnehmer); SES = sozioökonomischer Status; BMI = *Body Mass Index* in kg/m²; Herzfrequenz in Schläge/Minute; Cholesterin in mmol/l; LDL = *Low-density Lipoprotein* in mmol/l; HDL = *High-density Lipoprotein* in mmol/l; Triglyceride in mmol/l.

Tabelle 7: Eigenschaften der Teilnehmer der Gruppe ADHS Neu und der Kontrollgruppe (*Follow-Up*) nach dem *Propensity Score Matching*.

	Teilnehmer der Gruppe ADHS Neu (n = 55)	**Teilnehmer der Kontrollgruppe (n = 69)**	**p-Wert**	**Effekt Größe**
Messungen der Basiserhebung				
Alter	10,93 ± 2,61	10,59 ± 2,96	0,513	0,119
Geschlecht (% w)	23,64	13,04	0,195	0,138
SDQ-H/I	8,35 ± 1,11	2,80 ± 1,84	< 0,001	3,552
SES Index	11,65 ± 4,01	10,43 ± 3,71	0,082	0,317
SES kategorisch (%)			0,273	0,145
Niedrig	25,45	33,33		
Mittel	49,09	52,17		
Hoch	25,45	14,49		
BMI	18,07 ± 3,54	17,85 ± 3,08	0,712	0,067
BMI kategorisch (%)			0,453	0,146
Untergewichtig	70,91	62,32		
Normal	23,64	33,33		
Übergewichtig	3,64	4,35		
Adipös	1,82	0,00		
Herzfrequenz	79,20 ± 11,07	77,46 ± 10,50	0,374	0,161
Cholesterin	4,13 ± 0,62	4,22 ± 0,58	0,414	0,119
LDL	2,28 ± 0,56	2,41 ± 0,51	0,211	0,091
HDL	1,52 ± 0,32	1,51 ± 0,33	0,899	0,283
Triglyceride	1,18 ± 0,62	1,17 ± 0,73	0,949	0,287
Messungen im *Follow-Up*				
Alter	21,76 ± 2,52	21,51 ± 2,97	0,611	0,092
BMI	24,63 ± 4,68	24,06 ± 5,17	0,523	0,116
BMI kategorisch (%)			0,635	0,117
Untergewichtig	3,64	7,25		
Normal	56,36	62,32		
Übergewichtig	25,45	18,84		
Adipös	14,55	11,59		
Herzfrequenz	76,58 ± 12,76	74,84 ± 13,26	0,462	0,133
Cholesterin	4,47 ± 0,87	4,52 ± 0,94	0,758	0,056
LDL	2,53 ± 0,74	2,65 ± 0,75	0,370	0,163
HDL	1,33 ± 0,26	1,32 ± 0,25	0,881	0,027
Triglycerides	1,42 ± 0,99	1,29 ± 0,77	0,423	0,145
Veränderungen Basiserhebung vs. *Follow-Up*				
Alter	10,84 ± 0,42	10,91 ± 0,45	0,331	0,177
BMI	6,57 ± 3,78	6,21 ± 4,39	0,636	0,086
Herzfrequenz	-2,62 ± 13,15	-2,62 ± 12,53	0,998	< 0,001
Cholesterin	0,37 ± 0,85	0,31 ± 0,82	0,721	0,128
LDL	0,28 ± 0,68	0,25 ± 0,60	0,823	0,150
HDL	-0,20 ± 0,32	-0,19 ± 0,28	0,900	0,174
Triglyceride	0,26 ± 1,19	0,13 ± 0,93	0,500	0,203

Anmerkungen: Alter in Jahren; Geschlecht (Anteil weiblicher Teilnehmer in Prozent); SDQ-H/I = *Strengths and Difficulties Questionnaire Subscale Hyperactivity/Inattention*; SES = sozioökonomischer Status; BMI = *Body Mass Index* in kg/m² mit untergewichtig (BMI < 18,5), normalgewichtig (18,5 ≤ BMI < 25,0), übergewichtig (25,0 ≤ BMI < 30,0), adipös (BMI ≥ 30,0); Herzfrequenz in Schläge/Minute; Cholesterin in mmol/l; LDL = *Low-density Lipoprotein* in mmol/l; HDL = *High-density Lipoprotein* in mmol/l; Triglyceride in mmol/l. Angabe der Effektstärke als Cohen's ω für Geschlecht, SES kategorisch (%) und BMI kategorisch (%), für alle anderen Angabe als Cohen's d.

Tabelle 8: Ergebnisse der logistischen Regression in der Gruppe ADHS Neu mit ADHS als abhängige Variable und Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden als unabhängige Variablen, kontrolliert für Alter, Geschlecht, SES, BMI und Herzfrequenz.

