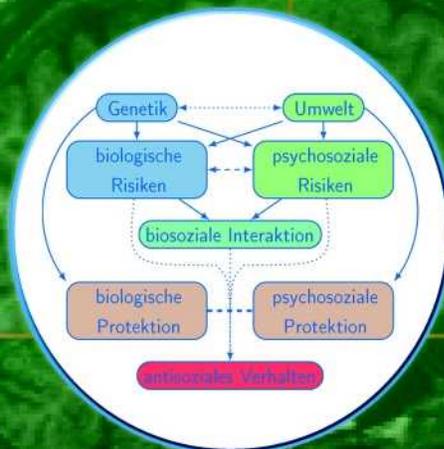




# Funktionelle und morphometrische Veränderungen des Gehirns bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens

Untersuchungen mittels funktioneller und  
struktureller Magnetresonanztomographie

Thomas Hübner







Forschungszentrum Jülich GmbH  
Institut für Neurowissenschaften und Biophysik (INB)  
Medizin (INB-3)

# **Funktionelle und morphometrische Veränderungen des Gehirns bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens**

Untersuchungen mittels funktioneller und  
struktureller Magnetresonanztomographie

Thomas Hübner

Schriften des Forschungszentrums Jülich  
Reihe Lebenswissenschaften/Life Sciences

Band/Volume 41

---

ISSN 1433-5549

ISBN 978-3-89336-504-3

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek.  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte Bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.d-nb.de>> abrufbar.

Herausgeber und Vertrieb: Forschungszentrum Jülich GmbH  
Zentralbibliothek, Verlag  
52425 Jülich  
Telefon: 02461 61-5368 · Telefax: 02461 61-6103  
E-Mail: [zb-publikation@fz-juelich.de](mailto:zb-publikation@fz-juelich.de)  
Internet: <http://www.fz-juelich.de/zb>

Umschlaggestaltung: Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH

Druck: Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH

Copyright: Forschungszentrum Jülich 2007

Schriften des Forschungszentrums Jülich  
Reihe Lebenswissenschaften/Life Sciences Band/Volume 41

D 45 (Diss. Oldenburg, Univ., 2007)  
Satz und Layout wurden mit LaTeX erstellt

ISSN 1433-5549  
ISBN: 978-3-89336-504-3

Vollständig frei verfügbar im Internet auf dem Jülicher Open Access Server (JUWEL)  
unter <http://www.fz-juelich.de/zb/juwel>

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Druck, Fotokopie oder in einem anderen Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>15</b>
1.1	Gegenstand und Aufbau dieser Arbeit . . . . .	15
1.2	Störung des Sozialverhaltens . . . . .	15
	a) Prävalenz und Komorbidität . . . . .	19
	b) Ätiologie, Risiko- und protektive Faktoren . . . . .	19
	c) Entwicklungs- und Verlaufsmodelle . . . . .	26
1.3	Antisoziales Verhalten und Psychopathie im Erwachsenenalter und die Bedeutung der Affektregulation . . . . .	27
1.4	Psychologisch-psychiatrische Behandlung antisozialen Verhaltens . . . . .	29
	a) Behandlungsansätze . . . . .	29
	b) Prävention . . . . .	33
1.5	Neuroanatomie der Emotionsregulation . . . . .	34
1.6	Die Methode: strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie . . . . .	36
	a) Strukturelle Magnetresonanztomographie . . . . .	37
	b) Funktionelle Magnetresonanztomographie . . . . .	38
1.7	Ziele und Fragestellungen dieser Arbeit . . . . .	38
<b>2</b>	<b>Erstes Experiment</b>	<b>45</b>
2.1	Methoden . . . . .	45
	a) Stichprobe . . . . .	45
	b) fMRT und Stimulusmaterial . . . . .	47
	c) Bildauswertung . . . . .	51
	d) Statistische Auswertung . . . . .	52
2.2	Ergebnisse . . . . .	53
	a) Stichprobe . . . . .	53
	b) Valenz und Arousal . . . . .	53
	c) Gruppenvergleich . . . . .	55
	d) Regressionsanalysen . . . . .	56
	e) Korrelationsanalyse für die neurale Aktivität der linken Amygdala . . . . .	56

f) Einzelgruppenanalysen . . . . .	57
2.3 Diskussion . . . . .	62
<b>3 Zweites Experiment</b>	<b>65</b>
3.1 Methoden . . . . .	65
a) Stichprobe . . . . .	65
b) MRT-Datenerhebung . . . . .	66
c) Volumetrische Datenauswertung . . . . .	66
d) Statistische Auswertung . . . . .	68
3.2 Ergebnisse . . . . .	69
a) Stichprobe . . . . .	69
b) Volumetrische Befunde . . . . .	69
c) Regressionsanalysen . . . . .	70
3.3 Diskussion . . . . .	75
<b>4 Drittes Experiment</b>	<b>79</b>
4.1 Methoden . . . . .	79
a) Stichprobe . . . . .	79
b) fMRT und Stimulusmaterial . . . . .	80
c) Bildauswertung . . . . .	80
d) Statistische Auswertung . . . . .	81
4.2 Ergebnisse . . . . .	81
a) Stichprobe . . . . .	81
b) Valenz und Arousal . . . . .	81
c) Gruppenvergleich . . . . .	81
4.3 Diskussion . . . . .	83
<b>5 Diskussion</b>	<b>87</b>
5.1 Zusammenfassende Diskussion . . . . .	87
5.2 Klinische Bedeutsamkeit . . . . .	91
5.3 Limitierungen . . . . .	92
5.4 Ausblick . . . . .	93
<b>A Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>B Literaturverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>C Danksagung</b>	<b>XXIII</b>





## Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden anhand neurowissenschaftlicher Methoden neurobiologische Korrelate der Emotionsregulation bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens (SSV) untersucht. Betroffene mit diesem Störungsbild fallen phänotypisch durch besonders aggressives und dissoziales Verhalten auf (für ein Review siehe Barrickman 2003). In der Gesellschaft hat dieses Störungsbild eine besondere Brisanz, weil zum einen die Diagnose dieses Störungsbildes in kinder- und jugendpsychiatrischen Einrichtungen mit 30–50 % aller Fälle am häufigsten gestellt wird (Schneck & Poustka 2000) und zum anderen, weil die Prognose bei früher Manifestation der Störung besonders schlecht ist. Während in den meisten Fällen eine Remission des Störungsbildes eintritt (Moffitt, Caspi, Harrington & Milne 2002), ist das Risiko, dieses Verhalten auch im Erwachsenenalter fortzusetzen und eine antisoziale Persönlichkeitsstörung zu entwickeln, für die Kinder mit einer frühen Manifestation der Störung doppelt so hoch wie bei adolescentem Eintreten der Störung (Robins 1991). Circa 10 % der Betroffenen entwickeln im Erwachsenenalter eine antisoziale Persönlichkeitsstörung (Herpertz & Sass 2000). Neuere Daten zeigen, dass sich die Prävalenzrate der Störung in den letzten 20 Jahren besonders in städtischen Gebieten erhöht hat (Lahey et al. 1999; Tcheremissine & Liewing 2006).

Kinder und Jugendliche mit einer SSV haben ein hohes Risiko für komorbide Störungen. Die häufigste unter ihnen ist die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Nahezu drei Viertel der Probanden mit einer SSV in den Experimenten dieser Arbeit hatten komorbid eine ADHS. Aber auch affektive Störungen und Angststörungen sowie Drogenmissbrauch kommen häufig vor (Vloet, Herpertz & Herpertz-Dahlmann 2006).

Die Ursachen des Störungsbildes sind sehr heterogen. Besondere Bedeutung erlangen dabei biologische Risikofaktoren, denn besonders im jungen Alter sind sie stark an der individuellen Entwicklung beteiligt. Diese Risikofaktoren sind bis heute jedoch nur wenig untersucht. Durch neue Technologien wie die bildgebenden Verfahren (z. B. der Magnetresonanztomographie) lassen sich mögliche neurobiologische Risikofaktoren gut untersuchen, obwohl mit diesen Verfahren kausale Zusammenhänge nur längsschnittlich untersucht werden können.

Bislang gibt es kaum bildgebende Studien mit Kindern und Jugendlichen mit einer SSV (Bussing, Grudnik, Mason, Wasiak & Leonard 2002; Kruesi, Casanova, Mannheim & Johnson-Bilder 2004; Sterzer, Stadler, Krebs, Kleinschmidt & Poustka 2005). Man

geht heute davon aus, dass ein negativer Affekt aggressives Verhalten hervorrufen kann (Berkowitz 1999, 2003), bzw. dass Impulsivität und Aggression durch falsche Emotionsregulation ausgelöst werden können (Davidson, Putnam & Larson 2000). Kernareale der Emotionsregulation sind der orbitofrontale Kortex, der ventromediale präfrontale Kortex, der anteriore cinguläre Kortex (ACC) und die Amygdala (Davidson et al. 2000). Besonders Areale des frontalen Kortexes sind mit gewalttätigem und kriminellem Verhalten assoziiert (siehe Review von Hoptman 2003). Der frontale Kortex scheint eine große Bedeutung für die Inhibition des Verhaltens, für die Antizipation von Belohnung und Bestrafung und für soziale Kognition zu haben (Blair 2004). In Bildgebungsstudien wurde gezeigt, dass die Amygdala im Zusammenhang mit der Verarbeitung affektiver Reize bei Belohnung-, Bestrafung, Bedrohung und Angstkonditionierung steht. Das anteriore Cingulum ist primär in die kognitive Kontrolle des Verhaltens involviert z. B. durch Interpretation emotionaler Situationen oder durch Unterdrücken expressiven Verhaltens.

In dieser Arbeit wurde im Rahmen von drei Experimenten die neuronale Basis der Affektregulation bei Kindern und Jugendlichen mit einer SSV und Kindern mit einer ADHS untersucht.

Im ersten Experiment wurde bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem Risiko für aggressives und antisoziales Verhalten die Affektregulation neurofunktionell untersucht. 22 Probanden mit einer SSV und einer komorbiden ADHS und 22 Kontrollprobanden sahen sich im Magnetresonanztomographen (MRT) Emotionen auslösende Bilder mit positiver, neutraler und negativer Valenz an (Lang, Bradley & Cuthbert 1999). Die Patientengruppe aktivierte die linke Amygdala beim Betrachten der negativen Bilder im Vergleich zu den neutralen Bildern stärker als die Kontrollprobanden. Unter Eliminierung der Symptomatik der komorbiden ADHS in einer Kovarianzanalyse blieb der Befund stabil. In den Einzelgruppenanalysen zeigten die Patienten im Gegensatz zu den Kontrollprobanden eine Aktivierung des anterioren Cingulums. Die Befunde weisen auf eine gestörte Affektregulation bei Kindern und Jugendlichen mit einer SSV hin.

Im zweiten Experiment wurde geprüft, welche morphometrischen Auffälligkeiten bei den Patienten mit dem Störungsbild auftreten. Dazu wurden die T<sub>1</sub>-Bilder von 23 Patienten mit einer SSV und einer komorbiden ADHS und von 23 Kontrollprobanden mit der Methode der optimierten voxelbasierten Morphometric (Ashburner & Friston 2000; Good et al. 2001) untersucht. Während sich das Volumen der weißen Substanz und des Liquors und das Totalvolumen zwischen den Gruppen nicht unterschied, wiesen die Patienten eine 6 prozentige Volumenverkleinerung der grauen Substanz im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf. Regionale Volumenverminderungen bei den Patienten fanden sich im orbitofrontalen und temporalen Kortex und im limbischen System (Amygda-

la, Hippocampus) linksseitig. Ferner ergaben sich regionale Volumenvergrößerungen in der grauen Substanz bei den Patienten bilateral im Cerebellum. In Regressionsanalysen wurde ein negativer Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz in präfrontalen Arealen und auch in limbischen Strukturen und der Symptomschwere der SSV bzw. zwischen den Volumina dieser Areale und aggressiven und dissozialen Verhaltensweisen gefunden. Der Einfluss der ADHS wurde in einer weiteren Regressionsanalyse geprüft. Diese ergab für die Symptomschwere der ADHS eine negative Korrelation zu weitläufigen Volumenveränderungen in orbitofrontalen, limbischen, striatalen und temporalen Arealen. Diese Befunde zeigen einen Zusammenhang dieser Störung zu frontolimbischen, emotionsverarbeitenden und -regulierenden Strukturen.

Im dritten Experiment wurde geklärt, ob ein funktioneller Zusammenhang einer gestörten Affektregulation ausschließlich mit der Störung des Sozialverhaltens hergestellt werden kann oder ob die Affektregulation ebenso ein Korrelat der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist. Dazu sahen sich 13 Probanden, die ausschließlich eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung aufwiesen und 13 Kontrollprobanden dieselben Bilder im MRT an wie in Experiment 1. Im Gruppenvergleich aktivierten die Kontrollprobanden linkslateral die Insel, Teile der Basalganglien, den Thalamus und frontale Areale stärker als die Patienten bei der Betrachtung negativer vs. neutraler Bilder. Es fanden sich in diesem Experiment jedoch keine Gruppenunterschiede im Bereich frontolimbischer Areale, die mit Emotionskontrollprozessen assoziiert werden. Konform zur Hypothese ergaben sich somit keine Hinweise auf eine Dysfunktion der Amygdala, der orbitofrontalen und ventromedialen Areale und des ACC. Damit ergab sich auch kein Hinweis für ein Emotionsregulationsdefizit bei Patienten mit einer ADHS.

In dieser Arbeit wurde in funktionellen und morphometrischen Untersuchungen gezeigt, dass Gehirnareale, die mit der Regulation des Affektes assoziiert sind, bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens beeinträchtigt sind. Damit liegen Hinweise vor, dass die Störung des Sozialverhaltens mit einer dysregulativen Emotionsverarbeitung einhergeht, die spezifisch mit der SSV, jedoch nicht mit der ADHS assoziiert ist. Somit ergeben sich längerfristig interessante Perspektiven für die frühe Identifikation von Kindern mit Störungen der Emotionsverarbeitung in frontolimbischen Hirnarealen und somit die Möglichkeit, effektive Präventionsmaßnahmen zu evaluieren.



## Abstract

In the PhD thesis at hand neurobiological correlates of the regulation of affect in children and adolescents with conduct disorder (CD) and attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) were investigated by using neuroscientific methods. These children and adolescents tend to show high levels of aggressive and antisocial behaviour (for Review see Barrickman 2003). Disruptive behaviour disorders are the most frequent (30–50%) diagnoses in child psychiatric services (Schmeck & Poustka 2000). Furthermore, the prognosis for children with an “early-onset” of this disorder is very poor. Most children and adolescents with CD show a remission of the symptomatology within adolescence (Moffitt et al. 2002). But the risk for developing an antisocial personality disorder (ASPD) is twice as high in children showing an “early-onset” of CD (Robins 1991). About 10% of these children even develop an ASPD (Herpertz & Sass 2000). Latest research indicates that over the last two decades the prevalence of CD has risen, specifically within the urban population (Lahey et al. 1999; Tcheremissine & Lieving 2006).

Furthermore, children with CD have a high risk of developing comorbid disorders. Especially ADHD is often associated with CD. The experiments carried out for this thesis showed that approximately three quarters of all children with CD also had a comorbid ADHD. Affective and fear disorders as well as substance abuse are frequent, too (Vloet et al. 2006).

CD is caused by heterogeneous factors. There seems to be a greater load of biological risk factors in the early-starter subtype. This fact is important, because biological factors shape children’s early development. Today, neuroimaging techniques like Magnet-Resonance-Imaging (MRI) provide a unique chance of investigating structural and functional differences that are associated with neuropsychiatric disorders in childhood.

However, antisocial behaviour is notably less studied in childhood and adolescence than in adulthood. To date, there are only few neuroimaging studies comparing children with CD to controls using MRI (Bussing et al. 2002; Kruesi et al. 2004; Sterzer et al. 2005). There is rich evidence showing that negative affect can generate aggressive behaviour (Berkowitz 1999, 2003) and that aggressive behaviour is closely related to an individual’s failure to deal with emotions (Bussing et al. 2002; Kruesi et al. 2004; Sterzer et al. 2005). Central areas in the human brain which are associated with affect regulation are the orbitofrontal cortex, the ventromedial prefrontal cortex, the anterior cingulate and the amygdala (Davidson et al. 2000). Especially the frontal lobe

aberrations are closely associated with violent and criminal behaviour (for review see Hoptman 2003). Subregions of the frontal cortex seem to be essential for behavioural inhibition, for the anticipation of punishment and reward, and for social cognition in general (Blair 2004). There is evidence from imaging studies that the amygdala is associated with processing of affective stimuli caused by reward, punishment, threatening and fear conditioning. The anterior cingulate is primarily involved in cognitive control of behaviour, e.g. through interpretation of emotional stimuli or inhibition of expressive behaviour.

As part of this thesis three experiments were conducted to investigate impaired affect regulation in children and adolescents with CD.

The first experiment examined neuro-functional correlates in children with a high risk of antisocial and aggressive behaviour. Twenty-two children with CD/ADHD and twenty-two controls were included in the study. In order to stimulate emotional processing of stimuli, a passive viewing task was applied, presenting pictures of negative, positive or neutral valence (Lang et al. 1999). Enhanced left-sided amygdala activation in response to negative pictures as compared to neutral pictures in the patient group was found, when comparing CD patients with controls. The results remained stable after elimination of ADHD pathology by an analysis of covariance. The patient group rather than the control group showed an activation in ACC. These results show a dysfunctional affect regulation in children with CD.

The second experiment investigated morphometrical abnormalities in children with CD. The three-dimensional T<sub>1</sub> images of twenty-three subjects with CD/ADHD and twenty-three controls aged 12 to 17 were analysed by an optimised voxel-based morphometry (VBM, Ashburner & Friston 2000; Good et al. 2001). While the global brain volume, the white matter volume, and the volume of the CSF did not differ between the groups, the mean volume of total gray matter in the CD-group was 6% smaller compared to controls. Smaller volumes were localised in left-sided areas of the orbitofrontal, the temporal cortex and parts of the limbic system (amygdala, hippocampus). Increased volumes were localised in the bilateral cerebellum. Regression analyses indicated a negative correlation between firstly the volume of prefrontal and limbic structures and CD symptom severity, and secondly aggressive and dissocial behaviour. Another regression analysis proved the influence of the ADHD pathology on affect regulation. A negative correlation between the symptom severity and the volume of orbitofrontal, limbic, striatal and temporal structures was found. These results show a correlation between ADHD severity and volumes of frontolimbic structures which are associated with emotion processing and regulation.

The third experiment investigated functional correlates between a dysfunctional affect regulation and symptom severity of CD and also correlates of ADHD pathology. The same pictures as in experiment 1 were shown to thirteen children and adolescents with ADHD-only diagnosis and thirteen controls aged 11 to 17. Increased left-sided activity was found in the insula, parts of the basal ganglia, the thalamus and frontal areas in the control group compared to the ADHD-group while viewing negative vs. neutral pictures. There were no significant group differences in the activity of frontolimbic areas, i.e. in areas which are associated with emotion regulation. In line with the hypothesis there is no evidence of a dysfunction of the amygdala, the ACC, and orbitofrontal or ventromedial areas. Thus, there is also no evidence of dysregulated affect in ADHD patients.

In summary, the results open interesting perspectives for early identification of CD pathology based on brain abnormalities in frontolimbic brain areas. Evaluations of prevention arrangements that focus on emotion processing might benefit from such early diagnosis.



# Einleitung | 1

## 1.1 Gegenstand und Aufbau dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit geht in drei Experimenten der klinischen Fragestellung nach neurobiologischen Mechanismen der Emotionsinformationsverarbeitung bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens nach. Dafür wurden bildgebende neurowissenschaftliche Methoden der Magnetresonanztomographie eingesetzt.

Kapitel 1 umfasst den theoretischen Teil. Dabei wird auf das klinische Bild der Störung des Sozialverhaltens eingegangen (Abschnitt 2), ebenso auf antisoziales Verhalten im Erwachsenenalter (Abschnitt 3). Abschnitt 4 behandelt mögliche psychologisch-psychiatrische Behandlungsansätze und Präventionsmaßnahmen. Die neuroanatomischen Grundlagen der Emotionskontrolle werden in Abschnitt 5 dargestellt. Abschnitt 6 führt die neurowissenschaftlichen Methoden der funktionellen und strukturellen Magnetresonanztomographie ein. Der experimentelle Teil wird auch im Fokus der aktuellen Literatur in Abschnitt 7 eingeführt.

In Kapitel 2 bis 4 folgen die Beschreibungen der drei Experimente mit den Ergebnissen und der jeweiligen Diskussion der Ergebnisse.

Kapitel 5 schließlich fasst die Ergebnisse zusammen, stellt die klinische Bedeutung dieser dar und gibt einen Ausblick über weitere notwendige Forschung.

## 1.2 Störung des Sozialverhaltens

„Plötzlich wird Olaf von acht Mitschülern umringt. Einer rempelt ihn an, tippt ihm immer wieder mit dem Zeigefinger gegen die Brust. Olaf wehrt sich nicht. Er macht einen Schritt zurück und versucht, den Angriffen mit dem Oberkörper auszuweichen. Wegrennen kann er nicht. Er weiß, was jetzt kommt. Letzte Woche haben sie ihm schon seine Baseball-Mütze abgenommen. Rhythmisch skandieren sie seinen Vornamen. Aus „Olaf! Olaf!“ wird

„Aff! Aff!“ und dann ohrenbetäubendes Urwaldgeschrei. Heute wollen sie seine Schuhe. Doch das reicht ihnen nicht. Als Olaf zitternd die Schnürsenkel löst, treten und schlagen die Jugendlichen zu und schreien: „Fresse! Bauch! Eier! Niere!“ Olaf sackt zusammen und bleibt liegen.

360 Schüler der Betty-Reis-Gesamtschule in Wassenberg haben zugeschaut. Einige starr vor Entsetzen, andere fasziniert. Ein paar haben mitgegrölt. Keiner hat eingegriffen. Für einen Moment herrscht Totenstille. Dann brandet Beifall auf. Diesmal war alles nur ein Spiel. Das Theaterstück „Tatverdächtige“ des Regisseurs Simon Steimel ist nach 50 Minuten zu Ende. Die Darsteller verbeugen sich.“<sup>1</sup>

Was hier in einem Theaterstück von Laienschauspielern dargestellt wird, ist im Alltag vieler Kinder, Jugendlicher und Heranwachsender immer öfter Realität: aggressives Verhalten. Solche Situationen massiver Gewalt finden in letzter Zeit ein immer wiederkehrend starkes Medienecho. Printmedien, aber auch Funk und Fernsehen bringen zudem der Öffentlichkeit nahe, dass insbesondere Gewalt junger Menschen in Deutschland sowohl quantitativ als auch qualitativ immer mehr zunehme. Zwar ist die Rate tatverdächtiger Kinder und Jugendlicher allgemein seit einigen Jahren rückläufig, aber tatsächlich ist die Anzahl der Jugendlichen mit Tatverdacht der Körperverletzung 2006 um 2,7 % und mit Tatverdacht der Sachbeschädigung um 4,7 % im Vorjahresvergleich gestiegen und führt damit eine mehrjährige Serie von Zunahmen in diesem Bereich fort (Bundeskriminalamt 2007). Unbeachtet der sicher zahlreichen Motivationsaspekte hinter diesen Taten sind Ursachen von aggressivem Verhalten neurowissenschaftlich bisher wenig untersucht. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen existiert hier eine große Lücke. Unter psychopathologischem Gesichtspunkt werden Verhaltensweisen mit körperlicher Aggressivität sowie dissoziale Verhaltensweisen und Delinquenz im Kindes- und Jugendalter durch die *Störungen des Sozialverhaltens* zusammengefasst. Psychische Störungen mit Hauptmerkmal der Aggression sind vor allem auf Grund der damit verbundenen Folgen von gesellschaftlich großer Bedeutung. Hinweise darauf erhält man unter anderem auf Grund von Daten, die aus der administrativen Statistik stammen. Oppositionelle, aggressive und dissoziale Verhaltensweisen bei Kindern und Jugendlichen sind ein sehr häufiges Phänomen. 30–50 % aller Inanspruchnahmen kinder- und jugendpsychiatrischer Einrichtungen weisen psychopathologische Formen dieser Verhaltensweisen auf und sind damit die häufigste kinderpsychiatrische Diagnose (Schmeck &

---

<sup>1</sup>Das Theaterstück „Tatverdächtige“ thematisiert Gewaltbeziehungen von Jugendlichen untereinander, zu ihren Eltern und zu ihren Lehrern. Der Regisseur Simon Steimel nutzt das Medium Bühne einführend für ein anschließendes Anti-Gewalt-Training an Schulen. Quelle: <http://www.wdr.de/online/gegengewalt/gewaltanschulen/tatverdaechtige>, 2007-08-28, 12:30 Uhr.

Poustka 2000). Damit handelt es sich bei diesen psychopathologischen Verhaltensweisen um eine der kostenträchtigen psychischen Störungen überhaupt. Dazu kommt, dass insbesondere für die jungen Betroffenen im Allgemeinen eine schlechte Langzeitprognose und eine ungenügende Therapiemotivation vorliegen.

Am Fehlen neurowissenschaftlicher Untersuchungen in Zusammenhang mit Aggression im Kindes- und Jugendalter setzt die vorliegende Arbeit an. Sie ist im Bereich der Neurowissenschaften angesiedelt und hat sich zum Ziel gesetzt, antisoziales und aggressives Verhalten im Kindes- und Jugendalter zu untersuchen (siehe Abschnitt 1.7 auf Seite 38).

Psychopathologisch werden psychische Störungen in Kategoriensystemen wie dem ICD-10<sup>2</sup> und dem DSM-IV<sup>3</sup> klassifiziert. Während das ICD-10 zehn verschiedene Subgruppen zu sozialen Verhaltensauffälligkeiten unterscheidet (Kodierungen F91.x und F92.x) werden im DSM-IV lediglich zwei Subtypen, nämlich die *Störung mit oppositionellem Trotzverhalten* (Kodierung: 313.81) und die *Störung des Sozialverhaltens* (SSV; Kodierung: 312.81 und 312.82) voneinander abgegrenzt. Diese Störungsbilder (mit Beginn in der Kindheit und Jugend) werden im DSM-IV auf der Achse I angesiedelt.

Hauptmerkmal der Störung mit oppositionellem Trotzverhalten ist ein Auftreten von manifestem, repetitivem Muster trotziger und ungehorsamer, also weniger schwerwiegender Verhaltensweisen im Kindergarten- und Grundschulalter mit typischem Manifestationszeitpunkt vor dem achten Lebensjahr. Das Verhalten ist meist auf das Familiensetting begrenzt. Die Diagnose wird gestellt, wenn mindestens vier von acht Kriterien mit einer Mindestauftretensdauer von sechs Monaten erfüllt sind, eine affektive Störung, eine psychotische Störung, eine antisoziale Persönlichkeitsstörung und eine Störung des Sozialverhaltens ausgeschlossen werden, der Patient jünger als 18 Jahre alt ist und eine deutliche klinische Beeinträchtigung besteht.

Hauptcharakteristika der Störung des Sozialverhaltens dagegen sind altersentsprechende gesellschaftliche Normen- und Regelübertretungen, durch die grundlegende Rechte Anderer verletzt werden (siehe Tabelle 1.1 auf der nächsten Seite). Typisch dafür sind gravierendes dissoziales Verhalten mit körperlicher Aggressivität<sup>4</sup> gegenüber Menschen und Tieren, Zerstören von fremdem Eigentum und delinquentem Verhalten.

<sup>2</sup>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10 (Dilling, Mombour, Schmidt & Schulte-Markwort 1994)

<sup>3</sup>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV (Saß, Wittchen, Zaudig & Houben 2003)

<sup>4</sup>Soller, Karnik und Steiner (2006) u. a. unterscheiden zwischen sog. „cold aggression“, als chronischer, geplanter, instrumenteller oder proaktiver Aggression und der sog. „hot aggression“, Aggression, die reaktive und impulsive Verhaltensweisen zeigt und aus dem Affekt heraus angewendet wird. Darüber hinaus unterscheiden andere Autoren weitere Aggressionsformen, abhängig von Intentionen und konkreten Verhaltensformen (für eine Übersicht siehe Petermann, Döpfner & Schmidt 2001). In dieser Arbeit wird auf diese Unterschiede im Einzelnen nicht eingegangen.

<b>aggressives Verhalten gegenüber Menschen und Tieren</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. bedroht oder schüchtert andere häufig ein</li> <li>2. beginnt häufig Schlägereien</li> <li>3. hat Waffen benutzt, die anderen schweren körperlichen Schaden zufügen können (z. B. Schlagstöcke, Ziegelsteine, zerbrochene Flaschen, Messer, Gewehre)</li> <li>4. war körperlich grausam zu Menschen</li> <li>5. quält Tiere</li> <li>6. hat in Konfrontation mit dem Opfer gestohlen (z. B. Überfall, Taschendiebstahl, Erpressung, bewaffneter Raubüberfall)</li> <li>7. zwang Andere zu sexuellen Handlungen</li> </ol>
<b>Zerstörung von Eigentum</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. beging vorsätzlich Brandstiftung mit der Absicht, schweren Schaden zu verursachen</li> <li>9. zerstörte vorsätzlich fremdes Eigentum (jedoch nicht durch Brandstiftung)</li> </ol>
<b>Betrug oder Diebstahl</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>10. brach in fremde Wohnungen, Gebäude oder Autos ein</li> <li>11. lügt häufig, um sich Güter oder Vorteile zu verschaffen oder um Verpflichtungen zu entgehen (d. h. legt Andere herein)</li> <li>12. stahl Gegenstände von erheblichem Wert ohne Konfrontation mit Opfer (z. B. Laddendiebstahl, jedoch ohne Einbruch, sowie Fälschungen)</li> </ol>
<b>schwere Regelverstöße</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>13. bleibt schon vor dem Alter von 13 Jahren trotz elterlicher Verbote häufig über Nacht weg</li> <li>14. lief mindestens zweimal über Nacht von zu Hause weg, während er/sie noch bei den Eltern oder bei einer anderen Bezugsperson wohnte (oder nur einmal mit Rückkehr erst nach langer Zeit)</li> <li>15. schwänzt schon vor dem Alter von 13 Jahren häufig die Schule</li> </ol>

**Tabelle 1.1:** Kriterien für die Diagnose der Störung des Sozialverhaltens nach DSM-IV (Saß et al. 2003). Zur Erfüllung müssen mindestens 3 Kriterien während der letzten 12 Monate und eines in den letzten 6 Monaten aufgetreten sein.

