

---

# PERSONALISIERTE MEDIZIN: BIOMARKER ORIENTIERTE DIAGNOS- TIK UND THERAPIE BEI ADHS UND KOMORBIDITÄT

---

KINDER, JUGENDLICHE UND ERWACHSENE

## **Psychiatrische Universitätsklinik Zürich**

Prof. Dr. med. Erich Seifritz, Direktor

Prof. Dr. med. Dominique Eich; Leitende Ärztin ADHS-Ambulanz

## **Universität Basel, Institut für Biomedizin**

PD. Dr. Matthias Liechi

## **Gehirn- und Traumastiftung Graubünden | Schweiz**

Dr. Dr. hc. Giusep Nay, Präsident Stiftung

Dr. phil. Andreas Müller CEO

Prof. Dr. Juri Kropotov, Research GTSG

## INHALT

Überblick über die Störung.....	3
Definition Biomarker.....	4
Methode.....	4
ADHS bei Kindern und Erwachsenen.....	5
Komorbiditäten bei ADHS.....	6
Weshalb bei ADHS oft begleitende Krankheiten auftreten.....	6
Vorkommen bei Kindern.....	7
Vorkommen bei Erwachsenen:.....	8
Komorbidität nach Thomas E. Brown.....	8
Wirkungsvolle Therapien bei ADHS.....	10
Vorbemerkung.....	10
Fragestellungen.....	14
Diagnostische Fragen.....	14
Neurochemische Prozesse: Genotyping, Metabolisierung von Medikamenten, Gehirn und Verhalten.....	14
Fragen zu Behandlung:.....	16
Untersuchungsplan:.....	17
Untersuchungssetup.....	18
Erstuntersuchung und nachfolgende Untersuchungen.....	18
Netzwerk Und Untersuchungsstationen:.....	19
Untersuchungsorte.....	19
Untersuchungsorganisation:.....	19
Datenauswertung.....	20
Public Relations.....	20
Fundraising:.....	20
Zeitplan.....	20
Wissenschaftlicher Beirat der Studie.....	21
Angemessenheit und Machbarkeit der Studie.....	22
Bedeutung der Studie.....	22
Kosten pro Patient.....	23
Kosten Studie:.....	24
Biosketch Projektleitung:.....	25

Literaturliste der Studie ..... 31

## ÜBERBLICK ÜBER DIE STÖRUNG

---

Die Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) - im englischen Sprachraum Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHS) – ist in den vergangenen zwei Jahrzehnten in weiten Kreisen der Bevölkerung zu einem Begriff geworden. Die relativ hohe Verbreitung dieses Syndroms, auch unter Erwachsenen, wie man inzwischen weiss, und die anhaltende Diskussion über dessen medikamentöse Therapie und die dabei zum Einsatz kommenden Stimulanzien haben dazu geführt, dass heute praktisch jedermann irgendwann einmal von diesem Syndrom gehört hat. Entsprechend reich ist die Literatur darüber und die Vielfalt von Webseiten, die sich mit dem Thema befassen.

Für viele besonders spannend macht das Thema, dass das Syndrom nicht nur eine Störung ist, dessen Symptome sich am Rand der Variabilität menschlichen Verhaltens angesiedelt sind und der Übergang fließend ist. Der Kern des Verhaltens bei Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität - eine grosse Ablenkbarkeit, eine ständige Neugier und „Sucht“ nach Neuem, Mühe, sich auf ein Thema zu konzentrieren und sich darin zu vertiefen – trifft zugleich den herrschenden Zeitgeist fast exemplarisch. Die mit der ganzen Welt über Mobiltelefone und Computer, über SMS, Twitter, Chatrooms und Internet gewährleistete Instant-Vernetzung scheint den ADHS-Typ gewissermassen zum modernen Weltenbürger par excellence zu prädestinieren. ADHS-Kinder und ebenso manche ADHS-Erwachsene sehen ihr Verhalten denn oft auch als „cool“, als besonders „in“. Andererseits macht es genau diese moderne Zeit mit ihren Tausenden von Ablenkungen durch die verschiedensten Medien den von ADHS betroffenen Kindern und Erwachsenen besonders schwierig, ihr Verhalten effizient zu gestalten. Dass dem so ist hat vorwiegend biologische Gründe im Nicht-funktionieren der exekutiven Funktionen, insbesondere der Impulsbremse. (Siehe dazu auch: (Barkley, 2005; Barkley, 2006; Barkley, Murphy, & Fischer, 2008) sowie: (Hoegl et al., 2012; Holstein et al., 2012; Kochel, Leutgeb, & Schienle, 2012; Lubow, Kaplan, & Manor, 2012; Velez-van-Meerbeke et al., 2012; Hoegl et al., 2012; Holstein et al., 2012; Kochel et al., 2012; Lubow et al., 2012; Velez-van-Meerbeke et al., 2012)

Zu den fließenden Grenzen zwischen Norm und Syndrom trägt nicht zuletzt auch die vorherrschende Diagnostik bei, die die Störung anhand von selbst beobachteten und von anderen beschriebenen Verhalten definiert. Deren Wertung ist nicht zuletzt auch vorwiegend umgebungsabhängig und stark von kulturellen Grundwerten geprägt. Was bei einem Kind in südlichen Ländern als muntere Aufgewecktheit wahrgenommen werden kann, mag in manchen nördlichen Ländern bereits als störend-unruhiges Verhalten auffallen.

Die vielen Diskussionen des Phänomens der Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung entstehen durch die stark subjektiv geprägte Erkenntnislage vor dem kulturspezifischen Hintergrund: Dadurch sind Diagnosen vorwiegend durch die subjektiven Erkenntnisse des diagnostizierenden Arztes geprägt. Dies führt zu einem breiten Spielraum in Diagnostik und Behandlung: Vorgefasste Meinungen und Modelle werden häufig vorschnell über die Hilfe suchenden Menschen gestülpt. Es ist den auch nicht verwunderlich, dass dabei eine große Anzahl von falschen Diagnosen produziert wird. Todd Elder und seine Mitarbeiter (Elder, 2010) von der Michigan State University in den USA haben den diagnostischen Prozess bei ADHS in Abhängigkeit zum Alter der Kinder untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass bei den über 18.000 untersuchten Kindern des 1. Kindergartenjahres erheblich mehr jüngere Kinder mit ADHS diagnostiziert wurden (8.4%) als ältere Kinder desselben Jahrgangs (5.1%).

*Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Direktion, Prof. Dr. med. Erich Seifritz*

*Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, ADHS – Ambulanz, Prof. Dr. med. Dominique Eich*

*Gehirn-und Traumastiftung, Graubünden: E-Mail: [Info@gtsq.ch](mailto:Info@gtsq.ch), Poststraße 22 7000 Chur. Telefon: 081 250 76 11, fax: 081 250 76 12, Webseite Studie: [www.ADHS-studie.ch](http://www.ADHS-studie.ch)*

Diese Studie belegt, dass die Symptome häufig nur die emotionale und geistige Unreife widerspiegeln. Vor dem Hintergrund bestimmter Anforderungen und dem Druck diesen Anforderungen zu genügen werden die Kinder dann fälschlicherweise von den zuständigen Ärzten als krank und abnorm diagnostiziert. Die Arzneimittelkosten für die mutmaßlich falschen Diagnosen bezifferten die Autoren dieser Studie auf 320 bis 500 Mio. USD allein für die USA.

Eine grossangelegte Untersuchung in Deutschland der Universität Bochum, in welcher 400 Fachpersonen in Bezug auf ihre Diagnostik anhand von konkreten Fällen befragt wurden, zeigte sich eine 30 prozentige Fehlerrate, nur schon bei der simplen Anwendung der DSM Kriterien. (Bruchmuller, Margraf, & Schneider, 2012). Eine ähnlich hohe Fehlerrate zeigte sich bei der Untersuchung der Gehirn und Traumastiftung: Rund 30 % der diagnostizierten Patienten mit ADHS erreichten in der erneuten Befragung die notwendigen Kriterien nicht. Dies mag einerseits damit zu tun haben, dass die Fachpersonen eigene Vorstellungen eines Krankheitsbildes entwickelt haben und entsprechend dieser Vorstellungen die Patienten behandeln. Dies muss nicht zwangsläufig schlecht sein, aber es erschwert die Arbeit bei der Kommunikation zwischen Patient und Fachpersonen, zwischen den Fachpersonen und vor allem beim Patienten in seinem soziobiologischen Kontext.

In dieser Situation ist der Ruf von allen Seiten nach objektiven Diagnose-Modellen mehr als verständlich: Patienten wollen verstehen und wissen weshalb sie so sind wie sie sind, Ärzte und Psychotherapeuten wollen mehr Sicherheit im Diagnoseprozess, Pharmafirmen fürchten eine vorschnelle Disqualifikation ihrer Produkte durch deren falschen Einsatz und die Kostenträger - denen die Subjektivität der Diagnosen bei mentalen Auffälligkeiten schon lange ein Dorn im Auge ist - erhoffen sich Kosteneinsparungen.

Die Hoffnungsträger in dieser Situation sind die Biomarker. Diese sollen Eindeutigkeit hervorrufen, wo bislang Mehrdeutigkeit am Platz war. Die Biomarker sind auch die große Hoffnung der personalisierten Medizin, einer Ausrichtung in welcher die biologische Konstellation in Abhängigkeit gebracht wird zu den emotionalen, kognitiven und verhaltensmässigen Auffälligkeiten. Zweifellos haben die Erkenntnisse vieler verschiedener Fachrichtungen des Bereiches „Neuro“ der letzten 10 Jahre bedeutend zu diesem Vorhaben beitragen können

---

## DEFINITION BIOMARKER

Biomarker sind messbare, charakteristische Größen von lebenden Organismen. Die Biomarker können auf normale oder krankhafte Prozesse im Organismus hinweisen. Bei einem Biomarker kann es sich um verschiedene Merkmale wie zum Beispiel Gene, Zellen, Moleküle wie Enzyme oder Hormone, aber auch um komplexe Funktionen von Organen handeln.

In dieser Arbeit wird der Begriff Biomarker immer als messbare Größe von komplexen Funktionen des Gehirns verstanden.

---

## METHODE

In dieser Arbeit wird eine Methode verwendet, welche einen Zugang zu den Biomarkern bei ADHS offen legt. Die Methode ist in verschiedenen wissenschaftlichen Untersuchungen bei ADHS an größeren Patientengruppen getestet und validiert worden (Kropotov & Ponomarev, 2009; Kropotov, Ponomarev, Hollup, & Mueller, 2011; Mueller, Candrian, Kropotov, Ponomarev, & Baschera, 2010; Mueller et al., 2011; Müller, Candrian, & Kropotov, 2011). Nebst der wissenschaftlichen Validierung

der Methode zeigen sich aber auch ausgezeichnete Erfahrungen im klinischen Alltag mit vielen verschiedenen Patienten in allen Alterskategorien. Was hier vorgestellt wird ist nicht in erster Linie für die wissenschaftliche Auseinandersetzung und Erkenntnisgewinnung, sondern vor allem für die Praxis bedeutsam: Objektivität in der Diagnostik ist mit effizienten, evidenzbasierten und kostensparenden Methoden im klinischen Alltag bereits heute möglich. In dieser Arbeit wird die Methode im Hinblick auf den Voraussagewert für die bestmögliche Behandlung im Sinne der personalisierten Medizin untersucht und analysiert.

