

Timo D. Vloet
Thomas Günther
Kerstin Konrad
Sabine C. Herpertz
Beate Herpertz-Dahlmann

Die Bedeutung der Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung für die Entstehung und Prognose von Störungen des Sozialverhaltens im Kindes- und Jugendalter

The role of ADHD in the etiology and outcome of antisocial behavior in children and adolescents

► **Zusammenfassung** Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Störung des Sozialverhaltens sind zwei klar voneinander abgrenzbare neuropsychiatrische Krankheitsbilder. Die komorbide Störung ist in Kindheit und Jugend häufig und kann bei einem ungünstigen Verlauf zur Entwicklung einer Antisozialen Persönlichkeitsstörung (ASPS) führen. Im vorliegenden Artikel werden diagnostische Kriterien und epidemiologische Daten beider

Störungsbilder sowie ihre wechselseitige Beeinflussung dargestellt. Dabei scheint die ADHS vor allem bei frühen Formen von Störungen des Sozialverhaltens das Risiko für einen ungünstigen Verlauf deutlich zu erhöhen. Befunde aus genetischen, psychophysiologischen und Bildgebungsstudien betonen die Bedeutung biologischer Risikofaktoren für Entstehung und Verlauf dissozialen Verhaltens. Bisher unveröffentlichte Daten einer eigenen neurokognitiven Untersuchung zu gruppenspezifischen Defiziten bei ADHS im Vergleich zur komorbiden Störung von ADHS und Störungen des Sozialverhaltens werden dargestellt. Die teils synergistische, teils interaktive Beeinflussung beider Störungen ist bislang nur unzureichend verstanden. Aktuelle Befunde deuten darauf hin, dass ein „echter Hybrid“ aus beiden Störungen existiert. Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose erscheint besonders bei der komorbiden Störung eine frühe und professionelle Behandlung der ADHS bedeutsam.

► **Schlüsselwörter** ADHS · Störung des Sozialverhaltens · biologische Marker · Anitsoziale Persönlichkeitsstörung · Entwicklungspsychopathologie

► **Abstract** Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Conduct Disorder (CD) are two of the most common neurobehavioral disorders of childhood. Despite of their high comorbidity rate both disorders can be reliably differentiated. Especially the comorbid condition is associated with a poor outcome and some of the affected children develop an Antisocial Personality Disorder. This article summarizes diagnostic criteria and epidemiological data of both disorders and emphasises the role of ADHD in the aetiology and pathogenesis of antisocial behavior. ADHD seems to have a negative impact particular in children of the early-starter subtype of CD. Findings from genetic, psychophysiological and neuroimaging studies emphasise the relevance of biological risk factors in the etiological models and developmental pathways of antisocial behavior. We present so far unpublished data of children with ADHD and ADHD/disruptive behavior disorders which indicate group-specific neurocognitive impairments in the comorbid condition. ADHD and CD seem to constitute a synergistic and interactive relationship in that each disorder aggravates the other. Recent findings point to a “true hybrid” of ADHD/CD. Considering the negative outcome of the comor-

Eingegangen: 5. Juni 2008
Akzeptiert: 23. Juni 2008

T. D. Vloet (✉) · T. Günther · K. Konrad · B. Herpertz-Dahlmann
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Universitätsklinikum Aachen
Neuenhofer Weg 21
52074 Aachen, Germany
E-Mail: tvloet@ukaachen.de

S. C. Herpertz
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Zentrum für Nervenheilkunde
Universität Rostock
Gehlsheimer Str. 20
18147 Rostock, Germany
E-Mail: sabine.herpertz@med.uni-rostock.de

bid condition, several findings suggest that high-quality treatments may have considerable impact on

restoring ADHD children to better functioning.

► **Keywords** ADHD · conduct disorder · biological marker · antisocial personality disorder · developmental psychopathology

Einleitung

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Störungen des Sozialverhaltens zählen zu den häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen. Sie treten überdurchschnittlich oft gemeinsam auf und gehen mit einem hohen Risiko für eine persistierende dissoziale Entwicklung einher. Grundsätzlich können beide Störungen von einander abgegrenzt und jede für sich reliabel entsprechend dem DSM-IV bzw. der ICD-10 diagnostiziert werden. Neben syndrom-spezifischen Auffälligkeiten bestehen einige gemeinsame neurokognitive und psychophysiologische Charakteristika sowie sich überschneidende neuroanatomische und -funktionelle Merkmale. Bei der komorbiden Störung ist die Effektivität therapeutischer Maßnahmen geringer als bei ausschließlicher ADHS, und es besteht insgesamt eine ungünstigere Prognose.

Der vorliegenden Artikel stellt zunächst diagnostische Kriterien, epidemiologische Daten sowie Symptomatik und Verlauf dissozialen Verhaltens dar. Es wird die Bedeutung der ADHS für die Entstehung und Entwicklung von kindlichen Formen von Störungen des Sozialverhaltens hervorgehoben und der Einfluss biologischer Risikofaktoren diskutiert. Im Hinblick auf die verschiedenen Entstehungsmodelle dissozialen Verhaltens werden Befunde aus psychophysiologischen, neurostrukturellen und -funktionellen Studien beschrieben und neue, bisher unveröffentlichte Daten aus einer neurokognitiven Untersuchung dargestellt.

Zahlreiche der hier dargestellten Befunde stammen aus dem angloamerikanischen Sprachraum bzw. beziehen sich auf das DSM-IV. Dort wird bei Störungen des Sozialverhaltens zwischen der „conduct disorder“ (CD) und der „oppositional defiant disorder“ (ODD) unterschieden (s. u.). In der vorliegenden Arbeit wurden bei entsprechendem Bezug auf solche Arbeiten diese Termini beibehalten, ansonsten aber der Ausdruck „Störungen des Sozialverhaltens“ gemäß der ICD-10 verwendet.

Definition and Klassifikation

„Dissozialität“ beschreibt allgemein dauerhaftes und schwerwiegendes Verhalten, das gegen die Prinzipien

und gültigen sozialen Normen einer Gesellschaft verstößt. Im Gegensatz dazu ist „Delinquenz“ ein juristischer Begriff, der Zuwiderhandlung gegen staatliche Gesetze bezeichnet. Die internationalen Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV beschreiben dissoziales Verhalten im Rahmen mehrerer psychischer Störungen. In erster Linie sind hier kindliche Formen von Störungen des Sozialverhaltens sowie die ASPS im Erwachsenenalter zu nennen.

In der ICD-10 werden im Kindes- und Jugendalter insgesamt sechs verschiedene Subtypen differenziert: „Störungen des Sozialverhaltens im familiären Rahmen“, „Störungen des Sozialverhaltens mit oppositionellem Trotzverhalten“, „Störungen des Sozialverhaltens bei vorhandenen sozialen Bindungen“, „Störungen des Sozialverhaltens bei fehlenden sozialen Bindungen“, sowie zwei Restkategorien. Die beiden erstgenannten Subtypen treten zumeist bei jüngeren Kindern auf und scheinen eine bessere Prognose zu haben [18]. Im DSM-IV werden hingegen drei Subtypen unterschieden, die zwar definitorisch ähnlich sind, sich aber klar voneinander abgrenzen lassen:

1. Störung des Sozialverhaltens (conduct disorder, CD),
2. die oppositionelle Störung des Sozialverhaltens (oppositional defiant disorder, ODD) und
3. wiederum eine Restkategorie nicht weiter spezifizierter disruptiver Störungen.

