

Aus der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: PROF. DR. VON GONTHARD  
Betreuerin: Prof. Dr. Christine Freitag

## **Cortisol - Aufwachreaktion bei gesunden Kindern und Kindern mit ADHS**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes  
vorgelegt von  
CHRISTIANE SEITZ  
aus Homburg  
2010

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	4
<b>SUMMARY</b> .....	6
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	7
<b>2.1 ADHS im Kindesalter</b> .....	7
<b>2.1.1 Definition und Diagnostik</b> .....	7
<b>2.1.2 Komorbide psychiatrische Erkrankungen</b> .....	9
<b>2.1.3 Ätiologie</b> .....	9
<b>2.1.4 Epidemiologie und Verlauf</b> .....	11
<b>2.1.5 Therapie</b> .....	12
<b>2.2 Speichelcortisolwerte</b> .....	13
<b>2.2.1 Physiologische Grundlagen</b> .....	13
<b>2.2.2 Unterschiedliche Kortisolmesswerte</b> .....	16
<b>2.2.2.1 Basales Kortisol</b> .....	16
• Physiologische Werte .....	16
• Pathologische Werte .....	16
<b>2.2.2.2 Kortisoltagesprofil</b> .....	17
• Physiologisches Profil .....	17
• Pathologisches Profil .....	18
<b>2.2.2.3 CAR</b> .....	18
• Physiologische CAR .....	18
• Pathologische CAR .....	19
<b>2.2.2.4 Kortisolreaktion auf Stressereignisse (z.B. TSST)</b> .....	20
• Physiologische Stressreaktion .....	20
• Pathologische Stressreaktion .....	21
<b>2.3 HPA-Achse und ADHS im Kindes- und Jugendalter</b> .....	24
<b>2.4 Erwartungen an die Studie und Hypothesen</b> .....	27
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	29
<b>3.1 Stichprobe</b> .....	29
<b>3.1.1 Patienten</b> .....	29
<b>3.1.2 Kontrollgruppe</b> .....	31
<b>3.1.3 Ausschlusskriterien</b> .....	32
<b>3.2 UNTERSUCHUNGSINSTRUMENTE</b> .....	33
<b>Diagnostische Interviews</b> .....	33
<b>3.2.1 Kinder - DIPS</b> .....	33
<b>3.2.2 Achse- V- Interview</b> .....	34
<b>3.3 Speichelcortisolwerte</b> .....	35
<b>3.3.1 Gewinnung der Cortisolproben</b> .....	35
<b>3.3.2 Analyse der Cortisolproben</b> .....	36
<b>3.3.2.1 AUC – Area Under the Curve</b> .....	36
<b>3.3.2.2 MnInc - mean increase:</b> .....	37
<b>3.3.3 Statistische Analyse</b> .....	37
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	40
<b>4.1 Stichprobenbeschreibung und –zusammensetzung</b> .....	40
<b>4.1.1 Probenkollektiv</b> .....	40
<b>4.2 CAR bei gesunden Kindern</b> .....	41
<b>4.3 Cortisolaufwachreaktion bei Kindern mit ADHS</b> .....	43
<b>4.4 Fall - Kontroll – Vergleich</b> .....	45
<b>4.5 Geschlechtsverteilung</b> .....	47
<b>4.6 Alterszusammensetzung</b> .....	48

## INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>4.7</b>	<b>Verteilung der Subtypen</b> .....	48
<b>4.8</b>	<b>Intelligenzmessung</b> .....	48
<b>4.9</b>	<b>Medikation</b> .....	49
<b>4.10</b>	<b>CBCL – Eltern – Einschätzung</b> .....	49
<b>4.11</b>	<b>Fall-Kontroll-Vergleich</b> .....	50
<b>4.12</b>	<b>Psychopathologische Befunde in beiden Gruppen</b> .....	51
<b>4.13</b>	<b>Psychosoziale Risikofaktoren bei Kindern mit ADHS</b> .....	51
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	53
<b>5.1</b>	<b>Physiologie und Datenlage</b> .....	53
<b>5.2</b>	<b>CAR bei gesunden jüngeren und älteren Kindern</b> .....	53
<b>5.3</b>	<b>Cortisolaufwachreaktion bei Gesunden</b> .....	54
<b>5.4</b>	<b>CAR bei Gesunden und ADHS-Patienten</b> .....	56
<b>5.5</b>	<b>Einfluss der Komorbiditäten auf die Cortisolwerte</b> .....	57
<b>5.6</b>	<b>Neurobiologische Befunde / Underarousal</b> .....	58
<b>5.7</b>	<b>Familiäre Einflussfaktoren</b> .....	59
<b>5.8</b>	<b>Ausblick</b> .....	60
<b>6.</b>	<b>ALPHABETISCHES LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	61
<b>7.</b>	<b>DANK</b> .....	74
<b>8.</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	75

### 1. ZUSAMMENFASSUNG

#### **Cortisol-Aufwachreaktion bei gesunden Kindern und Kindern mit ADHS: Einfluss von komorbiden Störungen und psychosozialen Risikofaktoren**

Die Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) stellt eine der häufigsten Diagnosen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie dar. Bisherige Studien zeigten eine Reduzierung der Cortisolantwort nach Belastungssituationen und eine verminderte Cortisolaufwachreaktion (CAR) bei Kindern mit ADHS. Da ADHS häufig komorbid mit einer Störung mit oppositionellem Trotzverhalten, Störung des Sozialverhaltens oder einer Angststörung auftritt und bei all diesen Störungen ebenfalls eine Veränderung im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System beschrieben wurde, hat die vorliegende Studie zum Ziel, die CAR von Kindern mit ADHS mit und ohne komorbide Störungen zu vergleichen. Es wurden CAR-Werte von 128 Kindern mit ADHS (Alter: 6 - 13 Jahre) erfasst und mit 96 Kontrollkindern (Alter 6 - 12 Jahre) verglichen. Kinder die ADHS kombiniert mit einer Störung mit oppositionellem Trotzverhalten aufwiesen, zeigten eine kleinere Fläche unter der Kurve der gemessenen Aufwachcortisolwerte, also eine niedrigere CAR, als Kinder mit einer reinen ADHS oder gesunde Kinder. Die gefundenen Ergebnisse weisen entweder auf eine reduziertes Verhaltenshemmung (behavioral inhibition) oder eine reduzierte Erregbarkeit (underarousal) bei Kindern mit ADHS und oppositionellem Trotzverhalten hin. Dies scheint für diese Patientengruppe spezifisch zu sein, da sich diese verminderte CAR weder bei Kindern mit reiner ADHS noch bei Kindern mit ADHS und komorbider Störung des Sozialverhaltens zeigte, genauso wenig wie bei komorbider Angststörung. In der Studie konnte ebenfalls ein Zusammenhang aktueller ungünstiger Erziehungsbedingungen, Familienkonflikten und akuten Lebensereignissen und dem mittleren Anstieg der Aufwachcortisolwerte nachgewiesen werden. Dies unterstreicht den Einfluss

## ZUSAMMENFASSUNG

---

psychosozialer Risikofaktoren auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse  
bei Kindern mit ADHS

## **SUMMARY**

### **Cortisol awakening response in healthy children and children with ADHD: Impact of comorbid disorders and psychosocial risk factors**

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common child psychiatric disorders. Previous studies have reported a blunted cortisol response to challenging situations and a decreased cortisol awakening response (CAR) in children with ADHD. As ADHD often is comorbid with oppositional defiant disorder (ODD), conduct disorder (CD), or anxiety disorder (AnxD), and changes in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity have also been reported for these disorders, the present study aimed to compare the CAR in children with ADHD with and without comorbid disorders. Data on the CAR were obtained in 128 children with ADHD (aged 6-13 years) and in 96 control children (aged 6-12 years). Children with ADHD+ODD showed an attenuated CAR (area under the curve, AUC) compared to children with ADHD without ODD/CD and control children. Findings point towards either disinhibition or pervasive underarousal in children with ADHD+ODD, and seem to be specific for children with ADHD+ODD, as the attenuated CAR-AUC was not observed in children with ADHD without comorbid disorders or children with ADHD+CD or ADHD+AnxD. In addition, current adverse parenting conditions, family conflicts, and acute life events were associated with mean increase in CAR, emphasizing the role of psychosocial risk factors in mediating HPA axis activity in children with ADHD.

## **2. EINLEITUNG**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Cortisolreaktion auf das Aufwachen (Cortisol awakening response CAR) bei Kinder mit ADHS und gesunden Kontrollkindern. Die Einleitung umfasst folgendes:

Zunächst soll die Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung in Definition, Diagnostik, der Assoziation mit Komorbiditäten, Epidemiologie und Verlauf und derzeitigem Stand der Therapie vorgestellt werden.

Im Anschluss beleuchtet die Einleitung die Rolle der Speichelcortisolwerte mit ihren physiologische Grundlagen und der Entstehung und Bedeutung pathologischer Werte, um dann in einem weiteren Abschnitt den Zusammenhang der HPA-Achse und psychischer Störungen in ihren Wechselwirkungen zu erörtern.

Sie schließt mit der Herleitung und Formulierung der spezifischen Hypothesen der Studie.

### **2.1 ADHS im Kindesalter**

#### **2.1.1 Definition und Diagnostik**

Unter einer Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) versteht man eine der häufigsten psychischen Störungen im Kindesalter, die drei Kernsymptome aufweist:

1. die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit mit erhöhter Ablenkbarkeit und gestörter Konzentrationsfähigkeit sowie einem Mangel an Ausdauer bei Leistungsanforderungen,
2. verminderte Impulskontrolle und damit erhöhte Impulsivität und
3. Hyperaktivität im Sinne einer verstärkten motorischen Aktivität.

Die Bezeichnung ADHS bezieht sich dabei auf die Diagnose gemäß der DSM IV-Kriterien (American Psychiatric Association; 1994; Saß et al., 1996). Gemäß diesem Diagnoseschema

können außer dem sog. Mischtyp (314.01), der Symptome aller drei Bereiche aufweist, auch ein unaufmerksamer (314.00) sowie ein hyperaktiv-impulsiver Subtyp (314.01) unterschieden werden. Dagegen müssen für die Diagnose „Hyperkinetisches Syndrom“ (HKS) gemäß den Kriterien des ICD 10-Klassifikationssystems (Dilling et al., 1991, 1994) Symptome aller drei Störungsbereiche vorliegen (F90.0). Für eine Diagnose muss in beiden Fällen das Störungsbild über mindestens sechs Monate persistieren, deutlich über das altersentsprechende Maß hinausgehen, vor dem sechsten Lebensjahr begonnen haben (Döpfner et al., 2000) und zu Beeinträchtigungen im sozialen, schulischen und / oder familiären Kontext führen oder geführt haben. Anderweitige psychiatrische Diagnosen wie tiefgreifende Entwicklungsstörungen, organische Ursachen wie beispielsweise eine Hyperthyreose, medikamenteninduzierte Störungen, ausgeprägter Intelligenzmangel, Schizophrenie oder andere psychiatrische Störungen und Krankheitsbilder müssen ausgeschlossen werden. Zur Erfassung der klinischen Symptomatik und des Verlaufs dienen vor allem die Exploration der Eltern sowie die Verhaltensbeobachtung des Kindes. Daneben müssen Informationen von Erziehern oder Lehrern eingeholt werden, um die Symptomatik in verschiedenen Lebensbereichen zu erfassen. (DGKJP-Richtlinien, 2003; Döpfner et al. 2000). Die multiaxiale Diagnostik sollte die Störung auf den sechs folgenden Achsen abbilden (Renschmidt et al., 2001):

1. Achse: klinisch-psychiatrisches Syndrom
2. Achse: umschriebene Entwicklungsstörungen
3. Achse: Intelligenzniveau
4. Achse: körperliche Symptomatik
5. Achse: assoziierte aktuelle abnorme psychosoziale Umstände und
6. Achse: globale Beurteilung des psychosozialen Funktionsniveaus.

So umfasst die Diagnostik die ausführliche Anamnese, die internistisch-neurologische sowie psychopathologische Untersuchung, eine Intelligenztestung sowie den Einsatz von



Diagnosehilfsmitteln wie (semi-)strukturierten Interviews, Checklisten und Fragebogenverfahren.

### **2.1.2 Komorbide psychiatrische Erkrankungen**

Einhergehend mit ADHS gibt es insbesondere psychiatrische Störungsbilder, die gehäuft gemeinsam mit ADHS auftreten (Biedermann et al., 1992, Richters et al., 1995). Zu diesen Komorbiditäten zählen insbesondere externalisierende Störungen (Jensen et al., 1997) wie Störungen des Sozialverhaltens, die nach der DSM IV-Klassifikation als zusätzliche Diagnose gestellt werden; gemäß der ICD-10-Klassifikation ist beim gleichzeitigen Vorliegen eines ADHS und einer Störung des Sozialverhaltens eine kombinierte hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1) zu diagnostizieren (Piacentini et al., 1993). Die häufigste Zusatzdiagnose bei ADHS ist die Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Trotzverhalten (DSM-IV 313.81) oder die schwerere Störung des Sozialverhaltens, nach DSM-IV „conduct disorder“ (312.80), daneben treten auch ängstliche und depressive Störungen gehäuft gemeinsam mit ADHS auf (Bowen et al., 2008, Gillberg et al., 2004 Goodyer et al., 2001). Ein gleichzeitiges Auftreten von ADHS und Tic-Störungen bzw. Tourette – Syndrom wurde ebenfalls beobachtet (Roessner et al., 2007). Insgesamt treten in zwei Drittel der Fälle komorbide psychiatrische Erkrankungen zusammen mit ADHS auf (Elia et al., 2008).

### **2.1.3 Ätiologie**

Als Störungsursache kommen genetische Ursachen mit umweltbedingten Risikofaktoren zusammen (Wallis et al., 2008). Dabei spielen sowohl protektive Faktoren wie gute kognitive Fähigkeiten und positive Sozialkontakte als auch in hohem Maße genetische Faktoren in der

Störungsentwicklung und -ausprägung eine Rolle (Huss, 2008), die sich in Familien-Adoptions- und Zwillingsstudien deutlich zeigten (Faraone et al., 1998; Thapar et al., 1999). Die phänotypische Varianz geht in 65 bis 90 Prozent auf genetische Faktoren zurück (Levy et al., 1997). DNA - Polymorphismen verschiedener Gene spielen bei der Entstehung von ADHS eine Rolle (Asherson, 2004; Sprich et al., 2000). Dabei wurden verschiedene Gen-Loci gefunden, die mit ADHS in Verbindung stehen, so auf den langen Armen der Chromosomen 1, 5, 6, 7, 9, 14 und 15, teilweise auch auf Chromosom 18 q sowie auf den kurzen Armen der Chromosomen 2, 12 und 16 (Romanos et al., 2008). Aufgrund der therapeutischen Wirksamkeit von Methylphenidat, das den Dopaminspiegel im Striatum und Frontalhirn erhöht, wurden in hypothesenbasierten Kandidatengenstudien hauptsächlich Dopamin-Rezeptorgene molekulargenetisch untersucht (Prince, 2008; Cheon et al., 2003, Forssberg et al., 2006). Spezifische, replizierte Risikoallele für ADHS fanden sich in den folgenden Genen: DAT1, DRD4, DBH, 5-HTT (Kopecková et al., 2008). Funktionell wurde bei ADHS-Patienten eine etwa um 70% erhöhte Bindungskapazität des präsynaptischen Dopamin – Transporters beschrieben, was dazu führt, dass Dopamin im synaptischen Spalt schneller wieder in die Präsynapse aufgenommen wird (Krause et al., 2000). Im Gehirn wurden vor allem in für die Impulskontrolle zuständigen Regionen wie Frontallappen und dem cortico-striatalen Netzwerk (Max et al., 2002) veränderte Funktionen als pathologisches Korrelat für ADHS beschrieben. (King et al., 2003). Neurophysiologische Studien zeigten, dass ADHS mit einer veränderten Funktion des präfrontalen Cortex verbunden ist sowie dessen Verbindungen zum Striatum und Cerebellum. Diese Regionen sind zuständig für die Verhaltensregulation, die Dauer- sowie geteilte Aufmerksamkeit und insbesondere auch für die Verhaltensinhibition. Weitere posterior gelegene kortikale Areale sind dagegen verantwortlich für Perzeption und die Bereitstellung von Aufmerksamkeitsressourcen. Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft erhöht ebenfalls das Auftreten von ADHS bei betroffenen Kindern (Laucht et al., 2004; Thapar et al., 2003; Lanley et al., 2007; Kotimaa et

al., 2003). Als exogene Faktoren spielen negative psychosoziale Bedingungen in der frühen Kindheit eine ätiologisch bedeutsame Rolle (Rutter et al., 2002; Sandberg, 2002). Die Auswirkungen scheinen aber eher die genetisch prädisponierte Störung zu modulieren im Sinne einer Verstärkung aggressiven und dissozialen Verhaltens als alleine ADHS zu verursachen (Biederman et al., 1996).

### **2.1.4 Epidemiologie und Verlauf**

ADHS tritt mit einer Prävalenz von 5 – 8 % der Kinder im Schulalter auf, so dass diese Störung eine der am häufigsten gestellten kinder- und jugendpsychiatrischen Diagnosen darstellt (Lehmkuhl et al., 1998). Abhängig ist die Häufigkeitsangabe insbesondere von den diagnostischen Kriterien und vom Diagnoseinstrument selbst (Barkley et al., 2002; Huss, 2004). Insgesamt sind Jungen drei- bis viermal häufiger betroffen als Mädchen (Newcorn et al., 2001). Der hyperaktiv-impulsive Subtyp ist bei Jungen häufiger, während Mädchen überwiegend die unaufmerksame und verträumte Variante zeigen (Blanz, 2001). Im Verlauf zeigt sich bei 40 bis 80 Prozent der Kinder mit ADHS eine Persistenz der Störung ins Adoleszenzalter. Im Erwachsenenalter scheint sich die Geschlechtsverteilung zu egalisieren (Robison et al., 2008). Eine Häufung mit assoziierten weiteren Störungen im Erwachsenenalter wurde beschrieben bezüglich affektiver Störungen, wie z. B. schweren depressiven Episoden, Substanzmissbrauch (Barkley et al., 2004), antisozialer Persönlichkeitsstörung, Delinquenz und dissozialem Verhalten, jeweils in einer Größenordnung von ~25 Prozent (Weiss et al., 1993; Satterfield et al., 1997; Manuzza et al., 1998). Eine Persistenz der Symptomatik wirkt sich auch beeinträchtigend auf die soziale Entwicklung, Schul- und Berufskarrieren aus (Taylor, 2003).