---

## ADHS BEI KINDERN UND ERWACHSENEN

---

### KINDER UND JUGENDLICHE: PHÄNOMEN UND VORKOMMEN

---

Seit die American Psychiatric Association in ihrem dritten Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health (DSM III) ADHS als eigene Störung definierte – 1980 noch unter ADD, Attention Deficit Disorder, und dann ab 1987 mehr oder weniger mit der heutigen Definition von ADHS – und diese Kriterien als Basis für die Diagnose Verwendung finden, ist die Anzahl der diagnostizierten Kinder weltweit weiter deutlich angestiegen. So hat sich etwa das Volumen der abgegebenen ADHS-Medikamente laut einer Untersuchung aus dem Jahr 2007 zwischen 1993 und 2003 weltweit mehr als verdreifacht, wobei das Wachstum sich ab 2000 zusätzlich beschleunigte. Mit 2,4 Milliarden Dollar 2003 insgesamt betragen die Kosten für diese Medikamente das Neunfache der auf der ganzen Welt 1993 für ADHS-Medikamente bezahlten Summe. Der Anteil der in den USA abgegebenen Pillen ging dagegen von 86,8 auf 83,1 Prozent des globalen Konsums zurück (Scheffler, Hinshaw, Modrek, & Levine, 2007).

Wissenschaftliche Studien, deren Daten auf seriösen Diagnosen basieren, gehen von einem Anteil von 3 bis 10 Prozent aller Kinder aus, die von ADHS betroffen sind (Retz & Klein, 2010), unter ihnen mindestens 2 bis 3 mal so viele Knaben wie Mädchen. Die Zahlen variieren erheblich, unter anderem auch in Abhängigkeit der diagnostischen Methode und des Landes. ADHS gilt jedoch als die am häufigsten diagnostizierte kinderpsychiatrische Störung überhaupt.

---

### ADHS BEI ERWACHSENEN

---

ADHS wurde lange Zeit vor allem als eine vorübergehende Entwicklungsstörung von Kindern und Jugendlichen gesehen. Bereits in den 1970er Jahren stellte jedoch Paul H. Wender, Professor emeritus der Utah School of Medicine und inzwischen im Department of Psychiatry der Harvard Medical School in Boston in Gesprächen fest, dass viele Eltern von ADHS-Kindern in ihrer eigenen Kindheit nicht nur dieselben Probleme gehabt hatten, sondern dass diese Probleme auch im späteren Leben präsent blieben (Krause & Krause, 2009). Erst seit Ende der 1990er Jahre begann sich jedoch auch die Forschung vermehrt auch der Störung bei Erwachsenen zu widmen.

Bei frühzeitiger Erkennung des Symptoms und gleichzeitig guter Behandlung sowie dem Erwerb guter Strategien ist es durchaus möglich, dass die Symptomatik im Erwachsenenalter weniger stark zum Vorschein kommt. Die Symptomatik wächst sich längst nicht bei allen Kindern mit dem Ende der Pubertät aus. Wender schätzt inzwischen, dass ein bis zwei Drittel der Kinder, die unter einem ADHS litten, ähnliche Symptome auch später im Erwachsenenalter aufweisen; das entspricht einem Anteil von 4 und 6 Prozent aller Erwachsenen (Wender & Tomb, 2010).

Die Publikationen, die sich mit dieser grossen Patientengruppe befassen, nehmen denn auch rasch zu. Noch gibt es in der zurzeit gültigen Version des diagnostischen und statistischen Manuals der Psychiatrie, dem DSM 4 der American Psychiatric Association, welche eine allgemein anerkannte Diagnose-Methode für ADHS bei Erwachsenen definiert. Es kommen im Wesentlichen dieselben Kriterien zum Einsatz, die bei den Kindern verwendet werden. In der nächsten Ausgabe des DSM (DSM 5, vorgesehen für 2013) wird sich das allerdings ändern.

Fundierte Diagnose-Kriterien auch für Erwachsene erscheinen umso wichtiger, als sich die Störung sowohl bei Kindern wie vor allem im späteren Leben zum Teil in ganz unterschiedlichen Formen äussern kann. Manche Elemente der Störung sind beim einen Patienten ausgeprägt, bei einem anderen dagegen wiederum gar nicht vorhanden – oder auch umgekehrt. Entsprechend werden heute verschiedene Subtypen unterschieden. Dieser heterogene Charakter wird zudem durch die Tatsache kompliziert, dass ADHS oft von anderen Störungen wie Depressionen, Suchterkrankungen, Tics, Tourette-Syndrom, Dyslexie, Dyskalkulie, Autismus und anderen Auffälligkeiten begleitet wird.

In dieser Arbeit sollen die von Barkley in seinem umfassenden Buch über ADHS bei Erwachsenen sowie die zukünftigen DSM 5 Kriterien zur Anwendung kommen. Die DSM 5 Kriterien sowie die Barkley-Kriterien decken sich weitgehend.

---

### KOMORBIDITÄTEN BEI ADHS

---

Morbidus ist ein lateinischer Begriff und bedeutet krank. Komorbidität meint demnach eine Begleiterkrankung. Die Begleiterkrankung muss nicht zwangsläufig auf den Ursachen der Grunderkrankung aufbauen, weil in der Medizin besonders auch mit fortschreitendem Alter häufig verschiedene Beschwerden, die unabhängig voneinander sind, auftreten. Bei mehreren, gleichzeitig auftretenden mentalen Erkrankungen besteht meist ein Zusammenhang und die Differentialdiagnose ist oft schwierig zu definieren, weil die verschiedenen Auffälligkeiten ineinander verschachtelt sind.

Bei ADHS zeigen sich in der Praxis häufig mehrere Schwierigkeiten. Während bei Kindern die Situation häufig vermeintlich einfacher ist, zeigt sich bei Erwachsenen im praktischen Alltag vielfach eine Komplexität an Symptomen und bereits vorbestehenden Diagnosen, welche ihrerseits auf eine bestimmte Art auf das Denken, Fühlen und Handeln einwirken. Die Tatsache einer Diagnose führt nicht selten zu einer Verfestigung und Fixierung der Denk- und Verhaltensweisen. Die häufig auftretenden Begleiterkrankungen sind bei ADHS jedoch wissenschaftlich erhoben worden. Die bekannte multimodal angelegte MTA- Studie in den USA, bei welcher insgesamt 579 Kinder sorgfältig mit ADHS diagnostiziert wurden, zeigte, dass 70 % dieser Kinder im Alter von 7-9 Jahren zusätzlich mindestens eine vollumfänglich diagnostizierbare mentale Erkrankung aufwiesen. Die MTA Studie belegt in einer amerikanischen Umfrage bezüglich Komorbiditäten in der Psychiatrie bei ADHS eine 6-mal höhere Wahrscheinlichkeit irgend einmal im Leben mindestens eine zusätzliche Diagnose zu haben als bei anderen Erkrankungen (Jensen et al., 2007; Molina et al., 2007; Molina et al., 2009; Swanson et al., 2008). In Europa sind ähnliche Zahlen vorhanden. In der Untersuchung, welche diesem Buch zugrunde liegt, wurde nebst der ADHS Diagnose im Durchschnitt bei den Probanden 1,4 Begleiterkrankungen festgestellt.

---

### WESHALB BEI ADHS OFT BEGLEITENDE KRANKHEITEN AUFTRETEN

---

Bevor auf die verschiedenen Begleiterkrankungen eingegangen wird, soll zuerst der Frage nachgegangen werden, weshalb bei ADHS häufig zusätzliche Schwierigkeiten auftreten. Bei ADHS sind häufig

viele verschiedene grundlegende Funktionssysteme fundamental betroffen. Insbesondere das System der exekutiven Funktionen, aber auch das System der Aufmerksamkeit und damit zusammenhängend das sensorische System sind wesentlich beeinträchtigt. In vielen Fällen zeigen sich zusätzlich noch Auffälligkeiten im Emotionssystem. Allein schon das Vorliegen von Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen führt zu Schwierigkeiten in vielen Bereichen des Lebens. Die exekutiven Funktionen steuern die Prozesse in vielen Bereichen des Kortexes. Es ist wie wenn der Dirigent eines Orchesters ausfällt oder zumindest wenn der Dirigent die Partitur nicht kennt: Der innere Zusammenhang des Orchesters dürfte verloren gehen und die Musik für die Zuhörer ungenießbar sein.

Die exekutiven Funktionen sind ein Zusammenspiel von mehreren Unterfunktionen wie Impulshemmung, Aktivierung, Monitoring und Arbeitsspeicherung. Dies führt dazu, dass beispielsweise aufgrund von Schwierigkeiten der Impulshemmung wesentliche Auffälligkeiten im Alltag auftreten können: die Planung, Gestaltung, Steuerung und Kontrolle der Handlungen sind sicher betroffen, ebenso die Entscheidungsfindung und das vorausschauende Denken. Es handelt sich dabei aber um die gesamte Organisation des Alltags. Dies sind dermaßen fundamentale Funktionen, dass bei zusätzlichen Schwierigkeiten in einem anderen System, zum Beispiel im Emotionsregulation System des präfrontalen Kortexes ohne weiteres zusätzlich andere Diagnosen gestellt werden können.

Am Zu-Stande-Kommen von ADHS sind mehrere Wirkfaktoren beteiligt. Nebst den genetischen und biologischen Auffälligkeiten sind insbesondere Umweltfaktoren zu nennen, welche Stress induzieren können. Dabei spielen die Bedingungen in der Schule oder am Arbeitsplatz, die Zusammensetzung der Gleichaltrigen-Gruppe, die Erwartungen der Familienangehörigen oder des Partners/der Partnerin eine erhebliche Rolle. Diese Kontext-Bedingungen ermöglichen einerseits in der positiven Sicht Strategien zu entwickeln, wie der Alltag trotz schlechten biologischen Voraussetzungen gut organisiert werden kann, andererseits in der negativen Perspektive können sie entscheidend dazu beitragen, dass Stress aufgebaut wird, so dass Schwierigkeiten im Alltag stärker und prägnanter zum Vorschein kommen. Schwierigkeiten in den exekutiven Funktionen sind bei zusätzlich schlechten Bedingungen so etwas wie ein Brandbeschleuniger.