Die ODD manifestiert sich typischer Weise vor dem achten Lebensjahr und tritt zumeist im häuslichen Rahmen auf. Sie kann Vorläufer einer späteren CD sein. Kinder mit CD fallen durch gravierendes dissoziales Verhalten z. B. in Form körperlicher Aggressivität gegenüber Menschen und Tieren oder delinquenten Verhaltensweisen auf. Je nach Manifestationszeitpunkt wird zwischen einem vor dem zehnten Lebensjahr beginnendem Typus und einer erstmalig danach auftretenden Form unterschieden (s. u.). Der Ausdruck „Psychopathie“ ist kein Synonym der genannten Störungen, sondern stellt vielmehr eine weitere Differenzierung dar. Er bezieht sich auf zusätzlich vorliegende, emotionale Auffälligkeiten wie verminderter Fähigkeit zu Reue, Gewissenlosigkeit und Mangel an Empathie. Im Erwachsenenalter ist damit eine ausgeprägte, chronische und schwer zu behandelnde Form dissozialen Verhaltens verbunden.

Die derzeitigen diagnostischen Kriterien der ADHS entsprechend dem DSM-IV umfassen sechs oder mehr

Symptome von Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität sowie den Beginn der Symptomatik vor dem siebten Lebensjahr. Weiter muss die Störung situationsübergreifend auftreten (also z. B. in der Schule und zu Hause) und zu einer deutlichen Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit führen. Auch hier werden drei Subtypen unterschieden: Beim *kombinierten Typus* sind die Kriterien der Aufmerksamkeitsstörung gemeinsam mit denen der Hyperaktivität/Impulsivität erfüllt, während beim *unaufmerksamen Typus* nur die Aufmerksamkeitsstörung besteht bzw. beim *hyperaktiven-impulsiven Typus* nur die Kriterien der Hyperaktivität/Impulsivität erfüllt sein müssen.

Zwischen den Klassifikationssystemen bestehen hinsichtlich der diagnostischen Kriterien bedeutende Unterschiede. So wird exzessives Reden nach dem DSM-IV der Hyperaktivität zugeordnet, während es im ICD-10 ein Impulsivitäts-Kriterium darstellt. Auch der Terminus „situationsübergreifend“ ist unterschiedlich definiert: Während in der ICD-10 ein Auftreten der Symptomatik zu Hause *und* in der Schule gefordert wird, ist im DSM-IV einer der Bereiche ausreichend. Ebenso muss in der ICD-10 Unaufmerksamkeit *und* Hyperaktivität/Impulsivität bestehen, um die Diagnose zu erfüllen. Beiden Klassifikationssystemen ist gemeinsam, dass jeweils keine speziellen Kriterien für Mädchen oder sehr junge Kindern ausgewiesen werden.

Bislang ist ungeklärt, ob die Störung des Sozialverhaltens und die ADHS überhaupt zwei getrennte nosologische Entitäten darstellen. Aufgrund ihres weit überdurchschnittlich häufigen gemeinsamen Auftretens wird in der ICD-10 der „hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1) als eigenständige Diagnose aufgeführt. Entsprechend waren in einer eigenen Untersuchung zur autonomen Reaktivität von Jungen mit CD nur 13% in der klinischen Gruppe nicht von einer ADHS betroffen [16].

Epidemiologie

Auf Grund der unterschiedlichen Klassifikationskriterien und differenten Erhebungsmethoden sind die Prävalenzraten für die ADHS nicht einheitlich [31]. Entsprechend dem DSM-IV sind derzeit 5 -10% der Allgemeinbevölkerung in den USA bzw. Westeuropa betroffen, nach der ICD-10 nur 1 - 3%. Bei der Störung des Sozialverhaltens ist eine Prävalenzrate von ca. 10% anzunehmen. Von einer ASPS sind 3 -7% der männlichen Bevölkerung betroffen, wovon ein Viertel bis ein Drittel zudem die Psychopathiekriterien erfüllt. Typischerweise besteht bei Personen mit ASPS schon während der Kindheit und Jugend eine Störung des

Sozialverhaltens. In einer longitudinalen Erhebung über 34 Jahre an Zwillingen zeigte sich, dass 39% der männlichen und 19% der weiblichen Probanden, die wegen dissozialen Verhaltens in der Kindheit behandelt worden waren, im Alter zwischen 22 und 30 Jahren eine ASPS entwickelten. Fast 20% der Betroffenen hatten bis dahin Gewaltverbrechen verübt [36]. Die Rate sich entwickelnder ASPS ist umso höher, je früher die Störung des Sozialverhaltens auftritt. Dabei ist davon auszugehen, dass gerade der frühe Beginn umfangreiche soziale Beeinträchtigungen wie mangelnde soziale Integration und unzureichende Bildung nach sich zieht. Ungeklärt ist bisher die Prävalenzrate für Psychopathie bei Kindern mit Störungen des Sozialverhaltens.

Symptomatik und Verlauf dissozialen Verhaltens in Kindheit und Jugend

Prospektive Studien haben zwar differente Verläufe für die Entwicklung dissozialen Verhaltens gezeigt, es herrscht jedoch überwiegende Einigkeit darüber, dass zumindest zwei verschiedene Entwicklungspfade zu unterscheiden sind [42]. Ersterer beginnt bereits vor dem elften Lebensjahr (so genannter „early-starter“ Typus). Beim Zweiten zeigt sich dissoziales Verhalten hingegen erstmals in der späten Kindheit bzw. der Adoleszenz (so genannter „late-starter“ Typus). Diese Einteilung ist Grundlage der Klassifikation der CD nach DSM-IV und basiert auf einer umfangreichen Erhebung der Gruppe um Moffitt, die im Rahmen der so genannten „Dunedin-Studie“ eine Geburtenkohorte von 1.037 Kindern zwischen dem 3. und 26. Lebensjahr untersucht hat. Demnach zeigten Patienten mit der frühen Manifestation bereits im Grundschulalter ausgeprägt aggressives Verhalten z.B. in Form von Tierquälerei oder Körperverletzungen, das bis in das Erwachsenenalter hinein weiter zunahm (auch „life-course-persistent“ Typus genannt). Im Gegensatz dazu besteht bei den „late-startern“ dissoziales Verhalten nur während der Pubertät bzw. im späten Jugendalter (auch „adolescent-limited“ Typus genannt). Im Alter von 26 zeigten die Patienten mit der frühen Form im Vergleich zu denen mit späterem Beginn der Störung signifikant mehr dissoziale und auch psychopathische Persönlichkeitsmerkmale. Sie erkrankten häufiger an Substanzmittelabhängigkeit, zeigten höhere Raten von Gewaltkriminalität und waren öfter von gesundheitlichen und finanziellen Problemen betroffen. Zudem waren sie in Alltagssituationen aggressiver, neigten eher zu körperlicher Misshandlung der eigenen Kinder bzw. zu Gewalt in der Partnerschaft [26].