Sind mindestens 3 Symptome während der letzten 12 Monate und eines davon während der letzten 6 Monate erfüllt, liegt zudem keine antisoziale Persönlichkeitsstörung vor, ist der/die Betroffene jünger als 18 Jahre alt und besteht eine deutliche klinische Beeinträchtigung, dann ist die Diagnose erfüllt. Zudem wird der Manifestationszeitpunkt der Störung des Sozialverhaltens unterschieden. Man differenziert zwischen einem vor dem 11. Lebensjahr auftretenden („*early starter*“) und einem erstmalig in der Adoleszenz auftretenden Typus („*late starter*“). Zur Diagnose wird auch eine Schweregradeinteilung vorgenommen, mit der das Ausmaß der Problematik charakterisiert werden kann. Man unterteilt die Schwere der Störung in *leicht* (zur Mindestanzahl der Symptome liegen keine weiteren vor und Anderen wird vergleichsweise wenig Schaden zugefügt, z. B. lügen, Schule schwänzen, ...), *mittel* (die Anzahl der Symptome und die Auswirkungen auf Andere liegen zwischen leicht und schwer; z. B. stehlen, Vandalismus) und *schwer* (über die Mindestzahl an Symptomen treten eine Vielzahl weiterer Symptome auf und Andere sind davon stark betroffen, z. B. erzwungene sexuelle Handlungen, Raub, Waffengebrauch).

## a) Prävalenz und Komorbidität

Die Prävalenzrate der Störung des Sozialverhaltens liegt je nach Diagnosekriterium, Geschlecht und Alter (Essau 2003) zwischen 2 (Petermann & Warschburger 1998) und 16 % (Loeber, Burke, Lahey, Winters & Zera 2000), wobei das Verhältnis des Symptombildes mit 3–5:1 zu Ungunsten des männlichen Geschlechts ausfällt. Je später der Erhebungszeitpunkt ist, desto ausgeglichener wird das Verhältnis (Boyle et al. 1992).

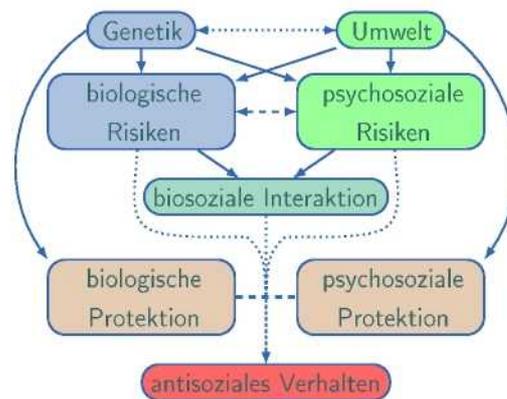
Die Störung des Sozialverhaltens geht mit einer hohen Komorbiditätsrate einher. 55 % der betroffenen Kinder und Jugendlichen haben zwei oder mehrere komorbide Begleitstörungen (J. C. Anderson, Williams, McGee & Silva 1987) und noch 25 % der Kinder und Jugendlichen drei oder mehr (Verhulst 1995). Eine besonders häufige komorbide Störung ist die *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung* (ADHS, 75–90 %, Abikoff, Klein, Klass & Ganeles 1987; Fergusson, Horwood & Lynskey 1993), ein Symptombild, welches durch exzessive Unaufmerksamkeit, Impulsivität oder Hyperaktivität gekennzeichnet ist. Werden sowohl die Diagnose einer SSV als auch die einer ADHS erfüllt, dann wird im ICD-10 diese Störung mit F90.1 hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens kodiert. Weitere Störungen sind *Angststörungen* (30 %, Angold, Costello & Erkanli 1999), *affektive Störungen* (20–30 %, Angold et al. 1999; Kashani, Ray & Carlson 1984), *Lese- und Rechtschreib-* (30–40 %, Angold et al. 1999) oder *Sprachentwicklungsstörungen*. Auch risikohaftes Verhalten wie *Drogen-, Zigaretten-* oder *Alkoholabusus* treten überzufällig häufig komorbid auf (Vloet et al. 2006).

## b) Ätiologie, Risiko- und protektive Faktoren

Die Ursachen der Entstehung der Störung des Sozialverhaltens können nicht monokausal erklärt werden. Sowohl biologische als auch psychosoziale Faktoren sind an der Entwicklung und Ausprägung beteiligt. Durch verbesserte Labortechnologien wie den bildgebenden Methoden oder der Genotypisierung können heute zu biologischen Faktoren genauere Aussagen gemacht werden. Im Vergleich zu psychosozialen Faktoren existiert bei wissenschaftlichen Erkenntnissen insbesondere neurobiologischer Art eine große Lücke, denn die exakten Mechanismen, durch welche z. B. genetische Faktoren zu antisozialem Verhalten führen, sind bislang nur unzureichend verstanden. Auch liegen nur wenige wissenschaftliche Erkenntnisse über zumeist komplexe interagierende Effekte psychosozialer und biologischer aber auch protektiver Faktoren vor (Caspi et al. 2002). Die Bedeutsamkeit solcher Interaktionen ergibt sich jedoch aus der Tatsache, dass für einen Menschen mit hohen genetischen und psychosozialen Risiken für antisoziales Verhalten die Wahrscheinlichkeit antisoziales Verhalten zu zeigen höher ist, als die Summe

beider Einzelrisiken (Button, Scourfield, Martin, Purcell & McGuffin 2005; Cloninger, Sigvardsson, Bohman & Knorring 1982).

Abbildung 1.1 zeigt modellhaft Möglichkeiten kausaler Zusammenhänge für die Entwicklung antisozialen Verhaltens. Ein hohes Stresspotential in der Familie z. B. verursacht durch ungünstige Lebensereignisse, Beziehungsprobleme der Eltern oder depressive Symptome der Mutter führt vielleicht zu emotionaler Vernachlässigung des Kindes. Zusätzliche individuelle Faktoren wie schwieriges Temperament interagieren mit den äußeren Rahmenbedingungen und schaffen wichtige Voraussetzungen für die Entwicklung antisozialen Verhaltens, die durch protektive Faktoren abgeschwächt oder verhindert werden können (s. u.).



**Abbildung 1.1:** Biologische und soziale Risiken und deren Interaktionen können zu aggressivem und antisozialen Verhalten führen (schematisch aus Popma & Raine 2006).

Biologische Faktoren haben eine gewichtige klinische und forensische Bedeutung, denn besonders im jungen Alter, d. h. in der Kindheit und Adoleszenz sind sie maßgeblich an der Entwicklung und Formung des Verhaltens beteiligt.

Bildgebende Studien zu antisozialen Verhalten weisen zwei Mängel auf. Einerseits sind Untersuchungen zu neurobiologischen Korrelaten antisozialen Verhaltens in der Kindheit und Adoleszenz selten und andererseits gehen in diese Studien zumeist nur geringe Stichproben ein und machen somit statistische Aussagen unter Vorbehalt der geringen Stichprobengröße, was weitere gut designte Studien mit größeren Stichproben notwendig macht.

Nachfolgend wird ein Überblick über biopsychologische und psychosoziale Faktoren für die Entwicklung antisozialen und dissozialen Verhaltens gegeben. Tabelle 1.2 auf der nächsten Seite gibt einen Überblick über die wichtigsten biologischen und sozialen Faktoren, die antisoziales Verhalten bedingen.

**Ätiologie aus biologischer Sicht:** Genetische Ursachen der Entstehung dissozialen Verhaltens sind mehrfach untersucht worden. Besondere Bedeutung erlangen dabei Zwillingsstudien, da über konkordantes Auftreten psychischer Störungen bei ein- und zweieiigen Zwillingen der Nachweis über die Prädisposition der Vererbung einer Krankheit

<b>biologische Risikofaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Läsionen im ZNS (z. B. Amygdala und präfrontaler Kortex)</li> <li>• autonome Hyporeagibilität (reduzierte Hautleitwertreaktionen, schnellere Habituation, verminderte Herzruhefrequenz)</li> <li>• niedriger Cortisolspiegel</li> <li>• serotonerge Dysfunktionen</li> </ul>
<b>Temperamentsfaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exploratives und impulsives Verhalten</li> <li>• ungehemmter Interaktionsstil</li> <li>• Gleichgültigkeit, Gefühllosigkeit</li> <li>• mangelnde Empathie</li> </ul>
<b>psychosoziale Risikofaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedriger sozioökonomischer Status</li> <li>• delinquente oder psychisch kranke Eltern</li> <li>• inkonsequenter Erziehungsstil mit zu vielen oder zu wenigen Regeln</li> <li>• Misshandlung</li> <li>• häufiger Wechsel der Bezugsperson</li> <li>• Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit</li> </ul>

**Tabelle 1.2:** Ausgewählte biologische und psychosoziale Risikofaktoren für die Entwicklung antisozialen Verhaltens (übernommen und erweitert aus Vloet et al. 2006).

erbracht werden kann. Erst wenn man zeigen kann, dass die Konkordanz für die Störung bei eineiigen Zwillingen größer als bei zweieiigen ist, spricht man von einem erblichen Merkmal. Für die Einschätzung der genetischen Prädisposition wichtig ist allerdings die zusätzliche Analyse der geteilten oder gemeinsamen Umwelt. Slutske et al. (1997) untersuchten an ca. 2700 Zwillingen das Auftreten von dissozialen Verhaltensweisen und fanden einen genetischen Einfluss (bei 71 % erklärter Varianz), während die Umwelteinflüsse nicht signifikant waren.

Genetische Prädiktoren, die die Wahrscheinlichkeit für antisoziales oder kriminelles Verhalten erhöhen, sind vor allem niedrige Intelligenz (Simonoff et al. 2004), niedrige autonome Reagibilität (Herpertz et al. 2001b), hormonelle Einflüsse, aber auch Temperamenteigenschaften, Persönlichkeitsmerkmale, neuropsychologische Auffälligkeiten und mütterliches Risikoverhalten während der Schwangerschaft. Dabei vordergründig zu erwähnen ist ein zwei- bis vierfach höheres Risiko beim Rauchen in der Schwangerschaft (Ernst, Moolchan & Robinson 2001; Maughan, Taylor, Taylor, Butler & Bynner 2001).

Molekulargenetische Untersuchungen konnten bisher vier Kandidatengene für den Zusammenhang mit antisozialem bzw. impulsiv-aggressivem Verhalten bei männlichen Patienten mit einer Störung des Sozialverhaltens identifizieren (für ein Review siehe Bassarath 2001). Es handelt sich dabei um Polymorphismen des Dopaminrezeptorgens *DRD4* sowie der Enzyme *Monoaminoxidase (MAO)*, *Catechol-O-Methyltransferase (COMT)*

und *Tryptophanhydroxylase* (*TPH*), einem Gen für die Serotoninbiosynthese (Davidson et al. 2000).

Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen aggressivem Verhalten und Geschlechtshormonen wie Testosteron wurden durch neuroendokrinologische Studien an Menschen und nonhumanen Primaten deutlich (Archer 1991; Brain & Susmann 1997). Jüngere Untersuchungen zeigen aber, dass Testosteron weniger mit aggressivem Verhalten an sich, sondern eher mit dominantem Verhalten in sozialen Situationen assoziiert ist (Rowe, Maughan, Worthman, Costello & Angold 2004). Darüber hinaus spielt das Geschlecht eine wesentliche Rolle für die Entwicklung und Ausprägung der Störung des Sozialverhaltens, denn die Wahrscheinlichkeit, dissoziales oder delinquentes Verhalten beizubehalten und im Erwachsenenalter eine antisoziale Persönlichkeitsstörung zu entwickeln, ist für Jungen höher als für Mädchen (Brook, Whiteman, Finch & Cohen 1996).

Als weiterer prädisponierender biologischer Marker wird eine serotonerge Dysfunktion angenommen. Blanz (2001), Coccaro und Kavoussi (1997) und Laucht (2001) fanden entsprechende Hinweise sowohl bei Kindern mit einer Störung des Sozialverhaltens als auch bei Probanden mit antisozialer Persönlichkeitsstörung, bei gewalttätigen Inhaftierten und bei impulsiven Pyromanen durch eine erniedrigte Konzentration von *5-Hydroxyindolylelessigsäure* (*5-HIAA*), einem Metaboliten von Serotonin (*5-Hydroxytryptamin*, *5-HT*), in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF). Serotonin „stabilisiert“ die neuronale Informationsverarbeitung, was in kontrolliertem (affektivem) Verhalten resultiert (Spoont 1992). Möglicherweise disinhibiert ein dysfunktionales serotonerges System aggressives Verhalten durch Erhöhung der Sensitivität für Stimuli, die mit Aggression und Provokation assoziiert sind (Spoont 1992). Eine indirekte Methode, die 5-HT-Aktivität im Gehirn nachzuweisen, ist die Messung der Prolaktinerhöhung als Antwort auf eine Aktivität eines 5-HT-Agonisten (Davidson et al. 2000). Prolaktin (PRL) ist ein Hormon, das im Hypophysenvorderlappen gebildet wird. Eine erniedrigte Prolaktinantwort auf einen 5-HT-Agonisten wurde mit Aggressivität (Coccaro 1989) und antisozialer Persönlichkeitsstörung (Moss, Yao & Panzak 1990) in Verbindung gebracht. Mit Erhöhung des Serotoninspiegels in pharmakologischen Untersuchungen (z. B. durch Gabe von Fenfluramin) konnten Coccaro, Kavoussi, Cooper und Hauger (1997a) und O'Keane et al. (1992) an aggressiven Erwachsenen und an Straftätern zeigen, dass dadurch Aggression, Impulsivität und Reizbarkeit abgebaut wurden.

Fowles (1993), Herpertz et al. (2001b) und Raine, Reynolds, Venables, Mednick und Farrington (1998) konnten bei erwachsenen antisozialen und psychopathischen<sup>5</sup> Straftätern zeigen, dass sie auf emotionales Reizmaterial mit verminderter autonomer Reagi-

<sup>5</sup>Zur Begriffsbestimmung siehe Abschnitt 1.3 auf Seite 27.

bilität in Form von reduzierter Hautleitwertreaktion antworteten. An Jungen mit einer Störung des Sozialverhaltens konnten Herpertz et al. (2001a, 2003) zeigen, dass diese mit verminderter Hautleitwertreaktion und schnellerer Habituation auf die emotionalen Reize reagieren. Ein besonders valides und am besten gesichertes Merkmal des peripheren autonomen Nervensystems scheint die verminderte Herzruhefrequenz bei Kindern mit dissozialem Verhalten zu sein. Raine et al. (2005) konnten dies in einer Metaanalyse zeigen. Ortiz und Raine (2004) konnten zeigen, dass eine niedrige Herzruhefrequenz bei Kindern jünger als 3 Jahre mit späterem aggressivem Verhalten assoziiert werden kann.

Die *Motivationstheorie* nach Gray, Owen, Davis und Tsaltas (1983) beschreibt zwei basale Motivationssysteme, das Behavioural Activation System (BAS) und das Behavioural Inhibition System (BIS), die das Verhalten bestimmen. Das BAS fördert Verhalten auf Grund von Belohnung, zeigt aber auch eine Reagibilität gegenüber Einschränkungen und Frustration und fördert aggressives und impulsives Verhalten. Neuroanatomisch umfasst dieses System die Basalganglien, den Thalamus, die präfrontalen und sensomotorischen Areale. Dopamin gilt dabei als neurochemische Schnittstelle. Das BIS dagegen hemmt Verhalten in Hinblick auf Bestrafung und Versagen und wirkt durch frontale Modulation auf limbische Hirnareale mit Serotonin als Neurotransmitter. Es reagiert auf unbekannte Reize mit Angst und Fluchtverhalten. In einer Studie von Matthys, Goozen, Vries, Cohen-Kettenis und Engeland (1998) wurde gezeigt, dass bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens ein zunächst mit einer Belohnung gekoppelter Antwortstil weiter beibehalten wurde, obwohl zunehmend häufig aversive Konsequenzen auftraten. Das deutet auf eine Dysfunktion des BIS bei den klinischen Probanden hin. Eine Metaanalyse zeigt dagegen ein bei Angstpatienten ausgeprägtes BIS (Fowles 1988).

Mit einem *Konzept der pathologischen Angstfreiheit* bzw. einem *Temperamentsmodell* beschreibt Cloninger (1987) einen ähnlichen Ansatz. Er propagiert, dass Kinder und Jugendliche mit einer Störung des Sozialverhaltens eine verminderte konditionierte Angstreaktion durch Hyporeagibilität des autonomen Nervensystems (Herpertz et al. 2001a, 2003; Herpertz & Koetting 2005a) erleben und dadurch nur erschwert aus Strafe lernen können (Raine 1993; Raine, Brennan & Farrington 1997b). Cloninger schließt daraus, dass die Betroffenen die autonome Hyporeagibilität als aversiv erleben und dies vermehrte Reizsuche (*sensation seeking*, Zuckerman, Murtaugh & Sigel 1974) erzeugt (Eysenck 1977; Quay 1965; Raine et al. 1997b). Das verminderte Angsterleben und reizsuchendes Verhalten erhöhe damit die Wahrscheinlichkeit für dissoziales Verhalten, weil z. B. die Aussicht auf Strafe nicht abschreckend wirkt.

Es gibt klare Hinweise darauf, dass Stress und die individuelle Vulnerabilität für Stress eine bedeutende Rolle in den individuellen Unterschieden der Ausprägung antisozialen

Verhaltens spielen (Goozen & Fairchild 2006). Aggressive Menschen sind häufig weniger stresssensibel. Zu dieser Deduktion kommen Goozen und Fairchild, da diese Menschen öfter in risiko-, stressreiche und gefährliche Situationen involviert sind als andere. In dieser Theorie sehen die Autoren zwei Erklärungen, einerseits Cloningers *Konzept der pathologischen Angstfreiheit* und andererseits das sensation seeking. Ein stressregulierendes System ist das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System (HPA-System). Oosterlaan, Geurts, Knol und Sergeant (2005) und Popma et al. (2007) fanden eine negative Beziehung zwischen dem Cortisollevel und der Intensität aggressiven Verhaltens. Cortisol ist ein Hormon, das in der Nebennierenrinde gebildet wird und zur Gruppe der Glucocorticoide gehört. Die Cortisolausschüttung wird durch ACTH (adrenocorticotropes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen stimuliert und ermöglicht u. a. Anpassungsreaktionen des Körpers bei besonderen Belastungen. Vanyukov et al. (1993) zeigten einen inversen Zusammenhang zur Symptomschwere der SSV. Goozen et al. (1998) und Goozen, Fairchild, Snoek und Harold (2007) fanden auch unter enormen Stressbedingungen einen erniedrigten Cortisollevel bei Kindern mit einer SSV. Frühe Ereignisse mit hohem Stresspotential wie Missbrauch oder Vernachlässigung haben einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung und Funktionsweise des HPA-Systems (Bremne & Vermetten 2001). Weitere Untersuchungen zeigen Zusammenhänge zwischen dissozialem Verhalten und Temperaments- und Persönlichkeitsmerkmalen. So zeigen Kinder mit autonomer Hyporeagibilität einen ungehemmten Interaktionsstil und exploratives und impulsives Temperament (Kerr, Tremblay, Pagani & Vitaro 1997). Zusätzlich wurde longitudinal gezeigt, dass enthemmtes Verhalten und vermindertes Angstempfinden mit aggressivem Verhalten verknüpft sind (Raine, Venables & Mednick 1997a) und, dass Kinder und Jugendliche mit Störung des Sozialverhaltens vermehrt Charakterzüge wie Gleichgültigkeit, Gefühllosigkeit und Selbstbezogenheit zeigen (Christian, Frick, Hill, Tyler & Frazer 1997). In einer Studie von Stadler et al. (2007) fallen Kinder mit einer Störung des Sozialverhaltens durch hohe Novelty-Seeking-Werte auf, indem sie mehr benachteiligendes Verhalten aufrechterhalten.

**Ätiologie aus psychosozialer und sozioökonomischer Sicht:** Auch im psychosozialen Bereich lassen sich Risikofaktoren in Zusammenhang mit der Entwicklung und der Ausprägung dissozialen Verhaltens ausmachen. Dazu gehören u. a. ein niedriger sozioökonomischer Status, eine geringe elterliche Aufsicht und die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit (McCabe, Hough, Wood & Yeh 2001, s. u.). Weitere psychosoziale Risikofaktoren sind psychiatrische Störungen der Eltern, v. a. Persönlichkeitsstörungen und Suchtverhalten, häufiger Wechsel von Bezugspersonen, Misshandlung und allein erziehende Elternteile (Kazdin 1996).

Die Kombination aus niedriger sozialer Schicht, hoher Arbeitslosigkeit, geringen Bildungsmöglichkeiten, gestörtem Familienleben, einer Delinquenz akzeptierenden Subkultur und frühem antisozialen Verhalten ist ein Prädiktor für frühe Straffälligkeit (Patterson, Crosby & Vuchinich 1992). In einer Untersuchung von Peeples und Loeber (1994) weisen die Autoren auf die ethnische Zugehörigkeit und den Zusammenhang mit delinquenten Verhaltensweisen hin. Afroamerikanische Jugendliche in den USA begingen in dieser Studie mehr schwerwiegende delinquente Handlungen als weiße Jugendliche. In Abhängigkeit zur sozialen Schicht hebt sich der Effekt allerdings auf, wenn Jugendliche beider Ethnien aus Nichtunterschichten verglichen wurden.

Erworbene Aggression lässt sich auch lerntheoretisch erklären. Unter anderem Bandura, Ross und Ross (1963) beschrieben, dass aggressives Verhalten durch aggressive Vorbilder wie Eltern oder auch Fernsehfilme erworben werden kann. Ist die Aggression als Mittel, ein Ziel zu erreichen, erfolgreich, wird das Verhalten verstärkt, was heißt, dass die Wahrscheinlichkeit, dieses Verhalten wieder zu zeigen, erhöht wird. Diese Jugendlichen, so vermutet Moffitt (1993), ahmen antisoziales Verhalten Gleichaltriger nach, da mit ihnen sexuelle Chancen und Prestigeobjekte verknüpft sind. Fehlen zudem elterliche Kontrolle, Disziplin und Konsequenzen aus dem Verhalten, können daraus schwerwiegende Verhaltensprobleme erwachsen. Besonderes Augenmerk muss auf das elterliche Erziehungsverhalten gelegt werden, wo inadäquates und inkonsequentes Regelverhalten Alltag ist. Lerntheoretisch erfolgt zudem eine Negativverstärkung dissozialen Verhaltens der Kinder durch die Eltern, die häufig als Modell für aggressives Verhalten wirken (Petermann & Warschburger 1998).

**Protektive Faktoren:** Zwar sind viele Kinder und Jugendliche Risikofaktoren wie den oben genannten ausgesetzt, jedoch entwickeln sie in den meisten Fällen keine Störung des Sozialverhaltens (Petras et al. 2004). Die wenigen existierenden Daten zu protektiven Faktoren zeigen übereinstimmend, dass eine gute Beziehung zu mindestens einem Elternteil in einem psychosozial hoch belasteten Umfeld schützend gegen eine Entstehung der Störung des Sozialverhaltens sein kann (Werner & Smith 1992, 2001). Andere protektive Faktoren sind hoher IQ, weibliches Geschlecht, gute soziale Kompetenz, gutes schulisches Arbeitsverhalten und hohe Kompetenz in nichtschulischen Bereichen (Bassarath 2001). In psychophysiologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass erhöhte autonome Reagibilität ebenso ein schützender Faktor sein kann. Nichtkriminelle Jugendliche konnten Raine, Venables und Williams (1990) von Jugendlichen mit bis ins Erwachsenenalter überdauerndem, dissozialem Verhalten anhand vermehrter Spontanfluktuation des Hautleitwertes und höherer Herzrate unterscheiden.

### c) Entwicklungs- und Verlaufsmodelle

Die Prognose für Kinder mit Störung des Sozialverhaltens ist gemischt. Bei 50 % der Patienten kommt es zu einer Remission des Störungsbildes. Für die Übrigen besteht ein erhöhtes Risiko, auch im Erwachsenenalter dissoziales und delinquentes Verhalten zu zeigen. 10 % der dauerhaft dissozialen Jugendlichen entwickeln eine antisoziale Persönlichkeitsstörung (Herpertz & Sass 2000). Für Kinder mit frühem Einsetzen der Störung („*early starter*“) ist das Risiko doppelt so hoch, eine antisoziale Persönlichkeitsstörung zu entwickeln, wie für Jugendliche mit adoleszentem Einsetzen der Störung (Robins 1991). Besonders hoch ist das Risiko auch, wenn der Vater aggressives Verhalten gegenüber dem Kind zeigt (Kessler et al. 1997).

Wie oben beschrieben unterteilt das DSM-IV die Störung des Sozialverhaltens in zwei Subtypen, mit erstmaligem Auftreten vor dem 11. Lebensjahr und einem adoleszenten Auftreten in der Jugend (ab dem 11. Lebensjahr). Moffitts Modell (1993) zum Verlauf dissozialen Verhaltens baut auf dieser Klassifikation auf. Moffitt geht davon aus, dass die lediglich in der Jugend betroffene Gruppe eine normale Kindheit durchläuft und im Jugendalter antisoziales Verhalten zeigt, was auf eine Kluft zwischen körperlicher Reife und den Möglichkeiten, Verantwortung wie ein Erwachsener zu übernehmen zurückgeht und die zu erwartende Belohnung für richtig gezeigtes Verhalten ausbleibt. Diejenigen, die insbesondere psychosozialen Risikofaktoren wie Elternteilen mit antisozialer Persönlichkeitsstörung ausgesetzt sind, laufen Gefahr, auch im Erwachsenenalter ihr antisoziales Verhalten fortzusetzen (Lahcy et al. 1995). Die Gruppe mit Erstmanifestation der Störung im Kindesalter wies dagegen ein lebenslang überdauerndes Muster antisozialen Verhaltens auf.

Studien zu Mädchen mit Störung des Sozialverhaltens sind rar, so dass im Vergleich zum männlichen Geschlecht nur wenige gesicherte Erkenntnisse vorliegen. Eine Studie hat den Verlauf der Störung bei Mädchen mit einer SSV mit Einsetzen im Jugendalter untersucht (Zoccolillo & Rogers 1991). Die Autoren stellten fest, dass die Prognose für die Mädchen genauso schlecht ist wie für die Jungen und Mädchen ungewöhnlich häufig Probleme wie frühzeitigen Tod, Schulabbruch, Delinquenz oder frühe Schwangerschaft zeigen. Anhaltspunkte einer jüngeren Studie (Loeber & Keenan 1994) weisen darauf hin, dass diese Mädchen häufiger als Jungen weitere komorbide Störungen wie Angststörungen, Depressionen, Substanzmissbrauch oder Hyperaktivität aufweisen. Das Vorliegen einer Störung des Sozialverhaltens bei Mädchen weist meist auf das Vorliegen primärer, schwerwiegenderer Störungen hin.

Bislang ist unklar, ob die Störung des Sozialverhaltens und die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung als zwei Entitäten oder als Symptomkonstellation einer

umfassenden Störung betrachtet werden müssen (Hill 2002; Quay 1979). Eine Überschneidung von 30 bis 90 % der Verhaltensweisen zwischen diesen beiden Kategorien lässt manche Wissenschaftler glauben, dass diese beiden Arten unterkontrollierten Verhaltens ein und dieselbe Störung sind (Quay 1979). Jedoch unterscheiden sich die beiden Kategorien z. B. in Kriterien bzgl. Aggressivität und Langzeitprognose, kognitiver Defizite und dem sozialen Umfeld. Kinder mit Störung des Sozialverhaltens sind deutlich aggressiver, haben eine schlechtere Langzeitprognose, weisen in der Jugend mehr Substanzmissbrauch auf und haben meist dissoziale Eltern im Vergleich zu Kindern mit ADHS (Faraone, Biederman, Jetton & Tsuang 1997; Hinshaw 1987; Jensen, Martin & Cantwell 1997).

### 1.3 Antisoziales Verhalten und Psychopathie im Erwachsenenalter und die Bedeutung der Affektregulation

Aggressive und antisoziale Betroffene im Erwachsenenalter setzen meist (50 %) das in der Kindheit erworbene aggressive und dissoziale Verhalten fort und weisen anhaltende Schwierigkeiten auf psychosozialen Niveau auf wie einen niedrigen Ausbildungsstand und Arbeitslosigkeit (Fergusson & Horwood 1998) und beeinträchtigte zwischenmenschliche Beziehungen mit Ausüben von Gewalt (Ehrensaft et al. 2003). Die Wahl der Partner fällt zumeist auf ebenso dissoziale Partner und erhöht die genetische und psychosoziale Belastung ihrer Kinder und damit auch die Transmission aggressiv-dissozialen Verhaltens in die nachfolgende Generation (Baving 2006).

Aggressives und antisoziales/dissoziales Verhalten im Erwachsenenalter ist bisher sehr gut untersucht worden. Klinisch-pathologisch tief greifende, inflexible Verhaltensformen im Erwachsenenalter werden in Persönlichkeitsstörungen kategorisiert. Im ICD-10 wird schweres antisoziales/dissoziales Verhalten unter der „dissozialen Persönlichkeitsstörung“ F60.2 kodiert und im DSM-IV wird die Bezeichnung „antisoziale Persönlichkeitsstörung“ für diese Verhaltensweisen auf Achse II mit 301.7 kodiert. Die Persönlichkeitsstörungen teilt man im DSM-IV in drei Cluster ein, die ähnliche Profile von Persönlichkeitsstörungen umfassen (siehe Davison, Neale & Hautzinger 2002). *Cluster A* enthält Persönlichkeitsstörungen mit exzentrischen Verhaltensweisen (paranoide, schizoide und schizotypische Persönlichkeitsstörung), *Cluster B* Persönlichkeitsstörungen mit dramatischen und emotionalen Verhaltensweisen (antisoziale/dissoziale, histrionische, narzistische Persönlichkeitsstörung und Borderline) und *Cluster C* Persönlichkeitsstörungen mit ängstlichen Verhaltensweisen (vermeidend-selbstunsichere, dependente und

zwanghafte Persönlichkeitsstörung). In dieser Arbeit werden die antisoziale und die dissoziale Persönlichkeitsstörung und die Begriffe antisozial und dissozial als synonym betrachtet.

Kriterien für die Diagnose der antisozialen Persönlichkeitsstörung sind zum einen ein Vorliegen einer Störung des Sozialverhaltens vor der Vollendung des 15. Lebensjahres und zum anderen ein solches persistentes Muster auch im Erwachsenenalter, wie nur zeitweiliges Arbeiten, Gesetzesübertretungen, Gereiztheit, körperlich aggressives Verhalten, Nichtbezahlung von Schulden und Rücksichtslosigkeit<sup>6</sup>. Der/die Betroffene zeigt keinen Respekt vor der Wahrheit, keine Reue für Verfehlungen und keine Scham (Kring, Davison, Neale & Johnson 2006). Ca. 60 % der bereits in der Kindheit von der Störung des Sozialverhaltens Betroffenen entwickeln später eine antisoziale Persönlichkeitsstörung (Myers, Stewart & Brown 1998). Mit einem Verhältnis von ca. 3:1 bei ca. 3 % betroffener Männer und 1 % betroffener Frauen fällt das Verhältnis zu Ungunsten des männlichen Geschlechts aus. Risikofaktoren neben dem Geschlecht sind niedriger sozio-ökonomischer Status, niedriger verbaler IQ, jüngeres Erwachsenenalter und komorbide Störungen wie Substanzmissbrauch (Kring et al. 2006).