### **2.1.5 Therapie**

Die multimodale Behandlung der ADHS im Kindes- und Jugendalter basiert auf den drei Säulen medikamentöse Therapie, Psychoedukation und ggf. verhaltenstherapeutische Psychotherapie, wobei die medikamentöse Therapie die deutlichsten Erfolge aufweist. Die Psychoedukation setzt bei Patienten, Eltern und Betreuungspersonen auf der Ebene der Information über das Störungsbild, Akzeptanz und Kooperation an. Verhaltenstherapeutische Therapiemöglichkeiten umfassen das Eltern-Training, das Elter-Kind-Training oder die auf der kognitiven Verhaltenstherapie basierte Übungsbehandlung des Kindes. Pharmakologisch ist die Stimulanzientherapie Mittel der Wahl, da die Wirksamkeit in mehreren Studien gut belegt werden konnte (Gerlach, 2004; MTA Cooperative Group, 2004; Faraone et al., 2004). Direkt oder retardiert wirkende Präparate mit dem Wirkstoff Methylphenidat oder als neuerer Wirkstoff Atomoxetin werden dabei entsprechend dem Körpergewicht, dem erwünschten Wirkungszeitraum und der Compliance individuell dosiert eingesetzt. Andere Medikamente wie Amphetamin, Pemolin, Fenetyllin oder trizyklische Antidepressiva kommen aufgrund eines höheren Nebenwirkungsspektrums nur in speziellen Fällen zur Anwendung. Aufgrund der ausschließlichen Zulassung der Stimulanzien für den Einsatz bei Kindern wird die medikamentöse Therapie bei Erwachsenen trotz erwiesener Wirksamkeit meist nicht durchgeführt. Neuere Therapieansätze, die derzeit in Studien erprobt werden, basieren beispielsweise auf einem Neurofeedback-Mechanismus oder computergestützten Aufmerksamkeitstrainingsprogrammen (Drechsler et al., 2007; Leins et al., 2007)

## 2.2 Speichelcortisolwerte

### 2.2.1 Physiologische Grundlagen

Die Fähigkeit der psychischen Reagibilität auf Belastungen basiert auf physiologischer Ebene auf der Möglichkeit, Stressreize neuroendokrin zu beantworten. Dabei spielt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA: Hypothalamic-pituitary-adrenal-Axis) eine entscheidende Rolle, indem Stressoren über eine Ausschüttung des Corticotropin releasing hormone (CRH) im Hypothalamus eine Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus den corticotropen Zellen des vorderen Hypophysenlappens bewirken. Zusätzlich wird ebenfalls im Hypothalamus Vasopressin freigesetzt, das den Blutdruck erhöht. Das Corticotropin-freisetzenden Hormon (Corticotropin releasing hormone, CRH) erreicht dann über das periphere Gefäßsystem Rezeptoren der Nebennierenrinde, wo es zur Synthese von Cortisol führt. Es folgt die Cortisolfreisetzung in das Blut, wo es zum großen Teil (~95 %) an CBG, das Cortisol-bindende Globulin, gebunden ist; nur der übrige, ungebundene Teil an freiem Cortisol ist biologisch wirksam.

Ein verzweigtes Kapillarnetz umgibt die drei paarigen Speicheldrüsen (Glandula parotidea, Gl. sublingualis und Gl. submandibularis). In den Endstücken der Drüsengänge wird der Primärspeichel mittels Filtration des Blutes gebildet. Dabei können die lipophilen Steroidhormone die Membran der Acinuszellen passieren und gehen somit in den Speichel über, wo sie (Konzentrations-) Messungen gut zugänglich sind. Insgesamt unterliegt die Cortisolsekretion einem zirkadianen Rhythmus. Misst man Cortisolwerte in Serum oder Speichel, kann man die Plastizität des HPA-Systems beurteilen (Aardal et al., 1995; Aardal-Eriksson et al. 1998). Dabei liegen die Serumcortisolwerte am Morgen ca. zwanzig Mal höher als die Speichelcortisolwerte, nachmittags sogar 27mal so hoch (Ljubijankić et al., 2008).

Die physiologischen Effekte des Cortisols führen zur Regulation von Stoffwechselfvorgängen und dienen zur Bereitstellung von Energie. Als Steroidhormon aus der Gruppe der Glukokortikoide hat es ein breites Wirkspektrum, steigert die Glukoneogenese, regt die Lipolyse an (Riad et al., 2002) und steigert auch die lipolytische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin, fördert Proteinabbau aus Muskulatur, Knochen und Bindegewebe und wirkt antiinflammatorisch und immunsuppressiv. Erhöhte Cortisolspiegel werden beispielsweise bei erhöhtem Stress, Leistungsschwäche, bei Depressionen oder auch bei chronischer Müdigkeit gemessen. Sie wirken sich zudem negativ auf das Immunsystem, Gefäße und Knochen aus und steigern das Krebsrisiko (Gidron et al., 2008). Psychosoziale Ressourcen reduzieren das Risiko für Krankheiten und Störungen, während psychosoziale Risiken eine Krankheitsentwicklung fördern (Tarullo et al., 2006). Cortisol ist neben den Katecholaminen das wichtigste Stresshormon, das in Stresssituationen auf das 5- bis 10-fache des Ausgangswertes ansteigt. Ein Cortisol-Exzess kann zum Cushing-Syndrom führen. Cortisol hemmt die Bildung und Freisetzung von Prostaglandinen und Leukotrienen, von Entzündungs- und Schmerzmediatoren wie die Freisetzung von Arachidonsäure (Kirschbaum; 2001). Normalerweise kommt es durch die Interdependenzen zwischen dem autonomen Nervensystem und der HPA-Achse zu einer raschen Downregulation der Stressantwort, Dauerbelastung kann jedoch zur Überaktivierung der HPA-Achse und einer dauerhaften hormonalen Stresskonstellation führen. Menschen mit einer geringeren Selbstsicherheit und Tendenz zu Depressivität zeigen eine ausgeprägte, häufig permanente Aktivierung der HPA-Achse. Dauerhaft hohe Stressniveaus sind signifikant mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert (Schommer et al.; 2003). Es besteht ebenfalls ein deutlicher Zusammenhang zwischen Stress und chronischen Schmerzzuständen wie der Fibromyalgie und atopischen Erkrankungen wie der Neurodermitis. Ebenso eng korrelieren verschiedene Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Colon irritabile, Ulcus pepticum, Colitis ulcerosa), des Herz-Kreislauf-Systems (Schlaganfall, Herzinfarkt) oder Störungen der Sexualfunktionen (Infertilität, erektile

Dysfunktion, prämenstruelles Syndrom u. a.). Eine enge Assoziation besteht zwischen dem Cortisolspiegel und dem Essverhalten. Ein stressbedingt dauerhaft erhöhter Cortisolspiegel (Hypercortisolismus) bewirkt eine Steigerung der Nahrungsaufnahme und kann, zusammen mit der mineralokortikoiden Wasserretention sowie einer abdominalen Fettverteilung, zu deutlicher Gewichtszunahme führen. Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der abdominalen Adipositas und einem erhöhtem Cortisolspiegel, die wiederum mit einer erhöhten psychologischen Vulnerabilität gegenüber Stress, erhöhter Sekretion von und Ansprechbarkeit auf Cortisol und stressbedingten Erkrankungen assoziiert war (Rosick; 2005). Der immunsupprimierende Effekt von Cortisol – es blockiert die spezifische und unspezifische Immunabwehr – lässt durch Hemmung der Aktivität der NK - Zellen die Infektionsgefahr ansteigen und verringert die Fähigkeit zur frühzeitigen Elimination entstehender Tumoren. Daher wird ein Zusammenhang zwischen Stress, erhöhten Cortisolspiegeln und Tumorerkrankungen gesehen. Beispielsweise wiesen Frauen mit Mammakarzinom signifikant höhere Cortisolspiegel auf. Die Frauen mit einem metastasierenden Mammakarzinom hatten zudem deutlich höhere Cortisolspiegel als Frauen mit einem Tumor der Brust in einem frühen Stadium (van der Pompe et al.; 1996). Ebenso wird ein Zusammenhang zwischen chronischem Stress und neurogenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer angenommen. Hohe Cortisolspiegel scheinen die Degeneration und den Untergang von Neuronen zu fördern. Damit assoziiert ist eine verminderte Gedächtnisfunktion bei sonst gesunden älteren Frauen und Männern. Schon früh konnte eine Verbindung zwischen chronischem Stress und dem Risiko für das Auftreten eines Morbus Alzheimer gezeigt werden. Personen, die großem Stress ausgesetzt waren, wiesen das doppelte Risiko für die Entwicklung eines Morbus Alzheimer im Vergleich zu Patienten ohne Stresssituationen auf (Wilson et al.; 2003). Bei vorliegendem Hypocortisolismus zeigt sich häufig eine Symptomtriade aus erhöhter Stresssensitivität, Schmerzen und Erschöpfungssymptomatik. Einem persistierenden Hypocortisolismus könnte auch eine

fehlerhafte Anpassungsreaktion des Organismus sein, wie eine Studie von Bremner et al. (1997) nahelegt. Schon 1963 zeigten Friedman et al., dass ein Hypocortisolismus vor allem bei Personen entstehen kann, die chronischem Stress ausgesetzt sind.

### **2.2.2 Unterschiedliche Kortisolmesswerte**

#### **2.2.2.1 Basales Kortisol**

- Physiologische Werte

Der basale Kortisolwert beschreibt den Nüchternwert des von der Nebennierenrinde produzierten Kortisols in Serum oder Speichel als Momentanwert. Die Hormonproduktion der NNR folgt einem zirkadianen Rhythmus, dessen Produktionsmaximum am Morgen zwischen sechs und acht Uhr liegt, um Mitternacht liegt der Minimalwert des Kortisolfreisetzung. Täglich werden unter Ruhebedingungen 20 -30 mg Kortisol ausgeschüttet, 70 % davon in den Morgenstunden. Moderiert wird das basale Kortisol durch Adipositas, Schwangerschaft oder unter Stresseinfluss, worauf er bis auf das zehnfache ansteigen kann. Der Basalwert im Serum gesunder Erwachsener liegt bei 8 – 28 µg / dl morgens (8 -10 Uhr) und bei 0 – 5 µg / dl nachts (0 – 2 Uhr).

- Pathologische Werte

Der basale Kortisolwert dient zum einen der Diagnostik endokriner Erkrankungen und Veränderungen. Erhöhte Werte finden sich bei M.Cushing und bei Adipositas, erniedrigte Werte bei Nebenniereninsuffizienz und unter Kortisontherapie. Zum anderen finden sich auch



erhöhte Werte bei akuten Psychosen und unter Stresseinwirkungen. Grundsätzlich unterscheidet man einen Hypocortisolismus von einem Hypercortisolismus.

Bestimmte psychosomatische Erkrankungen traten bei verringerten Cortisolspiegeln gehäuft auf (Fries et al; 2005; Gur et al.; 2004; Heim et al.; 2000). Dazu zählen das Chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgie, somatoforme Störungen, rheumatische Erkrankungen, Asthma und die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD). Auch chronischen Kopfschmerzen (Elwan et al; 1991) und atopische Erkrankungen (Buske-Kirschbaum et al., 1997; 2003) zählen zu den stressbezogenen Erkrankungen, bei denen sich bei 20 - 25 % der Patienten chronisch erniedrigte Cortisolspiegel finden

### **2.2.2.2 Kortisoltagesprofil**

- Physiologisches Profil

Bei der Erhebung des Kortisoltagesprofil werden vier Serum - Messwerte aus dem Tagesverlauf analysiert (9, 12, 16 und 24 Uhr), die physiologisch den Maximalwert morgens  $8 - 28 \mu\text{g} / \text{dl}$  morgens und den Minimalwert von  $0 - 5 \mu\text{g} / \text{dl}$  nachts aufzeigen. Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, dass der individuelle zirkadiane Rhythmus der Cortisolfreisetzung bereits pränatal geprägt und beeinflusst wird, teils durch maternale Einflussfaktoren in der Schwangerschaft (Kivlighan et al., 2008), teils durch genetische Determinanten. Bei Werten, bei denen die nächtliche Messung um 50% unter dem Morgenwert liegt, geht man von einem physiologischen Tagesprofil im Kortisolstoffwechsel aus (Herrmann et al.; 2008). Im Speichel werden nach Brandtstädter et al.( 1991) folgende Normwerte für Cortisol im Speichel angegeben, die aber aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität des Parameters (Kirschbaum, 1991) von begrenzter Aussagekraft sind:

Tageszeit	Cortisol (nmol/l) im Speichel	n
7 – 9 Uhr	14,32 ( $\pm$ 9,1)	662
15 – 17 Uhr	4,5 ( $\pm$ 3,5)	708
20 – 22 Uhr	1,96 ( $\pm$ 1,7)	698

Mittlere Tageskonzentration: 11-15 nmol/l

- Pathologisches Profil

Ist der zirkadiane Rhythmus im Kortisoltagesprofil sehr stark eingeschränkt oder gar aufgehoben, spricht dies für ein Cushing-Syndrom, wenn die gemessenen Werte durchgehend hoch sind. Aber auch schwere Allgemeinerkrankungen und Psychosen können der Grund für einen fehlenden Tagesrhythmus in der Kortisolfreisetzung sein. Bei einer Nebenniereninsuffizienz ist das Tagesprofil im Kortisolstoffwechsel bei konstant niedrigen Werten aufgehoben, Alkohol und Schichtarbeit können die Rhythmizität ebenfalls verändern oder einschränken.

### **2.2.2.3 CAR**

- Physiologische CAR

Die Cortisol Awakening Reaction CAR bezeichnet den Anstieg des Cortisolspiegels morgens unmittelbar nach dem Aufwachen, der sich physiologischerweise bei einem Großteil der gesunden Bevölkerung nachweisen lässt (Clow et al., 2004; Pruessner et al., 1997; Wilhelm et

al., 2007; Wüst et al., 2000). Gemessen wurden dabei in unterschiedlichen Studien zwei bis vier Serum- oder Speichelwerte direkt und innerhalb der ersten Stunde nach dem Erwachen. Mehr als die Hälfte gesunder Erwachsener zeigten in Untersuchungen einen Anstieg direkt nach dem Aufwachen im Speichelcortisolwert (Pruessner et al., 1997; Wilhelm et al., 2007). Als Einflussfaktoren zeigten sich Geschlecht, Alter, chronischer Stress und eine Abhängigkeit der Messwerte von Wochen- oder Wochenendtagen (Van Goozen et al., 1998). Keinen Einfluss zeigten bei bisherigen Studien dagegen BMI, Rauchen, Schlafdauer und -qualität, die Art des Erwachens – ob spontan oder durch einen Wecker –, sportliche Aktivität, morgendliche Gewohnheiten oder die Anwendung oraler Kontrazeptiva (Wüst et al., 2000). Da die hauptsächliche Kortisolausschüttung direkt nach dem Erwachen erfolgt und innerhalb der ersten Stunde der Höchstwert im Tagesverlauf erreicht wird, ist es sinnvoll, wie in der vorliegenden Arbeit, in diesem Zeitfenster mehrere Werte zu erfassen, um sowohl Anstieg, Maximalwert und darauffolgenden Abfall zu erfassen und als Kurve darstellen zu können. Der ebenfalls in dieser Studie erhobene Wert, die Fläche unter der Kurve (area under the curve AUC) wird auf den 0 – Wert bezogen und ist ein Maß für den mittleren Cortisolspiegel der folgenden Stunde bei gesunden Erwachsenen. (Edwards et al., 2001). Darüber hinaus gibt die CAR reliabel Aufschluss über die adrenocorticalen Aktivität und die Funktionalität der HPA – Achse. Eine Prädiktion der zirkadianen Cortisolproduktion kann allerdings aus den erhobenen CAR – Werten nicht reliabel erfolgen (Polk et al. 2005).

- Pathologische CAR

Verschiedene somatische und psychische Störungen wurden im Zusammenhang mit veränderten CARs gefunden (Maldonado et al., 2008). Auswirkungen auf die CAR als Maß für die Einwirkung von Stress wurden bei Burnout, bei Depressionen und Angststörungen

gemessen. Auch prä – und perinatale, sowie frühkindliche Einflüsse prägen die individuelle Cortisolaufwachreaktion (Gustafsson et al., 2010).

### **2.2.2.4 Kortisolreaktion auf Stressereignisse (z.B. TSST)**

- Physiologische Stressreaktion

Akuter Stress in psychosozialen Belastungssituationen kann beispielsweise mit dem "Trier Social Stress Test" (TSST; Kirschbaum et al.;1993, 1995) gemessen werden. Im TSST werden die Versuchsteilnehmer gebeten, eine kurze freie Rede vor Publikum zu halten (5 min) sowie laut kopfzurechnen (5 min). 80% der Probanden erreichen nach dem Test den maximalen Cortisoltagesspiegel, mit zunehmender Testwiederholung fällt bei zwei Dritteln die Reaktion geringer aus, beim anderen Drittel ist die Antwort auf diese psychische Stresssituation auch bei Wiederholung nahezu gleich (Het et al., 2009). Es gibt auch eine Testversion für Kinder (TSST-C), die ähnliche Elemente wie der Erwachsenentest enthält (Geschichte vervollständigen und Denkaufgaben auf Zeit lösen). Der Stressor führt zu einer kurzfristigen Erregung der HPA-Achse, die über eine Aktivierung der Nebennierenrinde mit einer Cortisolsekretion reagiert (Takatsuji et al., 2008). Nach Ende der Einwirkung des Stressors kehrt der Organismus wieder zum Ausgangszustand zurück. Mary Dallman (2004) stellte fest, dass Cortisol einen zeitlich unterschiedlichen Einfluss auf das zentralnervöse Stress-System haben kann. Es muss zwischen akutem (einige Minuten bis Stunden nach dem Stressor) und chronischem Stress (länger als 24 Stunden) unterschieden werden. Unter akutem Stress hat Cortisol einen inhibitorischen Effekt auf erregende zentrale Transmittersysteme, es lässt sich eine direkte negative Feedbackschleife beobachten (Di et al.; 2003; Widmaier et al.; 1984). Wirkt Stress über einen längeren Zeitraum auf ein Individuum ein, wirkt Cortisol aktivierend auf zentrale Systeme und damit auch auf die HPA-Achse (Dallman, et al., 2003; 2004).

- Pathologische Stressreaktion

Eine pathologische Stressreaktion kann sich zum einen in einem dauerhaft hochregulierten HPA – System zeigen, indem der Organismus bei anhaltender Stressbelastung nicht mehr in den Ausgangszustand zurückkehrt. Ebenfalls pathologisch ist ein verminderter Kortisolanstieg auf einen Stressor, wie in einer Studie mit Kindern, die unter allergischem Asthma litten, nachgewiesen (Buske-Kirschbaum et al.; 2009). Tarullo et al. (2006) konnten zeigen, dass das HPA-System prä- und postnatal durch frühe familiäre und Umwelteinflüsse geprägt wird und in dieser Prägungsphase eine individuelle Reaktion auf Stressoren entwickelt. Insbesondere chronischer Stress und Unterbrechungen in der Betreuung im Kleinkindalter zeigten Auswirkungen auf die spätere Stressreaktion im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität und der Entwicklung krankhafteren Verhaltens (Sjögren et al., 2006).

CAR, Kortisoltagesprofil sowie die akute Stressantwort stehen dabei nicht in direktem Zusammenhang. In einer Studie von Edwards et al. (2010) fand sich aber bei Probanden mit einer höheren Anzahl depressiver Symptome sowohl eine geringere Kortisolantwort auf akuten Stress als auch erniedrigte morgendliche Kortisolwerte im Tagesprofil verglichen mit Probanden, die weniger depressive Symptome angaben. Sjögren et al. (2006) untersuchten anhand Aufwachcortisolwerten (0 und 30 min. nach dem Erwachen) und einer Messung abends die Funktionalität der Hypothalamus - Hypophysen- Nebennierenrinden - Achse und stellten bei 257 erwachsenen Probanden eine signifikante Korrelation ( $p < .05$ ) zwischen einem eher flachen Kurvenverlauf bei risikobelasteten Erwachsenen und einem höheren Wohlbefinden und damit höheren psychosozialen Ressourcen bei größeren Schwankungen der erhobenen Cortisolmesswerte am Morgen und Abend fest (Sjögren et al., 2006). Eine hohe Amplitude spricht für eine gute Reagibilität des Organismus und lässt auf größere Stressverarbeitungsressourcen schließen.