	Lipidparameter der Basiserhebung Gruppe ADHS Neu				**Lipidparameter im *Follow-Up* Gruppe ADHS Neu**			
	Exp(ß)	95%-KI	Wald	p-Wert	Exp(ß)	95%-KI	Wald	p-Wert
Bereinigtes Modell für Cholesterin								
Alter	1,058	0,892 – 1,258	0,650	0,516	1,090	0,949 – 1,258	1,203	0,229
Geschlecht (w)	1,839	0,672 – 5,178	1,182	0,237	2,306	0,832 – 6,771	1,579	0,114
SES	1,108	1,004 – 1,229	1,996	0,046	1,122	1,015 – 1,249	2,190	0,029
BMI	1,018	0,875 – 1,180	0,232	0,816	1,047	0,968 – 1,134	1,141	0,254
Herzfrequenz	1,019	0,983 – 1,058	1,028	0,304	1,021	0,990 – 1,053	1,294	0,196
Cholesterin	0,783	0,394 – 1,535	-0,712	0,477	0,769	0,486 – 1,191	-1,155	0,248
Bereinigtes Modell für LDL								
Alter	1,053	0,887 – 1,254	0,592	0,554	1,090	0,949 – 1,257	1,213	0,225
Geschlecht (w)	1,878	0,683 – 5,316	1,217	0,224	2,289	0,832 – 6,672	1,575	0,115
SES	1,108	1,004 – 1,230	2,001	0,045	1,122	1,014 – 1,249	2,171	0,030
BMI	1,016	0,875 – 1,176	0,217	0,828	1,051	0,971 – 1,140	1,226	0,220
Herzfrequenz	1,019	0,983 – 1,057	0,996	0,319	1,020	0,989 – 1,052	1,252	0,210
LDL	0,644	0,301 – 1,341	-1,163	0,245	0,662	0,380 – 1,119	-1,508	0,131
Bereinigtes Modell für HDL								
Alter	1,062	0,896 – 1,263	0,694	0,488	1,071	0,936 – 1,229	0,991	0,322
Geschlecht (w)	1,888	0,681 – 5,415	1,215	0,225	2,099	0,740 – 6,226	1,378	0,168
SES	1,105	1,001 – 1,225	1,946	0,052	1,118	1,011 – 1,244	2,130	0,033
BMI	1,041	0,895 – 1,208	0,533	0,594	1,037	0,955 – 1,128	0,859	0,391
Herzfrequenz	1,022	0,985 – 1,060	1,151	0,250	1,018	0,988 – 1,050	1,145	0,252
HDL	1,378	0,402 – 4,774	0,512	0,609	0,778	0,141 – 4,027	-0,296	0,767
Bereinigtes Modell für Triglyceride								
Alter	1,060	0,895 – 1,259	0,674	0,500	1,067	0,933 – 1,224	0,943	0,346
Geschlecht (w)	1,835	0,667 – 5,194	1,172	0,241	1,984	0,741 – 5,527	1,350	0,177
SES	1,106	1,002 – 1,228	1,971	0,049	1,117	1,010 – 1,243	2,107	0,035
BMI	1,034	0,892 – 1,196	0,451	0,652	1,038	0,956 – 1,129	0,888	0,375
Herzfrequenz	1,021	0,985 – 1,059	1,103	0,270	1,017	0,986 – 1,050	1,059	0,290
Triglyceride	0,932	0,506 – 1,658	-0,239	0,811	1,058	0,656 – 1,695	0,244	0,807

Anmerkungen: 95%-KI = 95% Konfidenzintervall; Alter in Jahren; Geschlecht (weiblicher Teilnehmer); SES = sozioökonomischer Status; BMI = *Body Mass Index* in kg/m²; Herzfrequenz in Schläge/Minute; Cholesterin in mmol/l; LDL = *Low-density Lipoprotein* in mmol/l; HDL = *High-density Lipoprotein* in mmol/l; Triglyceride in mmol/l.

3.6.5 Langzeitveränderungen

Auch in der stringenten Gruppe ADHS Neu zeigte sich im *Follow-Up* lediglich der BMI wesentlich verändert im Vergleich zur Basiserhebung (siehe Tabelle 7). Die Lipidvariablen wiesen auch hier keine signifikanten Assoziationen auf. In Tabelle 9 sind die Veränderungen detailliert zwischen Basiserhebung und *Follow-Up* der multivariante logistische Regression dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse der Differenzen zwischen der Basiserhebung der Gruppe ADHS Neu und dem *Follow-Up* mittels logistischer Regression mit ADHS als abhängige Variable und Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden als unabhängige Variablen, kontrolliert für Alter, Geschlecht, SES, BMI und Herzfrequenz.

	Lipidparameter Unterschiede Basiserhebung und *Follow-Up*			
	Exp(ß)	95%-KI	Wald	p-Wert
Bereinigtes Modell für Cholesterin				
Alter	1,083	0,933 – 1,262	1,035	0,301
Geschlecht (w)	1,811	0,618 – 5,549	1,072	0,284
SES	1,116	1,009 – 1,242	2,080	0,038
BMI	1,049	0,968 – 1,141	1,164	0,244
Herzfrequenz	1,019	0,988 – 1,052	1,198	0,231
Cholesterin	0,870	0,507 – 1,473	-0,516	0,606
Bereinigtes Modell für LDL				
Alter	1,077	0,931 – 1,252	0,993	0,321
Geschlecht (w)	1,743	0,610 – 5,170	1,030	0,303
SES	1,115	1,008 – 1,242	2,071	0,038
BMI	1,048	0,967 – 1,139	1,140	0,254
Herzfrequenz	1,018	0,988 – 1,051	1,155	0,248
LDL	0,870	0,443 – 1,689	-0,413	0,680
Bereinigtes Modell für HDL				
Alter	1,092	0,945 – 1,270	1,179	0,238
Geschlecht (w)	2,112	0,679 – 6,968	1,273	0,203
SES	1,116	1,009 – 1,242	2,081	0,037
BMI	1,039	0,958 – 1,128	0,921	0,357
Herzfrequenz	1,021	0,989 – 1,054	1,278	0,201
HDL	0,480	0,104 – 2,098	-0,965	0,334
Bereinigtes Modell für Triglyceride				
Alter	1,066	0,930 – 1,224	0,915	0,360
Geschlecht (w)	1,656	0,593 – 4,740	0,962	0,336
SES	1,117	1,010 – 1,244	2,102	0,036
BMI	1,039	0,956 – 1,130	0,899	0,369
Herzfrequenz	1,017	0,986 – 1,049	1,053	0,292
Triglyceride	1,090	0,743 – 1,615	0,450	0,653

Anmerkungen: 95%-KI = 95% Konfidenzintervall; Alter in Jahren; Geschlecht (weiblicher Teilnehmer); SES = sozioökonomischer Status; BMI = *Body Mass Index* in kg/m²; Herzfrequenz in Schläge/Minute; Cholesterin in mmol/l; LDL = *Low-density Lipoprotein* in mmol/l; HDL = *High-density Lipoprotein* in mmol/l; Triglyceride in mmol/l.

4 Diskussion

Ziel dieser Untersuchung war es, eventuelle (Langzeit-)Veränderungen der Serumlipide bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 – 17 Jahren mit bzw. ohne ADHS zu untersuchen. Die Studienlage zum Thema Lipidveränderungen (Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride) bei Kindern mit ADHS ist verhältnismäßig dünn und uneinheitlich (Pinho et al. 2019; Avcil 2018; Ugur et al. 2018; Irmisch et al. 2011). Dennoch haben sich verschiedene Untersuchungen auf das Thema der Supplementierung mit Omega-Fettsäuren fokussiert, weil man nach wie vor von klinisch relevanten Veränderungen des Lipidstatus bei ADHS ausgeht, obwohl bisher überzeugende, empirische Belege dafür fehlen (Bloch and Qawasmi 2011; Hawkey and Nigg 2014).