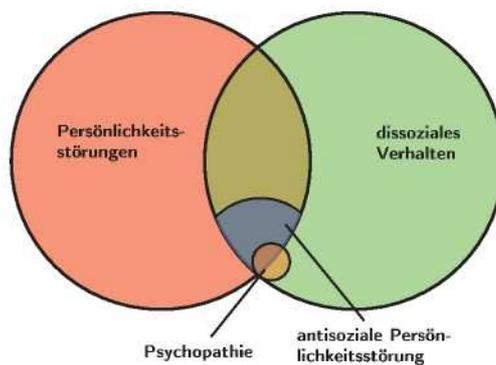
Ätiologisch bestehen Ähnlichkeiten der antisozialen Persönlichkeitsstörung zur Störung des Sozialverhaltens. So ist auch die Familie ein wichtiger sozialer Faktor, der zur Entstehung der Persönlichkeitsstörung beitragen kann. Fehlende elterliche Zuwendung und Zurückweisung, inkonsequente oder fehlende Disziplin dem Kind gegenüber oder fehlende elterliche Maßnahmen, dem Kind Verantwortung zu übertragen, sind auch hier Kernelemente zur Begünstigung antisozialen Verhaltens (Johnson, Cohen, Brown, Smailes & Bernstein 1999; McCord & McCord 1964).

Von der antisozialen Persönlichkeitsstörung stärker abzugrenzen ist die Psychopathie, deren Konzept Cleckley (1951) vorgestellt hat. Im Vordergrund steht im Psychopathiekonzept neben dem antisozialen Verhalten das Gefühlserleben der Betroffenen. Ein markantes Symptom bei Psychopathen ist die Gefühlsverarmung sowohl positiver als auch negativer Emotionen. Positive Emotionen sind oberflächlich und unecht. Reue und Gewissen sind dem Psychopathen unbekannt (Stout 2006). Das Fehlen positiver Emotionen und hier besonders von Empathie verhindert den Aufbau einer verantwortlichen Beziehung zu Mitmenschen und ist gekennzeichnet durch Aggression und Grausamkeit. Das Fehlen von Angst verhindert bei Psychopathen Lernerfahrungen aus Fehlern und Vermeidungslernen (Lykken 1957). Dies könnte erklären, warum Bestrafung wie Freiheitsentzug als Mittel zur Vermeidung von dissozialem Handeln und Delinquenz weniger

---

<sup>6</sup>Der im ICD-10 und DSM-IV geforderte Ausschluss einer Hirnläsion ist abwegig, da Studien gezeigt haben und auch in dieser Arbeit gezeigt wird, dass Persönlichkeitsstörungen mit strukturellen und funktionellen Hirnabweichungen einhergehen (Herpertz 2006).

wirksam zu sein scheint. Psychopathische Menschen können außergewöhnlich charismatisch sein, manipulieren Andere aber zu ihrem persönlichen Vorteil. Die Diagnose der Psychopathie erfolgt durch eine Checkliste von R. D. Hare, Hart und Harpur (1991). In den diagnostischen Manualen DSM-IV und ICD-10 ist die Psychopathie nicht als Persönlichkeitsstörung verankert. Psychopathie ist häufiger und schwerer ausgeprägt bei Männern zu finden als bei Frauen (Salekin, Rogers & Sewell 1997).



**Abbildung 1.2:** Das Verhältnis von Persönlichkeitsstörungen, dissozialem Verhalten, antisozialer Persönlichkeitsstörung und Psychopathie (adaptiert aus Herpertz & Sass 2000). Die Relationen sind nur schematisch dargestellt, d. h. die Abbildung ist nicht maßstabsgerecht.

Bestehen einerseits einige Zusammenhänge zwischen antisozialer Persönlichkeitsstörung und Psychopathie, sind diese Störungsbilder aber nicht identisch. Lediglich 20 % der Menschen mit antisozialer Persönlichkeitsstörung haben hohe Werte auf der Skala von Hare (Rutherford, Cacciola & Alterman 1999). Abbildung 1.2 zeigt schematisch die Beziehungen zwischen antisozialem Verhalten, antisozialen Persönlichkeitsstörungen, Psychopathie und Persönlichkeitsstörungen. Problematisch bei der Diagnose von antisozialer Persönlichkeitsstörung und Psychopathie sind die anamnestischen Aussagen der Betroffenen, denn die Wahrscheinlichkeit, dass diese falsche Aussagen zu ihrem Verhalten machen, ist hoch. Auch kann man Psychopathie und Kriminalität nicht gleichsetzen. Zwar erfüllen ca. 80 % verurteilter Straftäter die Diagnosekriterien der antisozialen Persönlichkeitsstörung, jedoch nur 15 bis 25 % die Kriterien der Psychopathie (Hart & Hare 1989). Eine Relation zu nicht inhaftierten Psychopathen ist dagegen nicht bekannt.

Problematisch bei der Diagnose von antisozialer Persönlichkeitsstörung und Psychopathie sind die anamnestischen Aussagen der Betroffenen, denn die Wahrscheinlichkeit, dass diese falsche Aussagen zu ihrem Verhalten machen, ist hoch. Auch kann man Psychopathie und Kriminalität nicht gleichsetzen. Zwar erfüllen ca. 80 % verurteilter Straftäter die Diagnosekriterien der antisozialen Persönlichkeitsstörung, jedoch nur 15 bis 25 % die Kriterien der Psychopathie (Hart & Hare 1989). Eine Relation zu nicht inhaftierten Psychopathen ist dagegen nicht bekannt.

## 1.4 Psychologisch-psychiatrische Behandlung antisozialen Verhaltens

### a) Behandlungsansätze

Für Politiker oder Soziologen liegen die gesellschaftlichen Ursachen der Störung des Sozialverhaltens in vor allem schlechten wirtschaftlichen Bedingungen. Sie sehen Interventionsmöglichkeiten in gerechter Verteilung von Einkommen, Arbeitsbeschaffungsmaßnah-

men und Abschaffung materieller Benachteiligung in unteren Schichten. Psychologische Interventionsmaßnahmen dagegen zielen im Allgemeinen auf systemische Behandlung der Problematik und Verhaltensweisen oder auf kognitive Umstrukturierung der Betroffenen ab. Mit den Eltern der betroffenen Kinder wird dabei die Entwicklung konsistenter positiver und negativer Konsequenzen trainiert und versucht, zu harte, zu gewährende oder zu inkonsistente Erziehungspraktiken zu beenden. Die betroffenen Kinder und Jugendlichen erfahren zumeist einzeln oder in der Gruppe Problemlösetrainings, in denen adäquates Verhalten an typischen Problemsituationen trainiert wird.

Laub und Sampson (1995) haben herausgefunden, dass Bestrafung als alleiniges therapeutisches Mittel ungeeignet ist, ja sogar kontraproduktiv sein kann, denn die Straftaten delinquenten Jugendlichen werden z. B. durch Inhaftierung nicht weniger, sondern im Erwachsenenalter eher mehr und die Jugendlichen fallen durch instabile Arbeitsverhältnisse auf.

Aus systemischer Sicht hat sich mit dem *Parental Management Training (PMT)* als ein Beispiel für Elterntrainings ein sehr erfolgreiches Programm von Patterson (1982) etabliert, das über 30 Jahre lang entwickelt und validiert wurde. In diesem verhaltensorientierten Programm zur Veränderung des Elternverhaltens lernen Eltern, ihre Reaktionen dem Kind gegenüber so zu verändern, dass prosoziales und nicht antisoziales Verhalten konsequent belohnt wird. Dabei setzt das Programm auf positive Verstärkung durch die Eltern bei positiven Verhaltensweisen des Kindes und auf Auszeit und Entzug von Privilegien bei aggressivem und antisozialem Verhalten. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass neben dem elterlichen Verhalten auch das Verhalten von Geschwistern verbessert wurde, dass die Depressivität der am Programm beteiligten Mütter reduziert wurde (Kazdin 1985) und, dass das Programm zum Rückgang von Straftaten führte (Bank, Marlowe, Reid, Patterson & Weinrott 1991). In einer Metaanalyse konnten den Elterntrainings deutliche Effekte und eine langfristige Wirksamkeit zugeschrieben werden (Serketich & Dumas 1996).

Ein weiterer systemischer und äußerst wirksamer Ansatz ist das *Multisystemic Treatment (MST)* von Scott Henggeler (Borduin et al. 1995). In diesem Ansatz wird die Gemeinde der betroffenen Jugendlichen involviert, da man davon ausgeht, dass die Verhaltensprobleme multikausal durch die Familie, die Schule und den Freundeskreis beeinflusst werden. In der Therapie werden eklektische Methoden, wie z. B. verhaltensorientierte, kognitive, und familienorientierte Strategien verwendet. Der Vorteil dabei ist, dass der Kontext des Jugendlichen und damit der Kontext der Verhaltensprobleme erforscht werden kann. Nachteile von PMT als auch MST ergeben sich aus dem hohen Zeit-, logistischen und finanziellen Aufwand.

Eine ebenso gute Wirkung, aber mit deutlich weniger Aufwand, erzielen kognitive Therapien in Verbindung mit Problemlösetrainings. Ein Ziel dieser ist es, das Verhalten in zwischenmenschlichen Konflikten und wutprovozierenden Situationen zu kontrollieren, also verbalen Angriffen Stand zu halten und die Intentionen und Erwartungen der Anderen erkennen zu lernen, ohne aggressiv zu reagieren (Hinshaw, Henker & Whalen 1984; Lochman & Wells 1996). Dabei kommen meist Rollenspiele direkt mit einem Therapeuten oder mit einer Gruppe zur Anwendung.

Eine weitere Strategie ist auf die mangelnde moralische Entwicklung des verhaltensgestörten Kindes ausgerichtet. Durch Vermittlung von moralischem Denken werden Werte neu definiert und den Kindern wird gelehrt, Verantwortung für das eigene Handeln zu übernehmen. Der Erfolg war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Training messbar (Arbuthnot & Gordon 1986). Die trainierte Gruppe wies bessere Schulnoten auf, kam weniger oft zu spät und hatte weniger mit Polizei und Gerichten zu tun. Das Risiko, dass bei Rückkehr der Jugendlichen in die vertraute Umgebung, diese Effekte wieder verloren gehen, ist hoch (Guerra & Slaby 1990). So kann in Fällen ausgeprägter Symptomatik oder chronischen Erziehungsversagens der Eltern der Patient zusätzlich außerfamiliär untergebracht werden (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2003).

Offensichtlich ist, dass Familien mit ungünstigen Langzeitprognosen und ausgeprägter Symptomatik sehr häufig nicht von einer Therapiewirkung profitieren, da ca. 40 bis 60 % der Familien die Therapien abbrechen (Armbruster & Kazdin 1994). Merkmale der Familien mit hoher Rate an Therapieabbrüchen sind: schwerwiegende Formen aggressiv-dissozialen Verhaltens, schlechtere Schulleistungen bei den Kindern, häufiger Kontakt zu dissozialen Gleichaltrigen und vermehrt komorbide Störungen (Scheithauer & Petermann 2002).

Das Kinder- und Jugendhilfegesetz (KJHG) regelt Maßnahmen „*wenn eine dem Wohle des Kindes oder des Jugendlichen entsprechende Erziehung nicht gewährleistet ist und die Hilfe für seine Entwicklung geeignet und notwendig ist*“ und bietet Möglichkeiten der Hilfe zur Erziehung an. Besonders §§ 27 ff. regeln ambulante, teil- und vollstationäre Maßnahmen.

Nicht jede Therapieform erzielt hinreichende und positive Effekte bei der Behandlung. Gemäß Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2003) liegen zu tiefenpsychologisch fundierter oder psychoanalytischer Psychotherapie keine kontrollierten Studien vor. Darüber hinaus haben sich non-direktive Spieltherapie (auch bei jüngeren Kindern) und die Teilnahme an Selbsthilfegruppen wegen möglicher gegenseitiger Verstärkung des devianten Verhaltens als unwirksam erwiesen. Soziale

Trainingsgruppen, die aus dissozialen Jugendlichen mit gestörtem Sozialverhalten bestehen, sind sogar kontraindiziert.

Trotz der kurzzeitigen Effekte der Behandlung antisozialen und aggressiven Verhaltens sind Langzeiteffekte solcher Therapien eher begrenzt (siehe Review von Offord & Bennett 1994). Die hohe Persistenz und auch die schlechte Prognose bei Kindern mit antisozialen Verhalten zeigen die Bedeutsamkeit der Untersuchung biologischer Korrelate antisozialen Verhaltens in der Kindheit. Damit können Hypothesen der zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen und Ätiologien antisozialen Verhaltens besser generiert werden.

Der psychopharmakologisch-therapeutische Ansatz fokussiert die Kernsymptomatiken der Störung des Sozialverhaltens, d. h. die schlechtere Handlungssteuerung, die hohe Aggressivität und die hohe Impulsivität. Positive Effekte psychopharmakologischer Behandlung der Störung des Sozialverhaltens zeigen sich u. a. mit Psychostimulanzien<sup>7</sup>, aber auch mit Antipsychotika<sup>8</sup>, (a)typischen Neuroleptika<sup>9</sup>, Antidepressiva<sup>10</sup> und Antiepileptika<sup>11</sup> (für eine Übersicht siehe Soller et al. 2006). In einer Studie von Eisenberg et al. (1961) verringerte sich nach Gabe von MPH das oppositionelle Verhalten der Jungen. Dabei wirkt MPH besonders dann, je enger aggressives Verhalten an den Kontext schlechter Handlungssteuerung und hoher Impulsivität gebunden ist, bei Verhaltensweisen also, die der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nahe kommen. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von MPH und anderen Medikamenten kann auf Neuroleptika zurückgegriffen werden. Die Wirkung ist dann meistens schwächer als bei MPH. Gute Wirkung berichten Findling et al. (2000) mit Risperidon. Auch mittels Antidepressiva (Bupropion) wurde gezeigt, dass sie Aggression und Hyperaktivität (Impulsivität) verringern und kognitive Leistungen verbessern können (Conners et al. 1996; Simeon, Ferguson & Fleet 1986). Antiepileptika wie Carbamazepin, Valproat und auch Lithium werden zur Aggressionsreduktion und zur Affektstabilisierung angewandt. Ausführliche Informationen über die Wirkungsweise, Anwendung, Nebenwirkungen, Kontraindikationen der Pharmakotherapie finden sich in (Baving 2006; Davison et al. 2002).

Menschen mit Persönlichkeitsstörungen kommen selten wegen ihrer Persönlichkeitsstörung in die Behandlung, sondern zu vorderst wegen einer Achse-I-Störung (nach DSM-IV). Patienten mit antisozialer Persönlichkeitsstörung kommen z. B. wegen Drogenkonsums in Behandlung. Hier wird zuerst diese Störung primär behandelt.

<sup>7</sup>z. B. Methylphenidat (MPH), Amphetamin, Pemolin

<sup>8</sup>z. B. Pimozid

<sup>9</sup>z. B. Pipamperon, Olanzapin, Haloperidol, Droperidol, Risperidon, Thioridazin

<sup>10</sup>z. B. Lithium, (selektive) Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Bupropion, Fluoxetin

<sup>11</sup>z. B. Dilantin, Carbamazepin, Valproinsäure

Die psychotherapeutische Intervention gilt, wenn der Patient sich überhaupt behandeln lassen will, von den verschiedenen theoretischen Seiten als eher moderat (Cleckley 1941; McCord & McCord 1964; Rice 1997). Der Grund dafür liegt in der Unfähigkeit und Unmotiviertheit mit dem Therapeuten ein vertrauensvolles Verhältnis einzugehen. Nachfolgendes Zitat beschreibt die Erfahrung eines Therapeuten sehr deutlich (aus Davison et al. 2002):

„Erstens muss der Therapeut ständig mit Manipulationsversuchen des Patienten rechnen. Zweitens muss er bis zum Beweis des Gegenteils annehmen, dass das, was ihm sein Patient erzählt, die Wirklichkeit verfälscht oder gar nichts mit ihr zu tun hat. Drittens muss er sich damit abfinden, dass ein therapeutisches Arbeitsbündnis mit einem Psychopathen, wenn es überhaupt zustande kommt, außerordentlich lange auf sich warten lässt.“

## b) Prävention

Präventionsmaßnahmen, die besonders früh ansetzen, sind effektiver (Loeber & Farrington 1998). Einige der nachgenannten Ansätze beginnen daher bereits im Kindergartenalter. Primär-präventive Maßnahmen haben vor allem werdende Mütter im Fokus, die multiplen Risiken wie sehr junges Alter und Partnerlosigkeit ausgesetzt sind (siehe Unterabschnitt 1.2.b) auf Seite 19). Eine Präventionsmaßnahme ist dabei die Verbesserung der Gesundheit durch positive Beeinflussung des Konsumverhaltens von z. B. Tabak und Alkohol. Nachfolgend sind einige ausgewählte Ansätze aufgeführt.

Der Ansatz von Olds et al. (1998) beinhaltet Hausbesuche von Krankenschwestern und Hebammen während der Schwangerschaft, um die werdenden Mütter schon früh auf die Geburt und den Umgang mit Kindern vorzubereiten. Präventionsmaßnahmen von Miller (1998) vermitteln Eltern in verhaltensorientierten Trainings Handlungskompetenzen und Erziehungswissen. Ein Präventionsprogramm gegen Gewalt an Schulen wurde von Olweus (1996) entwickelt. Das Programm ist auf einer Schul-, auf einer Klassen- und auf einer persönlichen Ebene angesiedelt und hat zum Ziel, die Beziehungen zwischen Gleichaltrigen zu verbessern und Bedingungen zu schaffen, unter denen Opfer und Täter innerhalb und außerhalb der Schule besser miteinander umgehen können. Maßnahmen dabei sind z. B. bessere Aufsicht auf dem Schulhof, ein Kontakttelefon für Opfer von Gewalt, Klassenregeln gegen Gewalt, gemeinsame Klassenaktivitäten, Mediation durch neutrale Schüler und Gespräche mit den Gewaltopfern, den Tätern und den Eltern der Beteiligten. Ein speziell auf aggressive Kinder ausgerichtetes Programm hat Sanders (1996) mit dem Triple P-Ansatz vorgestellt. Das *Positive Parenting Program (PPP)* setzt auf mehreren Interventionsebenen (z. B. Information über Erziehung, Kurzbe-

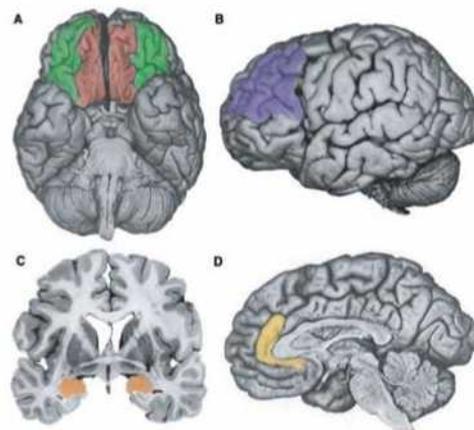
ratung bei spezifischen Problemen, aktives Training, ...) an und versucht, positives Erziehungsverhalten zu generieren (siehe Kuschel et al. 2000).

## 1.5 Neuroanatomie der Emotionsregulation

Vielfach wurde über die enge Beziehung zwischen negativer Emotion und Aggression berichtet. Studien belegen, dass ein negativer Affekt aggressives Verhalten hervorrufen kann (Berkowitz 1999, 2003). In einem Review von Davidson et al. (2000) wird deutlich, dass Impulsivität und Aggression durch falsche Emotionsregulation ausgelöst werden kann.

Emotionsregulationsprozesse (synonym Affektregulationsprozesse), also Prozesse, durch die Menschen beeinflussen, welche Emotionen sie haben, wann sie diese Emotionen haben und wie sie sie erleben und ausdrücken, laufen kontrolliert oder automatisch ab. Diese Prozesse können eine Emotion verstärken, sie abschwächen oder aufrechterhalten und werden im Gehirn über einen Verbund (*loops*) verschiedener Gebiete gesteuert (Davidson & Irwin 1999; Davidson, Jackson & Kalin 2000a). Besonders Areale des präfrontalen Kortexes (PFC) respektive orbitofrontalen Kortexes, die Amygdala und der anteriore cinguläre Kortex (ACC) spielen eine wesentliche Rolle bei der Emotionsregulation (siehe Abbildung 1.3). Dieses Netzwerk arbeitet im Detail funktionspezifisch, d. h. einzelne Areale übernehmen spezielle Funktionen bei der Affektregulierung.

Die Amygdala (*corpus amygdaloideum*) ist ein Kerngebiet des Gehirns im medialen Teil des Temporallappens und gehört zum limbischen System. In Bildgebungsstudien wurde gezeigt, dass die Amygdala im Zusammenhang mit Belohnungs- und Bestrafungslernen (Holland & Gallagher 1999), mit Bedrohungsreizen (z. B. bei Gesichtsausdrücken, Whalen et al. 1998), mit Angstkonditionierung (Büchel, Morris, Dolan & Friston 1998), mit motivational bedeutsamen Reizen (Zald 2003) und mit generellem negativen Affekt (z. B. beim Betrachten negativ-valenter Bilder, Irwin et al. 1996) steht. Zudem wurde in Läsionsstudien bei Patienten mit bilateralen Amygdaläsionen gezeigt, dass diese beim



**Abbildung 1.3:** Die vier Kerngebiete für die menschliche Emotionsverarbeitung: **A:** orbitofrontaler Kortex, **B:** ventromedialer präfrontaler Kortex, **C:** Amygdala, **D:** anteriores Cingulum (aus Davidson et al. 2000).

Wiedererkennen ängstlicher Gesichter schwer beeinträchtigt waren (Adolphs, Tranel, Damasio & Damasio 1994).

Bei anderen emotionalen Gesichtsausdrücken wie z. B. Ärger sind auch präfrontale Areale stark involviert. Eine höhere Intensität ärgerlicher Gesichtsausdrücke geht mit einer stärkeren Aktivierung des orbitofrontalen Kortexes (OFC) und des ACC einher (Blair, Morris, Frith, Perrett & Dolan 1999; siehe auch Phan, Wager, Taylor & Liberzon 2002). Der OFC scheint komplexen Stimuli emotionale Bedeutung zuzuweisen und soziale Emotionen zu triggern (Damasio 2003). Menschen mit Läsionen im OFC sind außerdem nicht in der Lage, negative Emotionen zu unterdrücken, die durch einen eben solchen Reiz ausgelöst wurden (Rolls 1999). Die Pfade für die Inhibierung negativer Emotionen liegen in inhibierenden Verbindungen vom orbitofrontalen oder ventromedialen Kortex zur Amygdala (Popma & Rainc 2006).

Wie oben beschrieben kann ein dysfunktionales serotonerges System die Ausbildung aggressiven Verhaltens zur Folge haben. Eine hohe Dichte von Serotonin-Typ 2-Rezeptoren (5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren) ist im präfrontalen Kortex vorhanden. Besonders der orbitofrontale Kortex, wird mit der Ausbildung von Aggression in Verbindung gebracht. In Einzelfallberichten von Patienten mit Läsionen im OFC auf Grund eines Unfalls zeigten diese impulsive Aggression und Gewalt (S. W. Anderson, Bechara, Damasio, Tranel & Damasio 1999; Blair & Cipolotti 2000). Die Patienten wurden dahingehend vorher als unauffällig beschrieben. Im PFC gehen u. a. serotonerge Projektionen ein. Bisher wird angenommen, dass diese Projektionen bei impulsiv aggressiven Erwachsenen dysfunktional sind (siehe Unterabschnitt 1.2.b) auf Seite 19). Präfrontale Defizite können dabei über drei Pfade zu antisozialem Verhalten führen: 1. durch eine Unfähigkeit in risikohafte Situationen adäquat zu schlussfolgern, negative Konsequenzen zu antizipieren und Entscheidungen zu treffen (Bechara, Damasio, Tranel & Damasio 1997), 2. durch verminderte Angstkonditionierung (Hugdahl 1998) und 3. durch niedrige Arousalniveaus (Dahl 1997), die wiederum sensation seeking und Formen antisozialen Verhaltens durch verminderte Angstkonditionierung fördern (siehe Unterabschnitt 1.2.b) auf Seite 19).

Viele Studien haben die präfrontale Top-Down-Modulation subkortikaler Strukturen im Hinblick auf negative Emotionen beschrieben (siehe u. a. Ochsner et al. 2004). Drevets und Raichle (1998) konnten eine inverse Korrelation zwischen der Aktivierung des präfrontalen Kortex und der Amygdala zeigen. Eine jüngere Studie an gesunden Probanden berichtet über eine inverse Korrelation zwischen der Aktivierung des ventralen Striatums und der Amygdala, das heißt eine Struktur inhibiert bei Aktivierung die andere (T. A. Hare, Tottenham, Davidson, Glover & Casey 2005). Aber auch modulatorische Effekte auf den präfrontalen Kortex wurden gefunden. Dabei erhöhen Signale vom ventralen Striatum zum PFC die Tendenz hin zu positiven Belohnungs- oder verstärkenden

Reizen. Signale von der Amygdala dagegen erhöhen die Tendenz zu Vermeidung und Fluchtreaktionen.

Das anteriore Cingulum spielt wie der PFC eine Rolle in der Regulation kognitiven und emotionalen Verhaltens und ist damit ebenso Teil der Top-Down-Modulation emotionalen Verhaltens. Der dorsale Teil des ACC ist primär in die kognitive Kontrolle des Verhaltens involviert z. B. durch Interpretation emotionaler Situationen, während der ventrale und anteriore Teil an der Regulation emotionalen Verhaltens beteiligt ist, z. B. durch Unterdrücken expressiven Verhaltens (Bush, Luu & Posner 2000). In einer bildgebenden Studie reagierten Kinder mit Störung des Sozialverhaltens und komorbider Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, die mit affektiven Bildern stimuliert wurden, mit einer erniedrigten ACC-Aktivität (Stadler et al. 2007). Darüber hinaus wird der ACC bei der Induktion von Emotionen durch Dekodierung emotionalen Inhaltes aktiviert (Phan et al. 2002). In dieser Metaanalyse wurde herausgestellt, dass die Amygdala eher in Verbindung mit der Verarbeitung reiner Emotionen (ohne kognitiven Anteil) steht, während der ACC und der PFC eher in kognitive Komponenten der emotionalen Informationsverarbeitung (z. B. Geschlechteridentifikation, Bewertung von emotionalen Stimuli, Erinnern, Abrufen biographischer Emotionen) involviert ist.

## 1.6 Die Methode: strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie

In dieser Arbeit wurden alle bildgebenden strukturellen und funktionellen Daten mit der Magnetresonanztomographie erhoben. Die Verfahren werden nachfolgend kurz vorgestellt.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) nutzt grundlegend nicht wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) externe Marker (radioaktiv markierte Substanzen/Tracer), sondern die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität des Gewebes als Kontrastmittel. D. h. die MRT kommt ohne radioaktive oder Röntgenstrahlung aus. Die funktionelle MRT nutzt den BOLD-Effekt<sup>12</sup> als „intrinsisches“ Kontrastmittel, der auf veränderten magnetischen Eigenschaften des oxygenierten (sauerstoffangereicherten) im Vergleich zum desoxygenierten (sauerstoffabgereicherten) Hämoglobin beruht.

Humanes Gewebe besteht zu hohen Anteilen aus Wasser und Fett. Beide Gewebearten enthalten Wasserstoff als elementaren Bestandteil, der zugleich häufigster Bestandteil des menschlichen Körpers ist. Wasserstoffatome haben einen einfach positiv gelade-

---

<sup>12</sup>blood oxygene level dependent effect

nen Atomkern, ein Proton. Dessen für die MRT wichtige Eigenschaft ist der Kernspin, ein permanenter Eigendrehimpuls. Die Spinmagnetisierung ist eine Kreisbewegung mit einer spezifischen Frequenz (Larmorfrequenz,  $\omega$ ). Die magnetische Eigenschaft des Kernspins ist Grundlage für die MRT. Die Spins wirken stets in eine Richtung entlang ihrer Feldrichtung. Diese Feldrichtung lässt sich in ein kartesisches Koordinatensystem legen. Dabei ist die Richtung des Magnetfeldes die z-Richtung.

### a) Strukturelle Magnetresonanztomographie

In einem magnetfeldfreien Raum sind diese Spins völlig zufällig orientiert. Ein Spinensemble, definiert als Gesamtheit aller Spins in einem Voxel<sup>13</sup>, ist nach außen unmagnetisch. Wird ein äußeres Magnetfeld (z. B. im MRT<sup>14</sup>) angelegt, richten sich die Spins entlang der Feldlinienrichtung parallel oder antiparallel aus. Das Spinensemble ist jetzt schwach magnetisch (paramagnetisch), da das Richtungsverhältnis der Spins nun ungleichmäßig ist. Die Komponenten der Präzession, also der Kreisbewegung der Spins um die z-Achse (Feldachse), heben sich statistisch auf, da die Phasenlage völlig zufällig ist. Durch Senden kurzer Hochfrequenzimpulse ( $= \omega$ ), lässt sich der Kernspin im statischen Magnetfeld, abhängig von der Energie des HF-Pulses, um einen bestimmten Winkel in xy-Richtung, dem Flipwinkel ( $\alpha$ ), auslenken. Die Ausrichtung in z-Richtung heißt Längsmagnetisierung ( $M_z$ ) und in xy-Richtung Quermagnetisierung ( $M_{xy}$ ). Es kommt zu einem Ungleichgewichtszustand, der unter Energieabgabe wieder relaxiert. Die Relaxationszeiten, also die Zeiten für den Zerfall der Quer- (Querrelaxation:  $T_2$ ) und der Aufbau der Längsmagnetisierung (Längsrelaxation:  $T_1$ ), sind verschieden und verlaufen exponentiell. Durch lokale Magnetfeldunterschiede zerfällt die Querrelaxation jedoch noch schneller ( $T_2^*$ ). Verschiedene Gewebe (Fett, Muskel, weiße und graue Substanz und Liquor) haben verschiedene Relaxationszeiten. Nach Ablauf der  $T_2^*$  ist das MR-Signal abgeklungen. Durch Erzeugen von Echos kann das MR-Signal aber zurückgeholt werden. Dafür gibt es zwei Verfahren, das Spinecho und das Gradientenecho.

Spin-Echos entstehen nach dem Senden von  $180^\circ$ -HF-Pulsen, weil die dephasierten Spins wieder in Phase geraten. Durch mehrere sequentielle  $180^\circ$ -HF-Pulse können weitere Echos erzeugt werden. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Echoamplituden heißt Echozeit (TE). Der zeitliche Abstand zwischen zwei  $90^\circ$ -HF-Pulsen heißt Repetitionszeit (TR).

<sup>13</sup>Ein Voxel (volume picture element) ist ein räumliches Bildelement.

<sup>14</sup>Bei einer Magnetfeldstärke  $B_0 = 1,5$  T, was den experimentellen Bedingungen in dieser Arbeit entspricht, ist das äußere Magnetfeld etwa 30000 mal stärker als das Erdmagnetfeld.

Beim Gradientenecho variiert man nach dem HF-Puls die Feldstärke kurzzeitig in einer Richtung (Gradientenschaltung), so dass benachbarte Spins immer schneller dephasieren. Ein umgepolter Gradient rephasiert die Spins und ein Echo wird erzeugt.