Die Stressregulation bei Kindern ist von Bedeutung, um die Entwicklung und Prävention psychiatrischer Erkrankungen zu verstehen. Auch der Einfluss familiärer Risikofaktoren senkt die Cortisolantwort auf neue oder wechselnde Situationen. (Brotman et al., 2007; Prussner et al., 1997).

Die in verschiedenen Studien gefundene Aufwachcortisolwerte unterscheiden sich teilweise sehr stark voneinander, sodass eine Aussage über Normwerte gesunder Erwachsener nicht eindeutig zu machen ist (Clow et al., 2004). Für Kinder - vor allem für 6 bis 12-jährige - existieren bisher kaum ausreichend gemessene Werte. Die meisten der bisher durchgeführten Studien konzentrierten sich auf Jugendliche oder Erwachsene. Für (insbesondere jüngere) Kinder lagen und liegen weitaus weniger Daten sowohl von Norm- als auch von störungsspezifischen Cortisol-Werten vor. Bei Kindern scheinen niedrige Aufwachcortisolwerte Prädiktoren für die Entwicklung einer aggressiven Verhaltensstörung zu sein (van de Wiel et al; 2004).

Die HPA-Achse stellt auch einen sensiblen Indikator für chronische Stressoren wie beispielsweise die chronische Belastung durch laute Umweltgeräusche dar (Wüst et al., 2000). Bei lang anhaltender Stressbelastung kehrt der Organismus nicht mehr auf den Ausgangszustand zurück, sondern das HPA-System bleibt hochreguliert. McEwen (2008) bezeichnete erhöhte Werte von CRH, ACTH und Kortisolwert unter Stressbelastung als eine Veränderung der Allostatik. Die biologischen Folgen der Stressreaktionen auf chronische Belastung wurden unter dem Begriff der „allostatischen Last“ subsummiert (Grassi-Oliveira et al., 2008; McEwen; 2008). Bei chronischem Stress finden sich bereits lange vor irreversiblen Schäden früh messbare funktionelle Veränderungen. Befindet sich der Organismus in der sog. Allostasis, adaptiert der Organismus adäquat auf physische oder psychische Einflussfaktoren. Fällt die allostatiche Antwort im Sinne einer Reaktion auf äußere Reize und Stressoren exzessiv oder ineffizient aus, so erhöht sich die allostatiche Last, was wiederum mit einer erhöhten Vulnerabilität in der Entwicklung des Individuums

einhergeht. Folgen dieser veränderten Reaktion auf Stressreize können sich beispielsweise in Depressionen (Bhagwagar et al., 2005) oder der Entwicklung eines Burnout (Pruessner et al., 1999) äußern.

### 2.3 HPA-Achse und ADHS im Kindes- und Jugendalter

Speichelcortisolwerte und die Aktivität der Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden -Achse wurden bereits 1998 von King et. al. bei ADHS mit dem von Gray (1976) entwickelten BIS / BAS- System (behavioral inhibition / activation system) in Verbindung gebracht. Es handelt sich dabei um ein Modell handlungsregulierender Emotionssysteme, das auf einem Annäherungs - / Flucht - Mechanismus basiert. Grays BIS / BAS –Modell versteht Annäherung und Rückzug als fundamentale Dimensionen affektiven Verhaltens. Emotionale Reaktion mit einer erniedrigten oder fehlenden Verhaltenshemmung sprechen für eine behavioral disinhibition (Lopez et al., 2004; Hirshfeld-Becker et al., 2007). So zeigt sich beispielsweise antisoziales Verhalten bei einem überaktivem BAS oder aber es liegen Defizite im BIS vor. Kinder mit einer verstärkten Verhaltenshemmung (Behavioral inhibition) reagierten bei initialem Kontakt mit fremden Personen, Objekten, Kontext oder wechselnden Situationen mit einer Kortisolausschüttung (Fox et al., 2005). In der Entwicklung von Angststörungen findet sich dagegen eine erhöhte BIS –Aktivität (Morgan et al., 2009). Das BIS reagiert ebenfalls sensibel auf Schmerzreize, einhergehend mit einem Cortisolanstieg bei wechselnden Situationen (King et al., 1998; Blair et al., 2004). Zeigt ein Individuum eine erhöhte Motivation und die Tendenz zu Mut und Spontaneität bei der Bewältigung neuer und ungewohnter Situationen, ist das BAS aktiviert („behavioral activation“, Blair et al., 2004). Die Verhaltensaktivierung im Rahmen des BAS spiegeln sich auch in niedrigen Cortisolwerten oder Cortisol-Abfall bei wechselnden Situationen (Blair et al., 2004) wieder.

Wurden Kinder mit ADHS mit Kindern, die eine Angststörung aufwiesen, verglichen, so zeigte sich bei den Probanden mit ADHS eine fehlende (behavioral disinhibition, Hirshfeld-Becker et al., 2007) oder reduzierte (King et al., 1998) Verhaltenshemmung und auch eine verminderte Cortisolantwort, wenn man die Kinder wechselnden Situationen als Stressoren



aussetzte. Auch wenn man Kinder mit ADHS kognitive Tests bearbeiten ließ, wurde eine verminderte Cortisolantwort gemessen (King et al., 1998; Hong et al., 2003). Blomqvist et al. (2007) stellte bei Kindern mit ADHS eine niedrigere CAR fest als bei gesunden Kindern. Allerdings gibt es auch Studien wie die von Snoek et al. (2004), die keine verminderte Cortisolantwort auf Stress bei Kindern mit alleiniger ADHS fanden, dagegen aber bei Kindern mit der Diagnose „Störung mit oppositionellem Trotzverhalten“ (ODD) mit und ohne komorbider ADHS. Yang et al. (2007) stellten niedrigere Werte nur bei ADHS-Patienten fest, die gleichzeitig eine hohe Rate aggressiver Verhaltensweisen aufwiesen. Daraus ergibt sich die Schwierigkeit, allgemeine Aussagen über den Bezug von ADHS und der HPA – Achse zu treffen, wenn nicht jeweils bei der Diagnose ADHS auch komorbide Störungen miterfasst oder ausgeschlossen werden, die ebenfalls ihrerseits Auswirkungen - ursächlicher, additiver oder gegensätzlicher Art - auf die Cortisolantwort des Individuums haben könnten.

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen erniedrigten Cortisolantworten bei externalisierenden Störungsbildern wurden bei Störungen mit sozialer Ängstlichkeit oder anderen Angststörungen eine erhöhte Cortisolantwort auf Stressexposition gefunden (Dorn et al., 2003; van West et al., 2008). Die CAR war auch bei Jugendlichen mit persistierender Angst erhöht (Greaves-Lord et al., 2007) und stützt damit die Hypothese des übersensiblen BIS bei Angststörungen.

Bei der Untersuchung von Kindern und Jugendlichen, die eine der externalisierenden Störungen „Störung mit oppositionellem Trotzverhalten“ (ODD) oder eine „Störung des Sozialverhaltens“ (CD) zeigten, wurde wiederum eine verminderte CAR beschrieben (Popma et al., 2007; Fairchild et al., 2008). Van Goozen et al. (1998) fand bei diesen Patienten einen verminderten Cortisolanstieg als Reaktion auf Stressexposition. Diese konträren Cortisolantworten auf Stress und die veränderte CAR bei den genannten internalisierenden Angststörungen im Vergleich mit den externalisierenden Störungen ODD und CD interessieren daher vor allem, wenn man sie als komorbide Störungen bei ADHS untersucht.

Außerdem könnten auch psychosoziale Risikofaktoren einen Einfluss auf die Speichelkortisolwerte haben, wie es verschiedene Studien nahe legen. Fernald et. al. (2008) maßen beispielsweise einen verminderten Anstieg des Speichelcortisolwertes nach einem kognitiven Test bei Kindern von Müttern mit niedrigem Einkommen und depressiven Symptomen, was für die perinatal geprägte Genese einer eingeschränkten individuellen Stressreaktion spricht. Ähnliche Ergebnisse, nämlich eine verminderte Cortisolantwort auf Stress, fand Elzinga et al. (2008), als er gesunde, junge Erwachsene untersuchte, die in ihrer Kindheit unter dem Einfluss ungünstiger, widriger Umstände heranwuchsen. Dagegen ließ sich bei Kindergartenkindern, die in ihrer Erziehung Misshandlungen und Ablehnung erlebten oder Deprivationserfahrungen hatten, eine erhöhter Cortisolanstieg als Stressantwort messen (Tarullo and Gunnar, 2006). Da einige dieser Risikofaktoren auch mit ADHS und komorbiden Störungen assoziiert sind (Biederman et al., 1995), könnten diese auch Einfluss auf die CAR bei Kindern mit ADHS haben.

Daher wurde in der vorliegenden Studie zunächst die CAR sowie mögliche Einflussfaktoren bei 69 gesunden Kindern im Alter von sechs bis zwölf Jahren erfasst. Bis dato sind kaum Daten bei Kindern unter zehn Jahren vorhanden (Pruessner et al., 1997; O'Connor et al., 2005; Rosmalen et al., 2005).

Nach der Erfassung der Werte gesunder Probanden wurde die CAR in einer Fall-Kontroll-Studie zwischen Kindern mit ADHS mit und ohne komorbide Störungen mit oppositionellem Trotzverhalten bzw. einer Störung des Sozialverhaltens mit gesunden Kontrollkindern verglichen. Einflussfaktoren auf die CAR wurde bei den gesunden Kindern, die an der Studie teilnahmen, kontrolliert.

Da aus anderen Studien der Einfluss psychosozialer Risikofaktoren auf einen reduzierten Cortisolanstieg im Speichel nach kognitiven Tests bei Kindern nachgewiesen wurde, ähnlich wie psychosoziale Riskofaktoren bei ADHS und ADHS mit komorbider ODD oder CD eine

Rolle spielen, wurde auch bei den Kindern mit ADHS der Einfluss dieser Faktoren auf die CAR zusätzlich untersucht.

### **2.4 Erwartungen an die Studie und Hypothesen**

Aufgrund der bisher kaum vorhandenen Datenlage von Aufwachcortisolwerten bei Kindern erwarteten wir von der Messung der Werte bei der Kontrollgruppe gesunder Kinder Normwerte für die Altersgruppe sechs- bis zwölfjähriger Kinder. Es interessierte dabei zum einen, ob und wie sich sowohl die Höhe als auch der Verlauf der gemessenen Werte von den bisher bekannten Messwerten bei Erwachsenen unterscheidet und ob es geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Werten gibt. Auch auf die CAR beeinflussende konfundierende Faktoren hin wurden untersucht.

Die Intention der Studie war, die Hypothese zu überprüfen, ob Kinder mit ADHS + ODD oder ADHS + CD, aber nicht die Kinder mit ausschließlicher ADHS ohne ODD oder CD eine verminderte CAR zeigten, verglichen mit den untersuchten Kontrollkindern. Bei den Kindern, die außer ADHS eine Angststörung aufwiesen, war die Erwartung, dass die CAR höher ausfällt als bei Kindern mit ADHS ohne Angststörung bzw. als bei Kontrollkindern. Auch die Messung der Elterneinschätzung bezüglich aggressiven, ängstlich – depressiven und unaufmerksamen Verhaltens wurde bei der Auswertung mit einbezogen und ihr Einfluss auf die CAR in beiden Gruppen untersucht.

Entsprechend der in bisherigen Studien gefundenen Zusammenhänge von HPA-Achse und ADHS mit und ohne komorbide Störungen, wurde bei den CAR – Messungen ein den Gesunden entsprechender Befund bei der Gruppe mit reiner ADHS erwartet, während die Gruppen mit externalisierenden komorbiden Störungen ADHS+ODD und auch ADHS+CD niedrigere CARs erwarten ließen. Beim kombinierten Auftreten von ADHS und Angststörungen wurde eine erhöhte CAR erwartet.

## EINLEITUNG

---

Um auch die Einflussfaktoren psychosozialer Risikofaktoren auf ADHS mit und ohne zusätzliche ODD- oder CD- Diagnose zu untersuchen, wurde auch der Zusammenhang von psychosozialer Risikofaktoren und CAR ausgewertet.

### **3. MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 Stichprobe**

##### **3.1.1 Patienten**

Im Zeitraum August 2004 bis September 2007 wurden in die vorliegende Studie sechs- bis 13-jährige Kinder mit der Diagnose ADHS mit und ohne komorbide Störungen einbezogen (gemäß DSM IV – Kriterien). Durch die Zusammenarbeit des psychobiologischen Fachbereichs der Universität Trier und der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Uniklinik Homburg sowie kooperativen Praxen in Rheinland-Pfalz und Saarland konnten insgesamt 128 teils ambulant, teils stationär betreute Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Kinder und ihre Eltern erklärten sich schriftlich bereit, an der Studie mitzuwirken, indem sie Fragebögen bearbeiteten, an diagnostischen Interviews (s.u.) teilnahmen und an zwei Folgetagen (Samstag / Sonntag) am Wochenende zu Hause Speichelproben für die Untersuchung der Aufwachcortisolwerte gemäß ausführlicher schriftlicher und mündlicher Anleitung sammelten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes positiv beurteilt. Mittels Anamnese wurde Schwangerschaftsverlauf und -dauer, prä- und perinatale Einflussfaktoren erfasst, Geburtsverlauf, -modus, -gewicht, -größe, Kopfgröße und -wachstum dokumentiert sowie die frühkindliche Entwicklung insbesondere bezüglich motorischer, Sprach- und Sauberkeitsfortschritte erfragt. Auch Angaben zu Fieberkrämpfen, Begleiterkrankungen und gegenwärtiger Medikation mit Dosisangabe wurden erfasst, ebenso wie bisherige Krankenhausaufenthalte des Kindes und deren Gründe. Genealogisch wurden die familiären Strukturen aufgezeichnet, HKS in der Familie, Delinquenz, Epilepsie, Fieberkrämpfe, psychische Störungen und Substanzmissbrauch erfasst sowie Todesursachen verstorbener Verwandter erfragt. Mittels CBCL (Child Behavior Check List, Achenbach, 1991) wurde das Verhalten des Kindes durch – wenn möglich – beide Elternteile beurteilt und nach der

## MATERIAL

---

Auswertung in externalisierende (aggressives oder delinquentes Verhalten) und internalisierenden Störungen (sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, Angst/Depression) eingeteilt. Auch soziale Probleme, schizoid-zwanghafte Symptome und Aufmerksamkeitsstörungen wurden in diesem Fragebogen erfasst. Den einzelnen Rohwerten wurde jeweils ein altersunabhängiger t-Wert zugeordnet. Als Kriterium des Vorliegens einer Störung wurde die zweifache Standardabweichung vom Normwert angenommen.

Um Art und Ausprägung der ADHS zu dokumentieren kam die Diagnose-Checkliste HKS nach Döpfner (Döpfner et al., 1998) zum Einsatz, die insgesamt zwölf Fragen zu den Bereichen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität enthält, denen gemäß der geschilderten Symptomatik ein Wert von 0 bis 3 zugeordnet wird. Bei Werten von 2 oder 3 wird die Relevanz des Symptoms als deutlich von der Norm abweichend gewertet und geht in das Bewertungsschema ein, an dessen Ende die Einteilung des Störungsbildes in eine der drei ADHS – Subtypen gemäß DSM IV steht.

Sowohl beide Elternteile als auch die Lehrer (Erzieher) wurden gebeten, Conners-Bögen über das Kind auszufüllen, wo ebenfalls auf einer Skala von 0 bis 3 Aufmerksamkeitsprobleme, Hyperaktivität und Impulsivität im privaten und schulischen Umfeld eingestuft wurden (jeweils mit und ohne Medikamenteneinfluss). Als Diagnosekriterium wurde ein t-Wert ab 75 gewertet.

Ein weiterer Fragebogen erfasste den sozio-ökonomischen Status (SES) der Familie. Erfragt wurden darin der jeweils höchste Schul- oder Berufsabschluss beider Elternteile und die Schulform des betroffenen Kindes. Zur Berechnung wurden die einzelnen Abschlussgrade von 1 bis 4 bewertet und entweder der Durchschnittswert beider Elternteile gebildet oder der des einen Elternteils, der den Bogen ausfüllte, verwendet.

Zwei Kinder mit ADHS wurden aufgrund fehlender Speichelproben ausgeschlossen und drei weitere Kinder aufgrund großer Messunterschiede an den beiden Tagen (mehr als 3 Standardabweichungen).

### 3.1.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurde die Studie in der Luitpold - Grundschule Homburg – Erbach (jeweils eine 1., 2., 3. und 4. Klasse) sowie den vier parallelen 5. Klassen des Saarpfalz – Gymnasiums Homburg vorgestellt. Hier wurde ebenfalls nach Einverständniserklärung der Eltern angeleitet, Fragebögen über das Kind anonym auszufüllen sowie gemäß Anleitung die Speichelproben in gleicher Weise wie die Patientengruppe zu sammeln. Auch dieser Teil der Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt. Auf diese Weise konnten durch die Mithilfe Homburger Schulen bei einer repräsentativen Kontrollgruppe von 96 Kindern Vergleichswerte erhoben werden, die alle im Frühjahr 2007 untersucht wurden.

Mittels Kurzanamnesebogen wurden prä-, peri- und postnatale Risikofaktoren abgefragt. So wurde maternales Rauchen und Alkoholkonsum in der Schwangerschaft eruiert, Geburtsmodus, -zeitpunkt (Schwangerschaftswoche), -gewicht, die statomotorische und sprachliche Entwicklung erfasst und Angaben zu Fieberkrämpfen, Begleiterkrankungen und gegenwärtige Medikation mit Dosisangabe erfragt. Um psychische Störungen auf Vorhandensein und Ausprägung zu erfassen, wurde auch hier der CBCL - Elternfragebogen eingesetzt. Probanden mit signifikant erhöhten Werten im CBCL wurden von der Studie ausgeschlossen. Auch die Eltern der gesunden Probanden wurden gebeten, Connors-Bögen über ihr Kind auszufüllen.

Im Vergleichskollektiv mussten nach diesem Procedere fünf Kontrollkinder aufgrund fehlender Speichelproben ausgeschlossen werden und aufgrund großer Messunterschiede an den beiden Tagen (mehr als 3 Standardabweichungen) noch einmal ein Kind. Außerdem hatten 16 Kinder ein Geburtsgewicht unter 2000 g, wiesen eine verzögerte Entwicklung auf (Laufen nach dem 18. Lebensmonat, erste Worte nach dem Alter von 24 Monaten, erste Sätze

nach dem 36. Lebensmonat), waren mit Kortikosteroiden mediziert (häufig aufgrund eines Asthma-Leidens) oder zeigten laut CBCL-Ergebnissen erhöhte ADHS-assozierte Werte.