Ätiologie und Pathogenese dissozialen Verhaltens und der Einfluss der ADHS

Zahlreichen Studien zufolge sind besonders Kinder mit der frühen Manifestation einer Störung des Sozialverhaltens durch eine hohe Rate neurobiologischer Risikofaktoren belastet. Diese sollen im Folgenden dargestellt werden.

■ Persönlichkeitsmerkmale bei komorbider ADHS

Verhaltenshemmung stellt als Persönlichkeitsmerkmal einen protektiven Faktor im Hinblick auf die Entwicklung delinquenten Verhaltens dar. Verhaltensgehemmte Kinder zeigen in neuen Situationen weniger sozial abweichendes Verhalten, da sie generell ängstlicher auf fremde Personen und speziell auf eine mögliche Bestrafung reagieren. Zudem gehen sie weniger Kontakte mit sozialgestörten anderen Kindern ein. Es wird angenommen, dass die ADHS mit einem Defizit an Verhaltenshemmung assoziiert ist. Entsprechend zeigen Langzeituntersuchungen betroffener Jungen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für spätere Dissozialität. In fast 90% der Fälle besteht bei Jungen mit einer ADHS zudem bereits vor dem elften Lebensjahr eine ODD, aus der sich dann häufig eine CD entwickelt [23]. Ein Teil dieser Kinder entwickelt schließlich eine ASPS. Da jedoch in zahlreichen Studien nur unzureichend zwischen Probanden mit einfacher ADHS und denen mit der komorbiden Störung unterschieden wird, ist bisher unklar, welche Problematik bei dieser Entwicklung bedeutsamer ist. Loeber und Mitarbeiter [23] nehmen an, dass die ADHS im Sinne eines Mediators die Entwicklung von weniger schweren zu ausgeprägten Formen der CD beeinflusst. Entsprechend einer Langzeituntersuchung an Zwillingen waren kindliche Hyperaktivität und das Vorliegen einer CD gleich starke und voneinander unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Delinquenz bzw. einer ASPS im Erwachsenenalter. 65% der untersuchten Kinder mit der komorbiden Störung waren später von einer ASPS betroffen, hingegen nur 13% in der Gruppe, die die weder von kindlicher Hyperaktivität betroffen waren noch die Diagnosekriterien der CD erfüllten [36]. In ihrer prospektiven Studie kommen Satterfield und Shell [33] zu dem Schluss, dass bereits das Vorliegen eines CD-Symptoms das Risiko für schwerwiegendes dissoziales Verhalten im Jugend- und Erwachsenenalter erhöht. Vor diesem Hintergrund scheint vor allem für Kinder mit ADHS ein Schwellenwert von drei oder mehr Kriterien zur Diagnose einer CD nach DSM-IV zu hoch zu sein.

■ Familiäre Transmission und Erbllichkeit

Heritabilität spielt bei der ADHS eine bedeutende Rolle. So besteht in Familien, in denen männliche Mitglieder von einer ADHS betroffen sind, im Vergleich zu Kontrollfamilien eine siebenfach erhöhte Prävalenzrate für diese Störung. Die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens in der nachfolgenden Generation ist ca. fünffach erhöht; 60 bis 91% der Varianz in der ADHS-Symptomatik sind nach bisherigen Erkenntnissen genetisch begründet [40]. Vier Genom-Scans einschließlich einer Untersuchung unserer eigenen Gruppe konnten trotz inhomogener Gruppen und differenter Erfassungsmethoden signifikant erhöhte Signale im Bereich der distalen Region des Chromosoms 5p identifizieren [12]. Zudem wurden Verbindungen zu den Chromosomen 6q, 7p, 9q, 11q, 12q und 17q gefunden. Kandidaten-Gene betreffen die Dopamintransmission (hier: das Dopamin-D4-Rezeptorgen, DRD-4 und das Dopamin-Transportergen, DAT-1). Stimulanzien, die die Bindung von Dopamin am Dopamintransporter hemmen, führen bei der ADHS zu einer Verbesserung von Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität. Metaanalysen konnten signifikante Ergebnisse für DRD-4 nachweisen, während die Befunde für den Polymorphismus des DAT-1 bisher negativ waren. Hinweise auf eine Assoziation zwischen ADHS-Subtypen und verschiedenen Genloki sind derzeit nicht robust und bedürfen weiterer Untersuchungen [40].

Dissoziales und delinquentes Verhalten tritt ebenfalls familiär gehäuft auf, und es scheint eine hohe Transmission von einer auf die nächste Generation zu bestehen. Generell wird die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Störungen des Sozialverhaltens durch psychische Erkrankungen der Eltern und hier besonders externalisierende Störungen erhöht [28]. Neben genetischen Effekten, sind dabei bedeutende Umwelteinflüsse (wie z.B. ein aggressiver und inkonsequenter Erziehungsstil) anzunehmen, deren Einfluss von der Vulnerabilität der betroffenen Kinder abhängig zu sein scheint [9]. Damit besteht hier eine Interaktion zwischen Anlage und Umwelt (so genanntes „nature-nurture-interplay“). Eine aktuelle Untersuchung von D’Onofrio und Mitarbeitern [7] konnte zeigen, dass die Bedeutung von Umweltfaktoren auch vom Geschlecht der Betroffenen abhängig war. So waren für die familiäre Transmission dissozialen Verhaltens bei Mädchen genetische Faktoren bedeutsamer als bei Jungen.

Der Einfluss so genannter „epigenetischer Effekte“ zeigte sich in der Dunedin-Verlaufsuntersuchung, in der die Folgen von Misshandlung bei Jungen zwischen dem 3. und 11. Lebensjahr beim gleichzeitigen Vorliegen eines spezifischen Polymorphismus der Monoaminoxidase A (MAO A-Gen) untersucht wurde [3]. Das Gen, dessen Produkt Monoamine wie Noradrenalin, Serotonin und Dopamin enzymatisch abbaut, hatte zunächst keinen Haupteffekt. Wurden jedoch speziell die Probanden mit

einer Misshandlung in der Vorgeschichte berücksichtigt, bestand eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen des Polymorphismus und der Entwicklung von dissozialem Verhalten. Der stärkste Effekt ging dabei von der Interaktion zwischen Gen und Umwelt aus. Jungen mit niedriger MAO A-Aktivität, die von Misshandlungen im Kindesalter betroffen waren, hatten das höchste Risiko für späteres dissoziales Verhalten (sie stellten nur 12% der Probanden, waren jedoch für 44% der späteren Gewaltverbrechen verantwortlich). Als Erwachsene hatten sie ein dreifach höheres Risiko, wegen eines Gewaltverbrechens verurteilt zu werden, als Probanden mit erlebten Misshandlungen in der Vorgeschichte, aber im Vergleich höherer MAO A-Aktivität. Diese Befunde konnten zwar von Foley und Mitarbeiter [10] repliziert werden, hingegen gelang dies der Gruppe um Haberstick [11] nur zum Teil. Daneben identifizierten Thapar und Mitarbeiter [40] einen spezifischen Polymorphismus des Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Gens, der die Auswirkungen ungünstiger vorgeburtlicher Umstände verstärkt und u. a. bei Kindern mit ADHS einen Prädiktor für die frühe Manifestation einer Störung des Sozialverhaltens darstellt.