---

### VORKOMMEN BEI KINDERN

---

Bei Kindern sieht die Situation leicht anders aus. Hudziak und Todd (Todd & Neuman, 2007; Todd et al., 2008) untersuchten Familien mit ADHS-Kindern und berichten folgende Auffälligkeiten:

Tab. Komorbiditäten bei Kindern

Störungen	Nennungen in Prozent
ODD (oppositionelle Defizitstörung)	35%
Schwere Verhaltensstörung	50 %
Stimmungsschwankungen	15-75 %
Angststörungen	25 %
Lernstörungen	

Entsprechend der damaligen Zeit, als weit gehend Knaben mit ADHS diagnostiziert wurden, handelt es sich um eine Zusammenstellung, welche vorwiegend durch die Befragung von Familien mit Knaben entstanden ist.

---

**VORKOMMEN BEI ERWACHSENEN:**


---

In der Untersuchung von Müller et. al. Zeigte sich im Vergleich zu den Komorbiditäten bei Kindern ein komplexeres Bild, in dem Frau Patient im Durchschnitt fast 2 zusätzliche Begleiterkrankungen anzutreffen waren. Dabei spielten Schlafschwierigkeiten und Emotionsregulationsstörungen eine besondere Rolle.

Komorbidität	Anzahl Patienten	Max. Anzahl Komorbiditäten	Durchschnitt Komorbidität p/P	Durchschnittliche Abweichung
Durchschnitt pro Person	174	6	1.4	1.37

Auflistung der Begleiterkrankungen nach Häufigkeiten (absolute Häufigkeiten/prozentualer Anteil)

Komorbiditäten	Häufigkeit (%)
Schlafstörungen	50 (28.7%)
Depression	44 (25.3%)
Essstörungen	37 (21.3%)
Angststörungen	33 (19%)
Phobien	27 (15.5%)
Zwangsstörungen	18 (10.3%)
Panikstörungen	14 (8.0%)
Obsessions-Störungen	11 (6.3%)
Bipolare Störungen	11 (6.3%)
Oppositionsverhalten	6 (3.4%)

---

**KOMORBIDITÄT NACH THOMAS E. BROWN**


---

2009 ist ein ausgezeichnetes Buch von Thomas E. Brown und Mitautoren zum Thema Komorbidität bei ADHS erschienen (Brown, 2009). Die verschiedenen Auffälligkeiten werden sorgfältig beschrieben in Bezug auf ihre Relation zu ADHS, aber auch hinsichtlich Differentialdiagnose und Behandlungsmöglichkeiten.

Die Zusammenstellung umfasst die emotional-depressiven Begleiterkrankungen der Stimmungsstörungen und Angsterkrankungen sowie Schlafstörungen. Bei diesen Auffälligkeiten ist meist die adäquate Aktivierung im Zentrum. Sowohl Unter- als auch Überaktivierung im Zusammenhang mit Dysfunktionen des affektiv in Systems dürften dann zu den Stimmungsstörungen führen.

Die Schwierigkeiten in Bezug auf das Verhalten bei Oppositionstörungen und Zwangsstörungen sowie zusätzlich Suchtmittelerkrankungen haben häufig einen Zusammenhang mit Schwierigkeiten der exekutiven Funktionen.

Die im Buch von Brown zusammen mit der kanadischen Expertin für ADHS, Rosmary Tannock beschriebenen Lern- und Entwicklungsschwierigkeiten stellen Lese- und Rechtschreibschwäche sowie Rechenschwierigkeiten ins Zentrum des Interesses. Die grundlegenden fehlenden Mechanismen bei diesen Störungen sind nebst den exekutiven Funktionen vor allem Auffälligkeiten im sensorischen System sowie in den räumlich-konstruktiven Assoziationsarealen.

Die mehr entwicklungsmäßigen Auffälligkeiten wie Autismus, Asperger und Tourette-Syndrom sind komplexe Auffälligkeiten, welche mit rechtshemisphärischer Überaktivierung im Zusammenhang stehen.

---

## WIRKUNGSVOLLE THERAPIEN BEI ADHS

---



---

### VORBEMERKUNG

---

In dieser Arbeit sollen erstmals die im Lebensfeld der Patienten tatsächlich vorzufindenden Einflussgrößen erfasst werden und ihre Wirkung in Bezug auf die Beeinflussung von Verhalten, Denken, Fühlen und Biologie erfasst werden. Die Autoren dieser Studie gehen davon aus, dass das Leben und die auftretenden Wirkmechanismen komplex und in ihrer Gesamtheit nicht erfassbar sind. Dennoch sollen möglichst viele Wirkfaktoren erfasst werden und sie in Abhängigkeit gesetzt werden zu den Veränderungen.

Das diagnostisch-therapeutische Verständnis der Autoren, wonach Diagnostik und Therapie eine Einheit bilden, macht eine übersichtsartige Darstellung der in der Praxis sinnvoll anzuwendenden therapeutischen Möglichkeiten notwendig. Die Palette der Interventionsmöglichkeiten bei ADHS ist insbesondere durch die in jüngster Zeit entwickelten neurobiologisch orientierten Trainings- und Therapieverfahren sowie kognitiv- verhaltenstherapeutisch orientierter Programme erweitert worden.

---

### EMPFEHLUNGEN

---

Die amerikanische Akademie der Kinderärzte veröffentlicht regelmässig Listen der Massnahmen, die bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS empfohlen werden und deren Beurteilung auf der Auswertung neuester Studien beruht. Dabei werden die Therapien gemäss ihrer Wirkung in verschiedene Gruppen eingestuft werden. In der Auflage für September 2012 werden unter der Stufe 1 (beste Unterstützung) bei ADHS „Medikamente“ und „Verhaltenstherapie“ sowie „Selbst-Instruktion“ aufgeführt. Zur zweiten Stufe (Gute Unterstützung) werden „Biofeedback“, „Kontingenz-Management“, „Erziehung“, „Bewältigungstraining für die Eltern“, „körperliche Übungen“ und „Entspannung und körperliche Übungen“, „soziale Fähigkeiten und Medikamente“ und „Training des Arbeitsgedächtnisses“ gezählt. Während die 3. Stufe (mässige Unterstützung) leer bleibt, wird alles andere unter minimale Unterstützung oder gar keine Unterstützung (Stufen 4 und 5) aufgelistet.

---

### MEDIKAMENTE

---

An erster Stelle für die Therapie von ADHS-Patienten, Kindern und Erwachsenen, steht bei den meisten Fachleuten nach wie vor die Verschreibung von Medikamenten. Zwar sind insbesondere Stimulanzien seit längerem mancherorts in Verruf geraten, weil ein Missbrauch der Substanzen befürchtet wird. In Deutschland ist gar per Gesetz vorgeschrieben worden, dass Methylphenidate nur noch eingesetzt werden dürfen, wenn alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Diese Anordnung kann als Resultat der Hilflosigkeit der Diagnostik angesehen werden: Wäre es bisher bereits möglich gewesen, aufgrund diagnostischer Verfahren objektive Indikationsstellungen für die Medikation anzugeben und gleichzeitig die richtigen therapeutischen Modelle anzuordnen, wäre der therapeutische Prozess weniger zu einem Versuch- und Irrtumverhalten verkommen. Wirkungsvolle Medikamente den leidenden Patienten vorzuenthalten ist genauso falsch wie Medikamente unreflektiert und reihenweise zu verschreiben. Dies ist aber ehrlicherweise zuzugeben, dass die psychiatrisch-/pädiatrische-/psychologische Diagnostik heute in etwa auf dem gleichen Stand ist, wie die Chirurgie vor der Erfindung des Röntgenapparates. Es bleibt zu hoffen, dass diese Zeiten im nächsten Jahrzehnt der Vergangenheit angehören. Diese Arbeit bildet einen Anfang dazu.

Tab. 0.1 Übersicht der Medikamente für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen

Medikament	Wirkungsphase	Wie verabreicht	Dosierung (mg/kg)	Zulassung
<b>Methylphenidate</b>				
Ritalin	3-4 h	5, 10, 20 mg Tabl.	<=1.0 mg	Kinder und Jugendliche
Ritalin SR	3-8 h	20 mg Tabl.	<= 1.0 mg	Für Kinder und Jugendliche
Ritalin LA	8 h	20, 30, 40 mg Kaps.	<= 2.0 mg	Für Kinder und Jugendliche
Concerta	12 h	18, 27, 36, 54 mg	<= 2.0 mg	Für Kinder und Jugendliche
Medikinet	4h	5/10/20 mg	<=1.0 mg	Für Kinder und Jugendliche
<b>Dexmethylphenidate</b>				
Focalin	3-5 h	2.5, 5, 10 mg	<= 0.5 mg	Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene
<b>Amphetamine</b>				
Dexamine	4-5 h	5 mg	0.35 mg	Schweiz: Magistralrezeptur Streuli Uznach D/A: nicht zugelassen
Lisdexamphe- tamin dime- sylate	12h	20,30,40,50,60 mg	0.15-1.0	Zulassung nur in USA und Kanada, ab 2012 Öster- reich (?)
<b>Gemischte Amphetaminsalze</b>				
Adderall	4-6 h	5,7.5, 10,12.5,15, 20,30 mg	<= 1.0	D/A/CH: Nicht zugelassen
Adderall XR	8h	5,10, 15,20, 25,30 mg	<= 1.0 mg	D/A/CH: Nicht zugelassen
<b>Atomexetin</b>				
Strattera	5 h Plasma orien- tiert	10,18, 25,40, 60,80 mg Kapseln	<= 1.2 mg absolute Dosis	D/A/CH: Kinder, Jugendliche und Erwachsene
<b>Serotonin-Aufnahmehemmer</b>				
Efexor	Plasma orientiert			

Zusätzlich gibt es verschiedene Versuche mittels homöopathischen Arzneimitteln. Obwohl bei verschiedenen Wirkstoffen wie zum Beispiel Omega n – Fettsäuren Studien gemacht wurden, welche eine Wirksamkeit bei ADHS belegen, wird nicht weiter auf diese Medikamente eingegangen. Die Untersuchungslage ist unklar oft abhängig von Motivation des Untersucher des selbst. Hinweise auf die Wirkung dieser Präparate auf Biomarker sind nicht bekannt.

## KOGNITIVE VERHALTENSTHERAPIEN

---

### INDIKATION ZUR VERHALTENSTHERAPIE

Gerade weil es nach wie vor auch unter Experten ein Unbehagen über mögliche Spätfolgen einer andauernden Einnahme von Medikamenten gibt, die den Haushalt der Neurotransmitter beeinflussen, gewinnt die Verhaltenstherapie an Bedeutung.