### **3.1.3 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie stellten ein geringes Geburtsgewicht von unter 2.000 g dar, eine Frühgeburtlichkeit vor der 32. SSW, eine manifeste Epilepsie, Fieberkrämpfe oder eine verzögerte frühkindliche Entwicklung hinsichtlich Motorik und / oder Sprache, die signifikant von der Norm abwich (freies Laufen nach dem 18. Lebensmonat, erste Worte nach dem 24. Lebensmonat, Zweiwortsätze nach dem 36. Lebensmonat). Mittels standardisiertem Intelligenztest (HAWIK-III, K-ABC oder CFT 20; Tewes et al., 2000; Kaufman et al., 2001, Weiß; 1998) wurden bei der Studie nur Kinder berücksichtigt mit einem IQ-Wert ab 70. Bei den Kindern mit ADHS wurde diese Testung durchgeführt, in der gesunden Kontrollgruppe wurde durch die Regel- bzw. Gymnasialbeschulung ein solcher Wert angenommen. Auch eine Medikation mit Kortikosteroiden oder anderen Medikamenten mit Ausnahme der Therapeutika für ADHS wie Methylphenidat oder Amoxetin, schloss eine Studienteilnahme aus. Methylphenidat wurde dabei 24 Stunden vor der ersten CAR-Messung abgesetzt. Wurden im Elternfragebogen VSK, der autistische Verhaltensweisen des Kindes abfragt (Bolte et al., 2005), mehr als 16 Symptome angegeben, wurde das Kind ebenfalls von der Studie ausgeschlossen aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer autistischen Störung, einer wegen einiger überschneidender Symptome mit ADHS möglichen Differentialdiagnose.



## **3.2 UNTERSUCHUNGSINSTRUMENTE**

### **Diagnostische Interviews**

Folgende Diagnostischen Interviews wurden mit den Eltern der Kinder der Patientengruppe durchgeführt:

#### **3.2.1 Kinder - DIPS**

Mittels Kinder-DIPS (Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter, Unnewehr et al., 1998) wurde die Ausprägung des Störungsbildes erfasst, indem die Kindeseltern auf einer Skala von 0 bis 3 die Häufigkeit des Auftretens einzelner Symptome hinsichtlich der drei Diagnosekriterien Aufmerksamkeitsdefizit, Hyperaktivität und Impulsivität einschätzten. So erfolgte dann auch die Einteilung der Patienten hinsichtlich der drei Subtypen gemäß DSM IV:

1. Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung, kombinierter Typ (314.01),
2. Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend Aufmerksamkeitsstörung (314.00),
3. Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typ (314.01).

Zusätzlich wurden mit diesem standardisierten, strukturierten Interview auf der Grundlage von Forschungskriterien für eine Diagnose gemäß DSM IV- und ICD 10- Richtlinien die psychiatrischen komorbiden Erkrankungen erfasst und entsprechend dokumentiert. Wurde eine Störung des Sozialverhaltens diagnostiziert, wurde nicht zusätzlich die Diagnose oppositionelles Trotzverhalten vergeben. Bei den medizierten Patienten wurde die

Symptomatik vor und während der (medikamentösen) Therapie erfragt und separat dokumentiert („früher“- versus “jetzt“ - Status).

### **3.2.2 Achse- V- Interview**

Um die psychosozialen Einflussfaktoren ab Geburt bis zum Zeitpunkt der Studienteilnahme zu erfassen, wurde gemäß der Achse V des multiaxialen Diagnoseschemas zur ICD 10 ein semistrukturiertes Elterninterview durchgeführt (Goor-Lambo, 1987; Poustka et al., 1994). Dabei werden externe Einflussfaktoren in Familie, (vor)schulischem Umfeld, soziokulturellem und –ökonomischen Bereich erfasst und auf einer Skala von 0 bis 2 in Bezug auf das Lebensalter des Kindes dokumentiert: Erfragt wurden die assoziierten abnormen psychosozialen Umstände, die das Kind im Zeitraum der letzten sechs Monate vor dem Interviewzeitpunkt direkt und durchgehend betrafen und bezogen auf die Zeitabschnitte: 1 –3 Jahre., 4 -6 J., 7 –9 J., 10 –12 Jahre. Bewertet wurden dabei:

- (1) abnorme intrafamiliäre Beziehungen (z.B. Disharmonie, Mangel an Wärme, Misshandlung oder Missbrauch)
- (2) psychische Störung, abweichendes Verhalten oder Behinderung in der Familie
- (3) inadäquate oder verzerrte intrafamiliäre Kommunikation
- (4) abnorme Erziehungsbedingungen (z.B. elterliche Überfürsorge; unzureichende elterliche Steuerung und Aufsicht; Erziehung, die eine unzureichende Erfahrung vermittelt; unangemessene Anforderungen durch die Eltern)
- (5) abnorme unmittelbare Umgebung (z.B. Aufwachsen außerhalb des Elternhauses, getrennte leibliche Eltern, isolierte Familie)
- (6) akute, belastende Lebensereignisse
- (7) gesellschaftliche Belastungsfaktoren (Verfolgung, Diskriminierung, Migration etc.)

(8) chronische zwischenmenschliche Belastung im Zusammenhang mit Schule oder Arbeit (z.B. Sündenbockrolle, Streitigkeiten mit Mitschülern / Lehrern).

Mit 0 wurde für jeden Lebensabschnitt (s.o.) kodiert, wenn dieser Bereich keine Beeinträchtigung für das Kind darstellte, mit 1, wenn ein jeweiliger Einfluss vorlag, aber nicht sicher negativen Einfluss auf das Kind ausübte, mit 2 beurteilte Bereiche übten einen ausgeprägten Einfluss auf das Kind aus. Zur Berechnung der Belastungssituation wurden die einzeln vergebenen Bewertungen wie folgt summiert:

Aus den einzelnen Werten wurden Summenscores gebildet. Dabei wurden 20 Items der Rubriken 1, 3 und 5 der ersten drei Lebensjahre zusammengefasst als frühe familiäre Risikofaktoren, 6 Items der Rubrik 2 der ersten drei Lebensjahre als frühe psychiatrische Störungen in der Familie. Als aktuelle familiäre Risikofaktoren wurden die Rubriken 1, 3 und 5 der letzten sechs Monate (10 Items) summiert, als aktuelle psychiatrische Störungen in der Familie 3 Items aus Rubrik 2 der letzten sechs Monate, als aktuell abnormale Erziehungsbedingungen die 7 Items der Rubrik 4 der letzten sechs Monate und als akute, belastende Lebensereignisse 6 Items der Rubrik 6 der letzten sechs Monate.

### **3.3 Speichelcortisolwerte**

#### **3.3.1 Gewinnung der Cortisolproben**

Die Kinder aus der ADHS-Gruppe und die Kinder der Kontrollgruppe wurden angewiesen, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen am Wochenende jeweils nach dem Aufwachen vier Speichelproben à 1,5 ml zu sammeln. Die erste Probe sollte unmittelbar nach dem Erwachen, die zweite 30 Minuten später, die dritte 45 Minuten nach dem Aufwachen und die letzte 60 Minuten nach dem Erwachen abgegeben werden. Während dieser Zeit sollte nichts gegessen oder getrunken werden und nicht geraucht werden. Auch sollten die Zähne im Ein-Stunden-

Zeitraum der Probensammlung nicht geputzt werden, um Mikroläsionen in der Mundhöhle und damit eine Verfälschung der Messergebnisse zu vermeiden. Von den Eltern wurden die Aufwachzeiten und Probeabgabezeiten protokolliert sowie die (Stimulanzen-)Medikation mit Dosierungsangabe vermerkt. Die Speichelabgabe der ADHS – Patienten sollte frühestens 24 Stunden nach der letzten Medikation stattfinden. Die kühl gelagerten Proben wurden daraufhin umgehend in das Labor der Verhaltensbiologie der Universität Trier verschickt und dort analysiert.

### **3.3.2 Analyse der Cortisolproben**

Zur Analyse der Speichelproben im Labor wurde das freie ungebundene Cortisol im Speichel gemessen, das 70% des Serum-Cortisolspiegels entspricht, wobei die drei paarigen Mundspeicheldrüsen in ihren Endstücken ein Filtrat des Serum und damit auch des darin enthaltenen Cortisols herstellen. Im Labor der Psychobiologie Trier wurden mittels Immunoassay mit Fluoreszenzdetektion (DELFI) bei jeder Probe der entsprechende Cortisolwert bestimmt (Dressendorfer et al., 1992). Aus den acht Werten pro Person wurde jeweils der Durchschnittswert der beiden Tage erfasst, so dass pro Proband je ein 0-, ein 30-, ein 45- und ein 60- Minutenwert resultierten. Da bei einigen Probanden einzelne Werte eines Tages fehlten, flossen bei diesen nur die Werte des anderen Tages mit den vier erforderlichen Proben in die Berechnung ein. Die daraus entstehende Kurve wurde hinsichtlich folgender Werte analysiert:

#### **3.3.2.1 AUC – Area Under the Curve**

Die Fläche unter der Kurve (area under the curve: AUC) wurde auf den 0 – Wert bezogen. Er kann als Indikator der relativen basalen Cortisolaktivität angesehen werden und lässt einen

Rückschluss auf die Funktionalität der HPA – Achse zu. Die Fläche unter der Kurve wurde wie folgt berechnet:

$$\text{AUC} = (\text{AC}_0 \times 30) + ((\text{AC}_{30} - \text{AC}_0) \times 30/2) + (\text{AC}_{30} \times 15) + ((\text{AC}_{45} - \text{AC}_{30}) \times 15/2) + (\text{AC}_{45} \times 15) + ((\text{AC}_{60} - \text{AC}_{45}) \times 15/2);$$

Hierbei bedeutet AC: awakening cortisol zum Zeitpunkt 0, 30, 45 oder 60 Minuten nach dem Aufwachen, der Index zeigt die Minuten nach dem Aufwachen an. Gemessen wurde die Cortisolkonzentration im Speichel in nmol / l.

### **3.3.2.2 MnInc - mean increase:**

Der mittlere Anstieg MnInc wird als Vergleich des Aufwachwertes mit dem Durchschnittswert der nachfolgenden drei Werte bestimmt:

$$\text{MnInc} = (\text{AC}_{30} + \text{AC}_{45} + \text{AC}_{60})/3 - \text{AC}_0$$

Dieser oft benutzter Kennwert zur Abschätzung der adrenalen Reaktivität berechnet sich, indem man den Cortisolwert zum Zeitpunkt des Erwachens vom arithmetischen Mittel der nachfolgenden Messzeitpunkte subtrahiert.

Die CAR (Cortisol awaking reaction) zeichnet sich durch einen deutlichen Cortisolanstieg innerhalb der ersten 30 bis 45 Minuten nach dem morgendlichen Erwachen aus. Ist dieser Anstieg messbar, wird MnInc positiv. Man spricht von einer positiven CAR, die auf die Aktivierung des BIS hinweist. Je höher der MnInc, desto stärker ist die CAR.

### **3.3.3 Statistische Analyse**

Die deskriptive Statistik wurde mit nicht-parametrischen Kruskal-Wallis- und chi2-Tests berechnet. Für die Berechnung der Korrelationen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient angewendet. Bei der Erfassung der CAR wurden die jeweils vier gemessenen

## ERGEBNISSE

---

Werte (0-, 30-, 45- und 60-Minuten-Wert) der beiden Tage gemittelt. Lag zu einer Messzeit nicht von beiden Tagen eine Probe vor, so wurde nur der jeweilige Wert des einen Tages, von dem die Probe vorlag, in die Berechnung einbezogen. Die CAR – Antwort - Raten wurden mittels logistischer Regressionsanalyse mit dichotomisierten Antwort-Variablen (vorhanden / nicht vorhanden) als abhängige Variablen berechnet. Als unabhängige Variablen gingen Alter, Geschlecht, Geburtsgewicht und die Gruppenzugehörigkeit zu Kontroll- oder Patientengruppe in die Berechnung ein. Als vorhanden wurde die CAR – Antwort gewertet, wenn 30 - oder 45 – Minutenwert über dem Aufwachwert (0 – Minuten – Wert) lag. Dagegen wurde die CAR als nicht vorhanden bzw. fehlend gewertet, wenn der 0 – Minuten – Wert über dem 30 -, 45 - oder 60 – Minuten – Wert lag.

Die lineare Regressionsanalyse wurde angewendet auf die Untersuchung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die Cortisolwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 45 und 60 Minuten und die daraus berechneten Kennwerte AUC (Fläche unter der Kurve mit Referenz zu 0) und mittlerer Anstieg (Differenz des arithmetischen Mittels der 30- , 45- und 60- Minutenwertes vom 0 – Minutenwert). Unabhängige Variablen in dieser Analyse waren: Alter, Aufwachzeit, Geburtsgewicht und BMI. Bei der Varianzanalyse waren die unabhängigen Variablen Geschlecht, mütterliches Rauchen oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft und bei den Kindern mit ADHS der Medikationsstatus.

Als Kriterium, eine unabhängige Variable als möglichen konfundierende Einflussfaktor im Modell des Fall – Kontroll – Vergleichs bezüglich der angenommenen Hypothesen einzubeziehen, diente ein p-Wert  $< 0.10$ .

Die 0 – 30-, 45- und 60 –Minuten- Cortisolspiegelwerte (nach dem Aufwachen) und auch die daraus resultierenden AUC – Werte wurden jeweils logarithmisch transformiert, um eine Normalverteilung zu erhalten. Die Werte des mittleren Anstiegs MnInc waren in beiden Proben normalverteilt.

## ERGEBNISSE

---

Um gemäß der Hypothese den Fall – Kontroll – Vergleich durchzuführen, wurde die multivariate Analyse auf Kovarianz (multivariate analysis of covariance : MANCOVA) durchgeführt unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Geburtsgewicht als mögliche konfundierende Variablen.

Als jeweils abhängige Variablen im MANCOVA – Test fungierten AUC und MnInc. Die p – Werte wurden bezüglich zweizeitiger multipler Testung berechnet, indem zunächst die Kontrollen mit Kindern mit ADHS, ADHS + ODD und ADHS + CD verglichen wurden und im Anschluss ein Vergleich von Kontrollen mit ADHS mit und ohne komorbide Angststörung AnxD stattfand. Als Ergebnis wurde ein korrigierter multivariater p – Wert von  $p < 0.025$  gefunden, der eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen beschreibt.

Um danach zusätzliche Unterschiede der Gruppen oder Subgruppen herauszufinden, wurden weitere Berechnungen für multiples Testen durchgeführt mit dem Kriterium  $p < 0.05$ .

So wurde mittels ANCOVA in explorativen, wiederholten Messungen untersucht, ob der Tag der Probengewinnung (Samstag oder Sonntag) Einfluss auf die Messwerte hatte. Dabei wurden die Werte von 162 Probanden einbezogen, bei denen jeweils vier Proben für beide Tage vorlagen. Da aber in 16% der Kontrollen ( $N = 11$ ) und 15 % der Kinder mit ADHS ( $N = 19$ ) Einzelmesswerte an den Tagen fehlten, teilweise auch nur ein einziger Messwert an einem der Tage, konnte die wiederholte ANCOVA – Analyse nicht als primäre Messmethode angewendet werden, weil sonst die Aussagekraft durch eine reduzierte Power der Probenstärke gesunken wäre.

Die Korrelation der durch die Eltern beschriebenen Psychopathologie (im CBCL: die Bereiche: Aufmerksamkeitsprobleme, ängstlich – depressives sowie aggressives Verhalten) mit der CAR wurden mittels linearer Regressionsanalyse für beide Gruppen berechnet unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Geburtsgewicht als mögliche Einflussvariablen.

Die Statistische Analyse wurde durchgeführt mit SAS, Version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary NC).

## **4. ERGEBNISSE**

### **4.1 Stichprobenbeschreibung und –zusammensetzung**

#### **4.1.1 Probenkollektiv**

Von den ursprünglichen Studienteilnehmern konnten 69 gesunde Kinder, entsprechend 72 % des Ursprungskollektivs sowie 123 (96 %) der Kinder mit ADHS in die Studie eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren dabei fehlende Daten, Messfehler, Kortikosteroidmedikation, ein zu geringes Geburtsgewicht oder eine Entwicklungsverzögerung im motorischen und / oder sprachlichen Bereich. Fünf Kontrollkinder zeigten in den Conners - Fragebögen Hinweise auf ADHS, was genau der erwarteten Rate von 5% in der unselektierten Normalbevölkerung entspricht (Polanczyk et al., 2007).

Tabelle 1 zeigt die deskriptiven Daten der Kinder mit ADHS mit ohne komorbide ODD oder CD sowie die der gesunden Kinder. Die Gruppen wurden altersangepasst berechnet, aber differenziert bezüglich ihrer Geschlechtsverteilung, da erwartungsgemäß die Patientengruppe signifikant mehr männliche als weibliche Probanden aufwies ( $p < 0.0001$ ), während die Kontrollgruppe ein nahezu ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis bot. Die Elterneinschätzung der Psychopathologie war bei allen ADHS – Subgruppen höher als bei den gesunden Probanden. Dies bezog sich sowohl auf die CBCL – Rubriken Aufmerksamkeitsprobleme, ängstlich – depressive Symptome als auch aggressives Verhalten. Die Aufmerksamkeitsprobleme und die ängstlich – depressiven Symptome unterschieden sich nicht zwischen den drei ADHS – Gruppen, die Werte für aggressives Verhalten lagen jedoch in den beiden Gruppen ADHD + ODD and ADHD + CD höher als bei der reinen ADHS – Gruppe (ohne ODD oder CD).



## ERGEBNISSE

**Tabelle 1: Deskriptive Daten von Kontrollgruppe, ADHS und ADHS - Subgruppen**

<b>Tabelle 1</b>		<b>Deskriptive Daten</b>					<b>Gruppen unterschiede</b>
	<b>Kontrollen</b> N = 69	<b>ADHS</b> N = 52	<b>ADHS+ODD</b> N = 49	<b>ADHS+CD</b> N = 22	<b>Statistik</b> $\chi^2$ , DF, p-Wert		
weiblich [N (%)]	36 (52)	11 (21)	8 (16)	0 (0)	32.6 (3) p<0.0001		KTR>A,AO,AC
Alter [MW (SD)]	10.0 (1.5)	9.4 (1.7)	9.7 (1.9)	9.5 (2.0)	4.2 (3) p=0.237		
IQ [MW (SD)]	n.z.	102.3 (11.3)	98.7 (11.6)	100.7 (10.7)	3.3 (2) p=0.190		
Stimulanzien Medikation [N (%)]	n.z.	19 (37)	21 (43)	14 (64)	4.4 (2) p=0.098		AC>A
ADHS Untergruppen [N (%)]	n.z.	UA:18 (35) HI: 5 (10) KO: 29 (56)	UA:11 (22) HI 7 (14) KO: 31 (63)	UA: 0 (0) HI 2 (9) KO: 20 (91)	11.5 (4) p=0.022		KTR: AC>A, AO UA: A, AO>AC
Komorbid Angststörung [N (%)]	n.z.	n.z.: 45 (87)	n.z.: 32 (65)	n.z.: 9 (41)	16.1 (2) p=0.0003		AO>A
CBCL Aufmerksamkeits- probleme [MW (SD)]	52.8 (5.7)	70.9 (8.1)	72.9 (9.4)	72.1 (6.8)	110.9 (3) p<0.0001		A,AO,AC>KTR
CBCL ängstlich- depressiv [MW (SD)]	54.9 (7.1)	61.9 (9.0)	64.8 (9.2)	62.3 (8.9)	41.3 (3) p<0.0001		
CBCL aggressives Verhalten [MW (SD)]	52.4 (3.2)	62.4 (8.4)	69.6 (8.0)	75.2 (7.8)	113.9 (3) p<0.0001		A,AO,AC>KTR AO>A,AO

DF: degree of freedom; Freiheitsgrad ; SD: standard deviation:

Standardabweichung; n.z.: nicht zutreffend

a Gruppen: KTR: Kontrollen; A: ADHS ohne ODD/CD; AO: ADHS + ODD; AC: ADHS + CD; Differenz: p < 0.05.; n.v.: nicht vorhanden

b ADHS-Untergruppen: UA: unaufmerksam, HI: hyperactive-impulsive, KO: kombiniert.