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Arbeit stellt den Versuch dar, die Erkenntnisse vorausgegangener Studien an einer großen, epidemiologischen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen zu überprüfen und damit eine bessere Datengrundlage zum Thema zu schaffen. Die dabei verfügbaren Daten der KiGGS-Studie des RKIs boten die einzigartige Möglichkeit einen umfassenden Datensatz mit mehreren Folgeuntersuchungen zu nutzen. So konnten erstmalig Lipiddaten von mehr als 1.200 Kindern und Jugendlichen im Längsschnitt ausgewertet werden, was die Aussagekraft der Ergebnisse unterstreicht.

Dazu wurden die Daten der Stichproben von *Baseline* sowie des *Follow-Up* querschnittlich und anschließend im Längsschnitt analysiert und zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse mit enger gefassten ADHS-Kriterien durchgeführt.

Trotz stringenter Methodik, repräsentativer Daten und einer großen Stichprobe konnte entgegen bisheriger (heterogener) Ergebnisse vorausgegangener Studien keine signifikante Assoziation zwischen Serumlipiden und ADHS gefunden werden, wie dies auch für HDL und Triglyceride bei Ugur et al. (2018) der Fall war.

Es zeigte sich jedoch im Langzeittrend eine Zunahme des Anteils von übergewichtigen Probanden, wie auch in anderen Arbeiten bereits beschrieben (Ng et al. 2014). Auf die Gründe der steigenden Zahlen von Adipositas soll jedoch nicht weiter eingegangen werden, da dies außerhalb der gestellten Forschungsfrage liegt.

4.2 Mögliche Gründe der heterogenen Ergebnisse

4.2.1 Inklusionskriterien ADHS

Ein großes Problem, welches sich allgemein durch ADHS-Studien zieht, stellen die Inklusionskriterien für die Zugehörigkeit zur ADHS-Gruppe dar. Dies ist zum einen durch die eingangs beschriebenen nicht einheitlichen und zuletzt aktualisierten Diagnosekriterien bedingt, zum anderen aber auch dadurch, dass die genauen Einschlusskriterien für ADHS nicht in allen Studien dargelegt wurden und somit nicht nachvollzogen werden können.

Um diesem Problem gerecht zu werden, wurde in dieser Arbeit zusätzlich zu der Angabe im Elternfragebogen „ADHS Diagnose durch einen Arzt/Psychologen" die Diagnose mittels der Sensitivitätsanalyse zusätzlich mit dem SDQ-Fragebogen validiert, um so die eindeutigen und eher schweren Verläufe von ADHS zu erfassen.

4.2.2 Stichprobengröße

Zudem unterscheiden sich die Studien in der Stichprobengröße. Während die Studie von Avcil (2018) 32 Jungen mit ADHS und 29 Kontroll-Teilnehmer umfasste, waren es bei Ugur et al. (2018) jeweils n = 88 und bei Irmisch et al. (2011) waren es lediglich neun männliche Probanden mit ADHS und elf männliche Teilnehmer in der Kontrollgruppe.

Die hier untersuchte Stichprobe umfasste in der *Baseline* nach dem PSM n = 1.190 Teilnehmer je Gruppe und im *Follow-Up* n = 258 in der ADHS- bzw. n = 313 Teilnehmer in der Kontrollgruppe. Diese hohe Stichprobengröße sowie die durch das Studiendesign gewährleistete Repräsentativität der Studienteilnehmer kann dafür hinweisend sein, dass die bisher gefundenen Effekte möglicherweise aufgrund kleinerer Teilnehmerzahlen zufälligerweise entstanden sind. Interessant wären hier die Effektstärken zur weiteren Interpretation, die aber leider in den Studien nicht angegeben werden.

4.2.3 Methodik

Die Auswahl der Teilnehmer der KiGGS-Studie erfolgte unter strengen Bedingungen zur Gewährleistung einer deutschlandweiten Repräsentativität. Damit bietet der Datensatz eine solide methodische Grundlage. Anders als Pinho et al. (2019), welche ebenfalls den KiGGS-Datensatz verwendeten, wurde die hier analysierte Altersgruppe weiter gefasst und eine andere Methodik angewandt, sodass die beiden Arbeiten nur sehr eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Die hier angewandte stringente Methode des PSM erhöht zusätzlich die Aussagekraft der Ergebnisse. Mittels des *Matching* konnte erreicht werden, dass die Probanden der ADHS-Gruppe einen Partner in der Kontrollgruppe mit sehr ähnlichen physischen sowie

soziodemographischen Eigenschaften zugeteilt bekamen, sodass die Wahrscheinlichkeit für Fehler aufgrund von Einflüssen möglicher Störvariablen verringert wurde. Das hat sich insbesondere für die Variable BMI als wichtig herausgestellt, da der BMI nachweislich einen Einfluss auf den Lipidhaushalt zeigt und der BMI sich auch in dieser Arbeit über die Zeit veränderte. So untersuchte die Forschungsgruppe Freiburg Interventional Trail for Obese Children (FITOC) den Zusammenhang zwischen Serumlipiden und BMI. Dabei stellten sie fest, dass mehr als 50% der Kinder mit einem BMI über der 97. Perzentile Abweichungen im Lipidprofil im Sinne einer Dyslipidämie aufwiesen (Korsten-Reck et al. 2008). Diesen Zusammenhang belegte auch eine Studie mit Teilnehmern aus dem Nahen Osten (Deeb et al. 2018).

4.3 Limitationen

Mögliche Einschränkungen für diese Studie ergeben sich daraus, dass eine potenzielle Medikamenteneinnahme vor der Blutentnahme nicht berücksichtigt wurde. Dies ist vor dem Hintergrund, dass zentralwirksame Medikamente den Lipidhaushalt beeinflussen können, wie bspw. Studien zur Gabe von Carbamazepin zeigen konnten (Brown et al. 1992), von Bedeutung. Zwei Studien haben den Einfluss von MPH auf die Serumlipide bei ADHS untersucht: Charach et al. (2009) untersuchten in ihrer Studie n = 42 Teilnehmer in einem *Cross-over Design*: Nach einer dreimonatigen Therapie mit MPH zeigten sich die Ausgangswerte für Cholesterin, Triglyceride, LDL und Lp(a) (Lipoprotein A) erniedrigt, mit einer statistischen Signifikanz lediglich für Lp(a). Die Studie wurde bisher nicht repliziert, und ob diese vorläufigen Ergebnisse dafür sprechen, dass Serumlipide durch eine vorausgegangene Medikation beeinflusst sein können, muss vorerst offen bleiben, zumal Kim et al. (2020) keinen signifikanten Einfluss von MPH auf das Cholesterin finden konnten. Dies lässt annehmen, dass selbst eine (aufgrund praktischer Erfahrungen höchstens teilweise durchgeführte) Stimulanzien-Behandlung der von uns untersuchten Kinder und Jugendlichen mit ADHS die Ergebnisse nicht beeinflusst hat.