Verschiedene Ärzte und Forscher empfehlen heute einen zurückhaltenderen Einsatz von Stimulanzien wie Ritalin; einige wollen enger und klarer definierte Diagnosekriterien und dass nur noch jenen Patienten solche Medikamente verschrieben werden, die diese Kriterien wirklich erfüllen. Andere votieren für eine Verhaltenstherapie als die erste Massnahme {Higgins, 2007 44 /id}

Verhaltenstherapien basieren auf einer bewussten Strukturierung des Alltags und der Abläufe. Zusammen mit dem Therapeuten werden zuerst diese Abläufe und allfällige Probleme dabei analysiert und dann gemeinsam Ziele für das Verhalten gesetzt, zum Beispiel immer die gleichen Abläufe vor dem In-die-Schule-gehen. Das Einhalten dieser strukturierten Abläufe wird mit kleinen in den Ablauf eingebauten Belohnungen eingeübt und gefestigt. So werden etwa eine angemessene Strukturierung des Tages, eine schrittweise Vorgehensweise bei schwierigen Aufgaben oder andere Techniken zur Bewältigung schwieriger Situationen eingeübt. Auch für erwachsene ADHS-Patienten wurden entsprechende Verhaltenstherapie-Programme entwickelt {Safren, 2009 1 /id;Safren 20 /id}

### SELBSTINSTRUKTIONEN

---

Ebenfalls in der höchsten Kategorie der Empfehlungen der amerikanischen Kinderärzte figuriert die Selbstinstruktionstechnik (Self-Verbalization). Dabei geht es darum, Verhaltensweisen, die man erlernen oder im Leben etablieren möchte, immer wieder verbal ins Gedächtnis zu rufen. Es wird ein inneres Sprechen trainiert mit dem Ziel, das Lösen von Problemen oder schwierigen Situationen zu erleichtern. Das heisst, der Patient fragt sich regelmässig, was will ich genau? Wie gehe ich das an? Wie kann ich das in kleine Schritte aufteilen? Und ähnliches. Nicht allein die amerikanischen Pädiater, auch eine Gruppe deutscher Wissenschaftler, die ein Selbstinstruktionsansatz entwickelt haben und damit arbeiten, beurteilen das Selbstinstruktionstraining als wirksam für ADHS-Patienten klinisch {Bartels 13 /id;Döpfner, 2007 46 /id}. Die Erfahrung der Autoren dieses Buches hat allerdings keine derartige positive Wirkung gezeigt. Zwar funktioniert der Selbst-Instruktionsansatz gut, solange die Betroffenen präsent sind, das heisst sich in einem Zustand hoher Aktivierung (Vigilanz und Arousal) befinden. In diesen Situationen ist jedoch meist gar keine Selbstinstruktion notwendig. Sobald ein Kind jedoch danach zum Beispiel zu spielen beginnt und in seine Welt versinkt, verschwinden auch die Selbstinstruktionen wieder.

### TRAINING DES ARBEITSGEDÄCHTNISSES

---

Nicht zu den Verhaltenstherapien im engeren Sinn sind die Methoden zu zählen, die das Arbeitsgedächtnis gezielt trainieren. Vor allem der Schwede Torkel Klingberg hat in diesem Bereich Pionierarbeit geleistet.. Seine Methode, die er inzwischen über die von ihm zusammen mit anderen 2001 gegründete Firma Cogmed ([www.cogmed.com](http://www.cogmed.com)) lizenzierten Experten zur Verfügung stellt, basiert auf der Erkenntnis, dass das Arbeitsgedächtnis zu den für Handlungen und Kontrolle wichtigen Exekutivfunktionen des Gehirns gehört, die nach heutigem Wissensstand auch bei ADHS eine zentrale Rolle spielen. Ein Training des Arbeitsgedächtnisses stärkt daher auch die Exekutivfunktionen und damit die Steuerung des Verhaltens generell. Während im Frühjahr 2009 Wissenschaftler in der Wissenschaftszeitschrift „Nature“ berichteten, sie hätten in einer Untersuchung keine Belege dafür gefun-

*Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Direktion, Prof. Dr. med. Erich Seifritz*

*Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, ADHS – Ambulanz, Prof. Dr. med. Dominique Eich*

*Gehirn-und Traumastiftung, Graubünden: E-Mail: [Info@gtsq.ch](mailto:Info@gtsq.ch), Poststrasse 22 7000 Chur. Telefon: 081 250 76 11, fax: 081 250 76 12, Webseite Studie: [www.ADHS-studie.ch](http://www.ADHS-studie.ch)*

den, dass die kommerziell verfügbaren Hirntrainingsprogramme sich auch positiv auf nicht im Programm trainierte Aufgaben auswirken, publizierte Klingberg praktisch gleichzeitig im Wissenschaftsmagazin „Science“ Daten, die zeigten, dass sich bei 13 männlichen gesunden Freiwilligen nach Absolvierung eines fünfwöchigen Trainings die Dichte der Dopaminrezeptoren verändert hatte. {Klingberg, 2009 48 /id;Klingberg, 2010 10 /id;McNab, 2008 18 /id;Soderqvist, 2012 47 /id}

---

#### NEUROFEEDBACK

---

Eine weitere Gruppe von Methoden, die immer häufiger angewandt wird, sind Biofeedback-Methoden, im ADHS-Bereich vor allem Neurofeedback. Deren Wirksamkeit galt bis vor wenigen Jahren allerdings als nicht gesichert. Es gab zwar eine Vielzahl von Artikel zu Einzelfällen, aber praktisch keine statistisch auswertbaren Studien von gross angelegten Untersuchungen mit Kontrollgruppen. In den letzten Jahren gelang es jedoch unter anderem drei Gruppen im deutschen Raum gut belegt zu zeigen, dass Neurofeedback tatsächlich einen hohen Nutzen aufweist (siehe dazu {Arns, 2009 58 /id;Brandeis, 2011 31 /id;Duric, 2012 52 /id;Gevensleben, 2009 59 /id;Gevensleben, 2010 28 /id;Gevensleben, 2010 57 /id;Gevensleben, 2011 16 /id;Gevensleben, 2012 54 /id;Hoekstra, 2011 56 /id;Lansbergen, 2011 27 /id;Liechti, 2012 53 /id;Lofthouse, 2012 51 /id;Lofthouse, 2012 55 /id;Rothenberger, 2012 49 /id;Schmidt, 2012 50 /id}) Auch in der Liste der amerikanischen Pädiater ist die Methode inzwischen auf Stufe 2 (gute Unterstützung) vorgerückt.

---

#### ELTERNPROGRAMME – ERZIEHUNGSPROGRAMME

---

Die Unterstützung der Eltern im der Erziehung ihres ADHS – Kindes ist in jedem Fall eine lohnenswerte Intervention, denn diese Kinder stellen ihre Eltern vor häufig fast unlösbare Aufgaben. Ihr Verhalten provoziert oft dermaßen, dass Eltern - egal welche Herkunft und Vorbildung sie haben, sehr häufig an den Rand ihrer Möglichkeiten kommen.

## FRAGESTELLUNGEN

---

Folgende Fragen sollen mit der Untersuchung angegangen werden:

### DIAGNOSTISCHE FRAGEN

---

IN WIE WEIT KÖNNEN ADHS UND KOMORBIDITÄTEN IM RAHMEN EINER GANZHEITLICH ORIENTIERTEN VORGEHENSWEISE JE SEPARAT FÜR KINDER UND ERWACHSENE DIAGNOSTISCH PRÄZISE UNTER EINBEZUG VON BIOMARKERN ERFASST WERDEN?

- Neurophysiologische Biomarker:
  - Spektraldaten
  - Evozierte Potenziale
  - Connectivity
  - Microstates
- neurochemische Biomarker

IN WIE WEIT KÖNNEN ADHS UND KOMORBIDITÄTEN JE SEPARAT FÜR KINDER UND ERWACHSENE ALS SUBTYPEN SPEZIFIZIERT WERDEN?

- neurophysiologische Subtypen
- neurochemische Subtypen
- neurophysiologische-neurochemische Subtypen

### NEUROCHEMISCHE PROZESSE: GENOTYPING, METABOLISIERUNG VON MEDIKAMENTEN, GEHIRN UND VERHALTEN

---

Als statistische Prädiktoren der Endpunkte dienen die EEG/ERP-Befunde (Hirn-Lokalisierung exekutiver Funktionen, Zeitverlauf und Amplituden der elektrischen Hirnantwort auf bestimmte Reize), bestimmte kognitive Leistungen (IQ, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken), Messgrößen des autonomen Nervensystems (Blutdruck, Puls), der Ritalinspiegel im Blut, die Metabolisierungsleistung gewisser Medikamenten-abbauender Enzyme („Phenotyping“), sowie das Vorliegen genetischer Varianten von Botenstoffen, Enzymen und Rezeptoren („Genotyping“), die bei ADHS eine Rolle spielen könnten. Auf die Blutspiegelbestimmungen, Genotyping und Phenotyping soll genauer eingegangen werden.

Die Bestimmung der Plasmakonzentration von Ritalin erfolgt 2-6 Stunden nach dessen Einnahme (und kurz vor oder nach der EEG/ERP-Messung) wenn der Blutspiegel maximal und im Steady-State ist. Die Plasmakonzentration kann nicht nur als direkter Prädiktor für die ADHS-Symptomatik sowie das Ansprechen auf therapeutische Massnahmen dienen, es lässt sich daraus auch bestimmen, wieviel der eingenommenen Ritalindosis effektiv ins Blut gelangt. Diese „Extraktionsrate“ kann einen Hinweis auf die Effizienz der Ritalin-abbauenden Enzyme geben und selbst als Prädiktor für die Endpunkte der Studie dienen. Die Blutproben werden lokal in heparinisierten Röhrchen gesammelt und zentrifugiert. Danach werden sie in zwei Teilen („Aliquoten“) gelagert. Die Probenröhrchen werden mit Studiennummer, Datum, Studientag und Probandennummer angeschrieben. Auf der CRF

*Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Direktion, Prof. Dr. med. Erich Seifritz*

*Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, ADHS – Ambulanz, Prof. Dr. med. Dominique Eich*

*Gehirn-und Traumastiftung, Graubünden: E-Mail: [Info@gtsq.ch](mailto:Info@gtsq.ch), Poststraße 22 7000 Chur. Telefon: 081 250 76 11, fax: 081 250 76 12, Webseite Studie: [www.ADHS-studie.ch](http://www.ADHS-studie.ch)*

werden zusätzlich die genaue Zeit der Blutabnahme, Name des eingenommenen (Methylphenidat-)Präparats, Zeit der letzten Einnahme und Daten der letzten vier vorangehenden Einnahmen vermerkt. Die Untersuchung der Proben auf Methylphenidat und seinen Metaboliten Ritalinsäure wird mittels etablierter chromatographischer und massenspektrometrischer („LC-MS/MS“) Methoden im Labor der Klinischen Pharmakologie des Departements Biomedizin des Universitätsspitals Basel durchgeführt. Allfällige weitere psychotrope Substanzen (z.B. Antidepressiva) werden im Departement Klinische Chemie am Universitätsspital Basel untersucht (Prof. K. Rentsch).