### 4.2 CAR bei gesunden Kindern

Abbildung 1 zeigt die mittleren Kortisolwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 45, und 60 Minuten nach dem Aufwachen bei 69 gesunden Jungen und Mädchen, unterteilt in die Altersgruppen 6 - 9 und 10 – 12 Jahre. Nur 38% (N = 10) der Kinder unter zehn Jahren hatten eine positive CAR, während dies bei den Kindern ab 10 Jahren bei 60% (N = 28) der Fall war. Mehr Mädchen (N = 22, 61%) als Jungen (N = 14, 42%) zeigten eine positive CAR. Wurden die

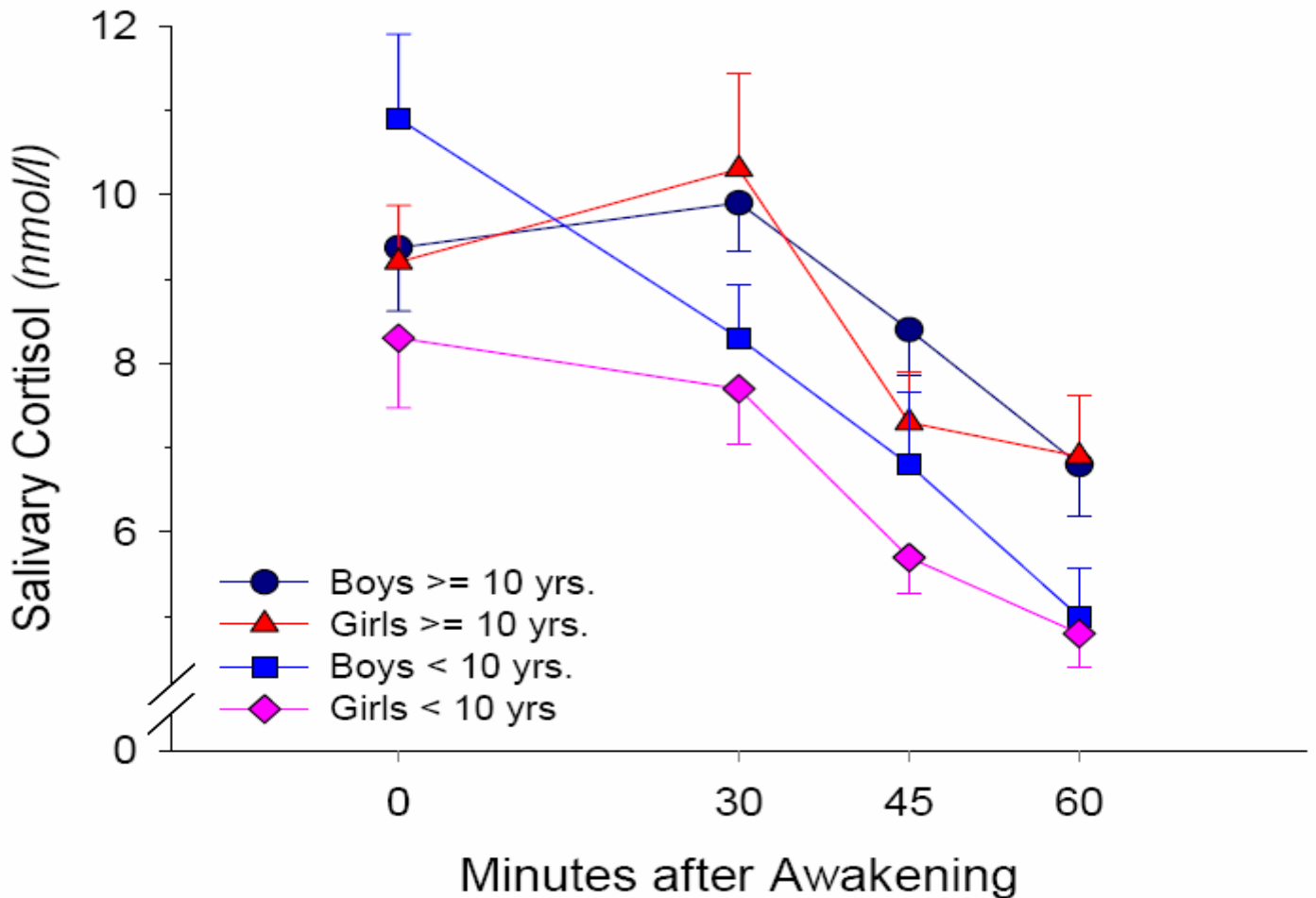
## ERGEBNISSE

---

Raten positiver CARs bei Jungs und Mädchen mittels logistischer Regressionsanalyse verglichen bezüglich eines Alters unter oder ab 10 Jahren, zeigte sich eine Tendenz hin zu höheren Raten bei älteren Kindern (OddsRatio 1.4, 95%, Konfidenzintervall 0.9 - 1.9,  $p = 0.071$ ) und niedrigerer Raten bei Jungen im Vergleich zu Mädchen (OR 0.4, 95%-Konfidenzintervall 0.1 - 1.0,  $p = 0.061$ ). Die Alterseffekte beider Geschlechter waren ähnlich. Obwohl es keinen Einfluss auf die Kortisolwerte direkt nach dem Aufwachen gab (0 min;  $\beta$ -estimate -0.1, SE 0.3,  $p = 0.661$ ), war das Alter positiv korreliert mit den Speichelkortisolwerten zum Zeitpunkt 30 Minuten nach dem Aufwachen ( $\beta$ -estimate 0.6, SE 0.3,  $p = 0.047$ ), 45 Minuten nach dem Aufwachen ( $\beta$ -estimate 0.6, SE 0.2,  $p = 0.005$ ) und 60 Minuten nach dem Aufwachen ( $\beta$ -estimate 0.7, SE 0.2,  $p = 0.002$ ). Das Alter hing auch in positiver Korrelation mit der Fläche unter der Kurve AUC zusammen ( $\beta$ -estimate 0.4, SE 0.2,  $p = 0.074$ ) und mit dem mittleren Anstieg MnInc ( $\beta$ -estimate 0.7, SE 0.3,  $p = 0.035$ ). Zusätzlich zeigte das Geburtsgewicht Auswirkungen auf den mittleren Anstieg MnInc ( $\beta$ -estimate 0.002, SE 0.001,  $p = 0.061$ ). Geschlecht, Rauchen oder Alkoholkonsum in der Schwangerschaft beeinflussten dagegen die CAR-Werte nicht ( $p$ -Wert  $> 0.100$ ). Es wurde kein Einfluss der Aufwachzeit auf die Fläche unter der Kurve AUC gefunden ( $p$ -Wert  $> 0.100$ ). Die AUC- und MnInc-Werte korrelierten nur schwach ( $\rho = 0.19$ ).

Abbildung 1:

Aufwachreaktion CAR bei gesunden Kindern in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht



x - Achse: Minuten nach dem Aufwachen; y-Achse: mittlerer Speichelcortisolwert in nmol/l

#### 4.3 Cortisolawachreaktion bei Kindern mit ADHS

Kinder mit der Diagnose ADHS zeigten bezüglich der Cortisolawachreaktion ein anderes Muster als die Kontrollgruppe. Der Altersunterschied zwischen den über und unter 10-Jährigen war in der Stichprobe nicht vorhanden. Vielmehr fanden sich in beiden Altersgruppen überwiegend positive CARs: bei den unter 10-Jährigen bei 42 Kindern (59 %), bei den ab 10 – Jährigen bei 29 Kindern, was einem ähnlichen Anteil (56 %) entspricht. Lediglich mit dem mittleren Anstieg zeigte das Alter einen Trend zu einer positiven

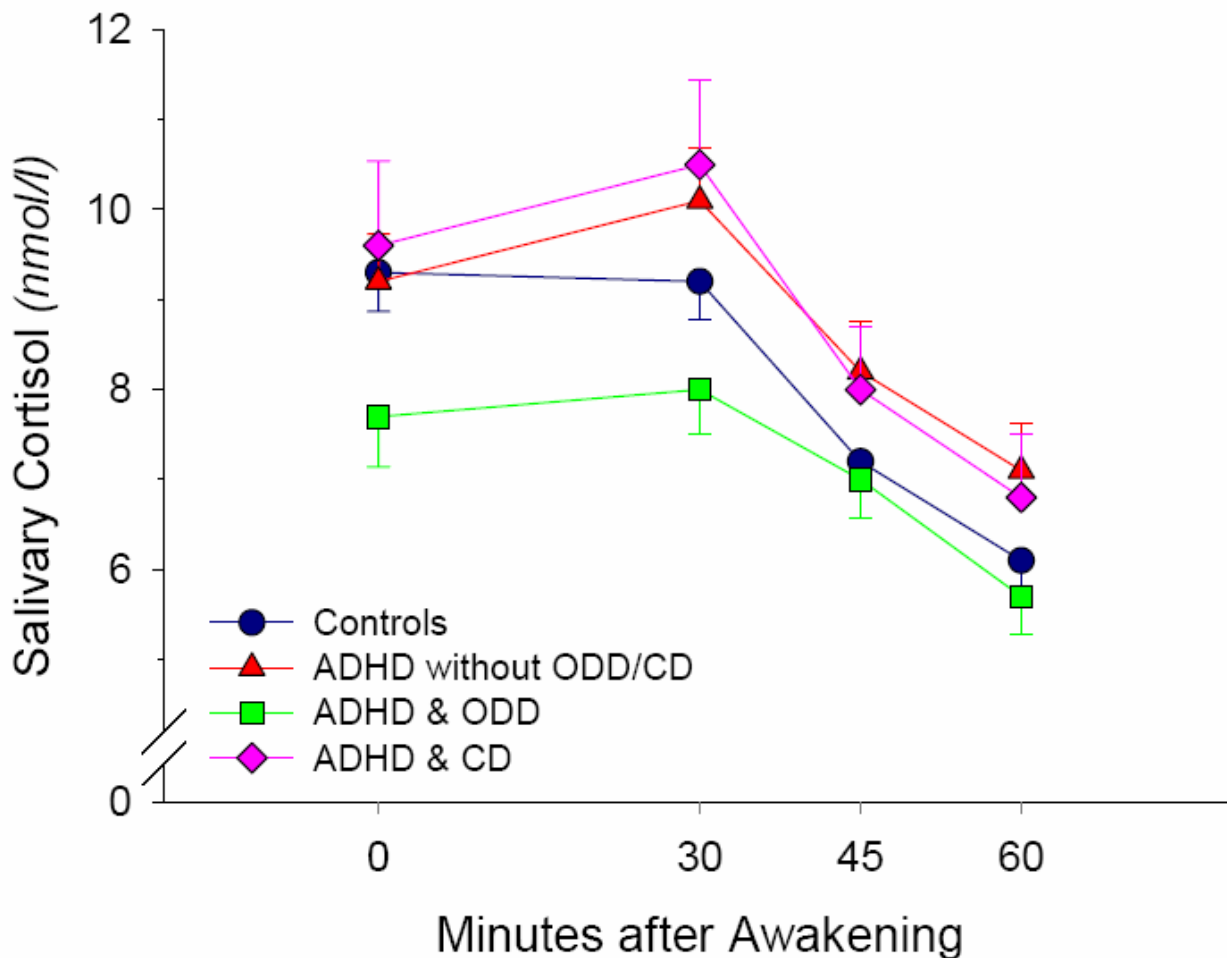
## ERGEBNISSE

---

Korrelation ( $\beta$ -estimate 0.4, SE 0.2,  $p=0.079$ ). Zwischen den Kortisolwerten im Speichel zu allen vier Zeitpunkten (0, 30, 45 und 60 Minuten) und bezüglich des Geschlechts fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge. Auch die Fläche unter der Kurve und der mittlere Anstieg wiesen keine signifikanten Unterschiede der Gruppen auf. Auch wenn in der ADHS – Gruppe einige Patienten eine Stimulantientherapie erhielten, hatte dies auf die genannten Variablen genauso wenig Einfluss wie maternales Rauchen oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft oder der BodyMassIndex BMI. Allerdings zeigten sich bei geringerem Geburtsgewicht höhere 0-Minuten-Werte des Speichelcortisols ( $\beta$ -estimate -0.001, SE 0.001,  $p=0.094$ ). Fläche unter der Kurve und mittlerer Cortisolanstieg wurden hingegen dadurch nicht beeinflusst, ähnlich wie bei der gesunden Kontrollgruppe ( $\rho=0.26$ ).

Zusammenfassend wurde in den vorliegenden Daten bei den Gesunden festgestellt, dass sich die CAR altersabhängig bei jüngeren Kindern seltener als bei älteren nachweisen lässt. Dagegen wurde bei der ADHS – Gruppe dieser Alterseffekt nicht gefunden. Das Geburtsgewicht hatte bei den gesunden Probanden Einfluss auf MnInc, bei den Kindern mit ADHS auf den Aufwachcortisolwert (0 min.). Geschlecht, Rauchen oder Alkoholkonsum in der Schwangerschaft übten dagegen bei den Gesunden keinen Einfluss auf die CAR-Werte aus. Die Zeit des Aufwachens beeinflusste nicht die AUC – Werte. In der ADHS – Gruppe deutete sich ein leichter Alterseffekt auf den mittleren Anstieg an. Stimulantientherapie, maternale Einflüsse, BMI zeigten keine Auswirkungen. Daher wurde im Fall – Kontroll – Vergleich der beiden Gruppen auf Geschlecht, Alter und Geburtsgewicht als konfundierende Faktoren getestet.

Abbildung 3: CAR bei Kontrollen und ADHS



x - Achse: Minuten nach dem Aufwachen; y-Achse: mittlerer Speichelcortisolwert in nmol/l

#### 4.4 Fall - Kontroll – Vergleich

Geschlecht, Alter und Geburtsgewicht wurden korreliert mit den CAR-Messungen bei ADHS- und Kontrollgruppe. Deshalb wurden diese möglichen konfundierenden Variablen in darauffolgenden Fall – Kontroll – Analysen daraufhin kontrolliert. Unterschiede in den CAR-Messungen bei der ADHS - Gruppe mit und ohne ODD und CD und bei der Kontrollgruppe zeigt Tabelle 2. Ein multivariater Effekt der Gruppenzugehörigkeit wurde festgestellt (Wilk's Lambda = 0.92, F-value 2.6, Num DF 6, Den DF 368;  $p = 0.016$ ). In post-hoc Analysen zeigten Kinder mit ADHD + ODD eine verminderte AUC verglichen mit den gesunden

## ERGEBNISSE

---

Kontrollkindern sowie gegenüber den Kindern mit ADHS ohne ODD oder ADHD + CD. Die bereinigten mittleren Kortisolwerte 0, 30, 45 und 60 Minuten nach dem Aufwachen bei gesunden Kontrollkindern und Kindern mit ADHS ohne ODD/CD, ADHS + ODD und ADHD + CD zeigt Abbildung 2. Da die Kinder mit ADHS vorwiegend männlichen Geschlechts waren, wurde die Analyse nur bei den Jungen wiederholt. Es ergab sich ein ähnlicher multivariater Haupteffekt für die Gruppenzugehörigkeit (Wilk's Lambda = 0.88, F-value 2.9, Num DF 6, Den DF 260;  $p = 0.010$ ) und erneut zeigte sich eine kleinere Fläche unter der Kurve AUC bei Jungen mit ADHS + ODD im Vergleich zu den drei anderen Gruppen. (Tabelle 2).

Beim Vergleich der vier Gruppen

1. Kinder mit reinem ADHS,
2. ADHS kombiniert mit einer Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (ADHS+ODD) oder
3. einer Störung des Sozialverhaltens (ADHS+CD) oder
4. Kontrollgruppe

ergab sich ein multivariater Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit (Wilk's Lambda = 0.92; F-Wert 2.6; Freiheitsgrade: Num DF 6, Den DF 368;  $p = 0.016$ ). Die Analyse zeigte bei Kindern der Untergruppe ADHS+ODD eine kleinere Fläche unter der Kurve (AUC), was auf eine niedrigere Aktivität der Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden - Achse hinweist. Die Werte bei gesunden Kontrollkindern und den anderen beiden ADHS - Subgruppen lagen jeweils höher.

Kinder mit der Diagnose ADHS + ODD und ADHS + CD hatten jeweils höhere Raten an komorbiden Angststörungen AnxD als Kinder, die nur die Diagnose ADHS hatten. Daher wurde die Analyse auch wiederholt, um auf Angststörungen als mögliche konfundierende Variable zu testen. Auch dabei stellte sich ein multivariater Effekt der Gruppenzugehörigkeit heraus (Wilk's Lambda = 0.92, F – Wert 2.6 Freiheitsgrade: Num DF

## ERGEBNISSE

6, Den DF 368;  $p = 0.017$ ) und in der post-hoc- Analyse resultierte ein niedrigerer Wert der Fläche unter der Kurve AUC bei Kindern aus der Gruppe ADHS+ODD im Vergleich mit den anderen drei Gruppen.

**Tabelle 2: Auwachcortisolreaktion bei Kindern mit ADHS ohne ODD/CD +ODD, ADHD+CD und Kontrollkindern; angepasst auf komorbide Angststörung**

	<b>Kontrollen</b>	<b>ADHD</b>	<b>ADHD+ODD</b>	<b>ADHD+CD</b>	<b>Statistik*</b>	<b>Gruppen unterschiede**</b>
	N=69	N=52	N=49	N=22		
	MW#	MW#	MW#	MW#	F-Wert (DF)	
	95%-CI	95%-CI	95%-CI	95%-CI	p-Wert	
<b>AUC</b> :Area under the curve	491 448 – 549	513 457 - 576	415 372 - 464	522 444 - 613	3.8 (3) <b>p=0.012</b>	AO < KTR, A, AC
Mean increase [nmol / l]	-1.9 -3.3 – -0.6	-0.5 -1.8 – 0.9	-0.5 -1.9 – 0.8	-0.9 -2.9 – 1.0	1.2 (3) p=0.298	

### Legende zu Tabelle 2:

\*Multivariate Analyse: Wilk's Lambda=0.92, F-Wert 2.6, Num DF 6, Den DF 366;  $p=0.017$ , angepasst für Alter, Geschlecht, Geburtsgewicht und komorbide Angststörung

\*\* Gruppen: KTR: Kontrollen; A: ADHS ohne ODD/CD; AO: ADHS+ODD; AC: ADHS+CD;  $p<0.05$

# MW: Mittelwert angepasst für Alter, Geschlecht, Geburtsgewicht und komorbide Angststörung

### 4.5 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung differierte in beiden Gruppen erwartungsgemäß ( $p < 0.0001$ ): Die ADHS-Gruppe setzte sich vorwiegend aus männlichen Betroffenen zusammen  $m : w = 5,47 : 1$ , in der Kontrollgruppe überwogen die Teilnehmerinnen leicht  $m : w = 0,91 : 1$ . Damit wurde in der Patientengruppe eine ähnliche Geschlechtsverteilung gefunden, wie sie für Kinder in anderen Untersuchungen gefunden wurde (Baumgaertel et al., 1995; Döpfner., 2000).

### **4.6 Alterszusammensetzung**

Das Durchschnittsalter lag mit 9,5 Jahren in der ADHS-Gruppe leicht unter dem Durchschnittsalter der Kontrollgruppe (10 J.), was keinen signifikanten Unterschied darstellte.