Mehrere Untersuchungen haben in der letzten Zeit die ätiologische Beziehung zwischen ADHS und Störungen des Sozialverhaltens untersucht. Aktuelle Befunde weisen dabei auf die Existenz einer eigenständigen nosologischen Entität hin, welche die Symptomatik beider Einzelstörungen vereint. So kommt eine aktuelle Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass Überschneidungen beider Störungen auf einer gemeinsamen genetischen Grundlage beruhen könnten [40]. Erst kürzlich wurden im Rahmen einer umfangreichen Multicenter Studie über 1400 Kinder mit ADHS sowie deren Familien psychometrisch untersucht. Die Daten unterstreichen insgesamt die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung einer ADHS und weisen darauf hin, dass das gemeinsame Auftreten von ADHS und einer Störung des Sozialverhaltens bei einem Teil der Probanden eine distinkte Störung darzustellen scheint. Dieser „echte Hybrid“ wäre damit ein selbstständiges Störungsbild entsprechend der „Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens“ nach ICD-10, bei dem Kernsymptome sowohl der ADHS als auch der Störung des Sozialverhaltens bestünden. In anderen Fällen scheint die komorbide Störung hingegen durch das gemeinsame Auftreten der Einzelstörungen bedingt zu sein [4].

■ Weitere biologische Risikofaktoren

Es existieren zahlreiche weitere prä- und postpartale Risikofaktoren, die die Gefahr der Entwicklung von Störungen des Sozialverhaltens, ADHS und ASPS erhöhen. So konnte in verschiedenen Populationen gezeigt werden, dass mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft unabhängig vom sozioökonomischen Status mit dem Auftreten von Störungen des Sozialverhaltens bzw. Delinquenz im Jugendalter bei männlichen Nachkommen positiv korrelierte. Es gilt heute als gut gesichert, dass Nikotin und andere Substanzen des Zigarettenrauches beim Feten für zahlreiche ungünstige Effekte wie geringes Geburtsgewicht, erhöhte lokomotorische Aktivität sowie kognitive Einschränkungen verantwortlich sind. Auf molekularer Ebene wurden Störungen der Neuronenwanderung, eine defizitäre cholinerge und katecholaminerge Transmission, abnormes Zellwachstum sowie eingeschränkte Zelldifferenzierung beobachtet [2]. Widersprüchlich sind die Befunde hinsichtlich der Frage, ob mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft an sich mit dem Auftreten einer ADHS assoziiert ist, insbesondere im Fall einer komorbid bestehenden Störung des Sozialverhaltens. Nach der „Pittsburgh Jugendstudie“ haben Jungen, die während der Schwangerschaft Nikotin ausgesetzt waren, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine ODD bzw. ODD/ADHS zu entwickeln als Jungen ohne Nikotinexposition in der Schwangerschaft. Dies gilt jedoch nicht für eine einfache ADHS [43].

Der Konsum von Alkohol und anderen Drogen in der Schwangerschaft erhöht ebenfalls das Risiko für die Entwicklung einer ADHS. So zeigen Kinder mit fetalem Alkoholsyndrom vermehrt hyperaktive Symptome und Defizite in der Verhaltensadaptation. Sie sind durch kognitive Einschränkungen und hier insbesondere Aufmerksamkeitsstörungen gekennzeichnet. In einer Fallkontrollstudie war die Wahrscheinlichkeit, dass Kinder mit ADHS während der Schwangerschaft Nikotin und Alkohol ausgesetzt waren, mehr als doppelt so hoch wie in der Gruppe der Kontrollkinder [22]. Ebenso scheint kindliche Mangelernährung bedeutsam zu sein. In einer Untersuchung von Liu und Mitarbeitern [22] waren Kinder mit Mangelernährung im Alter von 3 Jahren im Vergleich zu ausreichend versorgten Kindern aggressiver oder hyperaktiver, im Alter von 8 Jahren hatten sie häufiger disruptive Störungen und zeigten mit siebzehn Lebensjahren ausgeprägtere Formen von CD bzw. motorischer Unruhe.

Der Konsum von Alkohol und anderen Drogen in der Schwangerschaft erhöht ebenfalls das Risiko für die Entwicklung einer ADHS. So zeigen Kinder mit fetalem Alkoholsyndrom vermehrt hyperaktive Symptome und Defizite in der Verhaltensadaptation. Sie sind durch kognitive Einschränkungen und hier insbesondere Aufmerksamkeitsstörungen gekennzeichnet. In einer Fallkontrollstudie war die Wahrscheinlichkeit, dass Kinder mit ADHS während der Schwangerschaft Nikotin und Alkohol ausgesetzt waren, mehr als doppelt so hoch wie in der Gruppe der Kontrollkinder [22]. Ebenso scheint kindliche Mangelernährung bedeutsam zu sein. In einer Untersuchung von Liu und Mitarbeitern [22] waren Kinder mit Mangelernährung im Alter von 3 Jahren im Vergleich zu ausreichend versorgten Kindern aggressiver oder hyperaktiver, im Alter von 8 Jahren hatten sie häufiger disruptive Störungen und zeigten mit siebzehn Lebensjahren ausgeprägtere Formen von CD bzw. motorischer Unruhe.

■ Trauma in der Kindheit

In den letzten Jahren haben Untersuchungen den Zusammenhang zwischen kindlicher Traumatisierung und der Entwicklung von aggressiven, impulsiven, delinquenten und hyperaktiven Verhaltensweisen aufgezeigt. Besonders anhaltender Missbrauch, Misshandlung und Vernachlässigung scheinen Struktur und Funktion des sich entwickelnden Gehirns nachhaltig zu beeinflussen, wodurch sich wiederum der Einfluss genetischer Risikofaktoren sowie aversiver Umweltein-

flüsse auf die Entwicklung von ADHS und CD zu erhöhen scheint [39]. Erst kürzlich wurden im Rahmen der so genannten „Great Smoky Mountains“ Studie über 1400 Kinder und Jugendliche zwischen 9 und 16 Jahren regelmäßig hinsichtlich des Erlebens traumatischer Ereignisse und der nachfolgenden Entwicklung kinder- und jugendpsychiatrischer Störungen untersucht [5]. Es zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für Kinder nach einem erlebten Trauma eine ADHS zu entwickeln 1,7fach im Vergleich zu den Kontrollkindern ohne Traumaanamnese erhöht war. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CD war sogar dreimal so hoch. Bei den betroffenen Kindern bestand insgesamt eine positive Korrelation zwischen der Anzahl traumatischer Erlebnisse und der Wahrscheinlichkeit, eine expansive Störung zu entwickeln.