Eine weitere mögliche Einschränkung besteht darin, dass die Lipidwerte über die Altersklasse 7 – 17 Jahre gemittelt und nicht für jede Altersgruppe unserer Studie extra betrachtet wurden. Allerdings dürfte dies keine Rolle gespielt haben, denn zwischen *Baseline* und *Follow-Up* (hier lagen zehn Jahre dazwischen) ergab sich keine wesentliche Veränderung der Lipidwerte.

Physiologisch zeigt sich bei Jungen und Mädchen aber ein Anstieg des Cholesterins präpubertär, bevor es in der Pubertät deutlich abfällt, um anschließend wieder zu steigen. Die Werte für HDL sind für die beiden Geschlechter differenziert zu betrachten. Mädchen erreichen bereits vor der Pubertät einen HDL-Höchstwert und dieser bleibt anschließend stabil. Bei Jungen hingegen fallen die Werte ab dem elften Lebensjahr ab, bevor sie dann wieder ansteigen. Für LDL wird

bereits im siebten Lebensjahr das Maximum erreicht, diese fallen dann bis zum 16. Lebensjahr und steigen dann wieder leicht an. Dabei liegen die Werte bei Mädchen insgesamt höher (Dortschy et al. 2009).

Dennoch sind die analysierten Absolutwerte sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der ADHS-Gruppe sehr ähnlich, sodass davon ausgegangen werden kann, dass eine differenzierte Betrachtung keine anderen Informationen erbracht hätte.

4.4 Lipidmetabolismus im Kontext anderer neuro-psychiatrischer Erkrankungen

Dem Lipidmetabolismus wird für verschiedene psychiatrische Krankheitsbilder eine ätiologische Kausalität zugeschrieben. Studien legen bspw. einen Zusammenhang zwischen Depression und Lipiden nahe (Bot et al. 2020), beim Morbus Alzheimer wird unter anderem eine Dysbalance im Lipidstoffwechsel vermutet (Chew et al. 2020) und auch für Schizophrenie gibt es Hinweise auf Lipidalterationen (Schneider et al. 2017). Eine „Extremform" eines gestörten Cholesterinmetabolismus stellt die Niemann-Pick-Krankheit Typ C dar. Diese seltene, autosomal-rezessive Erkrankung mit einer Mutation zumeist im *NPC-1*-Gen (Niemann-Pick Typ C1-Gen) zählt zu den lysosomalen Lipidspeichererkrankungen. Durch defekte intrazelluläre Cholesterintransportmechanismen kommt es zur Akkumulation des Cholesterins und damit zu starken kognitiven Einschränkungen sowie zu einer geringen Lebenserwartung (Grau et al. 2003).

Aufgrund der Tatsache, dass Lipide in unterschiedlichen psychiatrischen Krankheiten ursächlich beteiligt scheinen, wurde auch für ADHS an dieser Thematik geforscht – im Rahmen dieser Arbeit insbesondere im Hinblick auf die peripheren Serumlipide Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride. Die Ergebnisse sprechen jedoch gegen einen Zusammenhang zwischen Serumlipiden und ADHS.

Dies könnte darin begründet liegen, dass die peripher gemessene Werte keine Rückschlüsse auf die in Tiermodellen postulierten, zentralen Vorgänge erlauben. Zudem scheint laut Dietschy und Turley (2004) der zentrale Cholesterinmetabolismus vom peripheren Metabolismus abgetrennt zu sein, da die Blut-Hirn-Schranke impermeable für Cholesterin selbst ist. Die Hypothese eines sog. direkten *Net Transfer* (dt. hier Transfer über die Bluthirnschranke) wurde in oben genannten (Castellanos et al. 2002) Studie tierexperimentell widerlegt. Es wird davon ausgegangen, dass der Großteil des im zentralen Nervensystem (ZNS) vorhandenen Cholesterin intrazerebral *de-novo* synthetisiert wird (Vance et al. 2005; Zhang and Liu 2015). Dies bedeutet allerdings nicht, dass jeglicher Zusammenhang ausgeschlossen werden kann. So haben Meijer

et al. (2020) Unterschiede der Methylierung der Cholesterin-Signal-Gene *APOB* (Apolipoprotein B-Gen) und *LPAR5* (Lysophosphatidic Acid Receptor 5, dt. Lysophosphatidsäure-Rezeptor-5-Gen) in Blutproben von Probanden mit persistierender bzw. remittierter ADHS-Diagnose gefunden, wobei auch hier der Rückschluss auf zentralnervöse Mechanismen nur mit äußerster Zurückhaltung erlaubt ist.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Grundlagenforschung bisher noch unzureichend, um Übertragungen auf das klinische Handeln zu erlauben. Umso größer ist der Forschungsbedarf in diesem Bereich, um vielleicht eines Tages einen neuen Therapieansatz zu entwickeln bzw. frühzeitig präventive Maßnahmen zu ergreifen. Die negativen Ergebnisse dieser Arbeit, insbesondere vor dem Hintergrund der großen Stichprobengröße, machen es notwendig, Wissen aus bisherigen, kleineren Studien zu Serumlipiden und ADHS neu zu bewerten und mit strengeren Kriterien an nachfolgende Arbeiten heranzugehen. Diese Arbeit soll dabei unterstützen, zukünftigen Forschungsansätzen eine Grundlage zur weiteren Ausrichtung zu geben.

5 Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine kinderpsychiatrische Erkrankung mit einer weltweiten Prävalenz von ca. 5% und weist die drei Kernsymptome allgemeine motorische Unruhe, Unaufmerksamkeit und mangelnde Impulskontrolle auf. Dabei wird die Störung vielfach von Komorbiditäten begleitet und kann bis ins Erwachsenenalter persistieren.