### **4.7 Verteilung der Subtypen**

Die ADHS-Gruppe unterteilte sich in ADHS-Patienten der drei Subtypen vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typ (11,4 %), vorwiegend unafmerksamer (23,6 %) und kombinierter Typ (65 %) sowie in ADHS ohne Komorbiditäten (42,3 %) und ADHS und einer komorbiden Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (39,8 %) oder komorbider Störung des Sozialverhaltens (17,9 %) als externalisierende Zusatzdiagnosen sowie ADHS kombiniert mit einer komorbiden Angststörung als internalisierende Störung, die in 30% der Fälle auftrat.

### **4.8 Intelligenzmessung**

Bezüglich der Intelligenzwerte unterschieden sich die drei ADHS - Gruppen nicht signifikant voneinander mit einem durchschnittlichen IQ jeweils im Normbereich von 98,7 in der Gruppe ADHS+ODD über 100,7 in der Gruppe ADHS+CD bis 102,3 bei den ADHS - Patienten ohne komorbide externalisierende Störung. Bei der Kontrollgruppe wurden keine diesbezüglichen Werte erhoben. Die Regel- bzw. Gymnasialbeschulung wurde als Indiz für eine mindestens durchschnittliche Intelligenz gewertet.



### **4.9 Medikation**

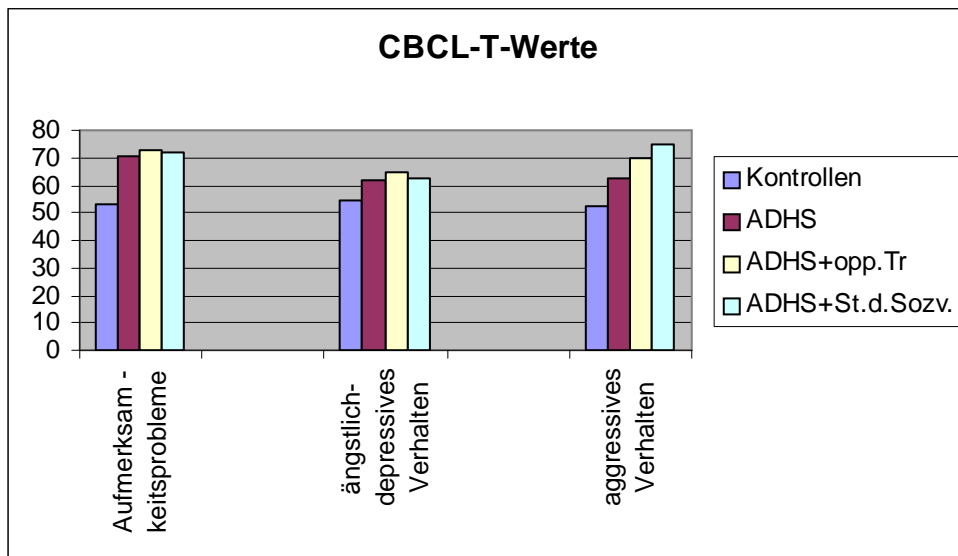
Die Stimulanzienmedikation nahm bei den Kindern mit diagnostizierter „reiner“ADHS (37%) über Kinder mit der Zusatzdiagnose Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (43 %) bis zu Kindern mit komorbider Störung des Sozialverhaltens zu (64 %); ein signifikanter Unterschied wurde mit  $p = 0.098$  zwischen ADHS und ADHS+CD gefunden.

### **4.10 CBCL – Eltern – Einschätzung**

Im CBCL (Child Behavior Check List) zeigten sich im Elternurteil in den Bereichen Aufmerksamkeitsprobleme, aggressives Verhalten und ängstlich-depressives Verhalten deutlich höhere Werte in der ADHS - Gruppe im Vergleich zur Normgruppe. Innerhalb der ADHS - Untergruppen unterschieden sich die Werte von Aufmerksamkeitsproblemen und ängstlich-depressiven Störungen nicht, aggressives Verhalten hingegen zeigte in den beiden Untergruppen mit den zusätzlichen Komorbiditäten Störung mit oppositionellem Trotzverhalten und Störung des Sozialverhaltens vermehrt.

Abbildung 2 zeigt, dass in allen t-Werten der Elternbeurteilung im CBCL bei der Gruppe der Gesunden die niedrigsten Ratings vergeben wurden, sowohl im Unterpunkt „ängstlich-depressives Verhalten“ als auch in den ADHS - typischen Rubriken „Aufmerksamkeitsprobleme“ und „aggressives Verhalten“. Die Häufigkeit von genannten Problemen in letzteren Unterpunkten nahm von Kontrollen über ADHS hin zu ADHS+ODD und ADHS+CD zu.

**Abbildung 2: CBCL – Eltern – Einschätzung**



#### 4.11 Fall-Kontroll-Vergleich

Geschlecht, Alter und Geburtsgewicht wurden mit den CAR – Messwerten der Kinder mit ADHS und der gesunden Kontrollkindern korreliert.

Beim Vergleich der vier Gruppen Kinder mit reinem ADHS, ADHS kombiniert mit einer Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (ADHS+ODD) oder einer Störung des Sozialverhaltens (ADHS+CD) oder Kontrollgruppe ergab sich ein multivariater Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit (Wilk's Lambda=0.92, F-Wert 2.6; Freiheitsgrade: Num DF 6, Den DF 368;  $p = 0.016$ ). Die Analyse zeigte bei Kindern der Untergruppe ADHS+ODD eine kleinere Fläche unter der Kurve (AUC). Die Werte bei gesunden Kontrollkindern und den anderen beiden ADHS - Subgruppen lagen jeweils höher, wie in Tabelle 2 ablesbar.

Verglich man Kinder mit ADHS und einer Angststörung mit Kindern mit ADHS ohne Angststörung und mit Kontrollkindern wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden (Wilk's Lambda = 0.98, F- Wert 1.2, Num DF 4, Den DF 370;  $p = 0.321$ ).

In Abbildung 3 sind die 0-, 30-, 45- und 60- Minuten – Werte nach dem Aufwachen bei gesunden Kindern im Vergleich mit den Gruppen ADHS ohne ODD / CD, ADHS + ODD und

ADHS + CD gezeigt. Da die ADHS – Patienten überwiegend männlichen Geschlechts waren, wurde die Analyse nur bei den Jungen wiederholt.

Um auf mögliche Einflüsse des Abgabetaags der Proben zu prüfen, wurden wiederholte Messungen mittels ANCOVA für die beiden unabhängigen Variablen AUC und MnInc berechnet und die beiden unabhängigen Variablen einmal auf die vier Gruppen ADHS ohne ODD/CD, ADHS + ODD, ADHS + CD und gesunde Kontrollgruppe bezogen, zum anderen auf die drei Gruppen ADHS mit und ohne Angststörung und gesunde Kontrollen.

Der Abgabetag beeinflusste AUC oder MnInc in keinem dieser Modelle ( $p_{all} > 0.588$ ). Der Haupteffekt zeigte sich wieder beim Vergleich der vier Gruppen ADHS ohne ODD/CD, ADHS + ODD, ADHS + CD und gesunde Kontrollgruppe wieder deutlich beim AUC – Wert, der am geringsten in der Gruppe ADHD + ODD ausfiel ( $F = 2.8, 3 DF, p = 0.043$ ).

### **4.12 Psychopathologische Befunde in beiden Gruppen**

Gruppenübergreifend wurde in der gesunden Kontrollgruppe und in der ADHS-Gruppe untersucht, welchen Einfluss die von den Eltern angegebenen CBCL-Werte auf AUC und MnInc haben. Bei den Werten für ängstlich-depressives und aggressives Verhalten wurde kein Einfluss auf die beiden genannten Werte gefunden ( $p_{all} > 0.310$ ). Dagegen zeigte sich ein leichter Einfluss auf tendenziell höhere MnInc-Werte, wenn im CBCL Aufmerksamkeitsprobleme des Kindes angegeben wurden ( $\beta$ -estimate 0.06, SE 0.03; t – Wert 2.0,  $p=0.053$ ).

### **4.13 Psychosoziale Risikofaktoren bei Kindern mit ADHS**

In vorliegender Untersuchung wurden psychosoziale Risikofaktoren anhand des Achse-V-Interviews zum ICD-10 (Goor-Lambo, 1987; Poustka et al., 1994) nur bei der Gruppe der

## ERGEBNISSE

---

Kinder mit ADHS erfragt und erfasst. Einzelne Unterpunkte des Interviews korrelierten dabei mit der gemessenen Aufwachcortisolantwort CAR der Probanden. Akute familiäre Risikofaktoren korrelierten mit niedrigen mittleren Kortisolanstieg ( $\beta$ -estimate -0.38, SE 0.18; t-Wert -2.1,  $p=0.036$ ), genau wie aktuelle abnorme Erziehungsbedingungen ( $\beta$ -estimate -0.52, SE 0.26; t value -2.0,  $p=0.046$ ) und akute Lebensereignisse ( $\beta$ -estimate -1.19, SE 0.39; t -Wert -3.0,  $p=0.003$ ). Dabei spielten die Komorbiditäten oppositionelles Trotzverhalten oder Störung des Sozialverhaltens keine Rolle, auch Angststörungen übten keinen Einfluss auf die Assoziation aus. Frühe familiäre Risikofaktoren waren auch ohne Einfluss, genauso wenig wie aktuelle psychiatrische Störungen in der Familie. Der sozio-ökonomische Status war ebenfalls unabhängig von der Cortisolaufwachreaktion. Psychosoziale Risikofaktoren beeinflussten die Fläche unter der Kurve AUC nicht.

## **5. DISKUSSION**

### **5.1 Physiologie und Datenlage**

Die HPA-Achse, die in ihrer Funktionalität wichtig ist, um Umwelteinflüsse adäquat zu beantworten, wurde in dieser Arbeit an einer großen Gruppe gesunder Kinder und bei Kindern mit der Diagnose ADHS anhand von Aufwachcortisolwerten untersucht. Es wurden Komorbiditäten, externe Beurteilungen und Risikofaktoren erfasst und ein Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe durchgeführt. Bei der bisher nur lückenhaften vorhandenen Datenlage von Speichelcortisolwerten bei gesunden jüngeren Kindern lag ein erster Schwerpunkt der Studie darauf, solche Werte zu erfassen und auszuwerten. So konnte auch betrachtet werden, ob die bisher angegebenen Aufwachcortisolwerte für Jugendliche und Erwachsene für Kinder genauso gelten oder einen anderen Verlauf aufweisen. Außerdem stellte sich die Frage, ob ADHS allein oder in Abhängigkeit von bestimmten komorbiden Störungen eine veränderte Cortisolaufwachreaktion zeigt und welche konfundierenden Variablen einen Einfluss auf die CAR haben. Auch der Frage, welchen Einfluss die alleinige Diagnose ADHS auf die CAR hat im Vergleich zu ADHS mit den unterschiedlichen komorbiden Störungen, die in der Studie erfasst wurden, konnte nachgegangen werden.

### **5.2 CAR bei gesunden jüngeren und älteren Kindern**

Betrachtete man die Kurvenverläufe der Aufwachcortisolwerte bei gesunden Kindern, so unterschieden sich diese deutlich von den Kurvenverläufen gesunder Erwachsener. In der Gruppe der unter 10-Jährigen fand sich sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen, nimmt man die Konzentrationsdurchschnittswerte, kein Anstieg vom 0- zum 30-Minutenwert. Stattdessen fielen die Werte kontinuierlich innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufwachen

ab. Die Jungen zeigten dabei einen höheren Anfangs- (0-Minuten-) Wert, nach einer Stunde waren die Werte auf fast den gleichen Wert abgefallen. Vergleich man dagegen die gesunden 10- bis 12-Jährigen bezüglich der Aufwachcortisolwerte und Kurvenverläufe, so ähnelte der Verlauf dem in bisherigen Studien (Wüst et al., 2000) bei Erwachsenen und älteren Kindern beschriebenen Anstieg innerhalb der ersten 30 Minuten nach dem Erwachen; anschließend folgte ein kontinuierlicher Abfall der Speichelcortisolwerte. Damit konnte die von Rosmalen et al. (2005) beschriebene positive Cortisolantwort bei ca. zwei Drittel der Probanden bestätigt werden.

Auch bei den älteren Kindern ließ sich ein Geschlechtsunterschied hinsichtlich des Kurvenverlaufes ausmachen: Während bei den Mädchen der Anstieg und auch der anschließende Konzentrationsabfall des Cortisols deutlich zu beobachten war, zeigten die älteren Jungen einen eher flachen Anstieg mit nachfolgend steilerem Abfall der Werte, woraus dann wieder ein annähernd gleicher 60-Minuten-Wert beider Gruppen resultierte. Wurden bei DeCaro und Worthman (2008) gesunde Kinder mit unterschiedlichen belastenden Faktoren in der Herkunftsfamilie bei der Einschulung (5. – 7. Lebensjahr) untersucht, so fanden sich in 68 % positive Aufwachcortisolreaktionen.

### **5.3 Cortisolaufwachreaktion bei Gesunden**

Die Rolle der CAR als Maß für Stresseinwirkungen gewinnt immer mehr an Bedeutung. Als Indikator für Auswirkungen äußerer Reize auf die HPA – Achse des Individuums und die Beantwortung exogener oder endogener Stresssituationen interessiert der Cortisolstoffwechsel auch bei der Beurteilung psychischer Störungen in zunehmendem Maße. Die einfache und kostengünstige Möglichkeit, über Speichelcortisolwerte einen Anhaltspunkt für die Belastung von Personen zu erhalten, bietet einen Ansatz, messbare Daten als Grundlage für Diagnostik und Therapie zu erhalten. Daher ist es wichtig, auf entsprechende

## DISKUSSION

---

Werte zurückgreifen zu können. Für Erwachsene wurden anhand vieler Studien bereits Werte erhoben, um Aussagen über Befunde innerhalb und außerhalb der Norm zu treffen. Für Kinder lagen solche Werte bisher nicht vor, sodass zunächst ein gesundes Kontrollkollektiv in der Altersgruppe von 6 – 12 Jahren für CAR – Messungen gefunden und analysiert werden musste. Mit 96 gesunden Kontrollkindern konnte eine ausreichend große Datenmenge erhoben werden, um Aussagen über die CAR bei Kindern dieses Alters zu treffen. Es zeigte sich, dass Kinder unter zehn Jahren nur in 38% eine positive CAR zeigten, gesunde Kinder ab dem Alter von 10 Jahren bis 12 Jahre wiesen eine Rate von 60 % positiver CARs auf. Der mittlere Speichelcortisolwert 30 Minuten nach dem Aufwachen war nicht höher als der 0 – Minuten – Wert direkt nach dem Erwachen, das heißt der erwartete morgendliche Anstieg des Cortisols, bei dem häufig auch der Maximalwert der Tagescortisolproduktion erreicht wird, blieb bei einem Großteil der jüngeren Kinder aus. Bei den gesunden zehn- bis zwölfjährigen Kontrollen wurde von Rosmalen et al. (2005) mit 71% eine höhere Rate positiver CARs gemessen als die in vorliegender Studie gefundenen 60 %. Die in der Studie gemessenen Kurvenverläufe legen nahe, dass jüngere Kinder insgesamt eine andere CAR zeigen als Jugendliche und Erwachsene (O'Connor et al., 2005). Zum einen ist der bei Jugendlichen und Erwachsenen gefundene Anstieg nach dem Aufwachen nur bei etwas mehr als einem Drittel der Unter- zehn - Jährigen (38 %) zu finden, zum anderen ist auch der Basiscortisolwert AUC niedriger als bei den älteren Probanden der Studie. Dagegen konnte die Studie die positive Cortisolaufwachreaktion bei den 10 –12- Jährigen in 60 % bestätigen; Rosmalen et al. fanden diese 2005 bei 71 % ihrer untersuchten 1768 Probanden. Gustafsson et al. (2010) untersuchte 130 gesunden Kindern, die aber im Mittel mit 12.8 Jahren älter waren als die Homburger Kinder, und fand bereits bei einer steigenden Anzahl belastender Ereignisse in der früheren Kindheit einen Einfluss auf die Cortisolwerte der Probanden. Interessant war dabei, dass die Gruppe mit den mittleren Belastungen die höchsten Cortisolwerte aufwiesen, während Kinder mit weniger oder mehr eruierten Belastungsfaktoren niedrigere Werte zeigten. So scheint die

CAR auch bereits im subklinischen Bereich deutlich auf Stressoren zu reagieren (DeCaro und Worthman; 2008). O'Connor stellte 2005 bei einem Kollektiv von 74 zehnjährigen Kindern von Müttern, die in Schwangerschaft oder postpartal unter Angststörungen litten, erhöhte Werte bei den Kindern im Vergleich zu unbelasteten Kindern fest.

### **5.4 CAR bei Gesunden und ADHS-Patienten**

Im Vergleich Gesunde – ADHS-Patienten fiel auf, dass deutlich mehr jüngere ADHS – Patienten eine positive CAR aufwiesen als die jüngeren gesunden Probanden. Es wurde in der vorliegenden Datenauswertung eine Unabhängigkeit der CAR vom BMI gefunden entsprechend ähnlicher Studienergebnisse in der Literatur (Pruessner et al., 1997; Rosmalen et al., 2005). Im Gegensatz zu bisherigen Studien wurde kein messbarer Einfluss einer komorbiden Angststörung auf die Cortisolaufwachreaktion CAR im Sinne eines erhöhten basalen Wertes gefunden (Greaves-Lord et al., 2007; King et al., 1998; Randazzo et al., 2008).

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass eine solitäre ADHS ohne weitere externalisierende Begleitstörungen keine veränderte CAR im Vergleich zu Gesunden aufweist. Chen et al. (2009) verglich 128 Jungen mit ADHS im Alter von 6 bis 14 Jahren mit 30 gesunden Kontrollen und untersuchte den Einfluss der ADHS – Untergruppen auf den morgendlichen Plasmacortisolspiegel. Die gesunde Gruppe wies dabei die höchsten Cortisolwerte auf, gefolgt vom unaufmerksamen Typ der ADHS, dem hyperaktiv-impulsiven Typ und den niedrigsten Werten bei der kombinierten Form der ADHS. Auch Hastings et al. (2009) untersuchte 170 Grundschüler mit ADHS, bei der den Cortisolaufwachwert erfasste und nach ADHS – Subtypen, komorbidem störendem Verhalten und komorbider Angststörung differenzierte. Aufwachcortisolwert und Cortisolspiegel nach Stressexposition (Blutentnahme) wurden



verglichen, wobei die höchste Reaktion bei den Kindern mit ADHS und Angststörung, die niedrigste bei Kindern mit ADHS und störendem Verhalten gefunden wurde.

### **5.5 Einfluss der Komorbiditäten auf die Cortisolwerte**

Die Kinder mit ADHS zeigten bei den Kindern unter 10 Jahren mit 59% eine höhere positive CAR – Rate als die gesunden Kontrollen. Waye et al. beschrieb 2003, dass eine längere andauernde Stresseinwirkung dämpfend auf die HPA-Achse wirkt und dadurch niedrigere Werte morgens gemessen werden. Eine durch längere Stressexposition induzierte höhere „allostatische Last“ (Clark et al., 2007; McEwan, 2006; 2008) wirkt sich wiederum negativ auf Gesundheit und Wohlbefinden aus (Logan et al., 2008). Kirschbaum (1993) bezeichnet daher auch das Stresshormon Cortisol als Bindeglied zwischen Psyche und Soma. Bei Untersuchungen an Patienten mit Angststörungen wurden in verschiedenen Studien erhöhte Morgencortisolwerte gemessen (Dorn et al., 2003; Greaves-Lord et al., 2007; van West et al., 2008).