■ Neurokognitive Störungen

Es besteht aktuell eine kontroverse Diskussion darüber, ob verminderte Intelligenz und Defizite u. a. im Bereich der exekutiven Funktionen mit Störungen des Sozialverhaltens, dem Vorliegen einer ADHS bzw. der komorbiden Störung assoziiert sind. Während Aguilar und Mitarbeiter [1] keine Unterschiede speziell verbaler Fähigkeiten zwischen Kinder mit dissozialem Verhalten und gesunden Kontrollen fanden, existieren zahlreiche Befunde, die auf eine Assoziation von dissozialem Verhalten und verminderter Intelligenz hinweisen. Diese basieren jedoch auf Ergebnissen zumeist älterer Studien, die nur unzureichend das Vorliegen einer komorbiden ADHS berücksichtigt hatten. In einer Studie von Raine und Mitarbeitern [32], in die das Vorliegen einer ADHS als konfundierende Variable einging, waren Jungen mit einer frühen Manifestation einer Störung des Sozialverhaltens durch geringere Gesamt- und Verbal-IQs charakterisiert und hatten gegenüber den „late-startern“ geringere verbale Fähigkeiten. Sie zeigten im Vergleich zu den Kontrollen zudem eine signifikant stärker ausgeprägte Störung des räumlichen Gedächtnisses. Aber auch die Probanden mit erstmaligem Auftreten einer Störung des Sozialverhaltens in der Adoleszenz waren, unabhängig vom Bestehen einer komorbiden ADHS und negativer psychosozialer Einflüsse, neurokognitiv beeinträchtigt. Die Autoren nehmen an, dass diese Defizite letztlich die Wahrscheinlichkeit für eine spätere delinquente Entwicklung erhöhen. In einer aktuellen Untersuchung von Pajer und Mitarbeitern [30] waren Mädchen mit CD im Vergleich zu gesunden Kontrollen durch einen geringeren Gesamt-IQ charakterisiert. Die Ergebnisse waren sowohl für das Vorliegen einer ADHS als auch demographische Faktoren kontrolliert. Die betroffenen Mädchen zeigten zudem schlechtere Leistungen bei

Aufgaben zur exekutiven Funktion, zum räumlichen Gedächtnis sowie geringere Schulleistungen. Demgegenüber steht jedoch eine Studie von Osterlaan und Mitarbeitern [29], nach der Störungen der exekutiven Kontrolle bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren nicht mit ODD bzw. CD assoziiert waren.

Recht umfangreiche Daten weisen auf neurokognitive Defizite bei Probanden mit ADHS hin. So ist bei Kindern mit einfacher ADHS die Prävalenz von Teilleistungsschwächen, besonders die der Legasthenie, signifikant erhöht und verschlechtert die individuelle Prognose der Betroffenen. Weiter bestehen bei 60 - 70% der Betroffenen mit einfacher ADHS Defizite der Inhibitionskontrolle [25]. Während eine Assoziation von Störungen der exekutiven Kontrolle und einfacher ADHS gut belegt ist, stellen sie jedoch nach einer aktuellen Übersichtsarbeit keinen störungsspezifischen neuropsychologischen Marker dar [37]. Dies ist zum einen in der Heterogenität von ADHS zum anderen in der Überlappung mit anderen Störungen (u. a. auch CD) begründet.

In einer aktuellen eigenen neuropsychologischen Untersuchung wurden Daueraufmerksamkeit und Inhibitionskontrolle bei Kindern und Jugendlichen zwischen 8 und 17 Jahren mit ADHS (F90.0; N=63), hyperkinetischer Störung des Sozialverhaltens (F90.1; N=70) sowie gesunden Kontrollkindern (N=54) untersucht. Es wurde eine umfangreiche, standardisierte, kinder- und jugendpsychiatrischen Untersuchung durchgeführt. Alle Gruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, IQ und Schultypus vergleichbar.

Es zeigte sich erwartungsgemäß, dass sowohl in der Aufgabe zur Inhibitionskontrolle (so genanntes „go/nogo“-Paradigma) als auch in der Aufgabe zur Daueraufmerksamkeit (so genanntes „sustained-attention dots“-Paradigma) Probanden mit einfacher ADHS bzw. der komorbiden Störung signifikant schlechtere Leistungen erbrachten als die gesunden Kontrollen. Im Hinblick auf die Anzahl falsch positiver Antworten, die als ein Maß für impulsives Antwortverhalten angesehen werden kann, war die Gruppe mit der komorbiden Störung jeweils signifikant schlechter als die mit einfacher ADHS (siehe Tabelle 1 für Details).

Die Datenanalyse ergab zudem, dass vor allem Probanden unter 12 Jahren in der komorbiden Gruppe ein impulsives Reaktionsverhalten zeigten (siehe Abb. 1). In der Gruppe mit einfacher ADHS unterschieden sich die Altersgruppen der 7- bis 11-Jährigen bzw. der 12- bis 17-Jährigen hingegen nicht voneinander. Ebenso lagen keine signifikanten Differenzen zwischen den älteren Probanden mit einfacher ADHS und denen mit komorbider Störung des Sozialverhaltens vor.

Vor dem Hintergrund dieser Problematik müssten zukünftig u. a. zunächst die Stabilität neuropsychologischer Eigenschaften während der Entwicklung untersucht, neuropsychologische Normen für differente

Tabelle 1 Ergebnisse in der Aufgabe zur Daueraufmerksamkeit sowie zur Inhibitionskontrolle für 54 gesunde Kontrollprobanden, 63 Kinder mit ADHS sowie 70 Kinder mit hyperkinetischer Störung des Sozialverhaltens

	KG (n=54) M (SA)	F90.0 (n=63) M (SA)	F90.1 (n=70) M (SA)	Diagnostische Gruppe F (p)	Post-Hoc
Daueraufmerksamkeit					
Geschwindigkeit [s]	13.0 (3.9)	14.0 (4.9)	12.5 (3.9)	2.1 (ns)	
SA [s]	2.5 (1.4)	3.3 (2.8)	2.8 (1.6)	2.1 (ns)	
Falsch positive Antworten [n]	16.8 (8.7)	25.0 (17.1)	34.5 (27.6)	11.8 (< 0.001)	KG<F90.0; KG<F90.1; F90.0<F90.1
Ausgelassene Antworten [n]	24.9 (15.2)	21.2 (15.7)	27.3 (27.9)	1.5 (ns)	
Inhibitionskontrolle					
Reaktionszeiten [ms]	413 (93)	480 (113)	447 (113)	5.7 (0.004)	KG<F90.0
SA [ms]	101 (35)	131 (63)	112 (39)	5.9 (0.003)	KG<F90.0
Falsch positive Antworten [n]	3.2 (3.0)	4.8 (3.8)	5.9 (5.1)	6.7 (0.002)	KG<F90.0; KG<F90.1; F90.0<F90.1
Ausgelassene Antworten [n]	1.3 (1.8)	1.6 (2.8)	1.4 (2.0)	0.2 (ns)	

KG Kontroll-Gruppe, M Mittelwert, ms Millisekunden, n Anzahl, SA Standardabweichung, s Sekunden.

Populationen definiert und der Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Störungsbildern und speziellen neuropsychologischen Markern untersucht werden.