Zum “Phenotyping“: Der Medikamentenstoffwechsel variiert von Person zu Person. Das sog. “Phenotyping“ erlaubt die Bestimmung der Effizienz verschiedener in die Verstoffwechslung von Methylphenidat und anderer Medikamente (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika) involvierten Enzyme. Das wichtigste davon ist CYP2D6, welches in verschiedenen Varianten vorkommt, von denen manche mehr, manche weniger effizient arbeiten. Etwa 7% der Bevölkerung sind sog. “poor metabolizers“ (“schlechte Metabolisierer“), die Medikamente weniger effizient abbauen, so dass bei ihnen höhere Plasmaspiegel dieser Stoffe zu beobachten sind als in der Mehrheit der sogenannten “extensive metabolizers“. Etwa 1% der Bevölkerung besteht aus sog. “ultra-rapid metabolizers“, die Medikamente sehr schnell abbauen und dementsprechend tiefere Plasmakonzentrationen derselben aufweisen. Diese Variabilität zu kennen ist wichtig, weil sie die klinische Wirksamkeit der Medikamente direkt beeinflusst und im Sinne der personalisierten Medizin eine gewisse Abstimmung der Medikamentendosen auf den Metabolisierer-Typus eines Patienten erlaubt (wie dies heute schon für eine Reihe von Medikamenten möglich ist).

In der vorliegenden Studie werden mithilfe des “Basel-Cocktails“ die Phänotypen der Enzyme CYP2D6, CYP1A2 und CYP3A4 bestimmt. Dabei werden in einem Getränk sehr tiefe Dosen von drei Testmedikamenten verabreicht, die jeweils ausschliesslich von einem dieser drei Enzyme metabolisiert werden. Die Phänotypisierung erfolgt dann durch Ermittlung des Konzentrationsverhältnisses der Testmedikamente zur ihren Metaboliten. Bei den Medikamenten handelt es sich dabei um Koffein (100mg, Coffeinum® N 0.2 ½Tbl.), das Blutdruckmittel Metoprolol (12.5mg, Belok ZOK® 25, ½ Tbl.) und das Beruhigungsmittel Midazolam (2mg, Lösung zum Einnehmen 2mg/ml), die von der Spitalapotheke des Universitätsspitals Basel bezogen werden. Die Medikamente Metoprolol und Midazolam werden in den tiefsten zugelassenen Dosen verabreicht, welche keine wahrnehmbaren oder klinische feststellbaren Effekte haben. Vier Stunden nach Einnahme werden eine Blut (2 x 7.5 ml) - und eine Speichelprobe (1 ml) abgenommen. Die Röhrchen für die Blutprobe sind mit Heparin versetzt, diejenigen für Speichel enthalten keine Zusätze. Die Proben werden lokal zentrifugiert, in zwei Aliquoten aufgeteilt und bei -20° gespeichert. Die Analysen werden wiederum mittels chromatographischer und massenspektrometrischer („LC-MS/MS“) Methoden im Labor der Klinischen Pharmakologie des Universitätsspitals Basel durchgeführt.

Zum “Genotyping“: Klinische Endpunkte wie ADHS-Symptomatik und Ansprechen auf Therapien hängen auch von Varianten in Genen (sog. “Polymorphismen“) ab, die für die Rezeptoren von Psychopharmaka im Gehirn oder für deren Stoffwechsellenzyme codieren. Dazu gehören folgende Varianten von Monoamintransportern und Neurotransmitter-Rezeptoren: SLC6A3, SLC6A5, SLC6A4, 5HTT, HTR1B, HTR2A, DRD4, ADRA2A, SLC6A2A, sowie die Enzyme CYP2D6, MAO, COMT und CES1. Letzteres ist spezifisch für die Verstoffwechslung von Methylphenidat zuständig. In der vorliegenden Studie werden für diese Genotypisierung EDTA-Blutproben (7.5 ml) benötigt, die wiederum lokal abgenommen, in zwei Aliquoten tiefgefroren und dann im Labor der Klinischen Pharmakologie des

Universitätsspitals Basel gelagert werden. Die Analyse erfolgt durch ein spezialisiertes Labor der Firma Hoffmann-La Roche, u.a. mittels AmpliChip CYP450 – Technologie (Roche Molecular Diagnostics).

#### FRAGEN ZU BEHANDLUNG:

---

IN WIE WEIT HABEN DIE OBEN AUFGELISTETEN GENOTYPEN, METABOLISIERUNG UND BIOMARKER EINEN PRÄDIKTIVEN WERT FÜR DIE SPÄTERE BEHANDLUNG JE SEPARAT FÜR KINDER UND ERWACHSENE?

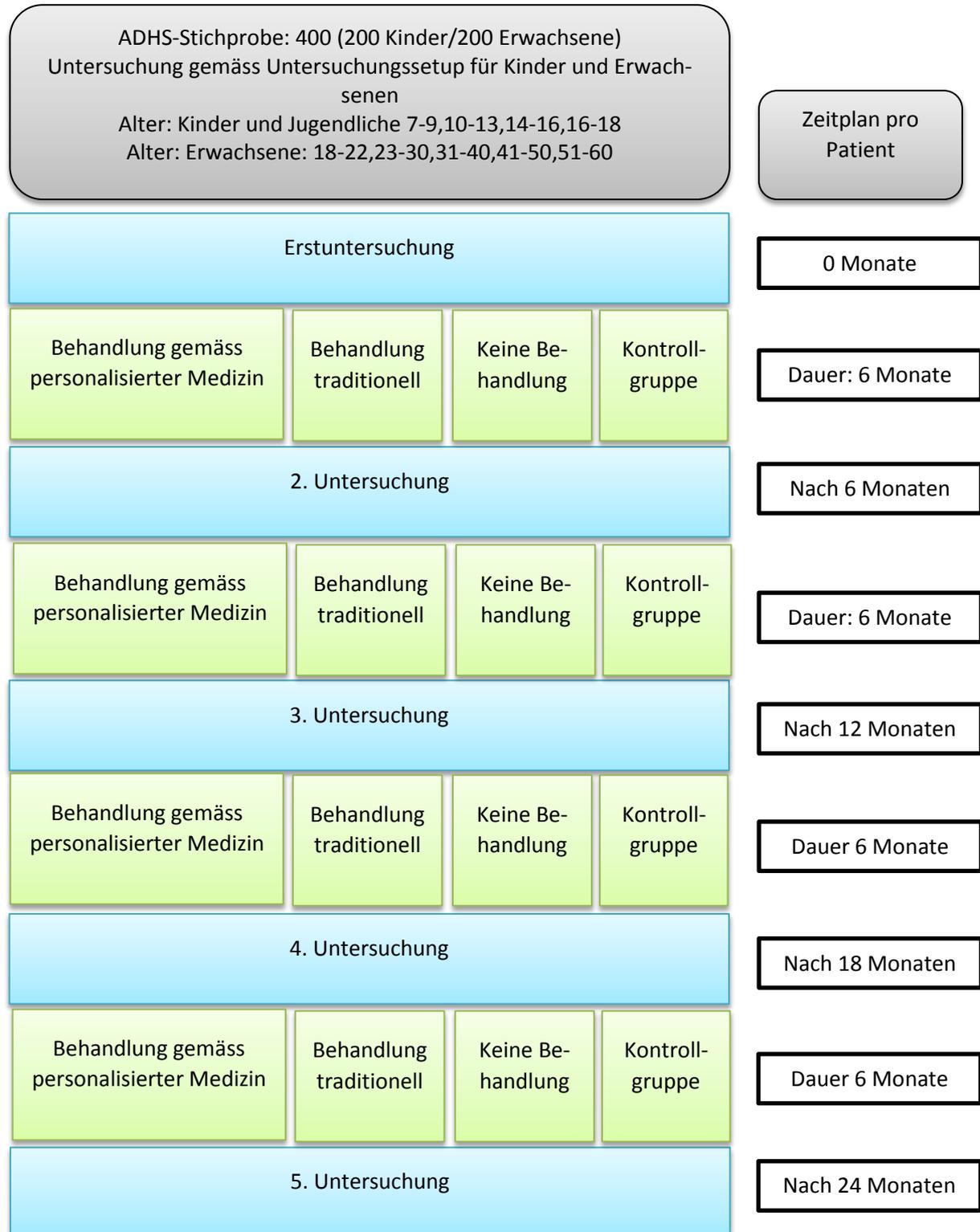
WELCHE BEHANDLUNG IN ABHÄNGIGKEIT ZU GENOTYP, METABOLISIERUNG UND EEG/ERP-BIOMARKER WIRKT AUF VERHALTEN, DENKEN, FÜHLEN UND AUF DIE BIOLOGISCHEN MARKER JE SEPARAT FÜR KINDER UND ERWACHSENE?

KÖNNEN DURCH MULTIMODALE BEHANDLUNGEN DIE WIRKUNGEN OPTIMIERT UND DAMIT WESENTLICH VERBESSERT WERDEN?

WIE NACHHALTIG SIND DIE VERSCHIEDENEN BEHANDLUNGSEFFEKTE IM LÄNGSVERLAUF?

## UNTERSUCHUNGSPLAN:

Der nachfolgende Untersuchungsplan gilt äquivalent sowohl für die Kinder- als auch für die Erwachsenenstichprobe.



## UNTERSUCHUNGSSETUP

### ERSTUNTERSUCHUNG UND NACHFOLGENDE UNTERSUCHUNGEN

#### FRAGEBOGEN:

Was	Wer	Dauer
Allgemeiner Fragebogen (Frühe Entwicklung, Entwicklung, Schulische Entwicklung, Berufsausbildung, Krankheiten, Drogenkonsum, Kopfverletzungen).	Eltern/Patienten	15 min
DSM 5 Fragebogen inkl. Fragen zur Überfokussierung und Emotionsregulationsstörungen	Eltern/Lehrer	Je 15 min
Fragebogen für Komorbiditäten nach Derogatis Langform	Eltern/Patienten	30 min
Total		60 Minuten

#### NEUROPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG:

Was	Wer	Dauer
Working Memory test (Cogmed testing tool)	Psychologe/Techniker	15 min
Konzentrationsverlaufstest zusammen mit ERP	Psychologe/Techniker	
Denk- und Problemlösungsfähigkeit	Psychologe/Techniker	25 min
Total	Psychologe/Techniker	40 Min

#### BIOMARKERERFASSUNG:

Was: EEG/ERP: Neurophysiologische Biomarker	Wer	Dauer
5 min entspannte Ruhe/Wachzustand Augen offen/Basierfassung	Psychologe/Techniker	
5 min entspannte Ruhe/Wachzustand Augen geschlossen/Basierfassung	Psychologe/Techniker	
Evozierte Potentiale Konzentrationsverlaufstest visuell VCPT	Psychologe/Techniker	
Evozierte Potentiale Gedächtnistest	Psychologe/Techniker	
Biochemische Marker	Arzt	
Total	Psychologe/Techniker	120 Minuten

Testdauer pro Kind/Erwachsener: 160 Min

Fragebogen: Eltern/Lehrer

Fragebogen: Erwachsener/Partner/Mutter/Vater

#### KLINISCHES INTERVIEW DIAGNOSE UND BEHANDLUNG:

Was	Wer	Dauer
Interview mit Eltern/Erwachsenem	Arzt/Psychologe	30-45 min
Medikation	Arzt	
Behandlung	Arzt/Psychologe/Techniker	

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Direktion, Prof. Dr. med. Erich Seifritz

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, ADHS – Ambulanz, Prof. Dr. med. Dominique Eich