Um Tomogramme aufnehmen zu können, müssen die MR-Signale räumlich zugeordnet werden. Das wird durch räumliche Variation des  $B_0$  längs der x- und y-Richtung, also durch Schalten von Magnetfeldgradienten möglich. Dadurch entsteht ein MR-Signalgemisch, was sich durch eine Fourieranalyse wieder in Frequenzen und Phasenlagen zerlegen lässt. Hieraus lassen sich Grauwerte räumlich zuordnen.

Durch Variation der Zeitparameter TR und TE erhält man verschiedene MR-Kontraste für die optimale Darstellung unterschiedlicher Gewebetypen.

## **b) Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Den meisten neurobildgebenden Methoden gemein ist, dass neuronale Aktivität indirekt durch Messung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) bzw. der Stoffwechselaktivität des Gewebes bestimmt wird. Das zu Grunde liegende Prinzip wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet. Während der Aktivierung kortikaler Areale kommt es zu einer höheren Stoffwechselaktivität. Es kommt im Bereich der aktivierten Neuronen sowohl in der kapillaren Endstrecke als auch im venösen Bereich zu einer Blutflussänderung. Dadurch ändert sich die Konzentration von oxigeniertem relativ zu desoxigeniertem Hämoglobin (BOLD-Effekt). Oxigeniertes und desoxigeniertes Hämoglobin haben verschiedene magnetische Eigenschaften, was zu einer Veränderung der effektiven Querrelaxationszeit und damit zu einer relativen Signaländerung (Percent Signal Change, PSC) führt.

Durch Subtraktion zweier MR-Bilder in Ruhe und während einer Stimulation kann in statistischen Verfahren ein Unterschied in den Arealen dargestellt werden, die durch die Stimulation aktiviert oder deaktiviert wurden.

## **1.7 Ziele und Fragestellungen dieser Arbeit**

Wie oben dargestellt geht impulsive, affektive Aggression mit einer Störung der individuellen Emotionsregulation einher. Gesunde Menschen sind in der Lage, aus sozialen Umweltreizen eine Bewertung der emotionalen Bedeutung dieser wie Bedrohung (durch z. B. Stimmung, die sich in Gesichtsausdrücken, der Gestik oder Mimik widerspiegelt) zu erkennen und willentlich zu regulieren. Es haben sich vier Kernregionen herausgestellt, die das neurologische Substrat der Emotionsregulation darstellen. Diese Regionen wirken interaktiv und sind netzwerkartig organisiert. Diese sind das limbische

System mit der Amygdala als Schlüsselgebiet, der orbitale, bzw. ventrale präfrontale Kortex, das anteriore Cingulum und der dorsolaterale präfrontale Kortex. Bei aggressiven und impulsiven Menschen wird angenommen, dass dieses emotionsregulierende Netzwerk gestört ist. An zahlreichen funktionellen, Läsions- und strukturellen Studien mit adulten Probanden konnte dies gezeigt werden (u. a. Adolphs, Tranel & Damasio 1998; Dolan 2002; Scott et al. 1997). Bisher gibt es allerdings nur wenige bildgebende Studien mit Kindern und Jugendlichen mit Störung des Sozialverhaltens, die Nachweise über eine gestörte Emotionsregulation zeigen können (s. u.). Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob auch Kinder und Jugendliche mit Störung des Sozialverhaltens ein dysfunktionales emotionsregulierendes Netzwerk haben. Dazu wurden drei experimentelle bildgebende Studien durchgeführt. In alle drei Studien gingen nur männliche Probanden ein, da auf Grund des Geschlechtermissverhältnisses in der Entwicklung der Störung epidemiologisch die Prävalenz für das weibliche Geschlecht weit geringer ausfällt (siehe Unterabschnitt 1.2.a) auf Seite 19) und gemischte Populationen angesichts des emotionalen Stimulationsmaterials methodisch zweifelhaft sind.

Im ersten Experiment sollte die Frage geklärt werden, mit welchen neurofunktionellen Korrelaten Kinder und Jugendliche mit erhöhtem Risiko für aggressives und antisoziales Verhalten auf affektive visuelle Reize reagieren. Es gibt Hinweise darauf, dass aggressives Verhalten eng mit der mangelnden Fähigkeit der Emotionskontrolle assoziiert ist. Kinder, die häufig intensiven Emotionen wie Angst oder Furcht ausgesetzt sind, haben ein erhöhtes Risiko, impulsive Aggression zu zeigen (Herpertz & Sass 2000). Antisoziales und aggressives Verhalten steht aber auch im Zusammenhang mit emotionaler Gefühlskälte, bzw. oberflächlichen Gefühlsäußerungen, besonders wenn das aggressive Verhalten instrumentell bestimmt ist (Frick et al. 2003). Die Amygdala erhöht die reaktive Aggression als Antwort auf eine unkonditionierte und konditionierte Bedrohung (Ohman 2005) oder Angstreize (Fitzgerald, Brown, Sonnega & Ewart 2005). Menschen mit Neigung zu aggressivem Verhalten und Patienten mit Amygdalaläsionen zeigen markante Ähnlichkeiten (Amaral 2003). Bei Menschen mit psychopathischer Veranlagung wird angenommen, dass eine reduzierte Amygdalafunktion der robusteste biologische Faktor für emotionale Distanzierung und instrumentelle Aggression ist (Blair, Peschardt, Budhani, Mitchell & Pine 2006). Allerdings ist die Aktivierungsrichtung der Amygdala nicht einheitlich gefunden worden (Birbaumer et al. 2005; Müller et al. 2003). Weiterhin wurde bei Menschen mit psychopathischer Ausprägung eine Hypoaktivierung orbitofrontaler und insulärer Areale bei aversiven Lernparadigmen gefunden (Birbaumer et al. 2005). Die Autoren gehen davon aus, dass die Probanden nicht in der Lage waren, aus Bestrafung zu lernen. Bisher ist nur eine funktionelle Bildgebungsstudie zu emotionaler Informationsverarbeitung bei Kindern und Jugendlichen mit Störung

des Sozialverhaltens bekannt (Sterzer et al. 2005). Die Autoren berichteten eine Deaktivierung des rechten dorsalen anterioren cingulären Kortexes beim Betrachten von emotional negativen und positiven Bildern im Vergleich zu neutralen und eine reduzierte Amygdalaantwort nach Korrektur für depressive und Angstsymptome. Basierend auf diesen Befunden wurde für nachfolgend beschriebenes Experiment erwartet, dass die Patienten mit Störung des Sozialverhaltens eine verringerte Aktivierung der Amygdala und frontaler Areale wie dem ACC und dem orbitofrontalen Kortex als Antwort im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf das experimentelle Paradigma zeigen.

Im zweiten Experiment sollte die Unterschiedlichkeit lokaler und globaler struktureller Volumina in Assoziation zur Störung des Sozialverhaltens untersucht werden. Dazu wurden die strukturellen Aufnahmen der Probanden aus Experiment 1 ausgewertet. Neurobiologische Befunde antisozialen Verhaltens bei Erwachsenen deuten auf eine Dysfunktion des orbitofrontalen und limbischen Systems als relevant für die Entwicklung antisozialen Verhaltens hin. Erwachsene mit orbitofrontalen Läsionen zeigen dafür typisch disinhibiertes, impulsives und aggressives Verhalten (Hoptman 2003). Elst, Trimble, Ebert und Elst (2001) haben herausgefunden, dass Impulsivität mit einem geringeren Totalhirnvolumen korreliert. Der orbitofrontale Kortex ist neben sozialer Kognition auch mit der Antizipation von Bestrafung und Belohnung assoziiert.

Das limbische System und damit verbundene subkortikale Areale spielen eine Schlüsselrolle bei emotionaler Informationsverarbeitung und sind ebenso relevant für antisoziale Pathologie (Dolan 2002). Amygdalaläsionen z. B. beeinträchtigen die Fähigkeit, soziale Zeichen zu interpretieren (Adolphs et al. 1998; Scott et al. 1997) und führen zu inadäquaten Antworten. Andere Teile des limbischen Systems, die ebenso eine bedeutsame Rolle bei antisozialen Störungsbildern spielen, sind die Temporallappen (für ein Review siehe Bassarath 2001; Hoptman 2003) und der Hippocampus (Raine et al. 2005). Auch strukturelle Befunde zu antisozialem und aggressivem Verhalten im Kindes- und Jugendalter sind rar. Nach Studium der Literatur sind bislang nur zwei Studien zu neuroanatomischen Untersuchungen bekannt.

Bussing et al. (2002) untersuchten neuroanatomische Unterschiede an einer Stichprobe von zwölf Kindern mit reiner ADHS (kombinierter Typus 314.01 nach DSM-IV) und an einer Stichprobe von sieben Patienten mit komorbider Diagnose von ADHS und SSV und verglichen sie mit 19 gesunden Kontrollprobanden. Die Autoren fanden keine zerebralen Unterschiede zwischen den Gruppen, berichten aber kleinere posteriore cerebellare Volumina für die Gruppe mit ADHS-Patienten und für die Gruppe mit komorbider ADHS/SSV im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Einschränkend für die Ergebnisse gilt, dass die Stichprobe zu klein ist, um morphometrische Aussagen zu machen.

In einer anderen morphometrischen Studie (Kruesi et al. 2004) wurden bei zehn Patienten im Alter von 9 bis 20 Jahren mit komorbider ADHS und SSV tendenziell kleinere Präfrontallappen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, signifikante kortikale Volumenminderung rechtstemporal und ein signifikant kleinerer rechter Temporallappen gefunden. Einschränkend an dieser Studie ist allerdings auch hier die zu kleine Stichprobengröße, was die Ergebnisse nur beschränkt aussagefähig macht.

Die Motivation der zweiten Untersuchung liegt in besserer Methodik und größeren Stichproben. 23 Probanden aus dem ersten Experiment gingen in diese Untersuchung ein und wurden mit einem voxelbasierten Verfahren hinsichtlich morphometrischer Differenzen untersucht. Es wurde erwartet, dass die Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe morphometrische Unterschiede in Strukturen zeigt, die mit ADHS (z. B. frontale, striatale und cerebellare, Nigg & Casey 2005; Seidman, Valera & Makris 2005) und mit sozialer und emotionaler Funktion assoziiert sind (z. B. orbitofrontale Areale und Amygdala). Zusätzlich wird vermutet, dass der Schweregrad der Störung des Sozialverhaltens mit dem Ausmaß struktureller Abweichungen korreliert.

Die Störung des Sozialverhaltens geht mit einer hohen Rate komorbider Störungen einher. Die häufigste Störung ist dabei die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Hauptcharakteristik bei diesem Störungsbild ist primär impulsives und unaufmerksames Verhalten. Eine hohe Zahl der Probanden mit einer Störung des Sozialverhaltens, die an den Studien dieser Arbeit teilgenommen haben, haben eine komorbide Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Ziel der dritten Studie war es zu untersuchen, ob die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung neurobiologische Korrelate dysfunktionaler Emotionsregulation aufweist. Damit soll der Zusammenhang einer dysfunktionalen Emotionsregulation bei der Störung des Sozialverhaltens deutlicher werden. Zwar gibt es nach derzeitigem Stand keine bildgebende Studie mit jungen ADHS-Patienten, die die Affektregulation gezielt untersucht und zeigt, dass auch bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung eine gestörte Emotionsregulation vorliegt, dennoch zeigen Kinder und Jugendliche mit ADHS aggressives Verhalten, wenn auch deutlich milder als Kinder mit einer Störung des Sozialverhaltens.

Pliszka, Carlson und Swanson (1999) berichten, dass Kinder mit ADHS neben ihrer impulsiven Problematik eine zusätzliche Problematik mit Angst-, Stimmungs- und Affektregulation haben. Spezielle Schwierigkeiten treten beim Verstehen und Identifizieren von Gesichtsausdrücken, Gesten, Sprachmelodien emotionalen Inhaltes auf (Corbett & Glidden 2000). Spezielle Defizite in der emotionalen Gesichterverarbeitung liegen in der Erkennung fröhlicher, trauriger und ängstlicher Gesichter (Cadesky, Mota & Schachar 2000).

Neuere Studien geben Hinweise darauf, dass bei ADHS in der Kindheit Beeinträchtigungen in fronto-striatalen, fronto-cerebellaren, aber auch in fronto- limbischen Schleifen vorliegen (Nigg & Casey 2005; Seidman et al. 2005). Nigg und Casey (2005) beschreiben fronto- limbische und fronto-striatale Interaktionen bei der Affektregulation bei ADHS-Patienten und zeigen damit die bedeutende Rolle der Interaktion von kognitiven und emotionalen Prozessen.

Die Annahme einer Affektregulationsstörung bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung führen Gray et al. (1983) zu der Aussage, dass Impulsivität aus unreguliertem Verhalten auf fast alle potentiellen Belohnungsreize und aus unreguliertem Verhalten, potentielle Strafreize zu vermeiden, resultiert. An Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung konnten Nigg und Casey (2005) genau das zeigen, dass impulsives Verhalten auf Grund unregulierter Inhibition für Belohnung und Vermeidung von Bestrafung entsteht.

Barkley (1997) postuliert in seinem neuropsychologischen Erklärungsmodell der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung eine generelle mangelnde Verhaltenshemmung, also auch eine defizitäre Emotionsregulation. In der aktuellen neuropsychologischen Forschung wird diskutiert, ob die Verhaltensauffälligkeiten bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung mit einem exekutiven Defizit der Verhaltenshemmung (bewusste Inhibition) in Verbindung stehen, ob Störungen in motivationalen Inhibitionsprozessen (Inhibition durch äußere Hinweisreize wie Bestrafung) vorliegen oder ob beide Aspekte für die Störung von Bedeutung sind. Berlin, Bohlin, Nyberg und Janols (2004), Braaten und Rosén (2000) und Maedgen und Carlson (2000) finden basierend auf dem Modell von Barkley (1997) in der Laborsituation durch u. a. höhere Impulsivitätswerte bei der Aufgabebearbeitung und geringere Empathiewerte als auch über Elternberichte eine defizitäre Emotionsregulation bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Bisher wurde der Fokus dieser defizitären Verhaltensweisen allerdings unabhängig vom Alter betrachtet. Desman et al. (2006) und auch Shapiro, Hughes, August und Bloomquist (1993) konnten aber zeigen, dass, wenn man Alterssubgruppen der Stichproben bildet, die beeinträchtigte Emotionsregulation bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung eine Funktion des Alters ist. Dabei haben jüngere (8 bis 10 jährige) Kinder schlechtere Fähigkeiten der Kontrolle ihrer Emotionen (d. h. mehr aggressives Erleben) als ältere. Zudem berichten die Autoren, dass nicht nur jüngere Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung schlechter als ältere abschneiden, sondern, dass jüngere, auch gesunde Kinder, generell schlechtere Fähigkeiten der Emotionsregulation im Vergleich zu älteren Kindern und Jugendlichen haben. Unter Kontrolle des Alterseffektes ergeben sich dann keine Gruppenunterschiede zwischen älteren (11

bis 12 jährigen) gesunden Kindern und gleichaltrigen Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung mehr.

In die Stichprobe des dritten Experimentes gingen 11 bis 18 jährige Kinder und Jugendliche ein. Unterscheiden sich Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nicht von gesunden Kindern bzgl. der Affektregulation, dann liegt ein Hinweis darauf vor, dass die dysfunktionale Affektregulation bei Kindern mit Störung des Sozialverhaltens, auch mit komorbider Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, ein markantes Kriterium der Störung des Sozialverhaltens dargestellt. Kann man jedoch zeigen, dass auch bei einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung emotionale Reize inadäquat verarbeitet werden, dann unterstützt es die These einer gemeinsamen Entität beider Störungsbilder. Angelehnt an die Befunde o. g. Autoren wurde erwartet, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. einer Dysfunktion der Emotionsregulation gibt. Daher wurde erwartet, dass es keinen Unterschied in der Aktivierung insbesondere der Amygdala, des ACC und orbitofrontaler Areale beim Betrachten negativer Bilder im Vergleich zu neutralen gibt, da diese Areale allgemein mit der Kontrolle und Verarbeitung emotionaler Inhalte assoziiert werden.

Alle Experimente dieser Arbeit fanden Anwendung in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und wurden genehmigt von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Aachen. Alle Probanden wurden vor den Untersuchungen über den rein wissenschaftlichen Charakter und die Natur der Experimente aufgeklärt. Alle Probanden wurden darüber belehrt, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und sie diese jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen können. Nach erfolgter Aufklärung erklärten alle Probanden und ein Elternteil ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studie schriftlich. Die Probanden erhielten für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung.



Mit diesem Experiment wird der Frage nachgegangen, ob die Störung des Sozialverhaltens neurofunktionell mit einer gestörten Emotionsregulation einhergeht.

### 2.1 Methoden

#### a) Stichprobe

In die Untersuchung gingen 30 Jungen mit einer Störung des Sozialverhaltens im Alter von 12,0 bis 17,3 Jahren ein. Die Patienten wurden aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Aachen rekrutiert und waren dort stationär oder ambulant in Behandlung.

Die Diagnostik der Störung des Sozialverhaltens („*early-starter*“-Typus nach DSM-IV, Kodierung: 312.81) und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung erfolgte durch einen Kinder- und Jugendpsychiater (unabhängiger Rater) zu zwei Zeitpunkten mit einem semistrukturierten Interview (K-SADS-PL, Delmo, Welffenbach, Gabriel, Stadler & Poustka 2001), was sich an DSM-IV Kriterien orientierte. Zum ersten Zeitpunkt hatten die Patienten ein mittleres Alter von 10,7 Jahren ( $SD = \pm 1,7$ ) und zum zweiten Zeitpunkt ein mittleres Alter von 14,7 Jahren ( $SD = \pm 1,4$ ). Mindestens ein SSV-Symptom lag bereits vor dem Alter von 10 Jahren vor. Weitere neurologische und mentale Störungen wie Angststörungen, Psychosen, Tics, Sprachstörungen, affektive, primär oppositionelle Störungen und Substanzmissbrauch wurden ausgeschlossen, da mit diesen komorbiden Störungen eine Modulation der SSV auf Emotionsverarbeitung nicht ausgeschlossen werden kann. Zu der Patientenstichprobe wurden 22 gesunde Kontrollprobanden mit gleichem Alter (12,4 bis 16,7 Jahre), Geschlecht und IQ ( $R_{gesamt} = 80$  bis 117) gematcht. Die gesunden Kontrollprobanden wurden aus regionalen Schulen rekrutiert. Sie wurden einer Ausschlussdiagnostik von sämtlichen neurologischen und psychiatrischen Störungen unterzogen (K-SADS-PL, Delmo et al. 2001). Die Child behaviour Checklist (CBCL, Achenbach 1991) diente der Erfassung weiterer

Verhaltensprobleme durch die Eltern. Die CBCL in der Fassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 18 Jahren erfasst die Einschätzungen von Eltern hinsichtlich der Kompetenzen und Probleme ihrer Kinder. Die Auswertung dieses Fragebogens umfasst die folgenden Skalen und Werte: drei Kompetenzskalen (Aktivität, soziale Kompetenz und Schule) und acht beurteilungübergreifende Syndromskalen (sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, soziale Probleme, schizoid/zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, delinquentes Verhalten, aggressives Verhalten) bei denen ein Vergleich über die Eltern-, die Lehrer- und die Selbstbeurteilung dieses Fragebogensystems hinweg möglich ist. Aus den Syndromskalen werden Skalen zu internalisierenden und externalisierenden Störungen sowie ein Gesamtwert für Problemverhalten gebildet. In der Normierung dieses Fragebogens wurden 2368 Kinder einer nicht-klinischen Stichprobe berücksichtigt. Zusätzlich wurden bei allen Probanden die Symptomschwere der SSV und der ADHS durch Fremdbeobachtungsfragebögen (FBB-SSV und FBB-HKS, Döpfner & Lehmkuhl 1998) erfasst, die von den Eltern ausgefüllt wurden. Der Intelligenzquotient (IQ) wurde mit dem Culture Fair Test (CFT 20, Weiß 1998) erhoben, wobei kein Proband einen IQ unter 80 aufwies. Der CFT 20 erfasst das allgemeine intellektuelle Niveau (Grundintelligenz) im Sinne der Cattell'schen „General Fluid Ability“. Diese kann umschrieben werden als Fähigkeit, figurale Beziehungen und formal-logische Denkprobleme mit unterschiedlichem Komplexitätsgrad zu erkennen und innerhalb einer bestimmten Zeit zu verarbeiten. Da dies durch sprachfreie und anschauliche Testaufgaben geschieht, werden Personen mit schlechten Kenntnissen der deutschen Sprache und mangelhaften Kulturtechniken nicht benachteiligt. Der CFT 20 besteht aus zwei gleichartig aufgebauten Testteilen mit je vier Untertests (Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologischen Schlussfolgerungen). Der Einsatzbereich liegt bei Kindern zwischen 8;7 und 18 Jahren.

Acht Patienten wurden auf Grund von exzessiven Kopfbewegungsartefakten während der Messung im MRT aus der statistischen Analyse ausgeschlossen (evtl. verursacht durch komorbide ADHS unter Ausschluss von Medikation wie Methylphenidat zur Untersuchung). 16 der 22 Patienten (73 %) hatten komorbid eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung für mindestens zwei Tage frei von Methylphenidat (Pliszka et al. 2006) und für mindestens sechs Monate frei von Neuroleptika, um medikative modulatorische Einflüsse auf neurofunktionale Effekte auszuschließen. Lediglich zwei Probanden bekamen Risperidon sechs Monate lang in niedriger Dosis im ersten Jahr nach dem ersten Untersuchungszeitpunkt, waren aber auch sechs Monate vor dem zweiten Untersuchungszeitpunkt frei von neuroleptischer Medikation.

## b) fMRT und Stimulusmaterial

Vor der Untersuchung im MRT wurden die Probanden über das Vorgehen in der Untersuchung aufgeklärt.

Die fMRT-Datenakquisition erfolgte an einem 1,5 T-Ganzkörpermagnetresonanztomographen (Typ Sonata, Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer zirkular polarisierenden Kopfspule (bird cage). Die Stimuli wurden auf einem handelsüblichen PC mit der Software Presentation (Neurobehavioural Systems, Inc., Albany, California, USA) erzeugt. Mit dem PC war ein Videoprojektor mit einem eingebauten Teleobjektiv verbunden, der die Stimuli auf eine an der Kopfspule befestigten Mattscheibe im Tomographen projizierte, dessen Bild wiederum über ein Spiegelsystem auf die Retina der Probanden projiziert wurde.

Um die Bewegungsartefakte zu minimieren, wurde der Kopf der Probanden mit zwei Fixationskissen fixiert. Die Probanden wurden gebeten, sich so wenig wie möglich zu bewegen.

**fMRT:** Die Akquisition der funktionellen Bilder erfolgte mit einer  $T_2^*$ -gewichteten EPI<sup>15</sup>-Sequenz. Aufgenommen wurden die Bilder in einer Matrix von  $64 \times 64$  Voxeln und einem Field-of-View (FoV) von  $192 \times 192$  mm. Die Repetitionszeit (TR) betrug 3000 ms und die Echozeit (TE) variierte schichtabhängig zwischen 40 und 60 ms (ventral sechs Schichten à 40 ms, gefolgt von sechs Schichten einer linearen Übergangszone und 16 Schichten dorsal à 60 ms, um ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis in subkortikalen Schichten zu erhalten (Stöcker et al. 2006). Der Flipwinkel betrug  $\alpha = 90^\circ$ . Es wurden pro EPI-Bild 30 transversale Schichten mit einer Schichtdicke von 3,0 mm und einem interslice gap von 0,3 mm aufgenommen. Die Voxelgröße betrug dabei  $3,1 \times 3,1 \times 3,0$  mm. Es wurden 154 EPI-Bilder aufgenommen. Die ersten vier Volumen wurden wegen Equilibrationseffekten nicht ausgewertet. Die Stimuluspräsentation begann mit dem fünften Scannerpuls.

Anschließend wurden anatomische Bilder mit einer  $T_1$ -gewichteten 3D-Gradienten-Echo-Sequenz (MP-RAGE<sup>16</sup>) mit einer Matrix von  $256 \times 256$  Voxeln, einer Voxelgröße von  $1,0 \times 1,0 \times 1,0$  mm und 160 Schichten mit einem interslice gap von 0,5 mm aufgenommen. Die TR-Zeit betrug 2200 ms, die Echozeit 3,93 ms und der Flipwinkel  $\alpha = 15^\circ$ . Diese Messung dauerte ca. 9,5 Minuten.

Unmittelbar nach der Scanprozedur wurden die Probanden gebeten, die gezeigten Bilder auf der Valenz- und Arousalldimension zu bewerten. Die Bilder wurden dabei in

<sup>15</sup>Echo Planar Imaging

<sup>16</sup>Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo

zufälliger Reihenfolge bewertet. Die Einschätzungen wurden mittels des Self-Assessment Manikin (SAM, Bradley & Lang 1994) abgegeben. Das SAM ist ein nonverbales, bildbezogenes und kulturfares Selbsteinschätzungsverfahren, mit dem das Ausmaß der Valenz (Wertigkeit) und des Arousal (gradueller Erregungszustand) fünfstufig als Antwort einer affektiven Reaktion auf entsprechendes Stimulusmaterial direkt gemessen werden kann.<sup>17</sup>

**Stimulusmaterial:** Das Stimulusmaterial bestand aus Bildern des International Affective Picture System (IAPS, Lang et al. 1999). Das IAPS wurde als normatives Set von emotionalen Farbfotos für die experimentelle Untersuchung von Emotionen entwickelt. Es enthält Fotos verschiedenster semantischer Kategorien (z. B. Menschen, Tiere, Landschaften, Gegenstände oder Gebäude). Für die Untersuchung wurde auf ausgewogene Verhältnisse der Bilder mit Bezug auf Stimuluskomplexität und kategoriale Einordnung geachtet. Die Probanden wurden instruiert, im MRT ruhig liegen zu bleiben, insbesondere den Kopf so wenig als möglich zu bewegen und sich die Bilder aufmerksam anzuschauen (passive viewing). Um zu kontrollieren, dass die Probanden während der Messung die Bilder anschauten, wurden deren Augenbewegungen über eine an der Kopfspule angebrachte Augenkamera verfolgt.

Im MR-Scanner wurden die Stimuli im Blockdesign dargeboten. Um eine Optimierung der Detektion der BOLD-Signal-Änderung durch häufige Änderung der Aktivierung zu erreichen ist die Frage des optimalen Stimulus-Designs in Abhängigkeit von psychologischen Faktoren (wie Randomisierung, Habituation auf Reize, ...) entscheidend. Für die ausreichende statistische Testpower sind je nach Signal-Rausch-Verhältnis mehrere Mittelungen des Aktivierungsverlaufs notwendig. Eine Form ist das Blockdesign.

Das Blockdesign besteht aus einer festen Abfolge von Ruhe- und Stimulationsbedingungen, die in Blöcken präsentiert werden, d. h. mehrere theoretisch ähnliche Stimuli werden in einer Zeitperiode präsentiert. Dabei ist deren Dauer in der Regel deutlich länger als die Zeitkonstanten der hämodynamischen Antwort und reicht von 16 Sekunden bis zu einer Minute (Donaldson & Buckner 2000). Auf einen Stimulationsblock folgt in manchen Designs ein Ruheblock, so dass das Blockdesign ein on-off-Charakteristikum aufweist. Andere Designs bestehen aus sich direkt abwechselnden on-on-Mustern, die aus verschiedenen psychologischen Faktoren bestehen. Es wird theoretisch angenommen, dass sich die stimulusgebundene neuronale Aktivität in den einzelnen Blöcken ohne Wechselwirkungen linear aufsummiert (Zarahn, Aguirre & D'Esposito 1997). In allen

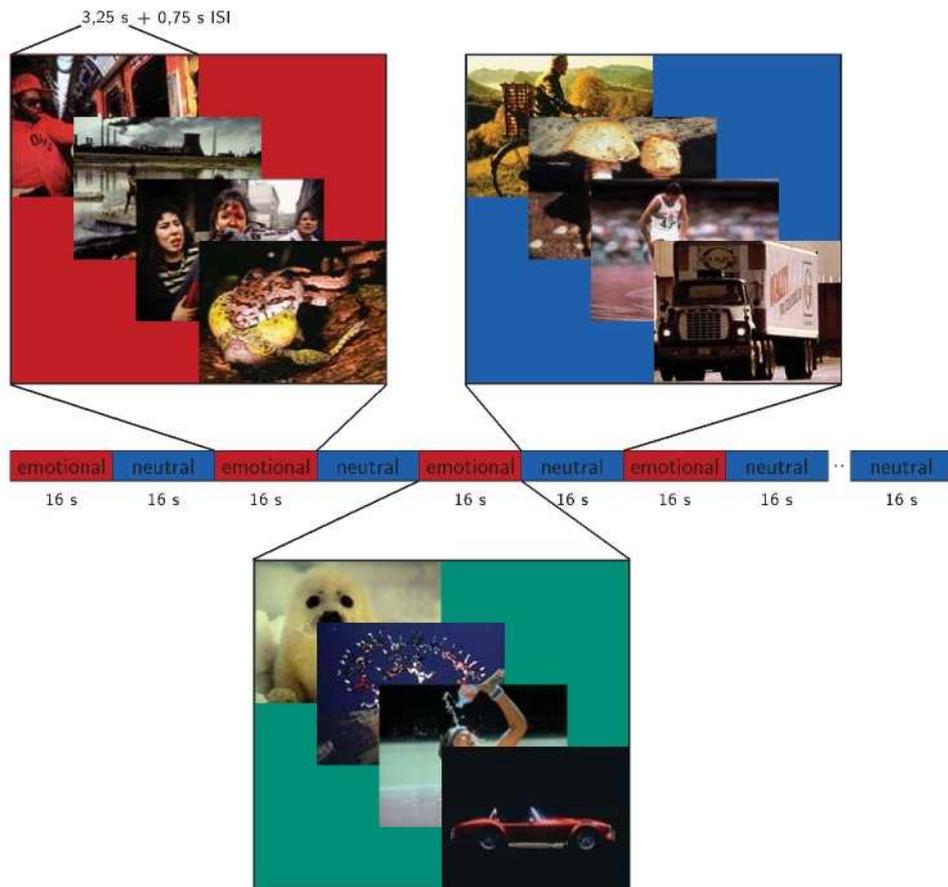
<sup>17</sup>Die im anglikanischen Sprachraum verwendete Bezeichnung *pleasure* wird im deutschen Sprachraum mit *Valenz* übersetzt und bezieht sich auf die Bewertung der „angenehm-unangenehm“-Komponente eines Gefühls (Hamm & Vaitl 1993).

vorgestellten funktionellen Experimenten wurden Blockdesigns verwendet, da diese eine sehr hohe Effizienz haben, die BOLD-Signal-Unterschiede zwischen den Bedingungen zu detektieren.