Erniedrigte AUC-Werte wurden in den vorliegenden Untersuchungen nur bei ADHS – Patienten gefunden, bei denen zusätzlich eine Störung mit oppositionellem Trotzverhalten diagnostiziert wurde. Diese Beobachtung deckte sich mit Ergebnissen von Kariyawasam et al. (2002) und Snoek et al. (2004). Van Goozen, der 1998 21 Jungen mit ODD und 31 Gesunde hinsichtlich ihrer Cortisolreaktion auf Stressexposition untersuchte, stellte eine niedrigere Reagibilität der ODD-Patienten fest, gemessen an einem geringeren Anstieg der Cortisolspiegel und des Pulses. Auch in ihrer Studie gab es einen hohen Anteil an externalisierenden Störungen, die mit Angststörungen einhergingen. Bei ausgeprägt ängstlichen Patienten fiel die Cortisolantwort höher als bei den Gesunden und den ODD-Patienten aus. Dies könnte eine Erklärung sein, warum in der zudem relativ kleinen Gruppe der ADHS+CD -Patienten (n =22) in der vorliegenden Studie kein ebenfalls erniedrigter AUC

– Wert gemessen wurde wie bei ADHS+ODD (Popma et al., 2007; McBurnett et al., 1991). Wie in der Tabelle gezeigt, hatte diese Untergruppe mit 59 % den höchsten Anteil komorbider Angststörungen. Allerdings fanden auch Fairchild et al. (2008) keinen Unterschied zwischen ADHS+CD verglichen mit Gesunden im Basiscortisolwert, sondern nur eine Hyporeaktivität auf Stressexposition. Auch Azar et al. (2004) fanden keine erniedrigten Cortisolwerte bei jugendlichen Müttern mit einer Störung des Sozialverhaltens. Van Bokhoven et al. stellten (2005) sogar erhöhte Werte bei 13-Jährigen mit einer Störung des Sozialverhaltens fest, allerdings ohne Überprüfung einer komorbiden ADHS und schlossen daraus, dass Patienten mit einer Störung des Sozialverhaltens eine Überreaktion der HPA – Achse aufweisen. Auch van Goozen et al. (2007) versuchten die Beziehung von basalen Cortisolwerten und der Cortisolreaktion auf Stressoren bei aggressiven Kindern genauer zu eruieren. Lane et al. (2010) sah in seiner Studie ebenfalls eine häufig gleichzeitig auftretende ADHS und Angststörungen und untersuchte als gemeinsames Bindeglied die sensorische Überreaktion (sensory over-responsivity: SOR), die wiederum deutliche Auswirkungen auf den Cortisolstoffwechsel zeigte. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Einflüsse von Störung des Sozialverhaltens auf der einen Seite und Angststörungen auf der anderen Seite bei der Diagnose ADHS auf die CAR in Quantität und Qualität nicht getrennt betrachten lassen und daher weitere Untersuchungen zur Klärung der Interferenzen dieser Komorbiditäten nötig sind.

### **5.6 Neurobiologische Befunde / Underarousal**

Van Goozen et al. setzte ähnlich wie Kuntsi et al. (2006) ein Underarousal, also eine verminderte Erregbarkeit des Systems Präfrontaler Cortex – Striatum – Hypothalamus bei externalisierenden Störungen voraus, wohingegen internalisierende Störungsbilder aus dem ängstlich-depressiven Bereich, aber auch posttraumatische Belastungsstörungen (Song et al.,

2008), ein Hyperarousal aufwiesen. Wenn der Hypothalamus als erste „Station“ der HPA-Achse eine verminderten Erregbarkeit aufweise, beeinflusse dies letztendlich die Cortisolausschüttung, so dass niedrigere basale Cortisolwerten gemessen werden.

Während das autonome Hypoarousal und eine reduzierte autonome Reagibilität mit proaktiver Aggressivität assoziiert zu sein scheint und einer insgesamt negativeren Entwicklung, scheinen erhöhtes autonomes Arousal und Reagibilität mit reaktiver Aggressivität zusammenzuhängen und wirkt möglicherweise protektiv. Es könnte daher ein sinnvoller therapeutischer Ansatz sein, früh Angststörungen zu erkennen und zu behandeln mit dem Ziel, die Entwicklung dissozialen Verhaltens bei ADHS – Patienten vorzubeugen (Vloet et al.; 2010)

### **5.7 Familiäre Einflussfaktoren**

Die Erfassung der Risikofaktoren bei den Kindern mit ADHS mit oder ohne komorbide Störungen mittels Achse-V-Interview und GSEFU zeigte einen Zusammenhang einzelner familiärer Risikofaktoren und dem Verlauf der Cortisolaufwachreaktion CAR. Aktuelle Belastungen in den Bereichen Familie, Erziehung und akute belastende Lebensereignisse ließen die erfassten Werte im Vergleich zu Gesunden niedriger ausfallen. So scheinen externe Einflüsse auf die HPA – Achse vor allem dann von Bedeutung zu sein, wenn sie akut und / oder aktuell sind. Dies spricht für ein sehr plastisches System, das eventuell nur bei längerer bzw. Dauerbelastung bleibende messbare Veränderungen verursacht. Das Vorhandensein oder die Abwesenheit sowohl externalisierender als auch internalisierender Zusatzdiagnosen beeinflussten die Cortisolmessergebnisse hingegen nicht.

### 5.8 Ausblick

Da die Bedeutung des endokrinen Systems für Stressreaktionen sowie die Bestimmung hormoneller Parameter integraler Bestandteil der neuropsychologischen Stressforschung ist, gibt es hier auch Überlegungen, therapeutische Ansatzpunkte zu finden oder aber auch als Ergebnisüberprüfung eingesetzter Therapien anzuwenden. So wurde bezüglich der Stimulanzeneinsatz in der ADHS – Therapie eine sehr gute Wirksamkeit auf das Behavioral Inhibition System (BIS) belegt (Lijffijt et al., 2006), hauptsächlich bezüglich der Regulation der Impulskontrolle und weniger der Aufmerksamkeit. Als kostengünstige und einfach zu gewinnende Messwerte, werden sicherlich weitere Speichelcortisolmessungen, vor allem der Cortisolaufwachreaktion, in Zukunft eingesetzt werden, um den Zusammenhang von Psyche und Soma weiter zu erhellen. Gerade die Überprüfung von regulierenden Effekten bestimmter Therapieansätze auf die HPA – Achse, sei es in Bezug auf ADHS, Angststörungen oder anderer Krankheits- oder Störungsbilder ist auch weiterhin ein vielversprechender Forschungsschwerpunkt ( Sondejker et al.; 2007)

---

**6. ALPHABETISCHES LITERATURVERZEICHNIS**

1. Aardal E and Holm AD (1995): Cortisol in saliva - reference ranges and relation to cortisol in Serum. *European Journal of chemistry and clinical biochemistry* 33(12):927-932
2. Aardal-Eriksson E et al. (1998): Salivary cortisol - an alternative to serum cortisol determinations in dynamic function tests. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*;36(4): 215-222
3. Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadis D (2008): Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *The Tohoko journal of experimental medicine*
4. American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Washington DC
5. Arnsten AF (2006): Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *The Journal of Clinical Psychiatry*;67 Suppl 8:7-12
6. Asherson P, IMAGE-Consortium (2004): Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the post-genomic era. *European child and adolescent psychiatry* 13:1150
7. Azar R, Zoccolillo M, Paquette D, Quiros E, Baltzer F, Tremblay RE (2004): Cortisol levels and conduct disorder in adolescent mothers. *Journal of American academy of Child and adolescent psychiatry* 43(4):461-8; discussion 469-72
8. Barkley RA (1997): Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin* 121:65-95
9. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2002): The persistence of attention-deficit / Hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of abnormal psychiatry* 111:279-80
10. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2004): Young adult follow-up of hyperactive children: Antisocial activities and drug use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 45:195-211
11. Bartels M, de Geus EJC, Kirschbaum C, Sluyter F & Boomsma DI (2003) : Heritability of daytime cortisol levels in children. *Behavior Genetics* 33:4: 421-433
12. Baumgaertel A, Wolraich M & Dietrich M (1995): Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorder in a German elementary school sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*;34: 629-638
13. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ (2005): Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)*: 182:54-57

14. Biedermann J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, Sprich-Buckminster S, Ugaglia K, Jellinek MS, Steingard R, Spencer T, Norman D, Kolodny R, Krau I, Perrin J, Keller MB, Tsuang MT (1992): Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder; patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples, *Archives of General Psychiatry* 49, 728-738
15. Biederman J, Faraone SV, Milberger S et al. (1996): Is childhood oppositional deficit disorder a precursor of adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *Journal of American academy of Child and adolescent psychiatry* 35:1193-204
16. Blanz, B , (2001): Hyperkinetische Störungen. *Kinderärztliche Praxis* 72, Sonderheft 5-8  
Bowen R, Chavira DA, Bailey K, Stein MT, Stein MB (2008): Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting. *Psychiatry Research* 15;157(1-3):201-9
17. Brandtstädter J, Baltes-Götz B, Kirschbaum C, Hellhammer D (1991): Developmental and personality correlates of adrenocortical activity as indexed by salivary cortisol: observations in the age range of 35 to 65 years. *Journal of psychosomatic research*; 35(2-3):173-85
18. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, Nemeroff CB, Charney DS (1997): Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154(5), 624-9.
19. Brotman LM, Gouley KK, Huang KY, Kamboukos D, Fratto C, Pine DS (2007). Effects of a psychosocial family-based preventive intervention on cortisol response to a social challenge in preschoolers at high risk for antisocial behavior. *Archives of General Psychiatry* 64: 1172-1179
20. Buske-Kirschbaum A. (2009). Cortisol responses to stress in allergic children: interaction with the immune response. *Neuroimmunomodulation*;16(5):325-32
21. Challis JR, Matthews SG, Van Meir C, Ramirez MM (1995): Current topic: The placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotrophin axis. *Placenta* 16:481-502
22. Challis JR, Sloboda D, Matthews SG, Holloway A, Alfaidy N, Patel FA, Whittle W, Fraser M, Moss TJ, Newnham J (2001): The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Molecular Cell Endocrinology* 20;185(1-2):135-44
23. Chen YH, Chen H, Liu YY, Lin GX, Wei LX, Chen DL. (2009): Function of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in children with attention deficit hyperactivity disorder; *Chinese journal of contemporary pediatrics*; Dec;11(12):992-5.
24. Cheon KA, Ryu YH, Kim YK, Namkoong K, Kim CH, Lee JD (2003): Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with (123I)IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *European Journal of Nuclear Medical Molecular Imaging* 30:306-311

25. Clark MS, Bond MJ, Hecker JR (2007): Environmental stress, psychological stress and allostatic load. *Psychology, Health & Medicine*12(1):18-30
26. Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F (2004): The Awakening Cortisol Response: Methodological Issues and Significance. *Stress* 7 (1):29-37
27. Dallmann MF, Alkana SF, Cascio SF, Darlington DN, Jacobson L and Levin N (1987): Regulation of ADTH Secretion: Variation on at heme of B. *Recent progress in hormone research*:43:133-173
28. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, Bell ME, Bhatnagar S, Laugero KD, Manalo S (2003):. Chronic stress and obesity:a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20), 11696-701.
29. Dallman MF, la Fleur SE, Pecoraro NC, Gomez F, Houshyar H, Akana SF (2004): Minireview: glucocorticoids--food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004. *Endocrinology*, 145(6), 2633-8.
30. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG (2003): Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *Journal of Neuroscience*, 23(12), 4850-7
31. Daniels WM, de Klerk Uys J, van Vuuren P, Stein DJ (2008): The development of behavioural and endocrine abnormalities in rats after repeated exposure to direct and indirect stress. *Neuropsychiatric Diseases and Treatment*;4(2):451-64
32. De Weerth C, Zijl RH, Buitelaar JK (2003): Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Human Development*73(1-2):39-52
33. Decaro JA, Worthman CM (2008). Return to school accompanied by changing associations between family ecology and cortisol. *Developmental Psychobiology* 50: 183-195
34. Derijk RH, van Leeuwen N, Klok MD, Zitman FG (2008): Corticosteroid receptor-gene variants: modulators of the stress-response and implications for mental health. *European Journal of Pharmacology* 13;585(2-3):492-501
35. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie et al.:Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2003
36. Dilling H, Mombour, W, Schmidt M.H (1991): Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber
37. Dilling H, Mombour, W, Schmidt M.H (1994): Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Forschungskriterien. Bern: Huber
38. Döpfner M (2000): Hyperkinetische Störungen. In Petermann F (Hrsg.) *Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie*, 4. Auflage 153-189 Göttingen, Hogrefe

39. Döpfner M, Frölich J, Lemkuhl G: Hyperkinetische Störungen. Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Band 1. Göttingen: Hogrefe 2000
40. Dorn LD, Campo JC, Thato S, Dahl RE, Lewin D, Chandra R, Di Lorenzo C (2003): Psychological comorbidity and stress reactivity in children and adolescents with recurrent abdominal pain and anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 42(1):66-75
41. Drechsler R, Straub M, Doehmert M, Heinrich H, Steinhausen HC, Brandeis D.(2007): Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).*Behavioral Brain Function* 26;3:35
41. Edwards KM, Bosch JA, Engeland CG, Cacioppo JT, Marucha PT. (2010) Elevated Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol. *Brain, Behavior and Immunity* 2010, Apr 9 Epub ahead of print
42. Elia J, Ambrosini P, Berrettini W. (2008): ADHD characteristics: I. Concurrent comorbidity patterns in children & adolescents. *Child and adolescent psychiatry and mental health* 3;2(1):15
43. Elwan, O., Abdella, M., el Bayad, A.B., & Hamdy, S. (1991). Hormonal changes in headache patients. *Journal of Neurological Science*, 106(1), 75-81.
44. Faraone SV, Biederman J (1998): Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 44: 951-58
45. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J (2004): Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit / hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; 24(1): 24-9
46. Fairchild G, van Goozen SH, Stollery SJ, Brown J, Gardiner J, Herbert J, Goodyer IM (2008): Cortisol diurnal rhythm and stress reactivity in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder. *Biological Psychiatry* 1;64(7):599-606
47. Forsberg H, Fernell E, Waters S, Waters N, Tedroff J (2006): Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioral Brain Function*. 10.1186/1744-9081-2-40
48. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH (2005): A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010-6
49. Gerlach M: Pharmakologie von Methylphenidat. In: Schulte-Markwort M, Warnke A (Hg.): *Methylphenidat*. Stuttgart: Thieme 2004; 5-13
50. Gidron Y, Ronson A (2008) : Psychosocial factors, biological mediators, and cancer prognosis: a new look at an old story. *Current Opinion of Oncology*;20(4):386-92



51. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P et al. (2004): Co-existing disorders in ADHD – implications for diagnostic and intervention. *European Child and adolescent psychiatry* 13(suppl 1): I 80-92
52. Gollan JK, Lee R, Coccaro EF (2005): Developmental psychopathology and neurobiology of aggression. *Developmental psychopathology* 17(4):1151-71
53. Goodyer IM, Herbert J, Altham PM (2001): Adrenal steroid secretion and major depression in 8- to 16-year-olds, III. Influence of cortisol/DHEA ratio at presentation on subsequent rates of disappointing life events and persistent major depression. *Biological Psychology* 1;50(5):351-7
54. Grassi-Oliveira R, Ashy M, Milnitsky Stein L (2008): Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? *Revista Brasileira de Psiquiatria* vol.30 no.1 Print ISSN 1516-4446
55. Gray JA (1976): The behavioural inhibition system: A possible substrate for anxiety. *Theoretical and experimental base of behavioural modification*. New York, Wiley
56. Greaves-Lord K, Ferdinand RF, Oldehinkel AJ, Sondeijker FE, Ormel J, Verhulst FC (2007): Higher cortisol awakening response in young adolescents with persistent anxiety problems. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 116(2):137-44
57. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S (2004). Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(11), 1504-6
58. Gustafsson PE, Anckarsäter H, Lichtenstein P, Nelson N, Gustafsson PA (2010): Does quantity have a quality all its own? Cumulative adversity and up- and down-regulation of circadian salivary cortisol levels in healthy children. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 May 4.
59. Hastings PD, Fortier I, Utendale WT, Simard LR, Robaey P(2009): Adrenocortical functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder: examining subtypes of ADHD and associated comorbid conditions; *Journal of abnormal child psychology*; May;37(4):565-78.
60. Hatzinger M, Brand S, Perren S, von Wyl A, von Klitzing K, Holsboer-Trachsler E (2007):Hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA)activity in kindergarten children: importance of gender and associations with behavioral/emotional difficulties. *Journal of Psychiatric Research* 41(10):861-70
61. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH (2000): The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1-35
62. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008): The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33(6):693-710

63. Herrmann et al (2008): Endokrinologie für die Praxis; Georg Thieme Verlag KG; ISBN 9783131310156 S.261
64. Het S, Rohleder N, Schoofs D, Kirschbaum C, Wolf OT (2009):. Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test' Psychoneuroendocrinology. 2009 Mar 21, Epub: PMID: 19307062
65. Hölling H, Schlack R, Dippelhofer A, Kurth BM (2008): Personal, familial and social resources and health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 51(6):606-20
66. Huss M (2004): Vorbereitung der Erhebung und Auswertung zur Prävalenz des Aufmerksamkeits- Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) in Deutschland im Rahmen des Kinder- und Jugendsurveys des Robert-Koch-Instituts. Abschlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS) Bonn
67. Huss M (2008). Attention-deficit hyperactivity disorder: risk factors, protective factors, health supply, quality of life. A brief review] Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. Jun;51(6):602-5
68. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP (1997): Comorbidity in ADHD: Implications for research, practice, and DSM-V. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 36, 1065-1079
69. Kallen VL, Tulen JHM, Utens EMWJ, Treffers MDA, De Jong FH, Ferdinand RF (2008): Associations between HPA-axis functioning and level of anxiety in children and adolescents with an anxiety disorder. Depression and Anxiety 25:131-141
70. Kapoor A, Matthews SG (2008): Prenatal stress modifies behavior and hypothalamic – pituitary-adrenal function in female guinea pig offspring: effects of timing of prenatal stress and stage of reproductive cycle. Endocrinology. 2008 Aug 28
71. Kariyawasam SH, Zaw F, Handley SL (2002): Reduced salivary cortisol in children with comorbid Attention deficit hyperactivity disorder and Oppositional defiant disorder. Neuroendocrinology Letters 23:45-48
72. Kivlighan KT, Dipietro JA, Costigan KA, Laudenslager ML (2008): Diurnal rhythm of cortisol during late pregnancy: Associations with maternal psychological well-being and fetal growth. Psychoneuroendocrinology. 33(9):1225-35
73. Kelly SJ, Young R, Sweeting H, Fischer JE, West P. 2008 Levels and confounders of morning cortisol collected from adolescents in a naturalistic (school) setting. Psychoneuroendocrinology.. Aug 6
74. Kertes DA, Gunnar MR, Madsen NJ, Long JD (2008): Early deprivation and home basal cortisol levels: a study of internationally adopted children. Development and Psychopathology ;20(2):473-91
75. King JA, Barkley RA, Barrett S (1998): Attention-deficit hyperactivity disorder and the stress response. Biological Psychiatry 44: 72-74.