Die Pathogenese der Störung ist bis dato nicht eindeutig geklärt und Forschungsergebnisse weisen auf eine multifaktorielle Genese hin. Dabei spielen neuropsychologische, neuroanatomische, neurophysiologische und neurochemische Faktoren sowie genetische und psychosoziale Aspekte eine Rolle, zudem kommen Umweltfaktoren (z. B. Toxinbelastungen, Allergene) hinzu. Lipidalterationen als Hintergrund psychiatrische Störungsbilder wurden für andere psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie oder Depression vermutet, sodass sich auch für ADHS die Frage nach einem möglichen Zusammenhang stellte, wobei die Lipide der neuronalen Zellmembran wegen ihrer Bedeutung für die zentralnervöse Signalübertragung in jüngster Zeit in den Blick kamen („Membran-Hypothese"). Des Weiteren wurden Serumlipidalterationen bei Patienten mit ADHS gefunden. Allerdings waren diese Ergebnisse sehr heterogen und teilweise widersprüchlich.

Daher bestand das Ziel dieser Untersuchung darin, auf Grundlage der deutschlandweiten, repräsentativen Studie „Kinder- und Jugendgesundheitssurvey" (KiGGS) des Robert Koch-Instituts eine große Stichprobe (n = 10.960) auf Veränderungen im Serumlipidhaushalt zu untersuchen. Dazu wurden die Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 – 17 Jahren der Basiserhebung sowie im Alter von 17 – 31 Jahren der Welle 2 (*Follow-Up*) querschnittlich und anschließend im Längsschnitt analysiert. Voraussetzungskriterien zum Studieneinschluss für die im Mittelpunkt stehende Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit ADHS waren dabei: (a) Eine durch einen Arzt oder Psychologen gestellte ADHS-Diagnose oder ein Wert ≥ 7 auf der *Strengths and Difficulties Questionnaire Subscale Hyperactivity/Inattention* (dt. SDQ-Unaufmerksamkeits-/Hyperaktivitätssubskala; SDQ-H/I-Subskala); (b) Vorhandene Untersuchungsparameter (Laborwerte).

Aufgrund der großen Stichprobe wurde die Methode des *Propensity Score Matchings* (PSM), eine Analysemethode für nicht randomisierte Studien, angewandt. Damit wurde jedem Individuum der ADHS-Gruppe (nach PSM n = 1.190) ein ähnlicher Partner der Kontrollgruppe (nach PSM ebenfalls n = 1.190) bzgl. der Kovariablen Alter, Geschlecht, sozioökonomischen Status, *Body Mass Indexes* und Herzfrequenz zugeteilt, um eine mögliche Verzerrung aufgrund soziodemographischer oder physischer Eigenschaften zu verringern.

Die Ergebnisse zeigten zu keinem der beiden Zeitpunkte oder im Längsschnitt (für ADHS n = 258; für Nicht-ADHS n = 313) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Serumlipidwerten und ADHS, weder in den univariaten noch in den multivariaten Modellen. Auch strenger gefasste ADHS-Kriterien (vorbestehende, validierte ADHS-Diagnose plus SDQ-H/I-Wert ≥ 7) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang.

Damit konnten, im Gegensatz zu manchen vorbeschriebenen Ergebnissen keine bedeutsamen Unterschiede der Serumlipidwerte zwischen der ADHS-Gruppe versus der Nicht-ADHS Gruppe gefunden werden, sodass unklar bleibt, welche Rolle die peripheren Serumlipide bei ADHS spielen, und damit die Frage nach der „Membran-Hypothese“ offenbleiben muss. Dennoch bietet diese Arbeit aufgrund ihres großen Stichprobenumfangs und ihrer stringenten Methodik eine Anregung zur weiteren kritischen Betrachtung des Themas und zur Planung zukünftiger Studien in diesem Bereich.

6 Literaturverzeichnis

Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, Crippa A, Mazzocchi A, Altamura CA, Brambilla P (2017): The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. Int J Mol Sci 18, 2608

Ahmad A, Moriguchi T, Salem N (2002): Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. Pediatr Neurol 26, 210–218

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986): Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 9, 357–381

American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th edition; American Psychiatric Publishing, Washington 2013

Arns M, Vollebregt MA, Palmer D, Spooner C, Gordon E, Kohn M, Clarke S, Elliott GR, Buitelaar JK (2018): Electroencephalographic biomarkers as predictors of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol 28, 881–891

Austin PC (2009): Type I error rates, coverage of confidence intervals, and variance estimation in propensity-score matched analyses. Int J Biostat 5, 13

Avcil S (2018): Association between altered lipid profiles and attention deficit hyperactivity disorder in boys. Nord J Psychiatry 72, 361–366

Banaschewski T: Genetik. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 127–145

Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M (2017): Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Current Overview. Dtsch Arztebl Int, 149–159

Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV (2007): Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. Acta Paediatr 96, 1269–1274

Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ (2003): A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. Clin Neurophysiol 114, 171–183

Becker A, Rothenberger A, Sohn A, The BELLA study group (2015): Six years ahead: a longitudinal analysis regarding course and predictive value of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) in children and adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry 24, 715–725

Becker A, Woerner W, Hasselhorn M, Banaschewski T, Rothenberger A (2004): Validation of the parent and teacher SDQ in a clinical sample. Eur Child Adolesc Psychiatry 13, 11-16

Berger NA, Müller A, Brähler E, Philipsen A, Zwaan M de (2014): Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with symptoms of excessive exercising in an adult general population sample. BMC Psychiatry 14, 250

Biederman J, Faraone SV (2002): Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Atten Disord 6, 7-16

Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, Sprich-Buckminster S, Ugaglia K, Jellinek MS, Steingard R (1992): Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. Arch Gen Psychiatry 49, 728–738

Bloch MH, Qawasmi A (2011): Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 50, 991–1000

Bonvicini C, Faraone SV, 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

Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, van Diepen RM, Weusten JM, Demmelmair H, Koletzko B, de Sain-van der Velden, Monique Gm, Eilander A, Hoeksma M et al. (2015): Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Neuropsychopharmacology 40, 2298–2306

Bot M, Milaneschi Y, Al-Shehri T, Amin N, Garmaeva S, Onderwater GLJ, Pool R, Thesing CS, Vijfhuizen LS, Vogelzangs N et al. (2020): Metabolomics Profile in Depression: A Pooled Analysis of 230 Metabolic Markers in 5283 Cases With Depression and 10,145 Controls. Biol Psychiatry 87, 409–418