Bildgebungsbefunde

Bei Probanden mit ADHS scheinen besonders im Bereich fronto-striataler Netzwerke sowohl funktionelle als strukturelle Abweichungen vorzuliegen [8]. Die Mehrzahl der Studien hat dabei schwerpunktmäßig Funktionsstörungen bei Aufgaben zur Aufmerksamkeit

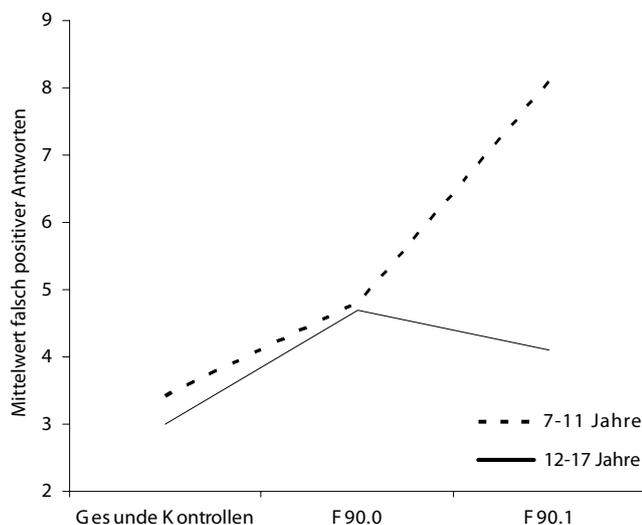


Abb. 1 Darstellung des Mittelwertes falsch positiver Antworten in der Aufgabe zur Inhibitionskontrolle in Abhängigkeit der Altersgruppe für gesunde Kontrollen, Probanden mit einer ADHS (F90.0) sowie mit hyperkinetischer Störung des Sozialverhaltens (F90.1).

und Inhibition untersucht. Eine neuere morphometrische Arbeit von Seidman und Mitarbeitern [34] konnte zudem zeigen, dass Volumenveränderungen u. a. auch im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (PFK), dem Corpus callosum und dem Kleinhirn bestehen, womit insgesamt bei der ADHS sehr viel umfangreichere strukturelle Abweichungen vorlägen als bisher angenommen. Im Gegensatz dazu liegen nur wenige Bildgebungsstudien zu Störungen des Sozialverhaltens vor, wobei die meisten Daten von Erwachsenen mit dissozialem Verhalten stammen. Erste Hinweise auf eine Assoziation zwischen bestimmten Gehirnregionen und dissozialem Verhalten wurden aus Fallbeschreibungen abgeleitet. Bedeutsam waren danach v. a. der PFK und die Amygdala. Während Individuen mit Läsionen im PFK typischerweise ungehemmtes, impulsives und aggressives Verhalten sowie Probleme bei der Antizipation von Strafe und Belohnung zeigten, konnten Patienten mit Läsionen der Amygdala nur eingeschränkt soziale Signale interpretieren. Zudem bestehen zwischen beiden Bereichen ausgeprägte anatomische Verbindungen. Es wird angenommen, dass Störungen im frontolimbischen System über eine abnorme Verarbeitung von Angst bedeutsam für die Entstehung dissozialen Verhaltens sein könnten [19]. Daneben sind strukturelle Veränderungen im Bereich des Hippokampus sowie frontotemporaler Gebiete mit delinquentem Verhalten im Erwachsenenalter assoziiert. Entsprechend konnten funktionelle Untersuchungen von Erwachsenen mit psychopathischen Tendenzen Dysfunktionen u. a. in diesen Bereichen darstellen [21].

Es existieren einige Fallbeschreibungen bei Kindern, die nach erworbenen Schäden des Frontalhirns Symptome einer Störung des Sozialverhaltens entwickelt haben, jedoch liegen nur wenige systematisch erhob-

bene Daten zu strukturellen Gehirnveränderungen in dieser Altersgruppe vor. In ersten Untersuchungen an kleinen und inhomogenen Gruppen mit CD wurden teils überhaupt keine Unterschiede gefunden oder aber signifikante Volumenverminderungen im Bereich der grauen Substanz rechtstemporal im Vergleich zu gesunden Kontrollen identifiziert [41]. Eingeschränkt werden diese Ergebnisse dadurch, dass u. a. der IQ nicht als konfundierende Variable berücksichtigt wurde. In einer umfangreichen strukturellen Untersuchung unserer Gruppe an 23 Jungen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit CD (17 komorbid für ADHS) konnten wir mittels voxelbasierter Morphometrie zeigen, dass in der klinischen Gruppe das Gesamtvolumen der grauen Substanz um 6% reduziert war. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden bestand eine Volumenreduzierung der grauen Substanz vor allem in frontolimbischen Strukturen, die auf der linken Seite auch Amygdala und Hippokampus umfassten. Regressionsanalysen ergaben, dass das Ausmaß von Hyperaktivität und Impulsivität mit globalen Volumenreduzierungen im Bereich des frontoparietalen sowie temporalen Kortex assoziiert waren, während die Ausprägung der CD-Symptomatik positiv mit einer Reduktion der grauen Substanz im Bereich limbischer Strukturen korrelierte. Damit zeigten die untersuchten Kinder und Jugendlichen vergleichbare strukturelle Veränderungen wie Erwachsene mit dissozialem Verhalten [20].

Bisher existieren nur wenige und zudem teilweise widersprüchliche funktionelle Daten zu Kindern und Jugendlichen mit Störungen des Sozialverhaltens. So fanden Sterzer und Mitarbeiter [38] eine Deaktivierung im Bereich des dorsalen anterioren cingulären Kortex während der passiven Betrachtung von Bildern negativen emotionalen Inhaltes. Hingegen konnten wir in einer eigenen Untersuchung mit einem ähnlichen Paradigma in der CD-Gruppe eine erhöhte Aktivierung in der linken Amygdala nachweisen. Im Gegensatz zur bisherigen Annahme einer verminderten Kapazität bzw. Sensibilität für affektive Informationen aus dem sozialen Kontext bei Probanden mit CD könnte dies auf eine erhöhte Empfindlichkeit diesbezüglich hindeuten. Bisher ist unklar, wie weit funktionelle und strukturelle Veränderungen des Gehirns bei Probanden mit Störungen des Sozialverhaltens bzw. ADHS durch genetische und/oder andere biologische Risikofaktoren (s. o.) erklärt werden können. So fehlen z. B. generell Untersuchungen zu Langzeiteffekten pränataler Toxin-Exposition auf das menschliche Gehirn. Dies ist insbesondere durch methodische Schwierigkeiten begründet (notwendige Abgrenzung von z. B. Effekten anderer Drogen gegenüber Gen-Einflüssen). Gleichwohl konnte mittels Diffusion Tensor Imaging gezeigt werden, dass schon relativ geringe Alkoholmengen in der Fetalzeit zu mikrostrukturellen Abweichungen im Bereich des Corpus callosum führen [44].

Zusammengenommen deuten Bildgebungsbefunde insbesondere auf Störungen frontostriataler Netzwerke bei der ADHS bzw. auf frontotemporale Funktionsstörungen bei Störungen des Sozialverhaltens hin. Es fehlen Untersuchungen, die ausreichend zwischen spezifischen Effekten der ADHS bzw. der Störungen des Sozialverhaltens unterscheiden. Zukünftige Studien sollten insbesondere auf die Identifikation von gemeinsamen und störungsspezifischen Gen-Effekten bei der ADHS und disruptivem Verhalten angelegt sein. Weiter sollten Studien darauf abzielen, störungsspezifische neurokognitive Profile beider Störungen zu identifizieren und Assoziationen zu neuroanatomischen bzw. -funktionellen Auffälligkeiten aufzuzeigen. Dies könnte jenseits diagnostischer Kategorien die Grundlage für bedeutsame neurobiologische Endophänotypen darstellen.