Gehirn-und Traumastiftung, Graubünden: E-Mail: [Info@gtsq.ch](mailto:Info@gtsq.ch), Poststraße 22 7000 Chur. Telefon: 081 250 76 11, fax: 081 250 76 12, Webseite Studie: [www.ADHS-studie.ch](http://www.ADHS-studie.ch)

---

## NETZWERK UND UNTERSUCHUNGSSTATIONEN:

---

---

### UNTERSUCHUNGSORTE

---

**Erwachsene:** Zürich, Graubünden, Liechtenstein, St. Gallen, Thurgau, Aargau, Luzern

**Kinder:** Zürich, Graubünden, Liechtenstein, St. Gallen, Thurgau

---

### UNTERSUCHUNGSORGANISATION:

---

**Untersuchungsleitung:**

- Klinik für affektive Erkrankungen und generelle Psychiatrie, Universitätsklinik Zürich  
Prof. Dr. med. Erich Seifritz, Direktor der Klinik  
Prof. Dr. med. Dominique Eich, Leiterin Fachstelle ADHS der Universitätsklinik Zürich
- Gehirn-und Traumastiftung, Graubünden, Schweiz  
Prof. Dr. Juri Kropotov, Leiter Research GTSG  
Dr. Andreas Müller, CEO Stiftung

**örtliche Leitung der Untersuchungsstationen:**

**Zürich Erwachsene:** Prof. Dr. Dominique Eich, Leiterin Fachstelle ADHS der Universitätsklinik Zürich

**Zürich Kinder und Jugendliche:** Dr. med. Roland Kägi, Rigidocs, Zürich, Dr. med. Bruno Knöpfli

**Chur Erwachsene und Kinder:** Dr. Andreas Müller, CEO GTSG

**Liechtenstein:** Erwachsene: noch nicht bestimmt, Kinder, Jugendliche: Dr. med. Rene Kindli, Dr. med. Dieter Walch.

**St. Gallen:** ADHS Ambulanz, Klinik Pfäfers, Lilo Kunz

**Luzern:** Dr. med. Johannes Kasper, Luzern, private Praxis.

---

## DATENAUSWERTUNG

---

Patientendaten für Rückmeldungen an Patienten: HBImed AG

Genotyp: Die Analyse erfolgt durch ein spezialisiertes Labor der Firma Hoffmann-La Roche, u.a. mittels AmpliChip CYP450 – Technologie (Roche Molecular Diagnostics).

Metabolisierungsprozesse, biochemisches Phänotyping:

Labor der Klinischen Pharmakologie des Universitätsspitals Basel durchgeführt.

Departement Klinische Chemie am Universitätsspital Basel untersucht (Prof. K. Rentsch).

Statistische Auswertungen: Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Gehirn-und Traumastiftung Graubünden

---

## PUBLIC RELATIONS

---

Projekt: Gehirn und Traumastiftung, Graubünden, Schweiz

---

## FUNDRAISING:

---

Private Stiftungen: Universitätsklinik, Zürich, Gehirn-und Traumastiftung, Graubünden

---

## ZEITPLAN

---

---

**Preopening Phase:** 1. Dezember 2012 oder nach Vereinbarung

Fein-Detailplanung, Netzwerkereinigung, Antrag an Ethikkommission, Training der Projekt- und Netzwerkpartner. Piloterhebungen

**Beginn der Untersuchungen:** 1. September 2013

Ziele: Alle Netzwerkpartner sind ausgerüstet und haben Erfahrungen gesammelt in der Erhebung der Daten. Daten werden sachgemäss gespeichert und aufbewahrt. Datencontrolling funktioniert. Studienteilnehmer sind gut in Studie eingeführt.

**Letzte Erstuntersuchungen:** 31. Dezember 2014 (inkl. Kontrollgruppe)

**Beginn der Datenauswertungen:**

- Persönliche Datenauswertung der einzelnen Patienten: laufend
- Studienauswertung: ab 1. Januar 2014 laufend bis 31. Dezember 2016.

**Beginn der Berichterstattung:** ab 2014 laufend.

## WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER STUDIE

---

- Barkley Russel, Prof. USA
- Castellanos, Xavier, Prof. USA
- Ehlert, Ulrike, Prof. Zürich

## ANGEMESSENHEIT UND MACHBARKEIT DER STUDIE

---

angesichts der Tatsache, dass 30 % der Diagnosen bei ADHS laut Untersuchungen der Universitäten Basel & Bochum nur schon den DSM Kriterien nicht entsprechen, geschweige denn über eine interpersonelle Zuverlässigkeit, erscheint die Objektivierung von mentalen Diagnosen, in dieser Untersuchung von ADHS dringend notwendig. Schätzungen zufolge belaufen sich die Kosten für psychische Störungen allein in Europa auf 900.000.000.000 EUR. Damit stellen psychische Störungen die größte Ausgabe im europäischen Gesundheitsmarkt dar. Die anfallenden Kosten für falsche Diagnosen bei Erstklässlern belaufen sich laut Schätzungen von Elder (2010) auf 300 bis 500.000.000 USD. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Beizug von objektiven und relevanten Kriterien und Messmethoden zu wesentlichen Einsparungen im Gesundheitswesen führen.

Die an der Studie beteiligten Institute und Fachpersonen haben in den letzten Jahren wesentliche Beiträge zu Fragen rund um die personalisierte Medizin geleistet. Die jährlichen Neuanmeldungen im Einzugsgebiet der Studie (ganze Ostschweiz und Teile Innerschweiz und Zentralschweiz) belaufen sich schätzungsweise auf 3-4000 Patienten. Die Rekrutierung der Patienten sollte deshalb ohne weiteres machbar sein.

Die qualitative Sicherheit und die Zuverlässigkeit der Messmethoden konnte in früheren Untersuchungen belegt werden. Die Durchführung der Datenanalysen wurde bereits in früheren Projekten geleistet. Die zusätzlich zu entwickelnden Analysemethoden sind konzeptuell vorhanden und müssen noch angepasst werden. Dies ist für die beteiligten Forschungsgruppen möglich, auch weil beste Verbindungen bestehen zum Neurozentrum der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.

## BEDEUTUNG DER STUDIE

---

Die Studie hat für alle Beteiligten einen großen Nutzen:

**Patienten:** Die an der Studie beteiligten Patienten erhalten bereits bei der Besprechung der Ergebnisse der Erstuntersuchung Informationen über die Biomarker. Daraus ergibt sich eine schnelle und klare Entscheidung in Bezug auf die Behandlung. Die Ergebnisse der Folgeuntersuchungen werden für die Patienten an der Untersuchung transparent gemacht. Dadurch wird die Standortbestimmung für die Patienten laufend möglich. Dies führt zu klareren Strategien für die zukünftige Veränderung.

**Beteiligte Fachpersonen:** Die beteiligten Fachpersonen erhalten durch die Anwendung der Biomarker eine klare Vorstellung von den zu erreichenden Veränderungen im Heilungsprozess. Dadurch kann die Therapie schnell und klar geplant werden.

**Krankenkassen und Gesundheitswesen:** Für die Krankenkassen ergeben sich wesentliche Einsparungen durch schnellere und klarere Strategien bei der Behandlung.

## KOSTEN PRO PATIENT

Leistung	Wer	Dauer	Ansatz	Kosten	Studie	KK
<b>Erstuntersuchung Erwachsener</b>	Psychologe	6	120	720		720
<b>Erstuntersuchung Erwachsener</b>	Arzt	2	200	400		400
<b>Zweituntersuchung nach 6 Monaten</b>	Psychologe	6	120	720	720	
<b>Zweituntersuchung nach 6 Monaten</b>	Arzt	1	200	200		200
<b>3. Untersuchung nach 12 Monaten</b>	Psychologe	6	120	720		720
<b>3. Untersuchung nach 12 Monaten</b>	Arzt	1	200	200		400
<b>4. Untersuchung nach 18 Monaten</b>	Psychologe	6	120	720	720	
<b>4. Untersuchung nach 18 Monaten</b>	Arzt	1	200	200		200
<b>5. Untersuchung nach 24 Monaten</b>	Psychologe	6	120	720		720
<b>5 Untersuchung nach 24 Monaten</b>	Arzt	1	200	200		200
<b>Total Untersuchungen über 2 Jahre</b>					1440	3560
<b>Behandlungen</b>						
<b>Medikamente</b>	Arzt					KK/IV
<b>Verhaltenstherapie</b>	Psychologe/Arzt					KK/IV
<b>nicht bezahlte Leistungen der KK</b>	Psychologe				1000	

## KOSTEN STUDIE:

### Budget Ausgaben

		pro Jahr	für 5 Jahre	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Vorprojektphase:</b>								
	wissenschaftlicher Mitarbeiter 6 Monate		45'000	45000				
<b>Projektphase:</b>								
Kosten Projektleitung	SFr	20'000	80'000	10000	20000	20000	20000	10000
Lohnkosten wissenschaftlicher Mitarbeiter (50% Stelle 4 Jahre ab Beginn Projekt plus allgemeine Auslagen)	SFr	45'500	182'000	22'750	45'500	45'500	45'500	22'750
Lohnkosten DoktorandIn Kinder/Jugendliche	SFr	45'500	182'000	22'750	45'500	45'500	45'500	22'750
Lohnkosten Doktorandin Erwachsene	SFr	45'500	182'000	22'750	45'500	45'500	45'500	22'750
Beizug von Experten für verschiedene Fragen	SFr	10'000	40'000	10'000	10'000		10'000	10'000
Weiterbildung	SFr	5'000	20'000	5'000	5'000	5'000	5'000	
Public relations und anwendungsorientierte Berichterstattung (Web, Broschüren, Berichterstattung)	SFr		60'000	5'000			30'000	25'000
Administrativer Aufwand	SFr	6'000	24'000	3'000	6'000	6'000	6'000	3'000
Infrastruktur Forschungs- und Untersuchungsräume	SFr.	18'000	72'000	9'000	18'000	18'000	18'000	9'000
Infrastruktur Untersuchungsgeräte	SFr.	30'000	30'000	30'000				
Verbrauchsmaterial	SFr.	2'000	8'000	1'000	2'000	2'000	2'000	1'000
Kosten Therapieprogramme nicht von KK bezahlt	SFr	30'000	120'000	15'000	30'000	30'000	30'000	15'000
Kosten bio-chemische Analysen (Teil)	SFr	30'000	120'000	15'000	30'000	30'000	30'000	15'000
Laboruntersuchungen	SFr	40'000	160'000	20'000	40'000	40'000	40'000	20'000
<b>Total</b>	<b>SFr</b>	<b>327'500</b>	<b>1'325'000</b>	<b>236'250</b>	<b>297'500</b>	<b>287'500</b>	<b>327'500</b>	<b>176'250</b>

## BIOSKETCH PROJEKTLEITUNG:

---

### **Erich Seifritz, MD**

Professor of Psychiatry  
Director, Clinic of Affective Disorders and General Psychiatry  
University Hospital of Psychiatry Zurich  
Lenggstrasse 31/PO-Box 1931, CH-8032 Zürich  
T: +41 44 384 23 12, F: +41 44 384 27 19