Bradley C (1937): The behaviour of children receiving Benzedrine. Am J Psychiatry 94, 577–585

Brandeis D, Banaschewski T: Neurophysiologie - elektrische Hirnaktivität. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 69–87

Brown DW, Ketter TA, Crumlish J, Post RM (1992): Carbamazepine-induced increases in total serum cholesterol: clinical and theoretical implications. J Clin Psychopharmacol 12, 431–437

Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR, Biederman J (1999): Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop. Biol Psychiatry 45, 1542–1552

Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM et al. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA 288, 1740–1748

Chalon S (2006): Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 75, 259–269

Charach G, Kaysar N, Grosskopf I, Rabinovich A, Weintraub M (2009): Methylphenidate has positive hypocholesterolemic and hypotriglyceridemic effects: new data. J Clin Pharmacol 49, 848–851

Chew H, Solomon VA, Fonteh AN (2020): Involvement of Lipids in Alzheimer's Disease Pathology and Potential Therapies. Front Physiol 11, 598

Conners CK (1969): A teacher rating scale for use in drug studies with children. Am J Psychiatry 126, 884–888

Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX (2012): Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. Am J Psychiatry 169, 1038–1055

Deeb A, Attia S, Mahmoud S, Elhaj G, Elfatih A (2018): Dyslipidemia and Fatty Liver Disease in Overweight and Obese Children. J Obes 2018, 8626818

Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (dgkjp), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ) (2017): Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie "Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter". https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-045l_S3_ADHS_2018-06.pdf, abgerufen am: 27.11.2021

Dietschy JM, Turley SD (2004): Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. J Lipid Res 45, 1375–1397

Döpfner M (2008): ADHS und Psychotherapie. Monatsschr Kinderheilkd 156, 776–780

Döpfner M, Breuer D, Wille N, Erhart M, Ravens-Sieberer U (2008): How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample--results of the BELLA study. Eur Child Adolesc Psychiatry 17 Suppl 1, 59–70

Döpfner M, Frölich J, Lehmkuhl G: Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS). 2. Auflage; Hogrefe, Göttingen 2013

Döpfner M, Holtmann M, Steinhausen H-C: Differenzialdiagnose im Kindes- und Jugendalter. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch

ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020a, 296–302

Döpfner M, Holtmann M, Steinhausen H-C: Psychosoziale Faktoren. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020b, 154–163

Dortschy R, Rosario AS, Scheidt-Nave C, Thierfelder W, Thamm M, Gutsche J, Markert A: Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS); Robert Koch-Institut, Berlin 2009

Douglas VI (1972): Stop, look and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. Can J Behav Sci 4, 259–282

Drechsler S: Neuropsychologie. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 104–126

Eichelberger I, Plücka J, Hautmann C, Hanisch C, Döpfner M (2016): Effectiveness of the Prevention Program for Externalizing Problem Behavior (PEP) in Preschoolers with Severe and No or Mild ADHD Symptoms. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 44, 231–239

Engelberg H (1992): Low serum cholesterol and suicide. Lancet (London, England) 339, 727–729

Fabiano GA, Pelham WE, Coles EK, Gnagy EM, Chronis-Tuscano A, O'Connor BC (2009): A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. Clin Psychol Rev 29, 129–140

Faraone SV (2018): The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. Neurosci Biobehav Rev 87, 255–270

Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJS, Tannock R, Franke B (2015): Attention-deficit/hyperactivity disorder. Nat Rev Dis Primers 1, 1–23

Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, Newcorn JH, Gignac M, Al Saud NM, Manor I et al. (2021): The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based Conclusions about the Disorder. Neurosci Biobehav Rev (im Druck)

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005): Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 57, 1313–1323

Ganjeh P, Meyer T, Hagmayer Y, Kuhnert R, Ravens-Sieberer U, Steinbuechel N von, Rothenberger A, Becker A (2021): Physical Activity Improves Mental Health in Children and Adolescents

Irrespective of the Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)-A Multi-Wave Analysis Using Data from the KiGGS Study. Int J Environ Res Public Health 18, 2207

Getahun D, Jacobsen SJ, Fassett MJ, Chen W, Demissie K, Rhoads GG (2013): Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA Pediatr 167, 282–288

Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N (1985): Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. Arch Gen Psychiatry 42, 937–947

Goodman R (1997): The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. J Child Psychol Psychiatry 38, 581–586

Goodmann R (2005): Strengths and Difficulties Questionnaire - Fragebogen zu Stärken und Schwächen. https://psydix.org/psychologische-testverfahren/sdq-d/, abgerufen am: 27.11.2021

Grau AJ, Weisbrod M, Hund E, Harzer K (2003): Morbus Niemann-Pick Typ C. Eine neurometabolische Erkrankung durch Störung des intrazellulären Lipidtransports. Nervenarzt 74, 900–905

Griesinger W: Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten, für Aerzte und Studirende (sic!); Verlag von Adolph Krabbe, Stuttgart 1845

Hautmann C, Hanisch C, Mayer I, Plück J, Döpfner M (2008): Effectiveness of the prevention program for externalizing problem behaviour (PEP) in children with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder--generalization to the real world. J Neural Transm 115, 363–370

Hawkey E, Nigg JT (2014): Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. Clin Psychol Rev 34, 496–505

Hoekzema E, Carmona S, Tremols V, Gispert JD, Guitart M, Fauquet J, Rovira M, Bielsa A, Soliva JC, Tomas X et al. (2010): Enhanced neural activity in frontal and cerebellar circuits after cognitive training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Hum Brain Mapp 31, 1942–1950

Hoffmann H: Die Geschichte vom Zappel-Philipp. In: Köpf, G (Hrsg.): ICD-10 literarisch. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden 2006, 443–447

Hölling H, Kamtsiuris P, Lange M, Thierfelder W, Thamm M, Schlack R (2007): Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS): Studienmanagement und Durchführung der Feldarbeit. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 50 (5-6), 557–566

Hölling H, Schlack R, Kamtsiuris P, Butschalowsky H, Schlaud M, Kurth BM (2012): Die KiGGS-Studie: Bundesweit repräsentative Längs- und Querschnittstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen im Rahmen des Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 55, 836–842

Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, van Hulzen KJE, Medland SE, Shumskaya E, Jahanshad N et al. (2017): Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. Lancet Psychiatry 4, 310–319