Jeweils vier Bilder einer Valenzkategorie wurden in einem Block gezeigt. Ein Block war 16 Sekunden lang. Die Bilder hatten eine Länge von jeweils 3,25 Sekunden und folgten sequentiell mit einer Pause von 0,75 Sekunden, in der ein schwarzer Bildschirm gezeigt wurde, in dessen Mitte ein weißes Fadenkreuz erschien. Die Probanden sollten während der kurzen Pause auf dieses Fadenkreuz schauen. Die Bilder hatten eine Auflösung von  $576 \times 432$  Pixeln<sup>18</sup> und wurden zentriert mit einer Bildschirmauflösung von  $640 \times 480$  Pixeln gezeigt. Um neurophysiologisch maximale Effekte zu erreichen, wurden die einzelnen Blöcke pseudorandomisiert dargeboten, d. h. dass abwechselnd ein neutraler Block gefolgt von einem zufällig ermittelten positiven oder negativen emotionalen Block gezeigt wurde (siehe Abbildung 2.1 auf der nächsten Seite). Um Habituations- und Erwartungseffekte in der Blockreihenfolge der emotionalen Blöcke zu vermeiden, wurde die Blockreihenfolge so gewählt, dass keine Folge von vier oder mehr Blöcken der gleichen Valenz auftrat. Am Ende des Paradigmas wurden sieben Blöcke mit positiver, sieben Blöcke mit negativer und 14 Blöcke mit neutraler Valenz gezeigt. Das Paradigma dauerte ca. 7,5 Minuten.

---

<sup>18</sup>Ein Pixel ist ein Bildelement.



**Abbildung 2.1:** Dargestellt ist das Blockdesign des funktionellen Paradigmas. Sequentiell wechseln sich stets ein emotional- und ein neutral-valenter Block ab. Die Valenz (positiv und negativ) der emotionalen Blöcke wurde durch einen Zufallsgenerator ermittelt. Die Ausschnitte einzelner Blöcke zeigen Sequenzen von Bildern negativer (roter Block), neutraler (blauer Block) und positiver (grüner Block) Valenz, die ebenfalls zufällig ermittelt wurden. Nicht dargestellt ist das Interstimulusintervall mit einer Dauer von 0,75 Sekunden nach jedem einzelnen Bild.

### c) Bildauswertung

Um zu gewährleisten, dass nur Bilder mit adäquater Bildqualität in die statistische Auswertung eingingen, wurden die individuellen Parameterschätzer für die Signalstärkenänderungen (als Schätzer des PSC) der EPI-Bilder gemittelt und die Verteilung dieser zwischen den Gruppen, gegeneinander verglichen (Stöcker et al. 2005). Der PSC ist ein Maß der relativen Signalstärkenänderung der BOLD-Antwort. Die Verteilungen dieser individuellen Qualitätsparameter beider Stichproben waren sehr ähnlich (Korrelation  $r = 0,98$ ;  $\text{Var}(\text{PSC}) = 0,8$ ). Probanden mit einem höheren PSC-Wert als 7 % wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen.

Die Bilddaten wurden vor der statistischen Analyse vorverarbeitet. Für die Vorverarbeitung wurde die Software SPM2 (Friston et al. 1995) verwendet, welche mit der Software Matlab (Mathworks, Sherborn, Massachusetts, USA, Release 13) zusammen eingesetzt wurde.

Bewegungsartefakte können zu unerwünschten Signalveränderungen führen. Um dies zu vermeiden, wurde im nächsten Schritt der Vorverarbeitung die so genannte Bewegungskorrektur (Realignment) durchgeführt. Dabei wurden alle Bilder auf das erste Bild mit Hilfe der Kleinsten-Quadrate-Lösung und einer affinen Transformation bewegungskorrigiert.

Alle EPI-Bilder wurden mittels des EPI-Standardtemplates (in SPM2 implementiert) in den MNI-Raum (MNI: Montreal Neurological Institute average brain, Friston et al. 1995) transformiert, um die Probanden miteinander vergleichen zu können (Normalisierung). Die Methoden bestehen wie bei der Bewegungskorrektur aus affinen und nichtaffinen Transformationen. Die Ausrichtung eines Bildes kann z. B. durch Verschiebung und Drehung angepasst werden. Skalierung und Scherung verändern die Bildgröße.

Um die verbliebenen Varianzen sowohl bzgl. funktioneller oder anatomischer Regionen zwischen den Probanden als auch um das Signal-Rauschverhältnis des MR-Signals zu verbessern, wurden die Daten (die Intensitäten einzelner Voxel über die fMRT-Zeitreihe) mit einem Gaußschen Filter mit einer Kernbreite von 8 mm FWHM geglättet (Smoothing)<sup>19</sup>.

Die aufgenommenen individuellen T<sub>1</sub>-Bilder wurden für die weitere Verwendung ebenso normalisiert.

<sup>19</sup>Das mathematische Prinzip des Smoothing besteht aus der Mittelung der benachbarten Voxel, so dass hochfrequente Signalintensitäten zugunsten der niedrigfrequenten „verwischt“ werden. Den Grad dieser „Verwischung“ bzw. der zu mittelnden Voxel bestimmt die Breite des Gaußschen Filters.

## d) Statistische Auswertung

Für den statistischen Vergleich der demographischen Variablen Alter und IQ sowie der Skalen der Fragebögen wurden  $t$ -Tests für unabhängige Stichproben berechnet. Der hier zu Grunde liegende  $\alpha$ -Wert des Signifikanzniveaus betrug 5 %. Für die Berechnungen kam das freie Statistik-Programmpaket R (Ver. 2.31, R Development Core Team 2006) zur Anwendung. Bei der Auswertung der Bilddaten wurden zunächst für jeden Probanden individuelle Aktivierungskarten (SPM<sub>T</sub>-Maps) für die Kontraste negativ > neutral und positiv > neutral erstellt. Die neutralen Bilder wurden dabei als High-Level-Baseline kontrastiert.

In die individuellen Designmatrizen gingen die individuellen Bewegungsparameter als konfundierende Variablen ein, um den Effekt der durch Bewegung induzierten Aktivierung herauszurechnen. Ebenso wurden Effekte durch niederfrequente Signale durch einen High-Pass-Filter von  $\frac{1}{128}$  Sekunde (0,008 Hz) herausgefiltert.

Das Design wird üblicherweise in einer Designmatrix dargestellt. Abbildung 2.2 zeigt beispielhaft eine Designmatrix einer Versuchsperson. In den Spalten sind die modellierten Regressoren und vertikal die Zeitreihen der Regressoren dargestellt. Die ersten drei Spalten zeigen die Onset-Bedingungen der einzelnen Valenzblöcke. Die letzten sieben Spalten stellen die sechs Bewegungsparameter der Versuchsperson und eine Konstante dar.

Um die Ergebnisse zu generalisieren, muss sowohl die Interscan-Variation (Scanvarianz über die Personen) als auch die Zwischen-Personen-Variation in den Aktivierungen betrachtet werden (Holmes & Friston 1998). Dieses Vorgehen wird als Random-Effects-Analyse (RFX-Analyse) bezeichnet, weil die Personenaktivierungen als ein Zufallsfaktor in die Analyse eingehen. Alle statistischen Auswertungen in der vorliegenden Arbeit

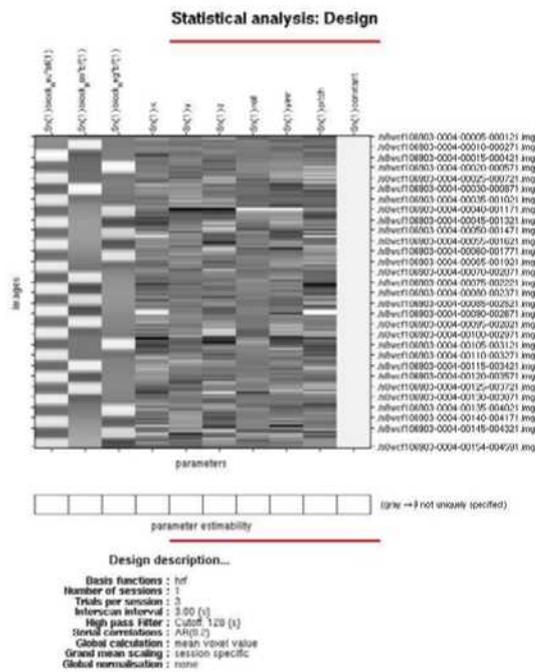


Abbildung 2.2: Designmatrix eines Probanden.

sind zunächst mit RFX-Analysen durchgeführt worden, um eine Verallgemeinerung der Ergebnisse möglich zu machen. Mittelwertsunterschiede zwischen und innerhalb der Gruppen wurden mit Hilfe von  $t$ -Tests auf Signifikanz geprüft. Die resultierenden signifikanten lokalen Aktivierungsmaxima wurden mit der Anatomy-Toolbox (Ver. 1.3b, Eickhoff et al. 2005) und anhand eines stereotaktischen Atlases (Talairach & Tournoux 1988) lokalisiert. Zur optischen Validierung des Vorgehens wurden die SPM<sub>T1</sub>-Maps über die gemittelten T<sub>1</sub>-Bilder der Gruppen gelegt.

Weiterhin wurden Region-of-Interest-Analysen (ROI-Analysen) durchgeführt. Diese Analyseart, statt der Analyse des Gesamthirns (*whole brain*), ermöglicht in einem Einzelareal, die hypothesengeleitete Auswertung bestimmter Gebiete des Gehirns. Da hypothesengemäß Gruppenunterschiede in emotionsverarbeitenden Arealen wie den Amygdalae, dem anterioren cingulären Kortex oder dem orbito- und medialfrontalen Kortex zu erwarten waren, wurden entsprechende ROIs für diese Areale definiert. Die ROIs wurden mithilfe der Anatomy-Toolbox (Ver. 1.3b, Eickhoff et al. 2005) und des WFU-Pickatlasses (Ver. 1, Maldjian, Laurienti, Kraft & Burdette 2003) erzeugt.

Schließlich wurden jeweils einfache lineare Regressionsanalysen mit den Werten für aggressives und dissoziales Verhalten und der ADHS-Symptomatik ( $t$ -Werte der AV-, DV- und AP-Skala der CBCL) als Regressoren für den Kontrast negativ > neutral geprüft.

## 2.2 Ergebnisse

### a) Stichprobe

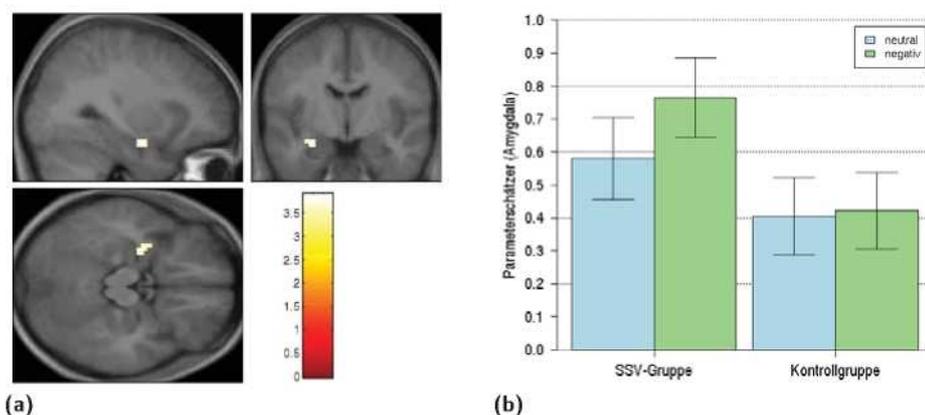
Die Gruppen unterschieden sich nicht bzgl. Alter und IQ (siehe Tabelle 2.1 auf der nächsten Seite). Die Patientengruppe wies erwartungsgemäß signifikant höhere Verhaltenswerte in allen CBCL-Skalen auf. Insbesondere in für diese Verhaltensstörung typischen Symptomen wie Aggression und dissozialem Verhalten zeigten sich Werte im auffälligen Wertebereich. Signifikant höhere und klinisch auffällige Werte der Patientengruppe fanden sich auf jeder Verhaltensdimension (internalisierend und externalisierend). Auch im Fremdbeurteilungsfragebogen FBB-HKS waren die Prozentrangwerte signifikant höher.

### b) Valenz und Arousal

Signifikante Gruppe  $\times$  Bedingung-Interaktionseffekte aus den SAM-Daten ergeben sich in einer Varianzanalyse für sowohl die Arousal- ( $F = 6,2$ ;  $df_1 = 1,6$ ;  $df_2 = 65,9$ ;  $p < 0,05$ ) als auch für die Valenzbeurteilungen ( $F = 4,4$ ;  $df_1 = 2,0$ ;  $df_2 = 84,0$ ;  $p < 0,05$ ). Die Pa-

	<i>SSV-Gruppe</i> ( <i>N</i> = 22)	<i>Kontrollgruppe</i> ( <i>N</i> = 22)	<i>t-Wert</i>	<i>p-Wert</i>	<i>df</i>
<b>Alter</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	14,7 (1,4)	14,7 (1,4)	0,0	0,36	42,0
<b>IQ</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	96,3 (10,4)	101,2 (9,5)	-2,0	0,08	42,0
<b>SR</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	59,5 (6,3)	52,8 (4,1)	4,2	0,00	42,0
<b>AP</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	66,1 (7,7)	54,0 (5,4)	6,1	0,00	42,0
<b>DV</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	67,8 (13,8)	53,8 (5,3)	4,43	0,00	27,0
<b>AD</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	62,1 (6,85)	53,1 (5,0)	5,0	0,00	42,0
<b>AV</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	71,5 (11,6)	52,4 (3,3)	7,5	0,00	24,3
<b>EXT</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	63,4 (11,8)	50,0 (6,4)	6,8	0,00	42,0
<b>INT</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	61,1 (8,6)	49,5 (6,7)	5,0	0,00	39,6
<b>Unaufm</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	73,4 (29,2)	31,0 (31,14)	4,0	0,00	42,0
<b>Hyp</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	59,7 (25,0)	35,6 (9,4)	4,2	0,00	26,8
<b>Imp</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	64,3 (31,0)	21,4 (15,5)	5,8	0,00	30,9
<b>A<sub>+</sub></b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	2,3 (1,0)	2,8 (0,6)	-2,3	0,03	35,1
<b>A<sub>0</sub></b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	1,8 (0,7)	1,6 (0,5)	0,8	0,41	38,8
<b>A<sub>-</sub></b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	3,1 (1,0)	3,6 (0,6)	-2,1	0,05	34,6
<b>V<sub>+</sub></b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	3,6 (0,5)	4,0 (0,5)	-3,6	0,00	42,0
<b>V<sub>0</sub></b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	3,1 (0,5)	3,2 (0,6)	-0,9	0,40	42,0
<b>V<sub>-</sub></b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	1,9 (0,4)	1,7 (0,4)	1,3	0,20	42,0

**Tabelle 2.1:** demographische Daten, CBCL-, FBB-HKS-Werte und SAM-Bewertungen;  $\bar{x}$ : Mittelwert, *SD*: Standardabweichung; **CBCL (*t*-Werte)**: SR = Skala sozialer Rückzug, AP = Skala Aufmerksamkeitsproblematik, DV = Skala dissoziales Verhalten, AD = Skala aggressives Verhalten, EXT = Skala externalisierendes Verhalten, INT = Skala internalisierendes Verhalten; **FBB-HKS (Prozentrangwerte)**: Unaufm = Skala unaufmerksames Verhalten, Hyp = Skala hyperaktives Verhalten, Imp = Skala impulsives Verhalten; **SAM**: A = Arousal, V = Valenz mit den Stufen + (positiv), 0 (neutral), - (negativ).



**Abbildung 2.3:** (a): Signifikante Amygdalahyperaktivierung linksseitig bei den Patienten beim Betrachten der negativen Bilder im Vergleich zu den neutralen Bildern ( $p < 0,001$ , unkorrigiert für multiple Vergleiche, extent threshold = 10 Voxel). (b): Die Betawerte der signifikanten Amygdalaaktivierung ( $x = -30$ ,  $y = -6$ ,  $z = -18$ ) im Gruppenvergleich Patientengruppe > Kontrollgruppe im Kontrast negativ > neutral.

tientengruppe evaluierte die positiven und negativen Bilder weniger erregend (Arousalbewertung) als die Kontrollgruppe und die positiven Bilder als weniger positiv (Valenz), verglichen mit der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 2.1 auf der vorherigen Seite).

### c) Gruppenvergleich

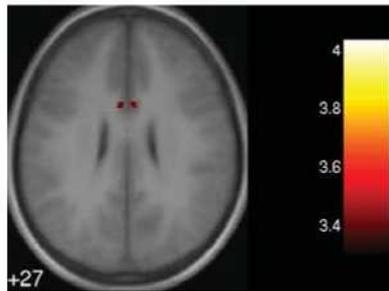
Der Gruppenvergleich ergab eine signifikant stärkere Aktivierungen der linken Amygdala ( $t = 3,9$ ;  $x = -30$ ,  $y = -6$ ,  $z = -18$ ;  $p < 0,001$ ; unkorrigiert für multiple Vergleiche) bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden im Kontrast negative > neutrale Bilder (siehe Abbildung 2.3a), also beim Betrachten negativer Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern. Parameterschätzer als Werte für die relativen Signalintensitätsänderungen (PSC, Abbildung 2.3b) zeigten ein stärkeres Signal der linken Amygdala (Peakvoxel) bei der Patientengruppe beim Betrachten von negativen Bildern<sup>20</sup>. Die Gruppe  $\times$  Bedingung-Interaktion der extrahierten PSC-Werte wurde in einer Varianzanalyse signifikant ( $F = 15,0$ ;  $df_1 = 1,0$ ;  $df_2 = 42,0$ ;  $p < 0,001$ ; unkorrigiert für multiple Vergleiche), was heißt dass die Patienten die Amygdala stärker aktivierten als die Kontrollprobanden. Da insbesondere die Werte der CBCL-Skala AP, die die ADHS-Symptomatik widerspiegelt, bei den Patienten klinisch grenzwertig waren, wurde deren Einfluss als Kovariate in einer Kovarianzanalyse geprüft. Die Kovarianzanalyse zeigte einen stabilen Gruppeneffekt der linken Amygdala für diesen Kontrast ( $t = 5,4$ ;  $x = -33$ ,  $y = 0$ ,  $z = -15$ ;  $p < 0,001$ ; unkorrigiert für multiple Vergleiche).

<sup>20</sup>Die PSC-Werte wurden bei jedem Probanden aus den mittleren Parameterschätzern berechnet, die aus dieser Region extrahiert wurden.

Für den ACC und den PFC ergaben sich weder in einer Random-Effects-Analyse noch in einer ROI-Analyse signifikante Gruppeneffekte.

Für den Kontrast positiv vs. neutral konnten keine signifikanten Gruppeneffekte ermittelt werden.

#### d) Regressionsanalysen



**Abbildung 2.4:** Signifikante ACC-Aktivierung in der Regressionanalyse mit den t-Werten der DV-Skala im Kontrast negativ > neutral. Der Zusammenhang war positiv ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert für multiple Vergleiche, extent threshold = 10 Voxel).

Regressionsanalysen für das aggressive und dissoziale Verhalten (AV- und DV-Skala der CBCL) ergaben einen negativen Zusammenhang mit der Aktivierung im mittleren cingulären Kortex ( $t = 3,8$ ;  $x = 0$ ,  $y = -39$ ,  $z = 51$ ;) und dem mittleren temporalen Gyrus linkslateral ( $t = 4,4$ ;  $x = -51$ ,  $y = -51$ ,  $z = 21$ ) für die AV-Skala sowie einen positiven Zusammenhang mit dem ACC bilateral ( $t = 4,0$ ;  $x = -3$ ,  $y = 9$ ,  $z = 24$ , siehe Abbildung 2.4) und dem Präcuneus rechtslateral ( $t = 3,9$ ;  $x = 24$ ,  $y = -48$ ,  $z = 9$ ) für die DV-Skala. Das Signifikanzniveau betrug jeweils  $p = 1\%$ , unkorrigiert für multiple Vergleiche.

Ein statistischer Zusammenhang für die ADHS-Symptomatik (AP-Skala der CBCL) konnte durch eine Regressionsanalyse nicht ermittelt werden.

#### e) Korrelationsanalyse für die neurale Aktivität der linken Amygdala

In Korrelationsanalysen für den Kontrast negativ > neutral über beide Gruppen wurden signifikant positive Zusammenhänge des PSC der linken Amygdala (Peakvoxel  $x = -30$ ,  $y = -6$ ,  $z = -18$ ) mit den Skalen sozialer Rückzug ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), Introversion ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), körperliche Probleme ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ) und Aufmerksamkeitsprobleme ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ) der CBCL ermittelt. Schaut man sich diese Korrelationen nur innerhalb der Patientengruppe an, zeigen sich positive Korrelationen für die Skalen sozialer Rückzug ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ) und Aufmerksamkeitsproblematik ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ). Die Skalen für aggressives Verhalten ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,08$ ), Introversion ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,08$ ) und körperliche Beschwerden ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,07$ ) verfehlten knapp die Signifikanz.

<b>Einzelgruppenanalyse: Patientengruppe (negativ &gt; neutral)</b>						
# Voxel	t-Wert	x,y,z {mm}			Struktur	Hemisphäre
4141	14,2	48	-78	0	mittlerer und superiorer okzipitaler Gyrus, inferiorer und mittlerer temporaler Gyrus, fusiformer Gyrus inferiorer okzipitaler Gyrus, Cerebellum Cuneus	bilateral links rechts
1920	7,2	-30	0	-18	Amygdala, temporaler Pol, inferiorer frontaler Gyrus p. orbitalis, Thalamus, Pallidum, Nucleus Caudatus inferiorer frontaler Gyrus p. triangularis, Insel	bilateral rechts
322	8,4	6	54	18	superiorer frontaler Gyrus superiorer medialer Gyrus	links rechts
313	6,5	39	6	30	inferiorer frontaler Gyrus p. opercularis, prä- und postzentraler Gyrus	rechts
128	4,8	0	42	-18	rectaler Gyrus, mittlerer orbitaler Gyrus, ACC	zentral bis links
82	6,9	63	-24	33	supramarginaler Gyrus	rechts
71	4,3	27	-60	57	superiorer Parietallappen	rechts
69	4,1	-48	24	18	inferiorer frontaler Gyrus p. triangularis, präzentraler Gyrus	links
63	3,9	-60	-30	33	supramarginaler Gyrus, inferiorer Parietallappen, postzentraler Gyrus	links
28	4,1	-36	-3	6	Insel	links
<b>Einzelgruppenanalyse: Patientengruppe (positiv &gt; neutral)</b>						
1146	9,9	39	-84	6	mittlerer und superiorer okzipitaler Gyrus, inferiorer, mittlerer und superiorer temporaler Gyrus, fusiformer Gyrus, linuärer Gyrus, calcariner Gyrus	rechts
1077	8,2	-45	-72	-3	inferiorer und mittlerer okzipitaler Gyrus, inferiorer und mittlerer temporaler Gyrus, fusiformer Gyrus	links
57	5,3	24	0	-9	Amygdala, Hippocampus, Putamen	rechts
29	4,6	0	57	30	superiorer medialer Gyrus	zentral bis links

**Tabelle 2.2:** oben: Signifikante Aktivierungen der Patientengruppe im Kontrast negativ > neutral, unten: Signifikante Aktivierungen der Patientengruppe im Kontrast positiv > neutral ( $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche, extent threshold = 20 Voxel). Alle Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

## f) Einzelgruppenanalysen

**Patientengruppe:** Im Kontrastvergleich negative > neutrale Bilder aktivierten die Patienten einen größeren bilateralen Cluster inklusive der Amygdalae, lateralem orbitofrontalem Kortex. Linksseitig finden sich in einem weiter umfassenden Cluster Aktivierungen im medialen orbitofrontalen Kortex (mOFC) und im ACC. Der bilaterale inferiore frontale Gyrus (dorsolateraler PFC) und der bilaterale superiore mediale Gyrus (dorsomedialer PFC) wurden ebenso aktiviert. Größere Aktivierungen wurden zudem in den mittleren temporalen Gyri bilateral, im rechten superioren und im linken inferioren parietalen Kortex gefunden. Weiterhin waren Areale im Okzipitallappen bilateral und dessen Übergangsregion zum Temporalkortex (einschließlich linker fusiformer Gyrus) aktiv. Aktivierungen im insulären Kortex finden sich bilateral (siehe Tabelle 2.2). In Abbildung 2.6 auf Seite 61 und Abbildung 2.5 auf Seite 60 sind die signifikanten Aktivierungen der Einzelgruppen wie sie in den Tabellen berichtet wurden, farblich verschieden, übereinander auf das mittlere T<sub>1</sub>-Bild beider Gruppen gelegt. Hier kann man die Unterschiede in den Aktivierungen der Einzelgruppen sehen.

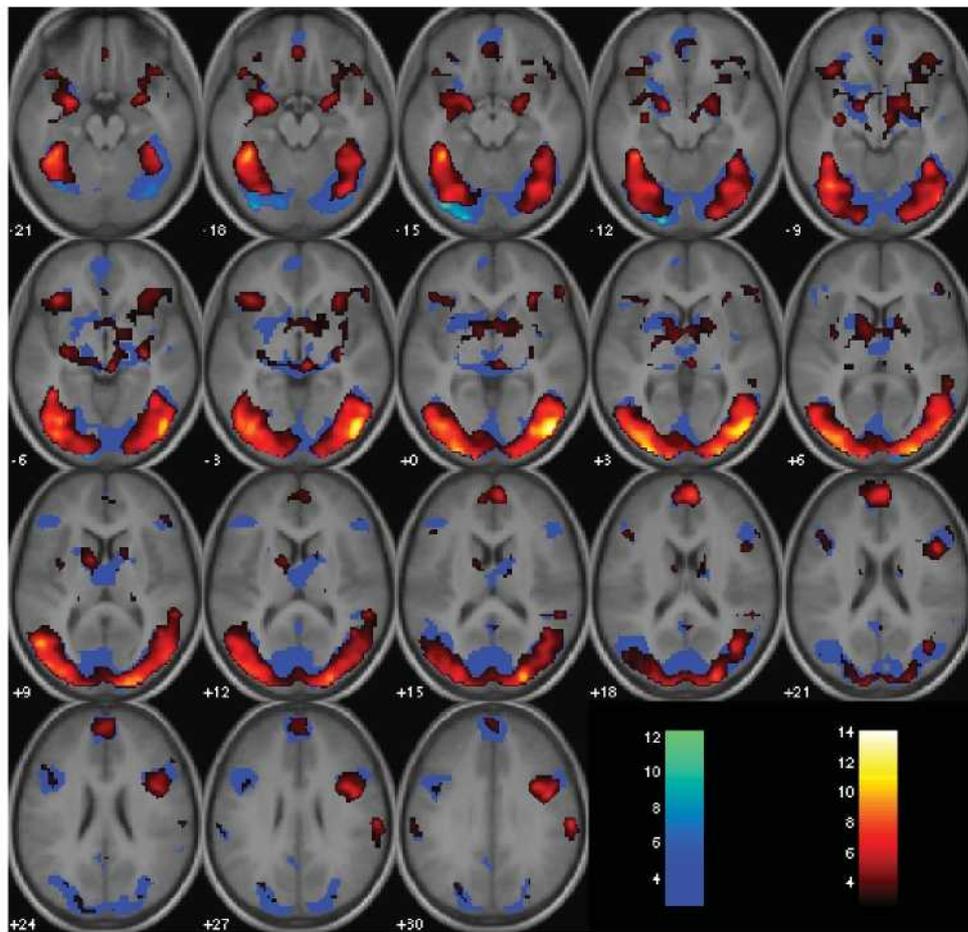
<b>Einzelgruppenanalyse: Kontrollgruppe (negativ &gt; neutral)</b>						
# Voxel	t-Wert	x,y,z {mm}			Struktur	Hemisphäre
5766	12,4	-18	-99	-12	inferiöer, mittlerer und superiorer okzipitaler Gyrus, mittlerer und superiorer temporaler Gyrus, Cuneus, fusiformer Gyrus, Cerebellum Präcuneus inferiöer temporaler Gyrus, supramarginaler Gyrus	bilateral links rechts
1271	6,8	-21	-3	-15	Amygdala, Thalamus, Nucleus Caudatus Putamen, Pallidum Hippocampus	bilateral links rechts
593	7,2	42	6	33	präzentraler Gyrus, inferiorer frontaler Gyrus p. triangularis und orbitalis	rechts
454	7,6	3	54	27	superiöer medialer Gyrus	rechts
445	4,9	-39	36	12	inferiöer frontaler Gyrus p. triangularis, orbitalis und opercularis, präzentraler Gyrus, mittlerer orbitaler Gyrus	links
242	6,8	-3	48	-12	superiöer medialer Gyrus	links
120	6,9	27	-54	54	inferiöer und superiorer Parietallappen	rechts
68	4,7	-60	-33	30	supramarginaler Gyrus	links
25	3,9	27	24	-9	Insel	rechts
<b>Einzelgruppenanalyse: Kontrollgruppe (positiv &gt; neutral)</b>						
1681	12,3	48	-75	-9	inferiöer okzipitaler Gyrus, mittlerer temporaler Gyrus, fusiformer Gyrus, mittlerer okzipitaler Gyrus, Cuneus	rechts
1433	9,6	-48	-81	3	inferiöer und mittlerer okzipitaler Gyrus, fusiformer Gyrus, calcariner Gyrus, linuärer Gyrus, inferiorer temporaler Gyrus,	links
96	4,9	45	-3	48	präzentraler Gyrus	rechts
47	4,2	-36	30	-3	inferiöer frontaler Gyrus p. orbitalis und triangularis	links
27	3,8	54	30	12	inferiöer frontaler Gyrus p. triangularis	rechts
26	4,2	-21	3	-24	parahippocampaler Gyrus, Amygdala	links

**Tabelle 2.3:** oben: Signifikante Aktivierungen der Kontrollgruppe im Kontrast negativ > neutral, unten: Signifikante Aktivierungen der Kontrollgruppe im Kontrast positiv > neutral ( $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche, extent threshold = 20 Voxel). Alle Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

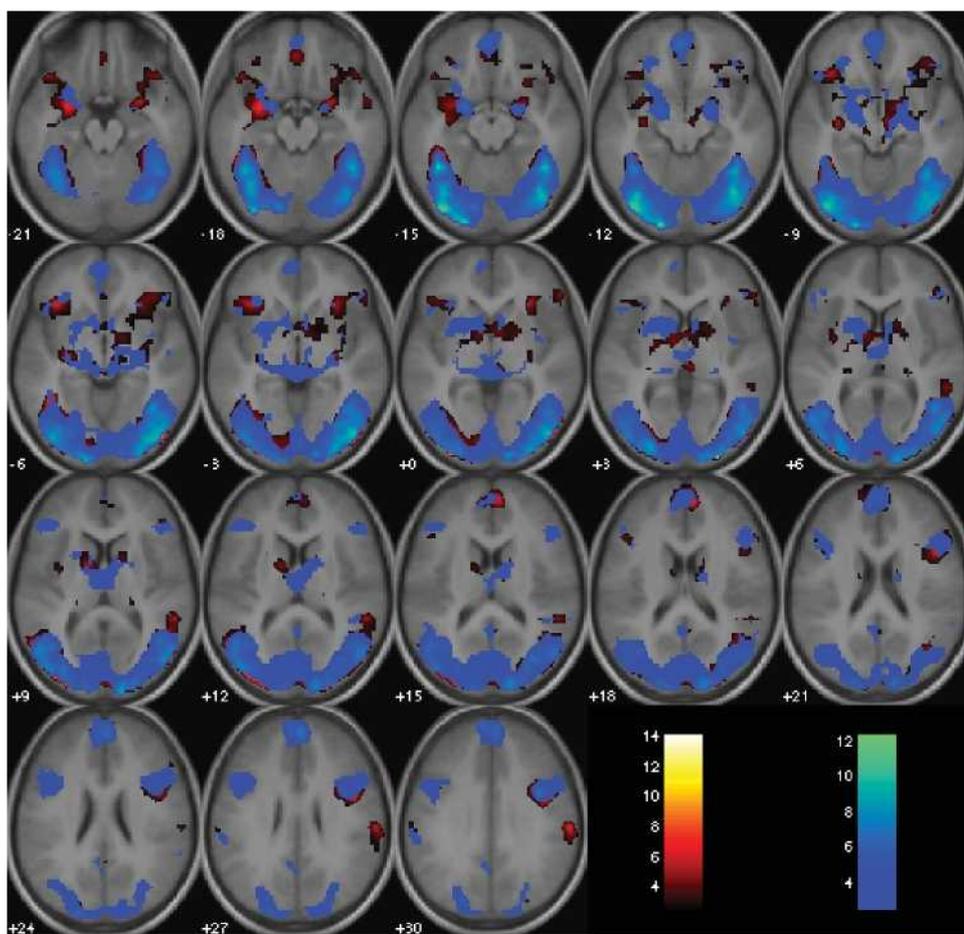
Im Kontrastvergleich positive > neutrale Bilder waren insbesondere die rechte Amygdala, der linke dorsomediale PFC und Areale des orbitofrontalen Kortexes aktiv. Weitere aktivierte Areale lagen im Okzipitalkortex (inklusive fusiformer Gyrus bilateral). Zudem wurde der rechte Hippocampus und das rechte Putamen aktiviert, was bei den Kontrollprobanden weder rechts noch links der Fall war (siehe Tabelle 2.2 auf der vorherigen Seite).