Psychophysiologie bei dissozialen Kindern und Jugendlichen

Biologische Marker wie verminderte autonome Aktivität und Reagibilität sind als Risikofaktoren für dissoziales Verhalten im Erwachsenenalter gut belegt und besonders bei fehlenden psychosozialen Belastungsfaktoren bedeutsam [13]. Im Kindes- und Jugendalter konnte jüngst gezeigt werden, dass vermindertes autonomes Arousal ein prädiktives Merkmal im Hinblick auf die Entwicklung von Symptomen einer Störung des Sozialverhaltens darstellt [35]. Verminderte autonome Aktivität und Reagibilität stellen wichtige Mediatoren dar, durch die genetische Effekte wahrscheinlich Einfluss auf dissoziales Verhalten nehmen.

In unserer eigenen Gruppe wurde eine umfangreiche Untersuchung zur vegetativen Erregbarkeit bei 8- bis 13-jährigen Jungen mit ADHS, CD und der komorbiden Störung sowie gesunden Kontrollen durchgeführt. Dabei zeigten nur Jungen mit CD bzw. der komorbiden Störung, nicht jedoch Probanden mit reiner ADHS oder gesunde Kontrollen, eine verminderte elektrodermale Reaktivität und beschleunigte Habituation. Übereinstimmend mit Daten bei dissozialen Erwachsenen erhöht danach die CD, unabhängig von einer komorbiden ADHS, das Risiko für eine dissoziale Entwicklung [16]. Zwillingsuntersuchungen deuten an, dass der genetische Einfluss der phasischen elektrodermalen Aktivität, neben der Beeinflussung durch umweltabhängige Prozesse, zwischen 0.40 und 0.50 liegt [6]. Eine aktuelle Untersuchung unserer Gruppe ging dazu insbesondere der Frage nach, inwieweit familiäre Transmission bei der autonomen Hyporeaktivität bedeutsam ist [17]. Dazu wurden 44 Jungen mit früher Manifestation einer Störung des Sozialverhaltens, 36 gesunde Kon-

trollen (jeweils 8 bis 13 Jahre alt) und ihre jeweiligen biologischen Väter psychophysiologisch untersucht. Es zeigte sich, dass die autonome Reagibilität zwischen Vätern und Söhnen hoch korrelierte. Diese Korrelation war unabhängig vom Ausmaß der selbst berichteten Aggressivität bzw. Dissozialität bei den Vätern. Es bleibt zu klären, ob autonome Hyporeagibilität als ein Endophänotyp angesehen werden kann, der beispielhaft für den Einfluss genetischer Faktoren auf die Entwicklung dissozialer Störungen steht.

Schlussfolgerungen

Die bisherigen Befunde deuten darauf hin, dass ADHS und Störungen des Sozialverhaltens als distinkte Störungen gemeinsam auftreten, daneben aber auch ein „echter Hybrid“ aus Störungen des Sozialverhaltens und ADHS existiert. Fest steht, dass ein gemeinsames Auftreten die Betroffenen stärker beeinträchtigt als die isolierten Störungen und zudem ein schlechteres Ansprechen auf sowohl medikamentöse als auch psychotherapeutische Behandlung zeigt. ADHS und Störungen des Sozialverhaltens wirken in synergistischer und interaktiver Weise ungünstig. So können beim Vorliegen einer ADHS bereits wenige Symptome einer Störung des Sozialverhaltens das Risiko für die Entwicklung einer späteren ASPS deutlich erhöhen. Zumeist ist eine ADHS mit der früh beginnenden Form einer Störung des Sozialverhaltens assoziiert, was wiederum das Risiko für Schulversagen, Delinquenz und weitere sich

entwickelnde psychiatrische Störungen erhöht. Darüber hinaus liegen in diesen Fällen häufiger neurobiologische Risikofaktoren vor, die sich entwickelnden Formen von Störungen des Sozialverhaltens sind schwerwiegender, und die betroffenen Kinder sind besonders gefährdet, psychopathische Tendenzen zu entwickeln. Während damit die Existenz von Subtypen von Störungen des Sozialverhaltens in Abhängigkeit des Beginns der Symptomatik bzw. die Rolle des ADHS für die Entstehung der ASPS gerade für die frühe Form als gut belegt angesehen werden kann, liegen für die spätere Manifestation von Störungen des Sozialverhaltens zahlreiche, bisher noch weniger gut verstandene Befunde vor. So waren in der Nachuntersuchung der Dunedin-Kohorte Probanden mit spätem Beginn einer Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zur frühen Form zwar durch weniger dissoziale Verhaltensweisen charakterisiert, sie zeigten aber im Vergleich zu den Kontrollen ohne delinquente Vorgeschichte impulsiveres Verhalten, hatten mehr gesundheitliche und finanzielle Probleme und fielen häufiger durch Substanzmittelabhängigkeit und Diebstähle auf. Als Erwachsene waren sie für doppelt so viele Diebstähle und Drogendelikte verantwortlich wie die ganze restliche Kohorte und zeigten eine im Gegensatz zu der ursprünglichen Erwartung ungünstigere Prognose [27, 36]. Im Hinblick auf therapeutische Maßnahmen weisen die vorliegenden Befunde darauf hin, dass eine ungenügende und zu spät beginnende Behandlung der ADHS die Prognose der betroffenen Kinder deutlich verschlechtert.

► **Interessenkonflikt** Der Autor erklärt keinen Interessenkonflikt.

Literatur

1. Aguilar B, Sroufe LA, Egeland B, Carlson E (2000) Distinguishing the early-onset/persistent and adolescence-onset antisocial behavior types: from birth to 16 years. *Development and Psychopathology* 12:109-132
2. Button TMM, Maughan B, McGuffin P (2007) The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Human Development* 83:727-732
3. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R (2002) Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 97:851-854
4. Christiansen H, Chen W, Oades RD, Asheron P, Taylor EA, Lasky-Su J, Zhou K, Banaschewski T, Buschgens C, Franke B, Gabriels I, Manor I, Marco R, Müller UC, Mulligan A, Psychogiou L, Rommelse NN, Uebel H, Buitelaar J, Ebstein RP, Eisenberg J, Gill M, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant JA, Sonuga-Baerke, EJS, Steinhausen HC, Thompson M, Faraone SV (2008) Co-transmission of conduct problems with attention-deficit/hyperactivity disorder: familiar evidence for a distinct disorder. *Journal of Neural Transmission* 115:163-176
5. Copeland WE, Keeler G, Angold A, Costello EJ (2007) Traumatic Events and Posttraumatic Stress in Childhood. *Archives of General Psychiatry* 64:577-584
6. Crider A, Kremen WH, Xian H, Jacobsen KC, Waterman B, Eisen SA, Tsuang MT, Lyons MJ (2004) Stability, consistency, and heritability of electrodermal response lability in middle-aged male twins. *Psychophysiology* 41:501-509
7. D'Onofrio BM, Slutske WS, Turkheimer E, Emery RE, Harden KP, Madden PA, Martin NG (2007) Intergenerational transmission of childhood conduct problems: a Children of twins study. *Archives of General Psychiatry* 64:820-829
8. Durston S (2003) A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review* 9:184-195
9. Feinberg ME, Button TM, Neiderhiser JM, Reiss D, Hetherington EM (2007) Parenting and Adolescent Antisocial Behavior and Depression *Archives of General Psychiatry* 64:457-465
10. Foley DL, Eaves LJ, Wormley B, Silberg JL, Maes HH, Kuhn J, Riley B (2004) Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Archives of General Psychiatry* 61:738-744