Irmisch G, Thome J, Reis O, Häßler F, Weirich S (2011): Modified magnesium and lipoproteins in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). World J Biol Psychiatry 12 Suppl 1, 63–65

Jensen CM, Steinhausen H-C (2015): Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. Atten Defic Hyperact Disord 7, 27–38

Kadesjo B, Gillberg C (2001): The Comorbidity of ADHD in the General Population of Swedish School-age Children. J Child Psychol Psychiatry 42, 487–492

Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A (2007): Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50, 547–556

Kendler KS (2013): What psychiatric genetics has taught us about the nature of psychiatric illness and what is left to learn. Mol Psychiatry 18, 1058–1066

Kenemans JL, Bekker EM, Lijffijt M, Overtoom CCE, Jonkman LM, Verbaten MN (2005): Attention deficit and impulsivity: selecting, shifting, and stopping. Int J Psychophysiol 58, 59–70

Kim WJ, Bang YR, Kang J-W, Yoo JH, Kim SH, Park JH (2020): Preliminary Investigation of Association between Methylphenidate and Serum Growth Markers in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Cross-Sectional Case-Control Study. Soa Chongsonyon Chongsin Uihak 31, 154–160

Konrad K, Kohls G: Neuroanatomie. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 54–68

Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K, Baumstark MW, Dickhuth H-H, Berg A (2008): Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. Vasc Health Risk Manag 4, 1089–1094

Krain AL, Castellanos FX (2006): Brain development and ADHD. Clin Psychol Rev 26, 433–444

Kramer F, Pollnow H (1932): Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. Monatsschr Psychiatr Neurol 82, 1–20

Krause L, Mauz E, Houben R, Lange M, Gößwald A (2018): KiGGS Welle 2 (2014 – 2017) – Die zweite Folgeerhebung der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“. Epid Bull, 156–157

Kurth B-M (2007): Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS): Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 50, 533–546

Kurth B-M (2018): Editorial: Neues von und über KiGGS. Jourrnal of Health Monitoring 3, 3–7

Kurth B-M, Kamtsiuris P, Hölling H, Schlaud M, Dölle R, Ellert U, Kahl H, Knopf H, Lange M, Mensink GB et al. (2008): The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: design of the German KiGGS-Study. BMC Public Health 8, 196

Kuss O, Blettner M, Börgermann J (2016): Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. Dtsch Arztebl Int 113, 597–603

Lambert NM, Hartsough CS, Sassone D, Sandoval J (1987): Persistence of hyperactivity symptoms from childhood to adolescence and associated outcomes. Am J Orthopsychiatry 57, 22–32

Lampert T, Hoebel Jens, Kuntz B, Müters S, Kroll LE (2018): Messung des sozioökonomischen Status und des subjektiven sozialen Status in KiGGS Welle 2. Journal of Health Monitoring 3, 114–133

Lange KW, Hauser J, Lange KM, Makulska-Gertruda E, Nakamura Y, Reissmann A, Sakaue Y, Takano T, Takeuchi Y (2017): The Role of Nutritional Supplements in the Treatment of ADHD: What the Evidence Says. Curr Psychiatry Rep 19, 8

Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O (2010): The history of attention deficit hyperactivity disorder. Atten Defic Hyperact Disord 2, 241–255

Lange M, Butschalowsky HG, Jentsch F, Kuhnert R, Schaffrath Rosario A, Schlaud M, Kamtsiuris P (2014): Die erste KiGGS-Folgebefragung (KiGGS Welle 1): Studiendurchführung, Stichprobendesign und Response. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57, 747–761

Lange M, Hoffmann R, Mauz E, Houben R, Gößwald A, Schaffrath Rosario A, Kurth B-M (2018): Längsschnitterhebung von KiGGS Welle 2 - Erhebnungsdesign und Fallzahlenentwicklung der KiGGS-Kohorte. Journal of Health Monitoring 3, 97–113

Leitlinie ADHS 2017: siehe dgkjp, DGPPN, DGSPJ, abgerufen am: 27.11.202

Lenartowicz A, Loo SK (2014): Use of EEG to diagnose ADHD. Curr Psychiatry Rep 16, 498

Li D, Sham PC, Owen MJ, He L (2006): Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Hum Mol Genet 15, 2276–2284

Liechti MD, Valko L, Müller UC, Döhnert M, Drechsler R, Steinhausen H-C, Brandeis D (2013): Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Brain Topogr 26, 135–151

Loo SK, Cho A, Hale TS, McGough J, McCracken J, Smalley SL (2013): Characterization of the theta to beta ratio in ADHD: identifying potential sources of heterogeneity. J Atten Disord 17, 384–392

Ma I, van Duijvenvoorde A, Scheres A (2016): The interaction between reinforcement and inhibitory control in ADHD: A review and research guidelines. Clin Psychol Rev 44, 94–111

MacKeith R, Bax M: Minimal Cerebral Dysfunction: Papers from the International Study Group held at Oxford; Heinemann, London 1962

Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, van Gastel A, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY (1997): Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. Acta Psychiatr Scand 95, 212–221

Matthies S, Lam A, Philipsen A: Komorbide Störungen im Erwachsenenalter. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 210–216

Mauz E, Gößwald A, Kamtsiuris P, Hoffmann R, Lange M, Schenck von U, Allen J, Butschalowsky H, Frank L, Hölling H et al. (2017): Neue Daten für Taten. Die Datenerhebung zur KiGGS Welle 2 ist beendet. Journal of Health Monitoring 2 (S3), 2–28

Mehren A, Philipsen A: Körperliche Aktivität. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 435–444

Meijer M, Klein M, Hannon E, van der Meer D, Hartman C, Oosterlaan J, Heslenfeld D, Hoekstra PJ, Buitelaar J, Mill J et al. (2020): Genome-Wide DNA Methylation Patterns in Persistent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and in Association With Impulsive and Callous Traits. Front Genet 11, 16

Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF et al. (2014): Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet 384, 766–781

Palmer ED, Finger S (2001): An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness' (1798). Child Psychol Psychiatry Review 6, 66–73

Park S, Lee J-M, Kim J-W, Cho D-Y, Yun HJ, Han DH, Cheong JH, Kim B-N (2015): Associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation and clinical characteristics and cortical thickness in children with ADHD. Psychol Med 45, 3009–3017