**Kontrollgruppe:** Die Kontrollgruppe aktivierte beim Sehen der negativen im Vergleich zu den neutralen Bildern ebenso wie die Patientengruppe bilateral die Amygdalae und einen großen Bereich, der sich von dorsalen Anteilen des medialen PFC zu medialen Anteilen des OFC spannt. Anders als in der Patientengruppe war der ACC nicht aktiviert. Ebenso verschieden vom Aktivierungsmuster der Patienten fand sich bei den Kontrollprobanden lediglich eine rechtslaterale Inselaktivierung. Jedoch waren wie bei den Patienten Areale im beidseitigen Okzipitallappen und in dessen Übergangsregion zum Temporalkortex und der fusiforme Gyrus aktiv (siehe Tabelle 2.3).

Verglichen zu den Patienten aktivierten die Kontrollprobanden beim Betrachten positiver Bilder (im Vergleich zu negativen Bildern) nicht die rechte, sondern die linke Amygdala. Weiterhin aktivierten sie den ventro- und dorsolateralen PFC bilateral also eher laterale, statt mediale Anteile des PFC. Weitere signifikant aktivierte Areale waren im Okzipitallappen bilateral lokalisiert. Ebenso waren bilaterale fusiforme Areale aktiv (siehe Tabelle 2.3 auf der vorherigen Seite).



**Abbildung 2.5:** Abgebildet sind die Aktivierungen der Patientengruppe in rot über den Aktivierungen der Kontrollgruppe in blau in den Schichten  $z = -21$  bis  $30$ . Die Aktivierungen wurden korrigiert für multiple Vergleiche ( $t \geq 2,64$ ;  $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche, extent threshold = 20 Voxel).



**Abbildung 2.6:** Abgebildet sind die Aktivierungen der Kontrollgruppe in blau über den Aktivierungen der Patientengruppe in rot in den Schichten  $z = -21$  bis 30. Die Aktivierungen wurden korrigiert für multiple Vergleiche ( $t \geq 2,64$ ;  $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche, extent threshold = 20 Voxel).

## 2.3 Diskussion

In dieser Studie wurden neurobiologische Korrelate der Emotionsverarbeitung an einer klinischen Stichprobe von 22 Jungen mit einer Störung des Sozialverhaltens („childhood onset“-Typus, Kodierung 312.81 nach DSM-IV) und an einer Kontrollstichprobe von 22 gesunden Jungen untersucht. Die gematchten Stichproben haben sich emotionsauslösende Bilder des IAPS während der Aufnahmen von funktionellen Magnetresonanztomographien angesehen.

Entgegen der Hypothese aktivierte die Patientengruppe die linke Amygdala beim Sehen negativer vs. neutraler Bilder stärker als die Kontrollgruppe. Der Prozess blieb sogar unter der Kontrolle für Aufmerksamkeitsprobleme stabil. Weitere für Emotionsregulationsprozesse wichtige limbische und präfrontale Areale konnten im Gruppenvergleich nicht ermittelt werden.

In den Einzelgruppenanalysen zeigten nur die Kontrollprobanden eine Aktivierung des rechten Hippocampus, nur die Patienten dagegen eine Aktivierung des ACC. Im Gruppenvergleich hielten die Befunde dem Signifikanzniveau allerdings nicht stand. Weitere mit Emotionsverarbeitung assoziierte Areale wie orbitofrontaler, ventromedialer oder anteriorer cingulärer Kortex wurden in der Patientengruppe jedoch nicht signifikant aktiviert.

Während in einer Regressionsanalyse kein Zusammenhang zwischen aggressivem Verhalten (AV-Skala der CBCL) und emotionsassoziierten limbischen und präfrontalen Arealen gezeigt werden konnte, wurde in einer Regressionsanalyse für dissoziales Verhalten (DV-Skala der CBCL) im Kontrast negativ > neutral ein positiver Zusammenhang mit dem ACC signifikant. Weitere Areale, die mit Emotionsregulation assoziiert sind, wurden durch Regressionsanalysen nicht gefunden. Eine Dysfunktionalität des ACC haben auch Sterzer et al. (2005) bei Jungen mit einer SSV beim Betrachten negativer Bilder gefunden. Der ACC ist an emotionsregulierenden kognitiven Prozessen wie Neuinterpretation der Bedeutung eines Stimulus beteiligt (Ochsner & Gross 2005), so dass zu vermuten ist, dass die abnorme neuronale Hypoaktivierung in dieser Region während eines negativen Affektes ein kognitives Emotionskontrolldefizit zur Folge hat. So könnte die mangelnde Fähigkeit, z. B. Wutausbrüche zu unterdrücken mit der Neigung zu aggressivem Verhalten zusammenhängen.

Interessanterweise sind diese neurobiologischen Daten inkonsistent zu den individuellen Einschätzungen der aversiven Bilder, die die Patienten mittels SAM abgaben. Dort zeigten die Jungen ein vermindertes, statt ein erhöhtes Arousal. Dieser konträre Befund könnte das für aggressive Jungen typische Selbstbild, „cool“ zu sein, widerspiegeln.

Der fehlende Gruppenunterschied und die ähnlichen Aktivierungen beider Einzelgruppen bezogen auf das Sehen positiver Bilder deutet darauf hin, dass das emotionale Arousal anders als beim Sehen negativer Bilder gleich ist.

Fasst man die Befunde zusammen, dann ergibt sich das Bild von einer neurobiologisch dysregulierten Emotion bei den Patienten. Die Daten implizieren eine erhöhte Sensitivität auf negative affektive Informationen in der sozialen Umwelt. Allerdings müssen die Ergebnisse mit Vorsicht behandelt werden, da die Gruppeneffekte sehr klein sind, bzw. die Einzelgruppenbefunde im Gruppenvergleich nicht signifikant wurden.

Erhöhte Amygdalaaktivität bei emotional aversiven Reizen in Verbindung mit affektiver Hyperresponsivität haben T. A. Hare et al. (2005) an Erwachsenen untersucht. Dabei fanden sie einen negativen Zusammenhang zwischen Amygdalaaktivität und Reaktionszeiten auf Detektion negativer Informationen. Auch bei Menschen mit Persönlichkeitsstörungen wurde eine Amygdalahyperresponsivität gefunden (Siever 2005), insbesondere bei Menschen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung, einer Persönlichkeitsstörung mit labiler Affektivität und häufig impulsivem und autoaggressivem Verhalten. Menschen mit dieser Art von Persönlichkeitsstörung sind charakterisiert durch erhöhte Amygdalaaktivierung auf emotionale Stimuli (Donegan et al. 2003; Herpertz et al. 2001) und durch erhöhte orbitofrontale Aktivierung. In einem Artikel von Meyer-Lindenberg et al. (2006) wurde kürzlich gezeigt, dass ein Polymorphismus des Enzyms *Monoaminoxidase-A (MAO-A)* in Zusammenhang mit einer hyperresponsiven Amygdala während emotionalem Arousal steht. Reduzierte MAO-A-Aktivität steht dadurch mit Aggression und Störung des Sozialverhaltens in Zusammenhang, da der Polymorphismus Aggression moduliert (Caspi et al. 2002).

Die vorliegenden Befunde sind inkonsistent im Vergleich zu den Daten, die Sterzer et al. (2005) kürzlich publizierten. Sie fanden eine linksseitige Amygdalahypoaktivierung beim Betrachten emotionaler Bilder bei 13 Jungen mit Störung des Sozialverhaltens nach Kontrolle ängstlich-depressiver Symptomatik. Trotz unterschiedlicher Stichprobengrößen in den beiden Studien ist die Stichprobencharakteristik ähnlich bzgl. ADHS-Komorbidität und Beginn und Schwere der Störung. Dennoch bestehen Unterschiede zum Design der beiden Studien. Sterzer et al. verwendeten lediglich zwei Stimulusklassen (negativ und neutral). Das resultierte in mehr Bildern pro Klasse (48 versus 28) und pro Block (sechs versus vier). Möglicherweise weist das Design von Sterzer et al. dadurch eine höhere Habituation gegenüber Affektinduktion auf. Zald (2003) konnte zeigen, dass die Amygdala durch einen besonders schnellen Habituationsprozess gekennzeichnet ist. Die Amygdalahypoaktivierung bei Sterzer et al. könnte statt verminderter Reizantwort daher auch Folge der stärkeren Habituation auf aversive Reize bei den Patienten sein. Dies ist insbesondere relevant, weil Herpertz et al. (2001) mit einem psychophysiolo-

gischen Paradigma zeigen konnten, dass Patienten mit Störung des Sozialverhaltens besonders schnell auf aversive Stimuli habituierten.

Charakteristisch für Patienten mit Störung des Sozialverhaltens ist die häufige komorbide Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Klein et al. 1997; Reeves, Werry, Elkind & Zametkin 1987). Zwar ist bislang kein bildgebender Befund bekannt, dass die ADHS mit einer Dysfunktion der Amygdala einhergeht, dennoch konnte in dieser Studie ein positiver statistischer Zusammenhang zwischen dem PSC und Symptomen der ADHS (AP-Skala der CBCL) gezeigt werden, der auf ein solches Defizit hinweisen könnte. Unter Herausrechnung der ADHS-Symptomatik (AP-Skala der CBCL) blieb der Amygdalabefund des Gruppenkontrastes (Patienten > Kontrollprobanden) erhalten. Dieser Schluss wird unterstützt durch die Tatsache, dass in einer Regressionsanalyse kein statistischer Zusammenhang mit einer neurofunktionalen Aktivierung ermittelt werden konnte. Dennoch soll der neurofunktionale Zusammenhang zur ADHS im dritten Experiment funktionell an einer Stichprobe mit Jungen mit ADHS genauer untersucht werden.

In diesem Experiment wurde an einem funktionellen Paradigma gezeigt, dass dissozial-aggressives Verhalten eng verbunden ist mit einer fehlerhaften Emotionsverarbeitung.

Mit dem zweiten Experiment soll geklärt werden, ob neben funktionellen Beeinträchtigungen einer gestörten Affektregulation, auch strukturelle Beeinträchtigungen bei Probanden mit einer Störung des Sozialverhaltens einhergehen.

### 3.1 Methoden

#### a) Stichprobe

In diese Untersuchung gingen die Probanden des ersten Experimentes ein. Statt der funktionellen Bilder wurden die 3D-MRT-Aufnahmen analysiert. Die Stichprobe wurde in Unterabschnitt 2.1.a) auf Seite 45 ausführlich beschrieben. Daher erfolgen hier nur Angaben, die vom ersten Experiment abweichen. 30 männliche Patienten mit einer Störung des Sozialverhaltens mit Beginn in der Kindheit, im Alter von 12,0 bis 17,0 Jahren wurden untersucht. Zu der Patientenstichprobe wurden 23 Kontrollprobanden mit gleichem Alter (12,0 bis 17,3 Jahre ( $SD = \pm 3,5$ )), Geschlecht und IQ ( $R_{gesamt} = 80$  bis 117) gematcht.

Bei allen Probanden wurde zur Fragebogendiagnostik zudem die Händigkeit mit dem Edinburgh-Händigkeitsfragebogen von Oldfield (1971) erfasst. Sechs Patienten waren dominant linkshändig und ein Patient hatte keine klare prioritäre Ausprägung. Ein Proband der Kontrollgruppe war Linkshänder und einer hatte keine klare prioritäre Ausprägung.

Sieben Patienten wurden auf Grund von exzessiven Kopfbewegungsartefakten während der Messung im MRT aus der statistischen Analyse ausgeschlossen (evtl. verursacht durch die komorbide ADHS unter Ausschluss von ADHS-Medikation wie Methylphenidat zur Untersuchung). 17 der 23 Patienten (74 %) hatten komorbid eine ADHS.

## b) MRT-Datenerhebung

Die MRT-Aufnahmen wurden auf einem 1,5 T-Ganzkörpermagnetographen (Typ Sonata, Siemens, Erlangen) erzeugt. Es wurden anatomische Bilder durch eine T<sub>1</sub>-gewichtete 3D-Gradienten-Echo-Sequenz (MP-RAGE) mit einer Matrix von 256  $\times$  256 Voxel, einer Voxelgröße von 1,0  $\times$  1,0  $\times$  1,0 mm, einem FoV von 256 mm und mit 160 Schichten erfasst. Die Repetitionszeit der Sequenz betrug 2200 ms, die Echozeit 3,93 ms und der Flipwinkel 15°. Aufgenommen wurden 160 sagittale Schichten mit einem interslice gap von 0,5 mm. Die Schichtdicke betrug 1 mm. Die Messung dauerte ca. 9,5 Minuten. Die Probanden wurden gebeten, während der Messung ruhig zu liegen und insbesondere den Kopf nicht zu bewegen.

## c) Volumetrische Datenauswertung

Wie bei der funktionellen Auswertung wurden die Bilder vor der eigentlichen statistischen Auswertung vorverarbeitet. Um eine Hirnstruktur volumetrisch zu beschreiben, muss sie von der Umgebung abgegrenzt, d. h. segmentiert werden. Generell stehen für eine Segmentierung im Wesentlichen zwei Ansätze zur Verfügung, ein manuelles Markieren der zu untersuchenden Hirngebiete durch mehrere unabhängige Experten und das automatische Segmentieren durch eine Bildverarbeitungsprozedur. Ersteres ist ein sehr genaues, aber zeitaufwändiges Verfahren und wird meist nur für lokale Regionen verwendet. Darunter zählen auch Untersuchungen an Läsionen oder Tumoren. Letzteres Verfahren kommt insbesondere in den Fällen in Frage, in denen die zu segmentierende Struktur algorithmisch abgrenzbar ist (beispielsweise graue und weiße Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit).

Für diese Studie wurde auf ein automatisches Verfahren zurückgegriffen, da es den Vorteil hat, dass die erfolgreiche Segmentierung nicht von subjektiven Urteilen abhängig ist und das gesamte Gehirn in vertretbarem Aufwand untersucht werden kann. Dafür wurde das Verfahren der optimierten (siehe Good et al. 2001) voxelbasierten Morphometrie (VBM, Ashburner & Friston 2000) genutzt, die hier kurz vorgestellt werden soll.

Zuerst wurden die individuellen T<sub>1</sub>-Bilder reorientiert, d. h. die Bilder wurden manuell an einer Referenz ausgerichtet. Dadurch verbessert sich die Normalisierungsprozedur, denn die zu bestimmenden Normalisierungsparameter werden sich durch die Reorientierung ähnlicher, was der Normalisierung bessere Startbedingungen schafft. Für die Reorientierung wurde die Ausrichtung an der anterioren und posterioren Kommissur als Referenz gewählt.

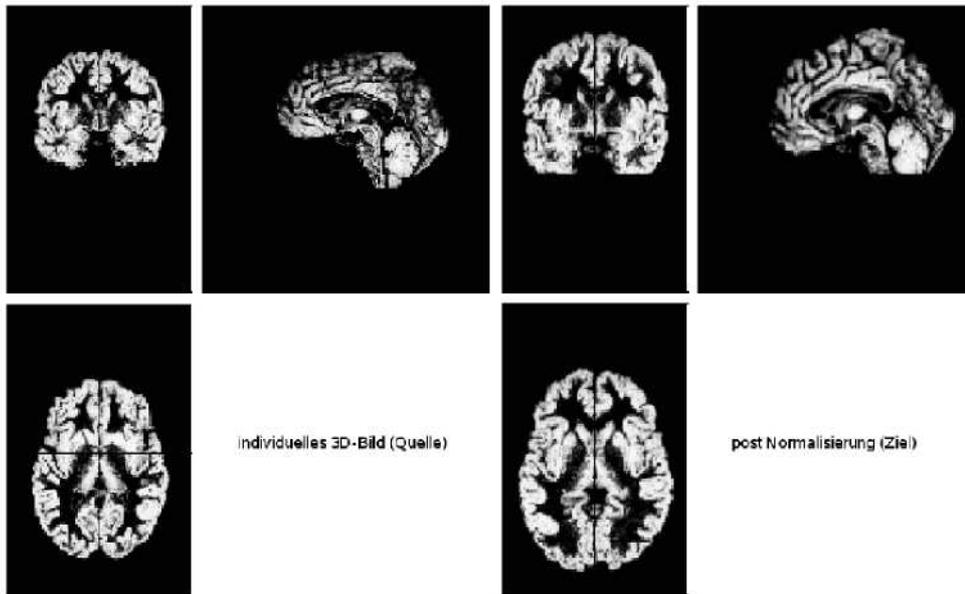


Abbildung 3.1: erfolgreiche Normalisierung eines  $T_1$ -Bildes

Dann wurden die  $T_1$ -Bilder normalisiert, denn für einen intra- und interindividuellen volumetrischen Vergleich von MR-Aufnahmen ist eine Transformation (Normalisierung) der Tomogramme in ein Referenz-Koordinatensystem (hier der MNI-Raum) notwendig (siehe Abbildung 3.1). Das Ziel dieser Bildregistrierung ist die eindeutige Transformation von einem Tomogramm auf ein anderes. Für diesen Schritt stand das SPM2-Referenztemplate zur Verfügung.

Das VBM-Verfahren wurde in Bezug auf mögliche Misregistrierungen durch die Normalisierung auf Grund der Standardtemplates für die graue und weiße Substanz und die CSF optimiert (siehe Good et al. 2001), d. h. für die eigentliche Segmentierung der  $T_1$ -Bilder wurden keine Standardtemplates verwendet, sondern zunächst, basierend auf den individuellen  $T_1$ -Bildern, eigene Templates erstellt. Mit diesen individuellen A-priori-Informationen wurde der demographischen Unterschiedlichkeit und der Unterschiedlichkeit in den Kontrasten zwischen dem Stichproben- und dem Standardtemplate und den spezifischen Unterschieden in den Bildintensitäten und  $B_0$ -Inhomogenitäten Rechnung getragen. Das Ergebnis der Segmentierung waren Wahrscheinlichkeitskarten der einzelnen Segmente graue und weiße Substanz und CSF (siehe Abbildung 3.2 auf der nächsten Seite).

Anhand der eigenen Templates erfolgte dann die zweite Normalisierung und Segmentierung. In den letzten beiden Schritten der Vorverarbeitung erfolgte die Modulation



**Abbildung 3.2:** Die Segmente der weißen und grauen Substanz und der CSF nach der Segmentierung eines  $T_1$ -Bildes.

und das Smoothing der Segmente. Bei der Modulation der Segmente gehen die Werte der Deformationsmatrix in die Segmente ein, um die originäre Quantität des Gewebes zu erhalten. D. h. die Intensitäten der Segmente werden mit den Deformationsparametern gewichtet. Damit bleiben die Volumeninformationen der Originalbilder erhalten, d. h. die Intensitäten der Areale, die durch die Normalisierung erweitert wurden, sind reduziert. Durch das Smoothing der Segmente werden die Daten einer Normalverteilung angepasst, eine wichtige Voraussetzung für die folgende Anwendung statistischer Verfahren. Um volumetrische Unterschiede zwischen Originalbild und Referenz zu minimieren, werden die Daten mit einem Gaußschen Filter geglättet. Das Verfahren verbessert also die Normalisierung. Der hier zugrunde liegende Kernel hatte eine Kernelbreite von 16 mm FWHM für die graue Substanz. Durch statistischen Vergleich der Bilder erhält man als Resultat eine statistische parametrische Karte, auf der die Regionen enthalten sind, die sich im Gruppenkontrast bzgl. der grauen Substanz signifikant voneinander unterscheiden.

Statistisch wird abschließend das Volumen homologer Regionen durch Auszählung der Voxelzahl ermittelt und dessen Variation innerhalb und zwischen den Gruppen bestimmt. Für diese Studie wurden lediglich die Bilder der grauen Substanz in die Gruppenanalysen auf dem zweiten Level einbezogen.

#### **d) Statistische Auswertung**

Für die Segmentvolumina, das Totalvolumen, den IQ, das Alter der Probanden sowie die Fragebogendaten wurden  $t$ -Tests für unabhängige Stichproben berechnet. Das hier zu Grunde liegende Signifikanzniveau betrug 5 %. Für die Berechnungen kam das freie Statistik-Programmpaket R (Ver. 2.31, R Development Core Team 2006) zur Anwendung. Die statistischen Auswertungen der Bilddaten erfolgte mit RFX-Analysen, um eine Verallgemeinerung der Ergebnisse möglich zu machen. Für die Gruppenvergleiche der Hirnareale wurden die individuellen Hirnvolumina als mittelwertkorrigierte Kovariate (globaler Effekt) in eine Kovarianzanalyse einbezogen. Die unterschiedlichen Vari-

anzen der Gruppen wurden im Modell bezüglich Varianzhomogenitäten innerhalb und zwischen den Probanden korrigiert. Zusätzlich wurden jeweils einfache lineare Regressionsanalysen mit den Regressoren Symptomschwere der Störung des Sozialverhaltens (bestimmt durch die Anzahl der Symptome aus dem K-SADS) und der ADHS (bestimmt durch die Anzahl Symptome aus dem FBB-HKS und der AP-Skala der CBCL) und dem Volumen der grauen Substanz berechnet. Die resultierenden signifikanten lokalen Maxima wurden mit der Anatomy-Toolbox (Ver. 1.3b, Eickhoff et al. 2005) und anhand eines stereotaktischen Atlases (Talairach & Tournoux 1988) lokalisiert. Zur optischen Validierung des Vorgehens wurden die SPM<sub>T1</sub>-Maps über die gemittelten T<sub>1</sub>-Bilder der Gruppen gelegt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 %, korrigiert auf dem Clusterlevel, festgelegt.

## 3.2 Ergebnisse

### a) Stichprobe

Beide Gruppen unterschieden sich nicht im Alter und im IQ. Bei der Patientengruppe waren die Verhaltenswerte in allen CBCL-Skalen signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Klinisch auffällige Werte der Patientengruppe finden sich lediglich in der Skala für aggressives Verhalten. Auch im Fremdbeurteilungsfragebogen FBB-HKS sind die Prozentrangwerte der Skalen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität signifikant höher. Die Werte sind in Tabelle 3.1 auf der nächsten Seite dargestellt.

### b) Volumetrische Befunde

Bzgl. dem Totalhirnvolumen, dem Volumen der weißen Substanz und der CSF wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt. Die Jungen mit einer Störung des Sozialverhaltens wiesen jedoch, verglichen mit den Kontrollprobanden, hinsichtlich der grauen Substanz eine signifikante Volumenatrophie auf. Das Volumen war 6 % kleiner als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 3.1 auf der nächsten Seite).

Die Tabelle 3.2 auf Seite 73, die Tabelle 3.3 auf Seite 73 und die Abbildung 3.3 auf Seite 71 geben die lokalen Volumenunterschiede zwischen den Gruppen wieder. Die *t*-Tests waren signifikant auf einem Signifikanzniveau (Clusterlevel) von  $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche. Lokal unterschieden sich die Jungen mit einer Störung des Sozialverhaltens durch ein geringeres Volumen der grauen Substanz im Temporallappen, der Amygdala- und Hippocampusregion, der frontalen respektive orbitalen Region links-lateral und in rechtslateralen okzipitalen Arealen (inklusive einer okzipito-cerebellären Übergangsregion).

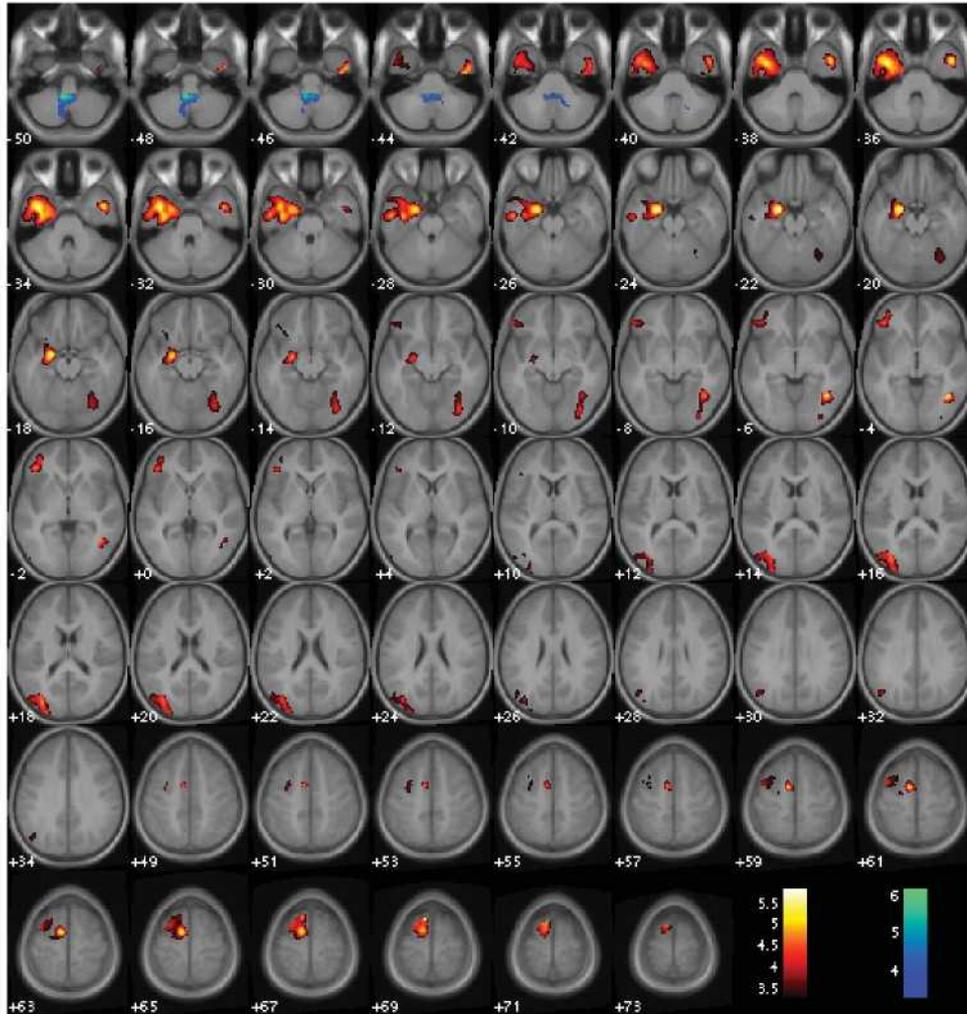
	<i>SSV-Gruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>t-Wert</i>	<i>p-Wert</i>	<i>df</i>
	( <i>N</i> = 23)	( <i>N</i> = 23)			
<b>Alter</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	14,5 (1,6)	14,2 (1,0)	0,6	0,52	35,8
<b>IQ</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	96,1 (10,8)	100,6 (6,9)	-1,6	0,11	36,0
<b>GBV</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	1859 ml (137 ml)	1932 ml (141 ml)	-1,8	0,08	44,0
<b>GM</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	768 ml (50 ml)	816 ml (57 ml)	-3,0	0,00	44,0
<b>WM</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	457 ml (43 ml)	476 ml (45 ml)	-1,4	0,16	44,0
<b>CSF</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	634 ml (85 ml)	640 ml (77 ml)	-0,3	0,78	44,0
<b>SR</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	58,7 (6,5)	53,2 (5,2)	2,9	0,01	31,9
<b>AP</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	65,9 (8,4)	53,6 (4,9)	5,5	0,00	25,9
<b>DV</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	64,8 (11,4)	53,4 (5,0)	3,9	0,00	22,1
<b>AD</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	61,4 (6,6)	53,0 (4,7)	4,1	0,00	21,5
<b>AV</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	69,4 (11,7)	52,7 (3,3)	5,9	0,00	19,1
<b>EXT</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	9,9 (5,1)	3,9 (3,5)	4,2	0,00	28,8
<b>INT</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	23,6 (13,8)	5,5 (4,1)	5,4	0,00	19,3
<b>Unaufm</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	76,2 (29,3)	23,9 (28,1)	6,2	0,00	44,0
<b>Hyp</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	61,0 (24,8)	33,1 (6,9)	5,2	0,00	25,4
<b>Imp</b> ( $\bar{x}$ , <i>SD</i> )	68,2 (31,5)	20,6 (15,3)	6,5	0,00	31,8

**Tabelle 3.1:** demographische Daten, Volumen-, CBCL-, FBB-HKS-Werte und SAM-Bewertungen;  $\bar{x}$ : Mittelwert, *SD*: Standardabweichung; **Volumen:** GBV = globales Hirnvolumen, GM = Volumen der grauen Substanz; WM = Volumen der weißen Substanz, CSF = Volumen der zerebralen Hirnflüssigkeit; **CBCL (t-Werte):** SR = Skala sozialer Rückzug, AP = Skala Aufmerksamkeitsproblematik, DV = Skala dissoziales Verhalten, AD = Skala aggressives Verhalten, EXT = Skala externalisierendes Verhalten, INT = Skala internalisierendes Verhalten; **FBB-HKS (Prozentrangwerte):** Unaufm = Skala unaufmerksames Verhalten, Hyp = Skala hyperaktives Verhalten, Imp = Skala impulsives Verhalten.