76. King JA, Tenney J, Rossi V, Colamussi L, Burdick S. (2003): Neural substrates underlying impulsivity. *Annals of the New York Academy of Science* 1008:160-9
77. Kopecková M, Paclt I, Petrásek J, Pacltová D, Malíková M, Zagatová V (2008): Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6-10 age. *Neuro Endocrinological letters*;29(2):246-51
78. Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, Hartikainen AL, Järvelin MR (2003): Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *Journal of American Child and adolescent psychiatry* 42:7,826-833
79. Kirschbaum C, Perke KM, Hellhammer (1993): The 'Trier Social Stress Test' – a tool for investigating psychobiology stress responses in a laboratory setting, *Neuropsychobiology* 28 , 76-81
80. Kirschbaum C, Pruessner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH (1995): Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men, *Psychosomatic Medicine* 57, 468-474
81. Kirschbaum C (2001): Das Stresshormon Cortisol – Ein Bindeglied zwischen Psyche und Soma? Hrsg. Kaiser G, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, HHU Jahrbuch 2001
82. Krause KH, Dresel S, Krause J, Kung HF, Tatsch K (2000): Increased striatal dopamin transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: Effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters*: 285:107-110
83. Kuntsi J, McLoughlin G, Asherson P (2006): Attention deficit hyperactivity disorder. *Neuromolecular Medicine* 8(4):461-84
84. Lane SJ, Reynolds S, Thacker L (2010): Sensory Over-Responsivity and ADHD: Differentiating Using Electrodermal Responses, Cortisol, and Anxiety; *Frontiers in integrative Neuroscience*; 29;4:8
85. Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, Thapar A. (2007): Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry* 20;7:26
86. Laucht M, Schmidt MH (2004): Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft: Risikofaktor für eine ADHS des Kindes? *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 32:177-85
87. Lehmkuhl G, Döpfner M, Plück J, Berner W, Fegert J, Huss M, Lenz K, Schmeck K, Lehmkuhl U & Poustka F (1998): Häufigkeit psychischer Auffälligkeiten und somatischer Beschwerden bei vier- bis zehnjährigen Kindern in Deutschland im Urteil der Eltern - ein Vergleich mormorientierter und kriterienorientierter Modelle. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 26, 83-96

88. Leins U, Goth G, Hinterberger T, Klinger C, Rumpf N, Strehl U. (2007): Neurofeedback for children with ADHD: a comparison of SCP and Theta/Beta protocols. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2007 Jun;32(2):73-88
89. Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I (1997): Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *Journal of American academy of Child and adolescent psychiatry* 36:737-44
90. Lijffijt M, Kenemans JL, ter Wal A, Quik EH, Kemner C, Westenberg H, Verbaten MN, van Engeland (2006): Dose-related effect of methylphenidate on stopping and changing in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Psychiatry* 21(8):544-7
91. Ljubijankic N, Popovic-Javoric R, Sceta S, Sapcanin A, Tahirovic I, Sofic E (2008): Daily fluctuation of cortisol in the saliva and serum of healthy persons. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 8(2):110-5
92. Logan JG, Barksdale DJ (2008): Allostasis and allostatic load: expanding the discourse on stress and cardiovascular disease. *Journal of clinical nursing*: 17(7B):201-8
93. Luecken LJ, Lemery KS (2004): Early caregiving and physiological stress responses. *Clinical Psychology Review* 24:171-191
94. Maldonado EF, Fernandez FJ, Trianes MV, Wesnes K, Petrini O, Zangara A, Enguix A, Ambrosetti L. (2008): Cognitive performance and morning levels of salivary cortisol and alpha-amylase in children reporting high vs. low daily stress perception. *The Spanish Journal of Psychology* 11(1):3-15
95. Manuzza S, Klein R, Bessler A, Malloy P, LaPadula M (1998): Adult outcome of hyperactive boys: educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 155:493-98
96. Martin Reuter (2001): Cortisol und Emotion Ein experimentell-pharmakopsychologischer Forschungsansatz *Studien zur Stressforschung*, Bd. 13: 978-3-8300-0472-1
97. Max JE, Fox PT, Lancaster JL et al. (2002) : Putamen lesions and the development of attention-deficit /hyperactivity symptomatology. *Journal of American academy of Child and adolescent psychiatry* 41:563-71
98. McEwen BS (2006): Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. *Metabolism: clinical and experimental* 55(10 Suppl 2):S20-3
99. McEwen BS (2008): Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*:7;583(2-3):174-85
100. Morgan BE, van Honk J, Hermans EJ, Scholten MR, Stein DJ, Kahn RS. (2009): Gray's BIS/BAS dimensions in non-comorbid, non-medicated social anxiety disorder. *The World Journal of biological Psychiatry*:10(4 Pt 3):925-8.

101. MTA Cooperative Group: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*. 2004;113(4): 762-9
102. Newcorn J et al (2001): Symptom profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40: 137-146
103. O'Connor TG, Ben-Shlomo Y, Heron J, Golding J, Adams D & Glover V (2005): Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biological Psychiatry* 58:211-217
104. Oullet-Morin I, Bolvin M, Dionne G, Lupien SJ, Arsenault L, Barr RG, Pérusse D Tremblay RE (2008): Variations in Heritability of Cortisol Reactivity to Stress as a Function of early familial adversity among 19-month-old twins. *Archiv of Genetic Psychiatry* 65(2)
105. Piacentini J, Shaffer D, Fisher P, Schwab-Stone M, Davies M, Gioia P (1993): The diagnostic interview schedule for Children - revised version (DISC-R).III: concurrent criterion validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 32, 658-665
106. Polancyk G, Rhode LA (2007): Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Current opinion in Psychiatry*. 20(4):386-92
107. Polk DE, Cohen S, Doyle WJ, Skoner DP, Kirschbaum C (2005): State and trait affect as predictors of salivary cortisol in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology*, 30(3), 261-72.
108. Popma A, Doreleijers TA, Jansen LM, Van Goozen SH, van Engeland H, Vermeiren R (2007). The diurnal cortisol cycle in delinquent male adolescents and normal controls. *Neuropsychopharmacology* 32: 1622-1628
109. Prince J (2008): Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Journal of clinical psychopharmacology* 28(3 Suppl 2):S39-45
110. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, BuskeKirschbaum A, von Auer K, Jobst S et al. (1997): Free cortisol levels after awykening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity *Life Sciences* 61:2539-2549
111. Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum A (1999). Burnout, perceived stress and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic medicine* 61:197-204
112. Quay HC (1997): Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of abnormal child psychology* 25:7-13
113. Randazzo WT, Dockray S, Susman EJ (2008): The stress response in adolescents with inattentive type ADHD symptoms. *Child Psychiatry & Human Development*39:27-38

114. Remschmidt H, Schmidt M, Poustka F(Hg): Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO. Bern: Huber 2001
115. Reuter M (2001): Cortisol und Emotion Ein experimentell-pharmako-psychologischer Forschungsansatz Studien zur Stressforschung, Bd. 13: 978-3-8300-0472-1
116. Riad M, Mogos M, Thangathurai D, Lumb PD (2002): Steroids. Current Opinion of Critical Care 8(4):281.4
117. Richters, JE, Arnold LE, Jensen PS, Abikoff H, Conners CK, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Pelham WE, Swanson JM (1995): NIMH Collaborative multisite multimodal treatment study of children with ADHD: I. Background and rationale. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 34, 987-1000
118. Rifkin-Graboi A. (2008): Attachment status and salivary cortisol in a normal day and during simulated interpersonal stress in young men. Stress 11(3):210-24
119. Robison RJ, Reimherr FW, Marchant BK, Faraone SV, Adler LA, West SA (2008): Gender differences in 2 clinical trials of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective data analysis. The Journal of clinical Psychiatry 69(2):213-21
120. Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Freeman RD, Rothenberger A; Tourette Syndrome International Database Consortium (2007): Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome--impact of ADHD. European Child & Adolescent Psychiatry;16(8):536
121. Romanos M, Freitag C, Jacob C, Craig DW, Dempfle A, Nguyen TT, Halperin R, Walitza S, Renner TJ, Seitz C, Romanos J, Palmason H, Reif A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Vogler C, Sigmund J, Warnke A, Schäfer H, Meyer J, Stephan DA, Lesch KP. (2008): Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. Molecular Psychiatry 13(5):522-30
122. Rommelse NNj, Altink ME, Martin NC, Buschgens CJ, Faraone SV, Buitelaar JK, Sergeant JA, Oosterlaan J.(2008): Relationship between endophenotype and phenotype in ADHD. Behavioral and Brain Function: 30;4:4
123. Rosick ER (2005): Cortisol, Stress, and Health. Life Extension;12:40–48.
124. Rosmalen JGM, Oldehinkel AJ, Ormel J, de Winter AF, Buitelaar JK, Verhulst FC (2005): Determinants of salivary cortisol levels in 10-12 year old children; a population-based study of individual differences. Psychoneuroendocrinology 30: 483-495
125. Rucklidge JJ (2008): Gender differences in ADHD: implications for psychosocial treatments. Expert review of Neurotherapeutics; 8(4):643-55
126. Rutter M, Roy P, Kreppner J, Sandberg S (Hg.) (2002): Institutional cares as a risk factor for inattention / overactivity. Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood. Cambridge University Press; 417-34

127. Sandberg S (Hg.) (2002): Psychosocial contributions. Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood. Cambridge University Press; 367-416
128. Saß. H, Wittchen, H-U, Zaudig, M (1996): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, DSM-IV. Göttingen: Hogrefe
129. Satterfield JH, Schell A (1997): A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys: adolescent and adult criminality. Journal of American academy of Child and adolescent psychiatry 36:1726-35
130. Schommer N, Hellhammer D (2003): Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie. Psychobiologische Beiträge zum Verständnis stressbezogener Erkrankungen. Reinecker H (Hrsg). Hogrefe Verlag GmbH & Co 2003; 4. Auflage.
131. Sjögren E, Leanderson P, Kristenson M.(2006): Diurnal saliva cortisol levels and relations to psychosocial factors in a population sample of middle-aged Swedish men and women. International journal of behavioral medicine 13(3):193-200
132. Snoek H, van Goozen SHM, Matthys W, Buitelaar JK, van Engeland H (2004). Stress responsivity in children with externalizing behavior disorders. Development and Psychopathology 16: 389-406
133. Sondejker FE, Ferdinand RF, Oldehinkel AJ, Veenstra R, Tiemeier H, Ormel J, Verhulst FC (2007): Disruptive behaviors and HPA-axis activity in young adolescent boys and girls from the general population; Journal of psychiatric Research; 41(7):570-8
134. Song Y, Zhou D, Wang X (2008): Increased serum cortisol and growth hormone levels in earthquake survivors with PTSD or subclinical PTSD. Psychoneuroendocrinology 33(8):1155-9
135. Southwick SM, Vythilingam M, Charney DS (2005): The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. Annual Review of clinical Psychology 1:255-91
136. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV (2000): Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. Journal of American academy of Child and adolescent psychiatry 39: 1432-37
137. Takatsuji K, Sugimoto Y, Ishizaki S, Ozaki Y, Matsuyama E, Yamaguchi Y (2008): The effects of examination stress on salivary cortisol, immunoglobulin A, and chromogranin A in nursing students. Biomedical research (Tokio /Japan); 29(4):221-4
138. Tarullo AR, Gunnar MR (2006). Child maltreatment and the developing HPA axis. Horm.Behav. 50: 632-639
139. Taylor E (2003): Developmental neuropsychopathology of attention deficit and impulsiveness. Development of Psychopathology 11:607-28
140. Tewes, U., Possmann, P., Schallberger, U., 2000. HAWIK-III. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder. Hogrefe, Göttingen.

141. Thapar A, Fowler T, Rice F et al. (2003) : Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *American Journal of Psychiatry* 160:1985-89
142. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R (1999): Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *British Journal of Psychiatry* 174:105-11
143. Vaidya CJ, Bunge SA, Dudukovic NM, Zalecki CA, Elliott GR, Gabrieli JD (2005): Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging. *The American Journal of Psychiatry* 162(9):1605-13
144. van Bokhoven I, Van Goozen SH, van Engeland H, Schaal B, Arseneault L, Séguin JR, Nagin DS, Vitaro F, Tremblay RE(2005): Salivary cortisol and aggression in a population-based longitudinal study of adolescent males. *Journal of Neural Transmission* 112 (8) : 1083-96
145. van de Wiel NM, van Goozen SH, Matthys W, Snoek H, van Engeland H. (2004): Cortisol and treatment effect in children with disruptive behavior disorders: a preliminary study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*;43(8):1011-8.
146. van der Pompe G, Antoni MH, Heijnen CJ (1996): Elevated basal cortisol levels and attenuated ACTH and cortisol responses to a behavioral challenge in women with metastatic breast cancer. *Psychoneuroendocrinology* 21(4):361–374.
147. Van Goozen SH, Matthys W, Cohen-Kettenis PT, Gispen-de Wied C, Wiegant VM, van Engeland H (1998). Salivary cortisol and cardiovascular activity during stress in oppositional-defiant disorder boys and normal controls. *Biol.Psychiatry* 43: 531-539
148. van West D, Claes S, Sulon J, Deboutte D (2008): Hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity in prepubertal children with social phobia. *Journal of Affective Disorders*
149. Vloet TD, Konrad K, Herpertz SC, Matthias K, Polier GG, Herpertz-Dahlmann B (2010): Development of antisocial disorders--impact of the autonomic stress system; *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 78(3):131-8
150. Vloet TD, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B, Polier GG, Günther T. (2010): Impact of anxiety disorders on attentional functions in children with ADHD; *Journal of Affective Disorders*: 124(3):283-90
151. Walitza S, Warnke A: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störungen. In: Gerlach M, Warnke A, Wewetzer C (Hg.): *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter*. Wien: Springer 2004; 215-27
152. Wallis D, Russell HF, Muenke M. 2008 Genetics of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Pediatric Psychology* Jun 3
153. Webb HE, Weldy ML, Fabianke-Kadue EC, Orndorff GR, Kamimori GH, Acevedo EO (2008): Psychological stress during exercise: cardiorespiratory and hormonal responses. *European Journal of applied physiology* Sep 2



154. Weiss G, Hechtman LT (1993): Hyperactive children grown up. New York Guilford Press
155. Weiß RH (1998): Grundintelligenztest Skala 2 (CFT 20) mit Wortschatztest (WS) und Zahlenfolgentest (ZF). Handanweisung (4., überarbeitete Auflage). Göttingen: Westermann Test.
156. Widmaier EP, Dallman MF (1984): The effects of corticotropin-releasing factor on adrenocorticotropin secretion from perfused pituitaries in vitro: rapid inhibition by glucocorticoids. *Endocrinology*, 115(6), 2368-74.
157. Wilson RS, Evans DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Schneider JA, Bennett DA (2003): Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology*; 61(11):1479–1485.
158. Wuest S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C (2000): The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise&Health* 7:79-88
159. Zepf FD, Holtmann M, Stadler C, Demisch L, Schmitt M, Wöckel L, Poustka F (2008): Diminished serotonergic functioning in hostile children with ADHD: tryptophan depletion increases behavioural inhibition. *Pharmacopsychiatry* 41(2):60-5

## 7. DANK

Herzlich bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei allen, die dazu beigetragen haben, diese Studie durchzuführen:

- allen Kindern und Eltern, die bei der Studie mitwirkten
- allen Klinik-, Ambulanz-, Praxis- und Schulleitern für die Möglichkeit, Probanden für die Studie zu gewinnen, namentlich
- Prof.Dr.med. C. Freitag, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- Prof.Dr.med. A.von Gontard, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- Dr.Vogel, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- S.Hänig, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- Prof.Dr. Jobst Meyer, Universität Trier
- Haukur Palmason, Universität Trier
- Herr A. Ziegler, Luitpoldschule Homburg
- Herr Dr. Hellwig, Saarpfalz-Gymnasium Homburg
- Praxis Dr. Bernd Jantur, Dillingen
- Praxis Dr. Dittmann, Kaiserslautern
- meiner Familie, die mich immer wieder motiviert hat, weiterzumachen
- und am meisten Gott, ohne dessen Hilfe ich diese Arbeit nicht geschafft hätte

---

## 8. LEBENSLAUF

Am 27.11.1969 wurde ich als erstes Kind des Studienrates Richard Roschy und seiner Ehefrau Rosemarie Roschy, geb. Buscher, in Worms geboren.

Von 1976 bis 1980 besuchte ich die Diesterweg-Grundschule in Worms-Hochheim. 1980 wechselte ich auf das altsprachliche Rudi-Stephan-Gymnasium in Worms, wo ich 1989 die Allgemeine Hochschulreife erlangte (Sprachen: Latein, Englisch, Altgriechisch, Französisch, Althebräisch).

Im Herbst 1989 immatrikulierte ich mich an der Universität des Saarlandes für den Studiengang Humanmedizin.

1991 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab und heiratete Volker Seitz, Dipl.Ing. Elektrotechnik.

1992 legte ich den ersten Abschnitt des Staatsexamens ab und unsere älteste Tochter Johanna kam zur Welt.

1993 kam unser Sohn Jonathan zur Welt, 1994 legte ich den zweiten Abschnitt des Staatsexamens ab.

Meine PJ-Zeit absolvierte ich am Universitätsklinikum Homburg / Saar in den Abteilungen Mund-Kiefer-Geschichtschirurgie und Neurochirurgie, Internistische Ambulanz und im Wahlfach Pädiatrie.

1995 kam unser Sohn Samuel auf die Welt und ich beendete mein Studium mit dem dritten Teil des Staatsexamens.

Die ÄiP-Zeit begann ich am Anatomischen Institut der Universität des Saarlandes bei Prof. Dr. R. Bock 1996 (u.a. Mitwirkung bei Erstellung des interaktiven Lernprogramms „Anatomie des Gehirns“, Verlag „Urban & Fischer) und setzte sie nach der Geburt unseres Sohnes Nathanael 1997 in der Gynäkologischen Gemeinschafts-Praxis Drs. Willems-Mink / Streit-Uhrmacher in Homburg fort.

Ab 1998 arbeitete ich bis 2004 in dieser Praxis stundenweise als Praxisvertretung weiter.

1999 kam unsere Tochter Miriam, 2001 Esther und 2002 Naomi auf die Welt.

Von September 2004 an arbeitete ich als wissenschaftliche Mitarbeiterin des Fachbereichs Psychobiologie der Universität Trier im Rahmen des DFG-Projektes HKS-Studie in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Homburg.

Im Jahr 2005 kam unser Sohn Simeon und 2007 unsere Tochter Jemima zur Welt.

Nach der Geburt von Jemima nahm ich Elternzeit in Anspruch und arbeitete noch einmal im August und September 2008 in der KJP Homburg.

Seit Ende der Elternzeit am 13.12.2008 kümmere ich mich zu Hause um Haushalt, Familie und die ehrenamtlichen Tätigkeiten, die ich teilweise schon die letzten ca. 20 Jahre ausübte wie Mitarbeit in der Ev.Stadtmission Homburg (hauptsächlich Musik, Kindergottesdienst, Kindergruppe, Kinderwochen, Musical-Aufführungen), Organistendienste, Mitwirkung in einer irischen Band, musikalisch-religiöse Erziehung im Albert-Schweizer-Kinderhaus Homburg und aktive Mitarbeit bei der Stadtteilkonferenz „Lebendiges Erbach“ im Mehrgenerationenhaus „Haus der Begegnung“.