Pinho R, Wang B, Becker A, Rothenberger A, Outeiro TF, Herrmann-Lingen C, Meyer T (2019): Attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with reduced levels of serum low-density lipoprotein cholesterol in adolescents. Data from the population-based German KiGGS study. World J Biol Psychiatry 6, 496–504

Polanczyk G, Lima MS de, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007): The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 164, 942–948

Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA (2014): ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. Int J Epidemiol 43, 434–442

Prince J (2008): Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. J Clin Psychopharmacol 28, 39-45

Remschmidt H, Blanz B, Döpfner M, Fleischmann J, Herpetz-Dahlmann B, Huss M, Martinius J, Neubauer B, Resch F, Rothenberger A et al.: Stellungnahme zur "Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)": Langfassung, Berlin 2005

Resnick RJ: The hidden disorder: A clinician's guide to attention deficit hyperactivity disorder in adults; American Psychological Association, Washington, DC 2000

Roessner V, Rothenberger A: Neurochemie. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 88–103

Rosenbaum PR, Rubin DB (1983): The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 70, 41–55

Rostami M, Khosrowabadi R, Albrecht B, Pouretemad H, Rothenberger A (2020): ADHD subtypes: Do they hold beyond core symptoms? A multilevel testing of an additive model. Appl Neuropsychol Child, 1–11

Rothenberger A, Banaschewski T: Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 350–375

Rothenberger A, Neumärker K-J: Wissenschaftsgeschichte der ADHS: Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit; Steinkopff Verlag Darmstadt, Darmstadt 2005

Rubia K (2018): Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. Front Hum Neurosci 12, 100

Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA (2005): A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. Behav Brain Sci 28, 397-419

Schimmelmann BG, Friedel S, Christiansen H, Dempfle A, Hinney A, Hebebrand J (2006): Genetische Befunde bei der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 34, 425–433

Schlack R, Holling H, Kurth B-M, Huss M (2007): Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugend lichen in Deutschland Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50, 827–835

Schlack R, Hölling H, Kurth B-M, Bergmann E, Ellert U, Gutsche J, Hapke U, Kamtsiuris P, Lampert T, Lange M et al.: KiGGS - Kinder- und Jugendgesundheitsstudie Welle 1: Projektbeschreibung; Robert Koch-Institut, Berlin 2011

Schneider M, Levant B, Reichel M, Gulbins E, Kornhuber J, Müller CP (2017): Lipids in psychiatric disorders and preventive medicine. Neurosci Biobehav Rev 76, 336–362

Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A (2010): Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. Eur J Pediatr 169, 149–164

Seidler E (2004): „Zappelphilipp“ und ADHS: Von der Unart zur Krankheit. Dtsch Arztebl International 101, 239-243

Seidman LJ, Valera EM, Makris N (2005): Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 57, 1263–1272

Sharma A, Couture J (2014): A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Ann Pharmacother 48, 209–225

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL (2007): Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proc Natl Acad Sci U S A 104, 19649–19654

Sikström S, Söderlund G (2007): Stimulus-dependent dopamine release in attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychol Rev 114, 1047–1075

Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I (2009): Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry 194, 204–211

Singh I (2008): Beyond polemics: science and ethics of ADHD. Nat Rev Neurosci 9, 957–964

Snyder SM, Hall JR (2006): A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. J Clin Neurophysiol 23, 440–455

Solanto MV (2002): Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. Behav Brain Res 130, 65–71

Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M (2010): Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 49, 345–355

Sonuga-Barke EJS (2003): The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. Neurosci Biobehav Rev 27, 593–604

Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS (2003): Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. The Lancet 362, 1699–1707

Steinhausen H-C: Definition und Klassifikation. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 24–37

Steinhausen H-C, Döpfner M, Holtmann M, Philipsen A, Rothenberger A: Therapien - Einleitung und Überblick. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020a, 315–316

Steinhausen H-C, Holtmann M, Banaschewski T: Komorbiditäten und assoziierte Probleme im Kindes- und Jugendalter. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020b, 194–209

Steinhausen H-C, Sobanski E: Klinischer Verlauf. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 173–193

Stevens SE, Sonuga-Barke EJS, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M (2008): Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. J Abnorm Child Psychol 36, 385–398

Still GF (2006): Some abnormal psychical conditions in children: Excerpts from three lectures. J Atten Disord 10, 126–136

Streif J, Bea M: Selbsthilfe. In: Steinhausen, HC; Döpfner, M; Holtmann, M; Philipsen, A; Rothenberger, A (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. W. Kohlhammer, Stuttgart 2020, 457–467

Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K (2013): Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? J Child Psychol Psychiatry 54, 3–16

Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C (2007): Biochemische Messparameter im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50, 757–770

Tregold AF: Mental Deficiency (Amentia). Br J Psychiatry 1993, 702–704

Tripp G, Wickens JR (2009): Neurobiology of ADHD. Neuropharmacology 57, 579–589

Ugur C, Uneri OS, Goker Z, Sekmen E, Aydemir H, Solmaz E (2018): The assessment of serum lipid profiles of children with attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 264, 231–235

Vance JE, Hayashi H, Karten B (2005): Cholesterol homeostasis in neurons and glial cells. Semin Cell Dev Biol 16, 193–212

Willcutt EG (2012): The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. Neurotherapeutics 9, 490–499

Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Frost J et al. (2019): Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Pediatrics 144, e20192528

World Health Organization (2020): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision: German Modification Version 2021. https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/#V

Youth in Mind (2020): Strengths & Difficulties Questionnaire. https://www.sdqinfo.org/py/sdqinfo/b3.py?language=German, abgerufen am: 27.11.2021

Zhang J, Liu Q (2015): Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. Protein Cell 6, 254–264

Danksagung

Am Ende danke ich allen, die mich auf dem Weg bis zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitet haben.

Dies gilt besonders meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Aribert Rothenberger, für dessen Geduld, Unterstützung und motivierende Betreuung. Ebenso meinem Ko-Betreuer Herrn Prof. Dr. mult. Thomas Meyer, dessen Expertise in jeder Phase der Arbeit immer wieder gewinnbringende Ideen und anregende Impulse beigesteuert hat. Besonders aufführen, möchte ich die Mitarbeiter der Arbeitsgruppe, allen voran Dr. Biyao Wang und Dr. Andreas Becker, die mir bei statistischen Fragen zur Seite standen.

Dem Robert Koch-Institut danke ich für die Bereitstellung der Daten und die freundliche Zusammenarbeit.