11. Haberstick BC, Lessem JM, Hopfer CJ, Smolen A, Ehringer MA, Timberlake D, Hewitt JK (2005) Monoamine oxidase A (MAOA) and antisocial behaviors in the presence of childhood and adolescent maltreatment. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 135:59-64
12. Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Kiehl H, Renschmidt H, Hemminger U, Warnke A, Knölker U, Heiser P, Friedel S, Hinney A, Schäfer H, Nürnberg P, Konrad K (2006) A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Molecular Psychiatry* 11:196-205
13. Herpertz SC (2008) Electrophysiology. In: Felthous A, Sass H (Hrsg) *International Handbook on Psychopathic Disorders and the Law*. Wiley, New York, S 187-198
14. Herpertz SC, Hübner T, Marx I, Vloet TD, Fink GR, Stoecker T, Shah J, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B. Emotional processing in male adolescents with childhood-onset conduct disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry (im Druck)*
15. Herpertz SC, Mueller B, Qunaibi M, Lichtenfeld C, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B (2005) Response to emotional stimuli in boys with conduct disorder. *American Journal of Psychiatry* 162:1100-1107
16. Herpertz SC, Müller B, Wenning B, Qunaibi M, Lichtenfeld C, Herpertz-Dahlmann B (2003) Autonomic responses in boys with externalizing disorders. *Journal of Neural Transmission* 110:1181-1195
17. Herpertz SC, Vloet T, Mueller B, Domes G, Herpertz-Dahlmann B (2007) Transmission of autonomic responsivity in families of boys with conduct disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46:535-544
18. Herpertz-Dahlmann B (2000) Störungen des Sozialverhaltens, Dissozialität und Delinquenz. In: Renschmidt H (Hrsg) *Kinder- und Jugendpsychiatrie*. Thieme, Stuttgart, S 278-284
19. Hoptman MJ (2003) Neuroimaging studies of violence and antisocial behavior. *Journal of Psychiatric Practice* 9:265-278
20. Hübner T, Vloet TD, Marx I, Konrad K, Fink GR, Herpertz SC, Herpertz-Dahlmann B (2008) Morphometric brain abnormalities in boys with conduct disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 47:540-547
21. Kiehl KA, Smith AM, Mendrek A, Forster BB, Hare RD, Liddle PF (2004) Temporal lobe abnormalities in semantic processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research* 130:297-312
22. Liu J, Raine A, Veneables PH, Mednick, SA (2004) Malnutrition at age 3 and externalizing behavior problems at ages 8, 11, and 17 years. *American Journal of Psychiatry* 161:2005-13
23. Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M (2000) Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39:1468-1484
24. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S (2002) Case-control study of attention deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41: 378-385
25. Mick E, Spencer T, Wozniak J, Biederman J (2005) Heterogeneity of irritability in attention deficit/hyperactivity disorder subjects with and without mood disorders. *Biological Psychiatry* 58:576-582
26. Moffitt TE, Caspi A, Harrington H, Milne BJ (2002) Males on the life-course-persistent and adolescence-limited antisocial pathways: follow-up at age 26 years. *Development and Psychopathology* 14:179-207 21
27. Odgers CL, Caspi A, Broadbent JM, Dickson N, Hancox RJ, Harrington H, Poulton R, Sears M, Thomson WM, Moffitt TE (2007a) Prediction of differential adult health burden by conduct problem subtypes in males *Archives of General Psychiatry* 64:476-484
28. Odgers CL, Milne BJ, Caspi A, Crump R, Poulton R, Moffitt TE (2007b) Predicting Prognosis for the Conduct-Problem Boy: Can Family History Help? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46:1240-1249
29. Oosterlaan J, Scheres A, Sergeant JA (2005) Which executive functioning deficits are associated with AD/HD, ODD/CD and comorbid AD/HD+ODD/CD? *Journal of Abnormal Child Psychology* 33:69-85
30. Pajer K, Chung J, Leininger L, Wang W, Gardner W, Yeates K (2008) Neuropsychological Function in Adolescent Girls with Conduct Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Epub ahead of print.
31. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007) *American Journal of Psychiatry* 164:942-948
32. Raine A, Moffitt TE, Caspi A, Loeber R, Southamer-Loeber M, Lynam D (2005) Neurocognitive impairments in boys on the life-course persistent antisocial path. *Journal of Abnormal Psychology* 114:38-49
33. Satterfield JH, Schell A (1997) A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys: adolescent and adult criminality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36:1726-1735
34. Seidman LJ, Valera EM, Markis N (2005) Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57:1263-1272
35. Sharp C, Petersen N, Goodyear I (2008) Emotional Reactivity and the Emergence of Conduct Problems and Emotional Symptoms in 7- to 11-Year-Olds: A 1-Year Follow-up Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47:565-573.
36. Simonoff E, Elander J, Holmshaw J, Pickles A, Murray R, Rutter M (2004) Predictors of antisocial personality. Continuities from childhood to adult life. *British Journal of Psychiatry*, 184: 118-127
37. Sonuga-Barke EJS, Sergeant JA, Nigg J, Willcutt E (2008) Executive Dysfunction and Delay Aversion in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Nosologic and Diagnostic Implications. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 17:367-384
38. Sterzer P, Stadler C, Krebs A, Kleinschmidt A, Poustka F (2005) Abnormal neural responses to emotional visual stimuli in adolescents with conduct disorder. *Biological Psychiatry* 57:7-15
39. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP (2002) Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatric Clinics of North America* 25:397-426
40. Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC (2007) Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychological Medicine* 37:1681-1692.
41. Vloet TD, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B (2006) Ätiologie und Verlauf kindlichen dissozialen Verhaltens – Risikofaktoren für die Entwicklung einer antisozialen Persönlichkeitsstörung. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*. 34:101-115
42. Vloet TD, Konrad K, Hübner T, Herpertz SC, Herpertz-Dahlmann B (2008) Structural and functional MRI-data of boys with conduct disorder. *Behavioral Science and the Law* 26:99-111 22
43. Wakschlag LS, Leventhal BL, Pine DS, Pickett KE, Carter AS (2006) Elucidating early mechanisms of developmental psychopathology: the case of prenatal smoking and disruptive behavior. *Child Development* 77:893-906.
44. Wozniak JR, Müller BA, Chang PN, Mützel RL, Caros L, Lim KO (2006) Diffusion tensor imaging in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 30:1799-1806