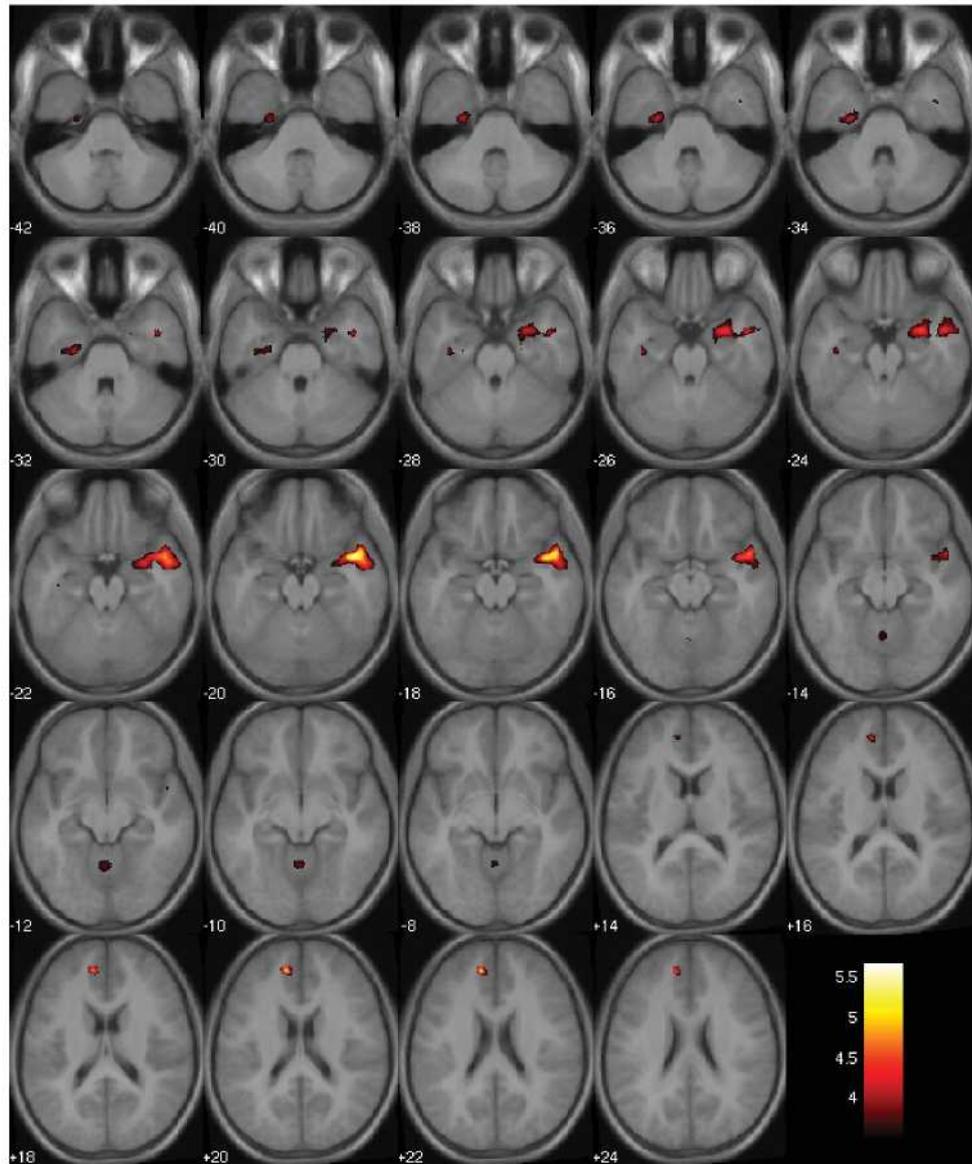
Dagegen zeigten die Jungen mit einer SSV eine Hypertrophie im rechten und linken Cerebellum (Areae VII und IX).

### c) Regressionsanalysen

Regressionsanalysen sowohl für die Intensitätswerte als auch für die Anzahl der Symptome auf der Impulsivitätsskala (FBB-HKS) und für das Volumen der grauen Substanz ergaben einen negativen signifikanten Zusammenhang zum linksseitigen inferioren Pa-



**Abbildung 3.3:** In **rötlichem** Farbverlauf sind die lokalen Volumenverkleinerungen und in **bläulichem** Farbverlauf sind die lokalen Volumenvergrößerungen der Patientengruppe dargestellt. Die Cluster wurden signifikant auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$ , korrigiert auf dem Clusterlevel.



**Abbildung 3.4:** Regressionsanalyse für das Volumen der grauen Substanz und der Symptomschwere der SSV (Anzahl der SSV-Symptome nach K-SADS) für die Patientengruppe ( $p < 0,05$ , korrigiert auf dem Clusterlevel). Der Zusammenhang war negativ.

<b>Gruppenvergleich: Kontrollgruppe &gt; Patientengruppe</b>						
# Voxel	t-Wert	x,y,z {mm}			Struktur	Hemisphäre
26848	5,8	-38	-1	-34	inferiöer temporaler Gyrus, Amygdala, Hippocampus, fusiformer Gyrus, parahippocampaler Gyrus, inferiorer frontaler Gyrus, mittlerer orbitaler Gyrus, mittlerer frontaler Gyrus, medialer temporaler Pol, Insel	links
7507	5,8	-8	15	69	SMA, superiorer frontaler Gyrus, präzentraler Gyrus, mittlerer frontaler Gyrus, parazentraler Lappen	links
6710	4,8	-33	-82	18	mittlerer okzipitaler Gyrus, angularer Gyrus, mittlerer temporaler Gyrus	links
5712	5,5	40	-55	-5	Übergang zwischen Temporal- und Okzipitallappen, Cerebellum VI	rechts
3777	5,5	46	1	-36	inferiöer temporaler Kortex	rechts

**Tabelle 3.2:** Gruppenvergleich Kontrollgruppe > Patientengruppe, korrigiert für multiple Vergleiche auf dem Clusterlevel ( $p < 0,05$ ). Die Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

<b>Gruppenvergleich: Patientengruppe &gt; Kontrollgruppe</b>						
# Voxel	t-Wert	x,y,z {mm}			Struktur	Hemisphäre
7241	6,2	-6	-45	-50	Cerebellum IX, VII	links, rechts

**Tabelle 3.3:** Gruppenvergleich Patientengruppe > Kontrollgruppe, korrigiert für multiple Vergleiche auf dem Clusterlevel ( $p < 0,05$ ). Die Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

riellappen ( $t = 3,5$ ;  $x = -54$ ,  $y = -29$ ,  $z = 48$ ) sowie zu okzipitalen Arealen (Cuneus;  $t = 3,5$ ;  $x = -18$ ,  $y = -54$ ,  $z = 21$ ), jedoch nicht zu limbischen oder präfrontalen Arealen.

Für die Anzahl der SSV-Symptome (K-SADS) der Patientengruppe wurde eine negative Korrelation zu temporalen Arealen, zur Amygdala rechtslateral, zum fusiformen und superior medialen Gyrus linkslateral und zur Vermis bilateral gefunden (siehe Tabelle 3.4 und Abbildung 3.4 auf der vorherigen Seite). Das Signifikanzniveau betrug jeweils  $p = 1\%$ . Die Ergebnisse waren unkorrigiert für multiple Vergleiche.

Das dissoziale Verhalten, abgebildet durch die CBCL-Skala DV, zeigte einen ebenfalls negativen Zusammenhang. Betroffen sind beidseitige Anteile des orbitofrontalen Kortexes und der Basalganglien, rechtsseitige limbische und parietale Areale und linksseitige temporale Areale (siehe Tabelle 3.5 auf der nächsten Seite).

Ebenso das aggressive Verhalten der Stichprobe, was durch die CBCL-Skala AV abgebildet wurde, zeigte einen negativen Zusammenhang zum Volumen der grauen Substanz. Beeinflusst davon sind bilateral limbische, temporale, und präfrontale Areale und Tei-

<b>Regressionsanalyse: Anzahl der SSV-Symptome (K-SADS)</b>						
# Voxel	t-Wert	x,y,z {mm}			Struktur	Hemisphäre
5028	5,5	46	6	-20	temporaler Pol, inferiorer und mittlerer temporaler Gyrus, Amygdala, parahippocampaler Gyrus	rechts
1252	4,3	-26	-16	-36	fusiformer Gyrus	links
519	5,1	-11	47	22	superiöer medialer Gyrus	links
418	3,8	1	-55	-10	Vermis 4/5	bilateral

**Tabelle 3.4:** Regressionsanalyse für das Volumen der grauen Substanz und der Symptomschwere der SSV (Anzahl der SSV-Symptome nach K-SADS) für die Patientengruppe;  $p < 0,05$ , korrigiert auf dem Clusterlevel. Der Zusammenhang war negativ. Die Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

<i>Regressionsanalyse: dissoziales Verhalten</i>						
# Voxel	t-Wert	x,y,z {mm}			Struktur	Hemisphäre
5086	4,0	-43	27	-12	inferiorer frontaler Gyrus p. orbitalis, temporaler Pol, Insel, Amygdala	links
3946	3,7	39	-21	-34	fusiformer Gyrus, Hippocampus	rechts
2405	4,3	-35	50	-2	mittlerer orbitaler Gyrus, mittlerer frontaler Gyrus	links
1441	4,1	-62	0	-6	superiorer temporaler Gyrus	links
955	4,5	9	6	74	SMA	rechts
927	3,8	-13	61	25	superiorer frontaler Gyrus	links
859	3,9	-3	22	71	SMA	links
829	4,0	11	11	5	Nucleus Caudatus	rechts
418	3,6	-31	-12	-33	fusiformer Gyrus, parahippocampaler Gyrus	links
359	3,7	-11	9	6	Nucleus Caudatus	links

**Tabelle 3.5:** Regressionsanalyse für das Volumen der grauen Substanz und die *t*-Werte der CBCL-Skala DV ( $p < 0,05$ , korrigiert auf dem Clusterlevel). Der Zusammenhang war negativ. Die Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

<i>Regressionsanalyse: aggressives Verhalten</i>						
# Voxel	t-Wert	x,y,z {mm}			Struktur	Hemisphäre
6993	4,1	-35	50	-2	mittlerer orbitaler Gyrus, inferiorer frontaler Gyrus, Insel, Amygdala, Hippocampus, parahippocampaler Gyrus, temporaler Pol	links
4800	4,0	41	-28	-14	Hippocampus, fusiformer Gyrus, parahippocampaler Gyrus	rechts
1785	3,9	-10	61	30	superiorer medialer Gyrus	links
1557	4,3	41	13	-20	temporaler Pol	rechts
1233	3,8	42	8	22	inferiorer frontaler Gyrus p. opercularis	rechts
705	4,3	9	5	74	SMA	rechts
594	3,7	11	11	5	Nucleus Caudatus	rechts
497	3,7	-16	3	20	Nucleus Caudatus	links
348	3,6	-62	1	-4	superiorer temporaler Gyrus	links

**Tabelle 3.6:** Regressionsanalyse für das Volumen der grauen Substanz und die *t*-Werte der CBCL-Skala AV ( $p < 0,05$ , korrigiert auf dem Clusterlevel). Der Zusammenhang war negativ. Die Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

<i>Regressionsanalyse: ADHS-Symptomatik</i>						
# Voxel	t-Wert	x,y,z {mm}			Struktur	Hemisphäre
19681	4,7	40	-27	-20	fusiformer Gyrus, Insel, Nucleus Caudatus, Putamen, Hippocampus, Pallidum, parahippocampaler Gyrus	rechts
12463	4,9	-1	58	37	superiorer medialer Gyrus	links, rechts
9006	3,9	-52	8	-32	medialer temporaler Pol, mittlerer temporaler Gyrus, Amygdala, parahippocampaler Gyrus, inferiorer temporaler Gyrus, Hippocampus, fusiformer Gyrus, superiorer temporaler Gyrus, inferiorer frontaler Gyrus p. orbitalis, Insel	links

**Tabelle 3.7:** Regressionsanalyse für das Volumen der grauen Substanz und die Symptomschwere der ADHS (*t*-Werte der CBCL-Skala AP:  $p < 0,05$ , korrigiert auf dem Clusterlevel). Der Zusammenhang war negativ. Die Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

le der Basalganglien, der orbitofrontale Kortex linkslateral und die occipito-temporale Übergangsregion rechtslateral (siehe Tabelle 3.6 auf der vorherigen Seite).

Bezogen auf die Symptomschwere der ADHS (CBCL-Skala AP) und das Volumen der grauen Substanz, konnte ein negativer Zusammenhang mit limbischen, prä- bzw. orbitofrontalen Arealen beidseitig, mit temporalen Arealen linksseitig und mit cerebello-ockzipitalen Arealen und den Basalganglien rechtsseitig gezeigt werden (siehe Tabelle 3.7 auf der vorherigen Seite).

### 3.3 Diskussion

In dieser Studie wurden 23 Patienten mit einer Störung des Sozialverhaltens nach DSM-IV und 23 gesunde alters- und IQ-gematchte männliche Kontrollprobanden auf regionale und totale Hirnvolumenunterschiede untersucht. Diese auf einem voxelbasierten Ansatz beruhende morphometrische Studie enthält die bislang größte Stichprobe an Kindern mit einer Störung des Sozialverhaltens.

Während sich das totale Hirnvolumen, das Volumen der weißen Substanz und der CSF zwischen den Gruppen nicht unterschied, war das Volumen der grauen Substanz der Patientengruppe verglichen zu dem der Kontrollgruppe 6 % kleiner. Der Unterschied war signifikant. Regionale Volumenverkleinerungen wurden beidseitig in temporalen, linksseitig limbischen und orbitofrontalen Arealen lokalisiert. Regionale Volumenvergrößerungen der grauen Substanz fanden sich bei den Patienten im Cerebellum bilateral.

Bisher liegen lediglich zwei bildgebende morphometrische Studien zu Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens vor. Bussing et al. (2002) fanden in ihrer Studie keine signifikanten Volumenunterschiede der grauen Substanz zwischen Kindern mit Störungen des Sozialverhaltens und gesunden Kontrollprobanden. Kruesi et al. (2004) dagegen fanden zwar eine tendenzielle Verkleinerung des Volumens der grauen Substanz in der rechts-temporalen Region, jedoch erreichten die Ergebnisse nicht die Signifikanzschwelle. Die aktuellen Befunde zum totalen Hirnvolumen decken sich mit den Ergebnissen beider früherer Studien. Auch dort wurden keine Unterschiede im globalen Hirnvolumen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe gefunden. Volumenvergleiche der einzelnen Segmente führten die Autoren allerdings nicht durch. Beide Studien wurden aber durch geringe Stichprobengrößen der klinischen Gruppen (Kruesi:  $N = 10$  und Bussing:  $N = 7$ ) limitiert. Beide Autoren griffen auf manuelle Volumenbestimmung statt auf einen voxelbasierten Ansatz zurück. Nachteil daran ist, dass nur einzelne Areale mit hohem Aufwand und subjektiver Begutachtung segmentiert werden können. Globale Fragestellungen lassen sich mit manuellen Methoden i. d. R. nicht beantworten. Weitere

Nachteile der Studien sind, dass signifikante IQ-Unterschiede in den Analysen nicht kontrolliert wurden (Kruesi) oder der IQ nicht erhoben wurde (Bussing).

Zudem existieren einige Fallberichte von Kindern mit frühen Frontallappenschäden, welche Ursache ihrer SSV-Symptome sind (S. W. Anderson et al. 1999; Pennington & Bennetto 1993). In Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigte sich auch in dieser Studie in Regressionsanalysen ein negativer Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Anzahl der SSV-Symptome (K-SADS) bzw. zu aggressiven und dissozialen Verhaltensweisen (AV- und DV-Skala der CBCL) in präfrontalen Arealen und auch in limbischen Strukturen. Präfrontale und limbische Areale sind anatomisch stark miteinander verbunden (Peters & Sethares 2002) und spielen eine bedeutende Rolle bei der Regulation von Arousalreaktionen (Dahl 1998). Arousaldefizite bei Kindern werden in Zusammenhang mit Angstlosigkeit und Sensationssuche (sensation seeking) in der Adoleszenz gebracht (Raine et al. 1997a) und sind somit relevant für eine antisoziale Entwicklung. Beide Persönlichkeitsmerkmale wiederum sind Risikofaktoren für impulsives und antisoziales Verhalten, wie Lorber (2004) in einer Metaanalyse gezeigt hat. Teile des limbischen Systems werden ebenso mit exekutiven Funktionen sowie Arbeitsgedächtnis und zeitlichen Prozessen in Zusammenhang gebracht. Raine et al. (2005) haben gezeigt, dass Defizite in diesen kognitiven Funktionen charakteristisch für Kinder mit einer Störung des Sozialverhaltens sind, besonders bei Auftreten im Kindesalter. Frontale Areale und deren Interkonnektionen zeigen sowohl bei der Störung des Sozialverhaltens als auch bei der ADHS Beeinträchtigungen. Besonders präfrontale (dorsolaterale und lateral-orbitale) Regionen werden mit exekutiven Funktionen assoziiert und orbitofrontale und ventromediale Areale besonders mit der Regulation des Affektes. Fronto-striatale Strukturen (wie lateraler PFC, ACC, Nucleus Caudatus und Putamen) sind eng verknüpft mit Aufmerksamkeit und Inhibition (für einen Überblick siehe Bush, Valera & Seidman 2005; Durston 2003). Studien haben bei ADHS-Patienten Defizite in diesen Regionen, die das *was* an Reizen aus der Umwelt vorhersagen, gezeigt (Nigg & Casey 2005).

Im Gruppenkontrast zeigten die Patienten eine Verkleinerung der Insel im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Die Insel wird allgemein mit dem Grad riskanten Verhaltens und dem Lernen aus Bestrafung in Verbindung gebracht (Paulus, Rogalsky, Simmons, Feinstein & Stein 2003). Somit ist diese Region bedeutend für die Entwicklung antisozialen Verhaltens.

Im Kontrast zu der limitierten Anzahl morphometrischer Studien zur Störung des Sozialverhaltens im Kindes- und Jugendalter, gibt es einige Studien zu antisozialem Verhalten im Erwachsenenalter, die Strukturänderungen im Frontal- und Temporallappen nachgewiesen haben (siehe Reviews von Brower & Price 2001; McCloskey, Phan &

Coccaro 2005). In einer Studie (Raine, Lencz, Bihle, LaCasse & Colletti 2000) konnte an erwachsenen Patienten mit antisozialer Persönlichkeitsstörung, die zu impulsiver Aggression neigten, eine Volumenreduktion der grauen Substanz von 11 % nachgewiesen werden. Castellanos et al. (2002) fanden allerdings ein um 3 % verringertes Volumen der grauen Substanz auch bei Patienten mit ausschließlich ADHS. Der Befund dieser Studie ist somit nicht klar. Auf Grund bisher fehlender morphometrischer Bildgebungsstudien zu Patienten mit dem ausschließlichen Störungsbild Störung des Sozialverhaltens, kann die gefundene Atrophie der grauen Substanz nicht eindeutig allein auf das Störungsbild der Störung des Sozialverhaltens assoziiert werden.

Im Erwachsenenalter wurde in Bezug auf aggressives Verhalten besonders die Amygdala untersucht (siehe Review von Hoptman 2003). Es konnte gezeigt werden, dass die Amygdala eine bedeutende Rolle bei der Modulation präfrontaler Areale bei der Angstkonditionierung spielt (Garcia, Vouimba, Baudry & Thompson 1999). Die Bedeutung der Amygdala wurde auch in Läsionsstudien deutlich. So scheinen Läsionen in dieser Struktur einerseits die Fähigkeit soziale Stimuli zu interpretieren zu beeinträchtigen und andererseits zu einer inadäquaten Antwort auf Angstreize zu führen (Adolphs et al. 1998).

Eine weitere wichtige limbische Struktur ist der Hippocampus. Bedeutend für Gedächtnisfunktionen, spielt er zudem eine wichtige Rolle bei Kindern und Jugendlichen mit antisozialem Verhalten (Moffitt, Caspi, Rutter & Silva 2001; Raine et al. 2005; Séguin, Arseneault, Boulerice, Harden & Tremblay 2002). Bei gewalttätigen und psychopathischen, erwachsenen Straftätern wurde ein ebenso reduziertes Hippocampusvolumen in Relation zur Ausprägung der Psychopathie gefunden (Laakso et al. 2001; Raine, Buchsbaum & LaCasse 1997; Raine et al. 2004). Allerdings sind diese Daten durch komorbiden Alkoholismus in den Stichproben konfundiert, welcher ebenso mit einer Volumenatrophie im Hippocampus assoziiert ist (Geuze, Vermetten & Bremner 2005; Nagel, Schweinsburg, Phan & Tapert 2005). In der vorliegenden Studie wurde eine Hippocampusatrophie ohne konfundierende Diagnosen für Alkohol- oder Substanzmissbrauch gefunden. In einer neueren Untersuchung an Kindern mit ADHS fanden Plessen et al. (2006) eine bilaterale Volumenhypertrophie. Somit ist zu vermuten, dass die ADHS als konfundierende Diagnose für die Hippocampusatrophie in der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden kann.

Im Gruppenvergleich wurde u. a. neben präfrontalen Hypotrophien auch eine cerebelläre Volumenvergrößerung in den Areae VIII (rechts) und IX (links) gefunden. Berquin et al. (1998) und Mostofsky, Reiss, Lockhart und Denckla (1998) fanden eine Volumenatrophie der Vermis und den Areae VIII bis X bei Jungen bzw. Männern mit ADHS. Nigg und Casey (2005) beschreiben besonders Defizite der fronto-cerebellaren Schlei-

fe, die vorhersagt, wann soziale Ereignisse auftreten werden. Beeinträchtigungen der in dieser Studie gefundenen fronto-cerebellaren, aber auch fronto- limbischen und fronto-striatalen Netzwerke können sowohl zu Defiziten in der kognitiven als auch affektiven Kontrolle führen, und das wiederum zu aggressivem und dissozialem Verhalten.

Da 17 der 23 Patienten komorbid mit der ADHS diagnostiziert wurden, wurden zusätzlich der Zusammenhang zwischen der ADHS und dem Volumen der grauen Substanz untersucht, um den Zusammenhang der Störung zu emotionsregulierenden Arealen festzustellen. Für die AP-Skala der CBCL ergab sich in einer Regressionsanalyse eine signifikant negative Korrelation zum Volumen in orbitofrontalen, limbischen, striatalen und temporalen Arealen. Diese Befunde zeigen einen klaren Zusammenhang von ADHS-Problematik und frontolimbischen, emotionsverarbeitenden Strukturen.

Aktuelle Studien belegen, dass Volumenvariationen bei Kindern mit ADHS auch in fronto-striatalen Bereichen anzusiedeln sind. Seidman et al. (2005) geben dazu einen Überblick. Mithilfe bildgebender Verfahren wurden Volumenminderungen und eine reduzierte Stoffwechselaktivität in präfrontalen Gehirnabschnitten wie dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem orbitofrontalen und dem prämotorischen Kortex, in subkortikalen frontalen Strukturen wie dem anterioren Cingulum und den Basalganglien sowie im Cerebellum gefunden (Berquin et al. 1998; Durston 2003; Giedd, Blumenthal, Molloy & Castellanos 2001; Krain & Castellanos 2006; Overmeyer et al. 2001; Seidman, Vadera & Bush 2004). Lediglich bezogen auf die Amygdala und den Hippocampus wurden bisher nur Negativbefunde berichtet (Seidman et al. 2005), bzw. fanden Plessen et al. (2006) eine Hypertrophie des Hippocampus bei ADHS-Patienten.

Die Daten dieser Studie zeigen einen Zusammenhang struktureller Auffälligkeiten in insbesondere präfrontalen, limbischen und temporalen Arealen, also in Arealen, die mit der Regulation des Affektes assoziiert sind, zu Patienten mit einer SSV und komorbider ADHS. Ebenso wurde eine Volumenatrophie der grauen Substanz bei den Patienten gezeigt. Die Befunde sind heterogen und lassen daher keinen eindeutigen Schluss über die Differenzierbarkeit morphometrischer Beziehungen der Störung des Sozialverhaltens und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung zu Regulationsdefiziten der Emotion zu. Ein Einfluss der ADHS auf diese Volumenaberrationen kann nicht ausgeschlossen werden, was auf zukünftige, ADHS-spezifische Untersuchungen verweist, die den Zusammenhang der ADHS zu einer gestörten Emotionsverarbeitung morphometrisch genau untersuchen muss.

Das dritte Experiment soll klären, ob die im ersten Experiment nachgewiesene Störung der Affektregulation eindeutig ein Symptom der Störung des Sozialverhaltens ist oder ob die Emotionskontrollstörung auch auf die komorbide Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung zurückführbar ist.

### 4.1 Methoden

#### a) Stichprobe

In die klinische Stichprobe der Untersuchung gingen 13 Jungen mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Kodierung 314.xx nach DSM-IV) im Alter von 11,1 bis 17,9 Jahren ein. Die Patienten wurden aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Aachen rekrutiert und waren stationär oder ambulant in Behandlung. Alle klinischen Probanden wurden in einem umfangreichen Standardverfahren der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie auf ADHS untersucht. Sämtliche neurologischen und weitere psychiatrische Störungen wurden für die Untersuchungen ausgeschlossen. Zur klinischen Stichprobe wurden 13 gesunde Kontrollprobanden mit gleichem Geschlecht, Alter (12,2 bis 17,4 Jahre) und IQ ( $R_{gesamt}$  – 92 bis 125) gematcht. Die Probanden wurden mittels K-SADS von einem erfahrenen Kinder- und Jugendpsychiater untersucht. Sämtliche neurologischen und psychiatrischen Störungen wurden bei den gesunden Probanden ausgeschlossen. Zusätzliche Verhaltensprobleme wurden durch die Eltern mit dem Fremdbeurteilungsfragebogen CBCL (Achenbach 1991) erhoben. Das Ausmaß der ADHS wurde zusätzlich mit dem FBB-HKS erfasst. Der IQ der Probanden wurde anhand des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder III (Tewes, Rossmann & Schallberger 2000) und des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (Aster, Neubauer & Horn 2006) geschätzt. Kein Proband wies einen IQ-Wert unter 80 auf. Alle Patienten waren vor dem Zeitpunkt der Untersuchung für mindestens zwei Tage frei von Methylphenidat, um medikative Einflüsse auf neuronale Effekte

auszuschließen. Es war kein Fall früherer oder aktueller Einnahme von atypischen Neuroleptika bekannt.

## b) fMRT und Stimulusmaterial

Da dieses Experiment methodisch an das Experiment 1 angeglichen wurde, werden in den nachfolgenden Unterabschnitten nur die von Experiment 1 abweichenden Vorgehensweisen erläutert (siehe Unterabschnitt 2.1.b) auf Seite 47 ff.).

**fMRT:** Die Bilddaten wurden mit einem 1,5 T-Ganzkörpermagnetresonanztomographen (Typ Avanto, Siemens, Erlangen) aufgenommen. Das Stimulusmaterial wurde den Probanden über ein Goggle-System, also über eine Videobrille (Silent Vision, Avotec Inc., Florida, USA) präsentiert.



**Abbildung 4.1:** Dargestellt ist der Pfad der Augenbewegungen (Sakkaden und Verweildauer des Blicks) eines Probanden während der Betrachtung eines Bildes. In farblicher Abstufung (von violett zu rot) ist die Verweildauer des Blicks dargestellt.

Die Augenbewegungen während der Messung wurden durch ein Eye-Tracking-System (iView, SensoMotoric Instruments GmbH, Teltow) aufgezeichnet, um die Aufgabenbearbeitung kontrollieren zu können. Dafür wurden die Signale vor der Messung mit einem Standardreferenzbild der Software kalibriert. Über die Software BeGaze (SensoMotoric Instruments GmbH, Teltow) wurden die Blickbewegungen post hoc individuell ausgewertet und anhand von Bewegungspfaden auf den Einzelstimuli nachvollzogen (siehe Abbildung 4.1).

**Stimulusmaterial:** Das Interstimulusintervall von 750 ms in Experiment 1 entfiel. Die Darbietungsdauer der einzelnen Bilder betrug 4 Sekunden. Die Blocklänge betrug auch hier 16 Sekunden.

## c) Bildauswertung

Wie in Experiment 1 wurde die Datenqualität der EPI-Bilder überprüft. Die Korrelationen der mittleren Parameterschätzer beider Stichproben waren sehr hoch (Korrelation  $r = 0,94$ ;  $Var(PSC) = 0,6$ ).

## d) Statistische Auswertung

Die statistische Analyse glich der aus Experiment 1 (siehe Unterabschnitt 2.1.d) auf Seite 52).

## 4.2 Ergebnisse

### a) Stichprobe

Die Gruppen unterschieden sich nicht bzgl. IQ und Alter. Bei den Verhaltensskalen der CBCL gab es (bis auf die Skala sozialer Rückzug) erwartungsgemäß signifikante Unterschiede in allen Skalen, auch bzgl. der Verhaltensdimensionen (Externalisierung und Internalisierung). Die Patienten waren in den Skalen Aufmerksamkeitsprobleme, internalisierendes und externalisierendes Verhalten klinisch auffällig, nicht aber in den Skalen für dissoziales und aggressives Verhalten und in den Skalen für soziale Probleme und Ängstlichkeit/Depressivität. Bzgl. der Symptomatik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung unterschieden sich die Gruppen in den FBB-HKS-Werten Unaufmerksamkeit und Impulsivität. Hinsichtlich der hyperaktiven Symptomatik unterschieden sich die Gruppen nicht. Die Werte sind in Tabelle 4.1 auf der nächsten Seite dargestellt.

### b) Valenz und Arousal

In einer Varianzanalyse ergaben sich keine signifikanten Gruppe  $\times$  Bedingung-Interaktionseffekte für die Valenz- ( $F = 1,6$ ;  $df_1 = 1,0$ ;  $df_2 = 34,0$ ;  $p = 0,21$ ) und die Arousaldimension ( $F = 3,0$ ;  $df_1 = 1,0$ ;  $df_2 = 34,0$ ;  $p = 0,09$ ) des SAM, bei Betrachtung der negativen Bilder. Ein Gruppe  $\times$  Bedingung-Interaktionseffekt wurde nur für die Valenzbewertung der positiv-emotionalen Bilder signifikant, in der die Patienten diese als positiver bewerteten. Die Mittelwerte der Bewertungen sind in Tabelle 4.1 auf der nächsten Seite dargestellt.