E: [erich.seifritz@bli.uzh.ch](mailto:erich.seifritz@bli.uzh.ch)

### ACADEMIC BACKGROUND

1980-1987 **Medical School** (University of Basel)  
1987 **Federal Exam for Human Medicine** (University of Basel)  
1991 **MD-Thesis** (University of Basel): Die Differentialdiagnose der Demenz im Frühstadium  
1997 **FMH Board-certification** for Psychiatry and Psychotherapy  
2000-2006 **Förderungsprofessor** (Swiss National Science Foundation)  
2000-2004 **Assistant Professor** (University of Basel)  
2001 **Habilitation** (University of Basel): Towards the neurobiology of depression  
2006 **Titularprofessor** (Associate Professorship) of Psychiatry (University of Bern)  
2009 **Full Professor** of Psychiatry (University of Zürich)

### CLINICAL BACKGROUND

1988-1989 **Resident** in Psychiatry (Cantonal Psychiatric Hospital Königsfelden)  
1990-1991 **Resident** in Internal Medicine (Geriatric-medical Hospital and Memory-Clinic, Basel)  
1991-1995 **Resident** in Psychiatry (Psychiatric University Hospital Basel)  
1995-1997 **Resident** in Psychiatry (Department of Psychiatry, University of California, San Diego)  
1997-2003 **Assistant Medical Director** in Psychiatry (Psychiatric University Hospital Basel)  
1988-2004 **Military Physician**, (Oblt.) Swiss Army  
2004-2007 **Vice-Director**, University Hospital of Psychiatry, University of Bern  
2007-2009 **Director**, Private Psychiatric Hospital Sanatorium Kilchberg, Zürich  
2009 **Director**, Clinic of Affective Disorders and General Psychiatry, Psychiatric University Hospital Zürich

### SCIENTIFIC AWARD BOARDS

President, Jury of the Lundbeck Switzerland Institute Psychiatry Award  
Member, Jury of the Pfizer-Switzerland-Research Award  
Member, Jury of the Swiss Society of Biological Psychiatry Young Investigators Award

### EDITORIAL BOARDS

Member, Editorial Board of the Journal of Psychiatric Research  
Member, Editorial Board of the World Journal of Biological Psychiatry  
Editor, Info Neurologie und Psychiatrie  
Editor, Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie

### REVIEW BOARDS

Swiss National Science Foundation, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Synapse Foundation

### PROFESSIONAL SOCIETIES AND TASK FORCES

Vice-Dean Research and Planning, Medical Faculty (MeF) University of Zürich (UZH)

Vice-President, Swiss Society of Biological Psychiatry (SSBP)  
 Executive Committee Member, Swiss Society of Directors of Psychiatric Hospitals (SVPC)  
 President, Zürich Society of Directors of Psychiatric Hospitals (ZVPC)  
 Executive Committee Member, Swiss Society for Neuroscience (SSN)  
 Executive Committee Member, Swiss Society of Anxiety Disorders and Depression (SGAD)  
 Past-President, Bern Alliance against Depression (BBgD)  
 Member, Swiss Society of Psychiatry and Psychotherapy (SGPP)  
 Member, Zürich Society of Psychiatry and Psychotherapy (ZGPP)  
 Member, International Society for Neuroimaging in Psychiatry (ISNP)  
 Member, The Society for Neuroscience (SN)  
 Member, Swiss Society of Bipolar Disorders (SSBD)  
 Co-Chair, Task Force Neuroimaging, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)  
 Scientific Advisory Board, Werner Alfred Selo Foundation (WASS)  
 Member, Senate of the Swiss Academy of Medical Sciences (SAMW)  
 Member, Foundation Council, Brain- and Traumafoundation Graubünden (GTSG)  
 Member, Executive Board, Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)



Erich Seifritz

Zürich, 24.09.2012

#### LIST OF PUBLICATIONS 2007 - 2012 ERICH SEIFRITZ

##### **Original work (peer-reviewed)**

Scheidegger M, Walter M, Lehmann M, Metzger C, Grimm S, Boeker H, Boesiger P, Henning A, **Seifritz E** (2012)  
 Ketamine decreases resting state functional network connectivity in healthy subjects: implications for antidepressant drug action  
*PlosONE*, in press

Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, **Seifritz E**, Vollenweider FX (2012)  
 Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive Relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors  
*Biol Psychiatry*, in press

Kraehenmann R, Vollenweider FX, **Seifritz E**, Kometer M (2012)  
 Crowding deficits in the visual periphery of schizophrenia patients  
*PlosONE*, in press

Ineichen C, Sigrist H, Spinelli S, Lesch KP, Sautter E, **Seifritz E**, Pryce C (2012)  
 Establishing a probabilistic reversal learning test in mice: evidence for the processes mediating reward-stay and punishment-shift behaviour and for their modulation by serotonin  
*Neuropsychopharmacology*, 63, 1012-1021

Schmidt A, Kometer M, Bachmann R, **Seifritz E**, Vollenweider FX (2012)  
 The NMDA antagonist ketamine and the 5-HT agonist psilocybin produce dissociable effects on structural encoding of emotional face expressions  
*Psychopharmacology*, in press

Schüpbach D, Skotchko D, Duschek S, Theodoridou A, Grimm S, Boeker H, **Seifritz E** (2012)  
 Gender and rapid alterations of hemispheric dominance during planning  
*Neuropsychobiology*, 66, 149-157

Hefti K, Holst SC, Sovago J, Bachmann V, Buck A, Ametamey SM, Scheidegger M, Berthold T, Gomez-Mancilla B,

*Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Direktion, Prof. Dr. med. Erich Seifritz*

*Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, ADHS – Ambulanz, Prof. Dr. med. Dominique Eich*

*Gehirn-und Traumastiftung, Graubünden: E-Mail: [Info@gtsg.ch](mailto:Info@gtsg.ch), Poststraße 22 7000 Chur. Telefon: 081 250 76 11, fax: 081 250 76 12, Webseite Studie: [www.ADHS-studie.ch](http://www.ADHS-studie.ch)*

**Seifritz E**, Landolt HP (2012)

Increased availability of metabotropic glutamate receptor subtype 5 in human brain after one night without sleep

*Biological Psychiatry*, in press

Ernst J, Northoff G, Böker H, **Seifritz E**, Grimm S (2012)

Interoceptive awareness enhances neural activity during empathy.

*Human Brain Mapping*, in press

Berking M, Poppe C, Luhmann M, Wupperman P, Jaggi V, **Seifritz E** (2012)

Is the association between various emotion regulation skills and mental health mediated by the ability to modify emotions? Results from two cross-sectional studies

*Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43, 931-937

Pryce CR, Azzinnari D, Sigrist H, Gschwind T, Lesch KP, **Seifritz E** (2012)

Establishing a learned-helplessness effect paradigm in C57BL/6 mice: behavioural evidence for emotional, motivational and cognitive effects of aversive uncontrollability per se.

*Neuropharmacology*, 62, 358-372

Habermeyer B, Händel N, Lemoine P, Klarhöfer M, **Seifritz E**, Dittmann V, Graf M (2012)

H-RH agonists modulate amygdala response to visual sexual stimulation - a single case fMRI study in pedophilia.

*Neurocase*, in press

Schmidt A, Bachmann R, Kometer M, Csomor P, Stephan KE, **Seifritz E**, Vollenweider FX (2012)

Mismatch negativity encoding of prediction errors predicts S-ketamine-induced cognitive impairments.

*Neuropsychopharmacology*, 37, 865-875

Misteli M, Duschek S, Richter A, Rezk M, Grimm S, Kraehenmann R, Boeker H, **Seifritz E**,

Schüpbach D (2011)

Gender characteristics of cerebral hemodynamics during complex cognitive functioning.

*Brain and Cognition*, 76, 123-130

Walther S, Schüpbach B, **Seifritz E**, Homann P, Strik W (2011)

Randomized controlled crossover trial of dronabinol 2.5 mg for agitation in 2 dementia patients

*Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31, 256-258

Reisch T, **Seifritz E**, Esposito F, Wiest R, Valach L, Michel K (2010)

An fMRI study on mental pain and suicidal behavior

*Journal of Affective Disorders*, 126, 321-325

Simon AE, Jegerlehner S, Müller T, Cattapan-Ludewig K, Frey P, Grossenbacher M, **Seifritz E**, Umbricht D (2010)

Early schizophrenia in primary care: a randomized sensitization study

*The British Journal of General Practice*, 60, e353-e359

Hilti CC, Hilti LM, Heinemann D, Robbins T, **Seifritz E**, Cattapan-Ludewig K (2010)

Impaired performance on the Rapid Visual Information Processing task (RVIP) could be an endophenotype of schizophrenia

*Psychiatry Research*, 177, 60-64

Herdener M, Esposito F, di Salle F, Boller C, Hilti CC, Habermeyer B, Scheffler K, Wetzel S, **Seifritz E**, Cattapan-Ludewig K (2010)

Musical training induces functional plasticity in human hippocampus

*The Journal of Neuroscience*, 30, 1377-84

Mutschler I, Wieckhorst B, Speck O, Schulze-Bonhage A, Hennig J, **Seifritz E**, Ball T (2010)

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Direktion, Prof. Dr. med. Erich Seifritz

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, ADHS – Ambulanz, Prof. Dr. med. Dominique Eich

Gehirn-und Traumastiftung, Graubünden: E-Mail: [Info@gtsq.ch](mailto:Info@gtsq.ch), Poststraße 22 7000 Chur. Telefon: 081 250 76 11, fax: 081 250 76 12, Webseite Studie: [www.ADHS-studie.ch](http://www.ADHS-studie.ch)

Time scales of auditory habituation in the amygdala and cerebral cortex  
*Cerebral Cortex*, 20, 2531-2539

Bach DR, Buxtorf K, Strik WK, Neuhoff JG, **Seifritz E** (2010)  
Evidence for impaired sound intensity processing in schizophrenia.  
*Schizophrenia Bulletin*, 37, 426-431

Kraus A, Valerius G, **Seifritz E**, Ruf M, Bremner JD, Bohus M, Schmahl C (2009)  
Script-driven imagery of self-injurious behavior in patients with borderline personality disorder: a pilot fMRI study  
*Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2010, 121, 41-51

Kraus A, Esposito F, **Seifritz E**, Di Salle F, Ruf M, Valerius G, Ludaescher P, Bohus M, Schmahl C (2009)  
Amygdala deactivation as a neural correlate of pain processing in patients with borderline personality disorder and co-occurrent posttraumatic stress disorder.  
*Biological Psychiatry*, 65, 819-22.

Bach DR, Neuhoff G, Perrig W, **Seifritz E** (2009)  
Looming sounds as warning signals: the function of motion cues.  
*International Journal of Psychophysiology*, 74, 28-33.

Bach DR, Herdener M, Grandjean D, Sander D, **Seifritz E**, Strik WK (2009)  
Altered lateralisation of emotional prosody processing in schizophrenia.  
*Schizophrenia Research*, 110, 180-187

Spiegelhalder K, Hornyaka M, Kyleb SD, Paulc D, Blecherta J, **Seifritz E**, Hennig J, Tebartz van Elst L, Riemann D, Feige B (2009)  
Cerebral correlates of heart rate variations during a spontaneous panic attack in the fMRI scanner  
*Neurocase*, 3, 1-8.

Neuhoff JG, Planisek R, **Seifritz E** (2009)  
Adaptive sex differences in auditory motion perception: looming sounds are special.  
*Journal of Experimental Psychology and Human Perception Performance*, 35, 225-234.

Habermeyer B, Herdener M, Esposito F, Hilti CC, Klarhöfer M, di Salle F, Wetzel S, Scheffler K, Cattapan-Ludewig K, **Seifritz E** (2009)  
Neural correlates of pre-attentive processing of pattern deviance in professional musicians.  
*Human Brain Mapping*, 30, 3736-3747

Herdener M, Lehmann C, Esposito F, di Salle F, Federspiel A, Bach DR, Scheffler K, **Seifritz E** (2009)  
Brain responses to auditory and visual stimulus offset: shared representations of temporal edges.  
*Human Brain Mapping*, 30, 725-33

Bach DR, Schächinger H, Neuhoff JG, Esposito F, Di Salle F, Lehmann C, Herdener M, Scheffler K, **Seifritz E** (2008)  
Rising sound intensity: An intrinsic warning cue activating the amygdala.  
*Cerebral Cortex*, 18, 145-150

Walter M, Wiesbeck GA, Bloch N, Aeschbach S, Olbrich HM, **Seifritz E**, Dürsteler-MacFarland KM (2008)  
Psychobiological responses to drug cues before and after methadone intake in heroin-dependent patients: a pilot study.  
*European Neuropsychopharmacology*, 18, 390-393

Bach DR, Grandjean D, Sander D, Herdener M, Strik WK, **Seifritz E** (2008)  
The effect of appraisal level on processing of emotional prosody in meaningless speech.  
*Neuroimage*, 42, 919-27

Herry C, Bach DR, Esposito F, Di Salle F, Perrig WJ, Scheffler K, Lüthi A, **Seifritz E** (2007)  
Processing of temporal unpredictability in human and animal amygdala.  
*Journal of Neuroscience*, 27, 5958-5966

Spiegelhalder K, Feige B, Paul D, Riemann D, van Elst LT, **Seifritz E**, Hennig J, Hornyak M (2007)  
Cerebral correlates of muscle tone fluctuations in restless legs syndrome: A pilot study with combined functional magnetic resonance imaging and anterior tibial muscle electromyography.  
*Sleep Medicine*, 9, 177-183

Herdener M, Esposito F, Di Salle F, Lehmann C, Bach DR, Scheffler K, **Seifritz E** (2007)  
BOLD correlates of edge detection in human auditory cortex.  
*Neuroimage*, 36, 194-201

Lehmann C, Herdener M, Schneider P, Federspiel A, Bach DR, Esposito F, Di Salle F, Scheffler K, Kretz R, Dierks T, **Seifritz E** (2007)  
Dissociated lateralization of transient and sustained blood oxygen level-dependent signal components in human primary auditory cortex.  
*Neuroimage*, 34, 1637-1642

#### **Review-articles, peer-reviewed**

Buadze A, Kaiser S, Stohler R, Roessler W, **Seifritz E**, Liebreuz M (2012)  
Patient's perceptions of the cannabis-psychosis link – a systematic review  
*Current Pharmaceutical Design*, 18, in press

Bosch OG, **Seifritz E**, Wetter TC (2012)  
Stress-related depression: neuroendocrine, genetic, and therapeutical aspects  
*World Journal of Biological Psychiatry*, in press

Christopher R. Pryce CR, Azzinnari A, Spinelli S, Seifritz E, Tegethoff M, Meinschmidt G (2011)  
Helplessness: A systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression  
*Pharmacology & Therapeutics*, 132, 242–267

Bosch OG, Quednow BB, **Seifritz E**, Wetter TC (2011)  
Reconsidering GHB: orphan drug or new model antidepressant?  
*Journal of Psychopharmacology*, 26, 618-628

Pryce C, **Seifritz E** (2010)  
A translational research framework for enhanced validity of mouse models of psychopathological states in depression  
*Psychoneuroendocrinology*, 36, 308-329

Mohr P, Bitter I, Svestka J, **Seifritz E**, Karamustafalioglu O, Koponen H, Sartorius N (2010)  
Management of depression in the presence of pain symptoms  
*Psychiatria Danubina*, 22, 4-13

Mohr P, Bitter I, Constant E, Jakovljević M, Jarema M, Pecenak J, **Seifritz E**, Svestka J, Sartorius N (2010)  
Myth and reality of pragmatic trials  
*Psychiatria Danubina*, 22, 2-3

**Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Direktion, Prof. Dr. med. Erich Seifritz**  
**Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, ADHS – Ambulanz, Prof. Dr. med. Dominique Eich**  
**Gehirn-und Traumastiftung, Graubünden: E-Mail: [Info@gtsq.ch](mailto:Info@gtsq.ch), Poststraße 22 7000 Chur. Telefon: 081 250 76 11, fax: 081 250 76 12, Webseite Studie: [www.ADHS-studie.ch](http://www.ADHS-studie.ch)**

Bach DR, Moggi F, Müller TJ, **Seifritz E**, Strik WK, Wirtz G (2007)  
„Morbus Darier und Depression – besteht eine genetische Verbindung?“  
*Der Nervenarzt*, 78, 81-84

**Book chapters, non peer-reviewed**

Bach DR, Pryce CR, & **Seifritz E** (2011)  
The experimental manipulation of uncertainty.  
In J Raber (Editor) *Animal models of behavioral analysis. Neuromethods 50*, Springer Press, New York, 193-216

**Book, edited**

Böker H, **Seifritz E** (2012)  
Psychotherapie und Neurowissenschaften: Integration - Kritik - Zukunftsaussichten  
Huber Verlag Bern

Zürich, 23.09.2012

electronic document w/o signature

---

## LITERATURLISTE DER STUDIE

---

Barkley, R. A. (2005). *ADHS and the nature of self control*. New York: Guilford Press.

Barkley, R. A. (2006). *Attention deficit hyperactivity disorder a handbook for diagnosis and treatment*. (3rd ed ed.) New York: Guilford Press.

Barkley, R. A., Murphy, K. R., & Fischer, M. (2008). *ADHS in adults what the science says*. New York: Guilford Press.

Brown, T. E. (2009). *ADHS comorbidities handbook for ADHS complications in children and adults*. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing.

Bruchmuller, K., Margraf, J., & Schneider, S. (2012). Is ADHS diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis. *J.Consult Clin.Psychol.*, 80, 128-138.

Elder, T. E. (2010). The importance of relative standards in ADHS diagnoses: evidence based on exact birth dates. *J.Health Econ.*, 29, 641-656.

Hoegl, T., Heinrich, H., Barth, W., Losel, F., Moll, G. H., & Kratz, O. (2012). Time course analysis of motor excitability in a response inhibition task according to the level of hyperactivity and impulsivity in children with ADHS. *PLoS.One.*, 7, e46066.

Holstein, D. H., Vollenweider, F. X., Geyer, M. A., Csomor, P. A., Belser, N., & Eich, D. (2012). Sensory and sensorimotor gating in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHS). *Psychiatry Res.*

Jensen, P. S., Arnold, L. E., Swanson, J. M., Vitiello, B., Abikoff, H. B., Greenhill, L. L. et al. (2007). 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 46, 989-1002.

Kochel, A., Leutgeb, V., & Schienle, A. (2012). Affective inhibitory control in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Abnormalities in electrocortical late positivity. *Neurosci.Lett.*

Krause, J. & Krause, K. H. (2009). *ADHS im Erwachsenenalter die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen*. (3. vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage ed.) Stuttgart: Schattauer.

Kropotov, J. D. & Ponomarev, V. A. (2009). Decomposing N2 NOGO wave of event-related potentials into independent components. *Neuroreport*, 20, 1592-1596.

Kropotov, J. D., Ponomarev, V. A., Hollup, S., & Mueller, A. (2011). Dissociating action inhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO/NOGO task. *Neuroimage.*, 57, 565-575.

Lubow, R. E., Kaplan, O., & Manor, I. (2012). Latent Inhibition in ADHS Adults On and Off Medication: A Preliminary Study. *J.Atten.Disord.*

- Molina, B. S., Flory, K., Hinshaw, S. P., Greiner, A. R., Arnold, L. E., Swanson, J. M. et al. (2007). Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 46, 1028-1040.
- Molina, B. S., Hinshaw, S. P., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Vitiello, B., Jensen, P. S. et al. (2009). The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHS in a multisite study. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 48, 484-500.
- Mueller, A., Candrian, G., Grane, V. A., Kropotov, J. D., Ponomarev, V. A., & Baschera, G. M. (2011). Discriminating between ADHS adults and controls using independent ERP components and a support vector machine: a validation study. *Nonlinear.Biomed.Phys.*, 5, 5.
- Mueller, A., Candrian, G., Kropotov, J. D., Ponomarev, V. A., & Baschera, G. M. (2010). Classification of ADHS patients on the basis of independent ERP components using a machine learning system. *Nonlinear.Biomed.Phys.*, 4 Suppl 1, S1.
- Müller, A., Candrian, G., & Kropotov, J. (2011). *ADHS - Neurodiagnostik in der Praxis*. Berlin: Springer.
- Retz, W. & Klein, R. G. (2010). *Attention deficit hyperactivity disorder (ADHS) in adults*. (v. 176 ed.) Basel: Karger.
- Scheffler, R. M., Hinshaw, S. P., Modrek, S., & Levine, P. (2007). The global market for ADHS medications. *Health Aff.(Millwood.)*, 26, 450-457.
- Swanson, J., Arnold, L. E., Kraemer, H., Hechtman, L., Molina, B., Hinshaw, S. et al. (2008). Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of children with ADHS (MTA): Part II: supporting details. *J.Atten.Disord.*, 12, 15-43.
- Todd, R. D., Huang, H., Todorov, A. A., Neuman, R. J., Reiersen, A. M., Henderson, C. A. et al. (2008). Predictors of stability of attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes from childhood to young adulthood. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 47, 76-85.
- Todd, R. D. & Neuman, R. J. (2007). Gene-environment interactions in the development of combined type ADHS: evidence for a synapse-based model. *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.*, 144B, 971-975.
- Velez-van-Meerbeke, A., Zamora, I. P., Guzman, G., Figueroa, B., Lopez Cabra, C. A., & Talero-Gutierrez, C. (2012). Evaluating executive function in schoolchildren with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Neurologia*.
- Wender, P. H. & Tomb, D. A. (2010). Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder in Adults: An Overview. In W.Retz & R. G. Klein (Eds.), *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHS) in Adults* (pp. 1-37). New York: Karger.