### c) Gruppenvergleich

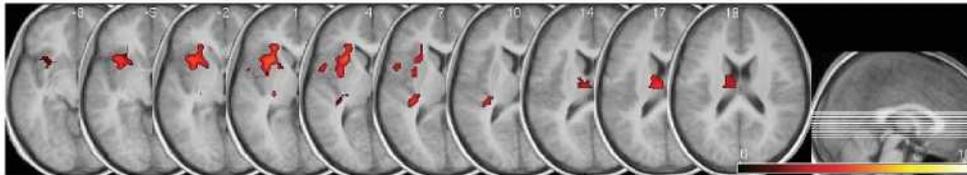
Im Gruppenvergleich im Kontrast negativ > neutral aktivierten die Kontrollprobanden die Insel, die Basalganglien und den Thalamus linkslateral signifikant stärker als die Patienten (siehe Tabelle 4.2 auf Seite 83 und Abbildung 4.2 auf Seite 83). Dagegen zeigten sich im Kontrast positiv > neutral keine signifikanten Unterschiede. Im Grup-

	<i>ADHS-Gruppe</i>		<i>Kontrollgruppe</i>		<i>t-Wert</i>	<i>p-Wert</i>	<i>df</i>
	<i>(N = 13)</i>	<i>(N = 13)</i>					
<b>Alter (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	14,0 (2,3)	14,0 (1,8)	0,0	0,98	22,9		
<b>IQ (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	102,8 (9,8)	108,0 (8,1)	-1,5	0,15	24,0		
<b>SR (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	59,2 (9,2)	54,3 (6,3)	1,6	0,13	21,2		
<b>AP (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	66,9 (9,8)	54,2 (4,8)	4,2	0,00	17,5		
<b>DV (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	58,9 (7,7)	52,0 (4,6)	2,8	0,01	19,6		
<b>AD (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	61,8 (9,9)	54,5 (6,2)	1,6	0,12	22,9		
<b>AV (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	63,2 (10,6)	55,6 (7,6)	2,1	0,05	21,8		
<b>EXT (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	61,5 (8,4)	53,5 (7,4)	2,6	0,02	23,6		
<b>INT (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	60,8 (11,7)	51,3 (7,9)	2,4	0,02	21,1		
<b>Unaufm (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	91,7 (7,6)	43,2 (27,8)	6,1	0,00	13,8		
<b>Hyp (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	60,3 (21,2)	46,6 (16,5)	1,8	0,08	22,7		
<b>Imp (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	64,6 (25,6)	38,5 (23,4)	2,7	0,01	24,0		
<b>A<sub>+</sub> (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	3,2 (0,8)	2,6 (0,9)	1,8	0,09	24,0		
<b>A<sub>0</sub> (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	2,1 (0,7)	1,7 (0,6)	1,5	0,16	24,0		
<b>A<sub>-</sub> (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	3,3 (1,0)	3,8 (0,6)	-1,6	0,13	19,5		
<b>V<sub>+</sub> (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	4,1 (0,4)	3,9 (0,3)	-2,3	0,03	24,0		
<b>V<sub>0</sub> (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	3,2 (0,3)	3,0 (0,2)	1,5	0,14	24,0		
<b>V<sub>-</sub> (<math>\bar{x}</math>, <i>SD</i>)</b>	1,4 (0,3)	1,6 (0,4)	-1,4	0,18	24,0		

**Tabelle 4.1:** demographische Daten, CBCL-, FBB-HKS-Werte und SAM-Bewertungen;  $\bar{x}$ : Mittelwert, *SD*: Standardabweichung; **CBCL (*t*-Werte)**: SR = Skala sozialer Rückzug, AP = Skala Aufmerksamkeitsproblematik, DV = Skala dissoziales Verhalten, AD = Skala aggressives Verhalten, EXT = Skala externalisierendes Verhalten, INT = Skala internalisierendes Verhalten; **FBB-HKS (Prozentrangwerte)**: Unaufm = Skala unaufmerksames Verhalten, Hyp = Skala hyperaktives Verhalten, Imp = Skala impulsives Verhalten; **SAM**: A = Arousal, V = Valenz mit den Stufen + (positiv), 0 (neutral), - (negativ).

Gruppenvergleich: Kontrollprobanden > Patienten (negativ > neutral)						
# Voxel	t-Wert	x,y,z {mm}			Struktur	Hemisphäre
138	5,2	-27	27	3	Insel, Putamen, Pallidum	links
30	4,1	-6	-15	18	Thalamus, Nucleus Caudatus	links
10	4,2	-54	6	6	inferiorer frontaler Gyrus p. opercularis	links

**Tabelle 4.2:** Signifikante Aktivierungen im Gruppenvergleich (Kontrollgruppe > Patientengruppe) im Kontrast negativ > neutral ( $p < 0,001$ , unkorrigiert für multiple Vergleiche, extent threshold = 10 Voxel). Die Koordinaten entsprechen dem MNI-Raum.



**Abbildung 4.2:** Signifikante Aktivierungen im Gruppenvergleich (Kontrollgruppe > Patientengruppe) im Kontrast negativ > neutral ( $p < 0,001$ , unkorrigiert für multiple Vergleiche, extent threshold = 10 Voxel).

penvergleich ADHS-Patienten > Kontrollprobanden zeigten sich weder im Kontrast negativ > neutral noch im Kontrast positiv > neutral signifikante Unterschiede.

In den Region-of-Interest-Analysen zeigten sich stärkere Aktivierungen bei den gesunden Probanden in den linken Basalganglien (Putamen, Pallidum) beim Betrachten negativer im Vergleich zu neutralen Bildern. Keine signifikante Aktivierung wurde im orbitofrontalen und ventromedialen Kortex, im ACC oder der Amygdala angezeigt.

### 4.3 Diskussion

In dieser Studie sollte geklärt werden, ob der im ersten Experiment gefundene funktionelle Zusammenhang einer gestörten Affektregulation ausschließlich mit der Störung des Sozialverhaltens verknüpft ist oder diese mindestens ebenso ein Korrelat der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist.

Diese Frage wurde an einer klinischen Stichprobe von 13 männlichen jugendlichen Patienten mit einer ausschließlichen Diagnose ADHS (Kodierung 314.00 und 314.01 nach DSM-IV) und an einer Kontrollstichprobe von 13 gesunden Jungen untersucht. Wie in Experiment 1 (siehe Unterabschnitt 2.1.b) auf Seite 47) sahen sich die Probanden emotionsauslösende Bilder des IAPS während der Messung im Magnetresonanztomographen an.

Im Gruppenvergleich aktivierten die Kontrollprobanden linkslateral die Insel, Teile der Basalganglien (Pallidum, Putamen, Nucleus Caudatus), den Thalamus und frontale Areale stärker als die Patienten beim Sehen negativer vs. neutraler Bilder. Die Basalganglien sind Teil einer fronto-striatalen Schleife, die bei ADHS-Patienten beeinträchtigt

sind und mit Defiziten in zeitlichen Prozessen und Prozessen der Selbstregulation wie Antwortinhibition (Nigg & Casey 2005) zusammenhängen. Diese Schleife kann als diskretes Lernsystem aufgefasst werden, das in einem gegebenen Kontext zeitliche und sachliche Ereignisse vorhersagt. Es ist bekannt, dass Serotonin- und Dopaminsysteme bei Impulsivität gestört sind (Cardinal, Winstanley, Robbins & Everitt 2004). Die Basalganglien sind Teil des dopaminergen Systems.

Die Aktivierung der Insel wird allgemein mit dem Grad riskanten Verhaltens und dem Lernen aus Bestrafung in Verbindung gebracht (Paulus et al. 2003). Somit ist diese Region bedeutend für die Entwicklung antisozialen Verhaltens.

Der Kontrast positiv > neutral zeigte dagegen keine signifikanten Ergebnisse, was darauf hinweist, dass die Emotionsverarbeitung beider Gruppen gleich ist.

Konform zur Hypothese ergaben sich sowohl im whole-brain-Vergleich als auch in Region-of-Interest-Analysen keine Hinweise auf eine Dysfunktion der Amygdala, der orbitofrontalen und ventromedialen Areale und des ACC und damit ergab sich auch kein Hinweis auf ein Emotionsregulationsdefizit.

Bisher ist keine Studie mit bildgebenden Befunden zu Kontrolldefiziten des Affektes sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bekannt. Zwar belegen Untersuchungen, dass die ADHS bei Kindern und Jugendlichen mit einer gestörten Affektregulation einhergeht z. B. Barkley (1997), Nigg und Casey (2005) und Pliszka et al. (1999), jedoch zeigen Untersuchungen von Corbett und Glidden (2000), Desman et al. (2006) und Shapiro et al. (1993), dass exekutive Funktionen wie die Emotionsregulation abhängig vom Alter sind und speziell junge (< 10 Jahre), sowohl gesunde Kinder als auch Kinder mit ADHS betroffen sind. In das dritte Experiment dieser Arbeit gingen lediglich ältere Kinder und Jugendliche zwischen einem Alter von 11 und 17 Jahren ein. Unklar ist somit, ob es neurofunktionale Auffälligkeiten bei jüngeren Kindern mit ADHS gibt. Hier müssen weitere Untersuchungen stattfinden, um diesen Sachverhalt genauer zu klären.

Eine weitere mögliche Interpretation der fehlenden Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf eine dysfunktionale Affektregulation, liegt möglicherweise auch in einer Störung der Wahrnehmung emotionaler Reize aus der Umwelt oder in einem Aufmerksamkeitsdefizit in Bezug auf emotionale soziale Reize bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Corbett und Glidden (2000) gehen der Frage nach, ob die inadäquaten Verhaltensweisen von ADHS-Kindern durch ein Wahrnehmungsdefizit emotionaler Reize, ein Aufmerksamkeitsdefizit für diese oder ein Defizit der Emotionsregulation ist und kommen zu dem Ergebnis, dass bei der Verarbeitung emotionaler Reize alle drei Prozesse betroffen sind. Einerseits besteht ein Defizit der Reizperzeption, also des Übermittels und Verstehens sozialer Informationen durch Sprache, Ges-

ten und nonverbale Symbole. Die Autoren assoziieren besonders die rechte zerebrale Hemisphäre, die bei ADHS-Patienten dysfunktional ist, mit diesem Befund. Andererseits trägt ein Aufmerksamkeitsdefizit zur inakkuraten oder inkompletten Enkodierung sozialer Reize bei und Feinheiten der Kommunikation gehen dabei verloren. In das dritte Experiment dieser Studie wurden Aspekte eines Wahrnehmungsdefizites und eines Aufmerksamkeitsdefizites bezüglich emotionaler sozialer Reize nicht berücksichtigt. Die Regulation des Affektes könnte durch diese beiden Prozesse konfundiert sein, was dann neurofunktionell nur schwach bzw. nicht gezeigt werden könnte. Als Beispiel zeigen ADHS-Patienten spezielle Defizite in der emotionalen Gesichtsverarbeitung also in der Erkennung fröhlicher, trauriger und ängstlicher Gesichter (Cadesky et al. 2000). Auch hier müssen weitere bildgebende Studien durchgeführt werden, um die Zusammenhänge der ADHS und der Reizperzeption von emotionalen sozialen Reizen und der Aufmerksamkeit auf emotionale soziale Reize genauer zu untersuchen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Emotionsverarbeitung im Hinblick auf eine Emotionskontrolle bei Jungen mit einer ADHS kein neurofunktionales Defizit aufweist.



## 5.1 Zusammenfassende Diskussion

In dieser Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, welche neurofunktionellen und morphometrischen Auffälligkeiten im Gehirn bei Kindern und Jugendlichen mit persistent aggressiven Verhaltensweisen einhergehen. Hauptmerkmale dieser Störung sind das phänotypisch aggressive und dissoziale Verhalten der Betroffenen. Aggressives Verhalten wird dabei mit der Unfähigkeit assoziiert, Emotionen adäquat zu kontrollieren. Durch eine frühere Studie an Kindern mit einer SSV liegen Hinweise vor, dass insbesondere limbische Areale im Zusammenhang mit negativem Arousal dysfunktional arbeiten. Durch Studien an Erwachsenen, die häufig aggressives Verhalten zeigen, weiß man, dass insbesondere die limbischen (Amygdala und ACC), orbito- und ventromedialen frontalen Areale des Gehirns dysfunktional bei der Emotionsverarbeitung arbeiten. Weitere Erkenntnisse liegen zudem aus Einzelfallberichten von Patienten mit Läsionen durch Verletzungen in diesen Arealen vor. Die Dysfunktionalität dieser Areale ist somit ein wichtiges Korrelat für die gestörte Emotionsverarbeitung und damit auch für die Erklärung aggressiven und dissozialen Verhaltens. Bei Kindern liegen bisher nur wenige Untersuchungen dazu vor. Neuroanatomisch haben sich vier Kerngebiete mit bedeutender Rolle zur Verarbeitung von Emotionen herausgebildet (siehe Abschnitt 1.5 auf Seite 34). Das sind die Amygdala, Areale des präfrontalen Kortexes (orbitofrontale und ventromediale Areale) und das anteriore Cingulum.

Funktionelle Unterschiede in der Aktivierung sowie strukturelle Abweichungen der Patienten mit einer Störung des Sozialverhaltens in diesen Arealen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden geben Hinweise auf eine beeinträchtigte Kontrollfähigkeit für Emotionen. In drei Einzelexperimenten wurde an Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens und komorbider sowie einer reinen Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung gezeigt, dass die Störung des Sozialverhaltens neurobiologisch mit einer dysfunktionalen Emotionsregulation einhergeht.

Um möglichen Skalierungsproblemen der MRT-Daten, die aus dem Gebrauch der beiden unterschiedlichen Magnetresonanztomographen entstehen, und um den unterschiedlichen Präsentationsmethoden des Stimulusmaterials (Videoprojektor und Spiegelsystem vs. Videobrille) entgegenzutreten, wurden in den Datenauswertungen keine über alle Gruppen gepoolte funktionellen Kontraste (ANOVA) erstellt. Statt dessen wurden die Gruppen der funktionellen Einzelstudien separat ausgewertet.

Experiment 1 beschäftigte sich mit der Frage, ob man ein Defizit der Regulation des Affektes bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens neurofunktionell nachweisen kann. Dazu haben sich die Probanden im MRT emotionsauslösende Bilder angeschaut. Die Patienten mit einer Störung des Sozialverhaltens aktivierten im Experiment 1 im Gruppenvergleich die Amygdala stärker als die Kontrollprobanden beim Betrachten der negativen vs. der neutralen Bilder. Whole-Brain- und ROI-Analysen ergaben im Gruppenvergleich keine signifikanten Ergebnisse für den ACC und die präfrontalen Areale. In den Einzelgruppenanalysen konnte aber gezeigt werden, dass die Patienten beim Sehen der negativen im Vergleich zu den neutralen Bildern den ACC aktivierten, die Kontrollprobanden jedoch weniger. Da diese Befunde sich aber im Gruppenvergleich nicht signifikant widerspiegeln, liefern sie lediglich einen Hinweis auf einen Zusammenhang mit einer gestörten Emotionsverarbeitung. Der Befund wird aber durch eine Regressionsanalyse im Zusammenhang mit dissozialem Verhalten (DV-Skala der CBCL) und der Aktivierung des ACC gestützt. Dabei wurde ein positiver Zusammenhang zur Aktivierung des ACC gefunden. Eine Regressionsanalyse mit der Abbildung des aggressiven Verhaltens (AV-Skala der CBCL) zeigte allerdings keinen Zusammenhang zu einer gestörten Emotionsverarbeitung.<sup>21</sup> Die Frage nach dem Einfluss der Symptomatik der komorbiden Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung für die Fragestellung wurde in einer Regressionsanalyse mit den Werten der ADHS-Symptomskala der CBCL geprüft, jedoch wurde kein Zusammenhang zwischen der ADHS-Symptomatik und neurofunktionaler Aktivität gefunden. Der Effekt dysfunktionaler Amygdalaaktivierung seitens der Patienten im Gruppenvergleich blieb auch unter Eliminierung der ADHS-Symptomatik in einer Kovarianzanalyse stabil. Dagegen zeigte die relative Signaländerung der Amygdalaaktivierung des Gruppenkontrastes einen signifikanten positiven Zusammenhang mit symptomatischen ADHS-Verhaltensweisen. Zwar zeigen die Befunde in Experiment 1 mehrheitlich, dass die Emotionsverarbeitung durch die ADHS-Komponente nicht beeinflusst wird, dennoch kann ein Zusammenhang mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung aufgrund

<sup>21</sup>Die beiden Syndromskalen für aggressives Verhalten (AV) und dissoziales Verhalten (DV) der CBCL beschreiben aggressives Verhalten wie einschüchterndes, autoaggressives Verhalten, Zerstören von Eigentum, usw. und dissoziales Verhalten wie eigene Fehler Anderen anlasten, Lügen, Diebstahl, usw.

der Korrelation der Aktivierung der Amygdala mit Werten der CBCL-Symptomskala nicht ausgeschlossen werden. Die Befunde zu neurofunktionellen Korrelaten der Emotionsverarbeitung in Zusammenhang mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ohne komorbide psychiatrische Auffälligkeiten werden in Experiment 3 gezeigt.

In Experiment 2 wurde geprüft, ob sich bzgl. ihrer Neuroanatomie, strukturelle Abweichungen von Kindern und Jugendlichen mit Störung des Sozialverhaltens und komorbider Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nachweisen lassen. Dazu wurden die strukturellen Aufnahmen der Probanden aus Experiment 1 ausgewertet. Hier konnte gezeigt werden, dass Areale, die mit Emotionsverarbeitung und Emotionskontrolle assoziiert sind, bei den Patienten morphometrisch verändert sind.

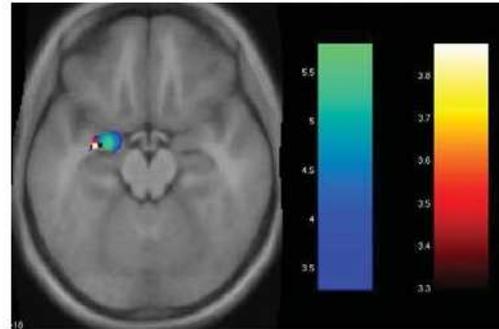
Im Gruppenvergleich waren insbesondere die Amygdala, orbitofrontale und temporale Areale bei den Patienten verkleinert. Vergrößerte Areale fanden sich bei den Patienten dagegen im Cerebellum. Zudem war das Volumen der grauen Substanz bei den Patienten 6 % kleiner. Ein direkter Zusammenhang mit dem für die Störung des Sozialverhaltens typischen aggressiven und dissozialen Verhalten wurde mit Regressionsanalysen zur AV-Skala (aggressives Verhalten) und zur DV-Skala (dissoziales Verhalten) der CBCL gezeigt. Insbesondere wurde sowohl zu orbitofrontalen Regionen, zur Amygdala und zum Hippocampus als auch zu temporalen, striatalen und insulären Arealen ein negativer Zusammenhang gefunden. Eine Regressionsanalyse zur Symptomschwere der Störung des Sozialverhaltens (K-SADS) zeigte einen negativen Zusammenhang zur Amygdala und zu ventromedialen Arealen aber auch zu temporalen und cerebellären Arealen.

Typisch für klinische Populationen mit einer SSV ist, dass in etwa der Hälfte der Fälle zusätzliche Störungen auftreten (J. C. Anderson et al. 1987). Die mit etwa 70 bis 90 % häufigste komorbide Störung ist die ADHS. Auch in den Untersuchungen dieser Arbeit hatten die Probanden mit einer SSV in über 70 % der Fälle komorbid eine ADHS. Der Einfluss der ADHS-Symptomatik wurde in Regressionsanalysen geprüft. Eine Regressionsanalyse mit der AP-Skala der CBCL, die die ADHS-Symptomatik abbildet, als Regressor zeigte einen negativen Zusammenhang zu fronto- limbischen und fronto-striatalen Arealen. Die Ergebnisse zeigten zudem eine Volumenatrophie der grauen Substanz, die nicht eindeutig auf die Störung des Sozialverhaltens zurückzuführen ist, da auch bei ADHS-Patienten bereits ein verringertes graues Substanzvolumen von anderen Arbeitsgruppen gefunden wurde (z. B. Castellanos et al. 2002). In dieser Studie konnte eine Beeinträchtigung von mit Emotionsverarbeitung und der Störung des Sozialverhaltens assoziierten Arealen gezeigt werden. Da ein Einfluss der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung auf die Befunde dieses Experimentes nicht völlig ausgeschlossen werden kann, müssen hier weitere Studien stattfinden, die Probanden

mit ausschließlich ADHS, ohne weitere komorbide Störungen wie SSV, morphometrisch untersuchen.

Die Ergebnisse aus Experiment 1 und 2 zeigen zusammengefasst sowohl funktionell als auch strukturell, dass bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens die exekutive Funktion der Regulation des Affektes neurobiologisch beeinträchtigt ist. Es konnte gezeigt werden, dass das fronto- limbische Netzwerk, was mit der Regulation von Emotionen assoziiert wird, bei den Patienten dysfunktional arbeitet und dysmorphisch ist. Abbildung 5.1 zeigt die linke Amygdala, deren Funktion, bzw. Struktur bei den Patienten, als ein Kernareal für die Emotionsregulation, beeinträchtigt ist.

In Experiment 3 sollte schließlich geprüft werden, ob Kinder und Jugendliche mit einer ADHS bzgl. einer gestörten Emotionsinformationsverarbeitung betroffen sind oder ob diese eher ein Symptom der Störung des Sozialverhaltens ist. Diese Frage wurde an Patienten mit einer ausschließlichen Diagnose ADHS und an gesunden Kontrollprobanden untersucht. Dazu wurde das gleiche funktionelle Paradigma wie in Experiment 1 eingesetzt. Im Gruppenvergleich zeigten sich eine signifikante Minderaktivierung im insulären Kortex, in den Basalganglien und im Thalamus linksseitig bei den ADHS-Patienten, beim Sehen negativer im Vergleich zu neutralen Bildern. Dagegen zeigten sich keine Aktivierungsunterschiede im Kontrast positiv > neutral. In keinem Kontrast wurden signifikante präfrontale, ventromediale, Amygdala- oder ACC-Aktivierungen gefunden. Somit gibt es neurofunktionell keinen Hinweis auf eine gestörte Emotionsregulation bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS in primär emotionsregulierenden Arealen. Der fehlende Nachweis dysfunktionaler Emotionsregulation in Experiment 3 könnte durch mehrere Antworten geklärt werden. Zwar belegen Untersuchungen, dass die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung mit einer gestörten Affektregulation einhergeht z. B. Barkley (1997), Nigg und Casey (2005) und Pliszka et al. (1999), jedoch zeigen andererseits Untersuchungen von Corbett und Glidden (2000), Desman et al. (2006) und Shapiro et al. (1993), dass von einer defizitären Emotionsre-



**Abbildung 5.1:** Über dem anatomischen Gruppenbild sind in rötlichen Farbtönen die funktionelle Hyperaktivierung der linken Amygdala bei den Patienten beim Betrachten negativer im Vergleich zu neutralen Bildern und in bläulichen Farbtönen die Volumenverkleinerung der linken Amygdala bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden dargestellt (funktionelle Ergebnisdarstellung:  $p < 0,001$ , unkorrigiert für multiple Vergleiche, extent threshold = 10 Voxel; morphometrische Ergebnisdarstellung:  $p < 0,05$ , korrigiert auf dem Clusterlevel).

gulation besonders junge Kinder betroffen sind. In das dritte Experiment gingen jedoch nur ältere Kinder und Jugendliche ein. Unklar ist, ob es neurofunktionale Zusammenhänge bei jüngeren Kindern gibt. Hier müssen weitere Untersuchungen stattfinden, um diese Frage zu beantworten.

Die fehlenden Aktivierungen fronto-limbischer Areale, die einen Zusammenhang der ADHS mit einer dysfunktionalen Emotionsverarbeitung zeigen würden, könnten auch durch ein Wahrnehmungs-, oder durch ein Aufmerksamkeitsdefizit für emotionale soziale Reize erklärt werden (Corbett & Glidden 2000). Reize, die defizitär perzipiert, bzw. enkodiert werden, unterliegen möglicherweise keiner sozioemotionalen Bewertung und der dadurch fehlende Affekt unterliegt keiner Verhaltenskontrolle. Diese interagierenden Systeme von Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und emotionaler Bewertung in Bezug auf die Informationsverarbeitung emotionaler sozialer Reize muss Gegenstand zukünftiger bilgebender Studien werden, damit der Effekt einer emotionalen Verhaltenskontrollstörung bei ADHS geklärt werden kann.

## 5.2 Klinische Bedeutsamkeit

Die Befunde neurofunktioneller Abweichungen bei Kindern mit Störung des Sozialverhaltens zeigen psychophysiologische Ähnlichkeiten zu Erwachsenen mit antisozialer Persönlichkeitsstörung (Herpertz et al. 2005, 2007). Sie betonen die Bedeutung biologischer Risikofaktoren bei diesen Patienten. Auf den Mangel an Untersuchungen bei Kindern wurde schon hingewiesen. Daher sind weitere Studien notwendig, damit man besser versteht, welche Komponenten antisozialen Verhaltens stark mit neurobiologischen Faktoren assoziiert sind und durch welche Prozesse sowohl biologische als auch Umweltfaktoren zu Phänotypen mit aggressiven und dissozialen Verhaltensweisen interagieren.

Valides Wissen über die Kombination von biologischen und sozialen Ursachen könnte klinisch hilfreich sein, um neue und bessere Werkzeuge für die Diagnose, die Behandlung, die Prävention und die Vorhersage für antisoziales Verhalten sowohl in der Kindheit als auch persistent für das Erwachsenenalter zu entwickeln.

Insbesondere Desman et al. (2006) und Drechsler, Brandeis, Földényi, Imhof und Steinhausen (2005) weisen auf die differenzierte Ausprägung beeinträchtigter Emotionsregulation bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung hin, die abhängig vom Alter ist und von der besonders junge Kinder stärker betroffen sind als Jugendliche. Das gibt Hinweise darauf, dass sich neuropsychologische und neurobiologische Grundlagen defizitären Verhaltens im Laufe der Entwicklung verändern. Daher ist es von besonderer Bedeutung, dass die zukünftige Forschung den Fokus auch auf Untersuchun-

gen unterschiedlicher neuropsychologischer und neurobiologischer Entwicklungsaspekte von aggressivem und dissozialem Verhalten in der Kindheit und Adoleszenz richtet. Das wiederum erlaubt evtl. die Entwicklung alters- und entwicklungspezifischer Therapien, die, gezielt angewendet, Therapieziele besser umsetzen.

### 5.3 Limitierungen

Wie oben berichtet, hat die große Mehrheit klinischer Stichproben von Patienten mit Störung des Sozialverhaltens komorbide Störungen, allen voran die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Dies ist auch in der Stichprobe aus Experiment 1 der Fall. Dennoch wurde im dritten Experiment gezeigt, dass die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung keinen Zusammenhang mit einer Amygdala-Dysfunktion zeigt und diese daher mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der Störung des Sozialverhaltens assoziiert werden muss.

In den Experimenten wurden die Patienten nicht bzgl. psychopathischer Symptomatik klassifiziert. Ein Vergleich mit bildgebenden Verfahren der Psychopathie und der Störung des Sozialverhaltens erscheint wichtig, da motivationale Unterschiede in den jeweiligen Verhaltensweisen bestehen. Psychopathie geht z. B. mit stark instrumenteller Aggression einher (Blair et al. 2006). Der Zusammenhang zwischen den beiden Störungsbildern ist bislang nur unzureichend untersucht. Nur wenige Instrumente sind vorhanden, psychopathisches Verhalten bei Jugendlichen zu erfassen (Forth, Kosson & Hare 2003; Lynam 1997; Rutter 2005) und zudem sind geeignete Messinstrumente für den deutschen Sprachraum rar und wenig evaluiert (Frick 2003a; Sevecke, Kriecher, Döpfner & Lehmkuhl 2005). Ein weiteres Problem ist die schwierige Messbarkeit von psychopathischen Persönlichkeitsmerkmalen bei Kindern und Adoleszenten (und auch bei Erwachsenen), da zwischen Selbst- und Fremdbereichten (Eltern oder Lehrer) für gefühlskalte und unemotionale Charaktermerkmale (Psychopathiemerkmale) wenig Übereinstimmung besteht (Rutter 2005).

Für das funktionelle Paradigma dieser Arbeit wurde ein sog. Passive-viewing-Paradigma gewählt, eines also ohne direkte motorische Antwort des Probanden auf den Stimulus. Für solche Paradigmen ist gezeigt worden, dass sie in der Lage sind die Amygdala besser zu aktivieren, als es durch Integration kognitiver Komponenten, wie z. B. Erkennen des emotionalen Ausdrucks bei Gesichtern oder Geschlechtsdifferenzierung (Phan et al. 2002) möglich ist. Allerdings konfundieren evtl. andere Variablen wie z. B. mangelnde Motivation der Probanden mit neuronalen Effekten, die mit diesem Paradigma nicht kontrolliert werden können. Jedoch wurde mit der Augenkamera, bzw. mit dem

Eye-Tracking-System kontrolliert, dass die Probanden während der fMRT-Messung auf die gezeigten Bilder schauten.

Einige statistische Aussagen in dieser Arbeit beruhen auf multiplen Tests, für die es notwendig ist, das Signifikanzniveau zu korrigieren, damit die Wahrscheinlichkeit, falsch positive Ergebnisse zu detektieren, bei maximal 5 % gewährleistet werden kann. Zu Gunsten der sensiblen Signalstärkeunterschiede wurde jedoch teilweise auf eine  $\alpha$ -Fehlerkorrektur verzichtet und es wurden unkorrigierte Ergebnisse berichtet. Um die  $\alpha$ -Fehlerkumulierung möglichst minimal zu halten, wurde das Signifikanzniveau auf  $p = 1\%$ , unkorrigiert für multiple Vergleiche, festgelegt.

## 5.4 Ausblick

Es ist davon auszugehen, dass nach der Zunahme von kindlichem delinquentem und dissozialem Verhalten auch in Zukunft Patienten mit einer Störung des Sozialverhaltens große Ressourcen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie beanspruchen werden.

Insgesamt konnte in den letzten Jahren eine beträchtliche Anzahl von Befunden zur Entstehung und Aufrechterhaltung von dissozialem Verhalten gesammelt werden, wobei zahlreiche Studien auf eine schlechte Prognose vor allem bei frühen Formen von Störungen des Sozialverhaltens mit ausgeprägter Symptomatik hinweisen. Dabei liegt auch innerhalb dieser speziellen Gruppe weiter eine große Heterogenität hinsichtlich der Symptomatik und des Verlaufs vor, so dass der genauen Identifizierung von Subtypen eine große Bedeutung zukommt.

In Experiment 1 und 2 dieser Arbeit gingen in die klinischen Stichproben Kinder und Jugendliche mit einer Störung des Sozialverhaltens ein, welche zu fast drei Vierteln komorbid eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung aufwiesen. Kinder mit singulärer Störung des Sozialverhaltens ohne komorbide psychiatrische Auffälligkeiten sind selten. Über die gezielte Untersuchung der komorbiden Begleitstörungen können, wie in dieser Arbeit, nur indirekte Aussagen über die Störung des Sozialverhaltens gemacht werden. Um präzisere, also direkte Aussagen zu morphometrischen und neurofunktionellen Abweichungen des Gehirns machen zu können, müssen Untersuchungen der Störung des Sozialverhaltens ohne komorbide Störungen gemacht werden. Besonders bedeutsam ist dabei die Frage nach dem Einfluss interaktiver und modulierender Effekte der Störung des Sozialverhaltens durch komorbide Störungen, besonders der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Hierauf sollte ein weiterer Fokus gerichtet werden. Allerdings ist der Aufwand bedeutend höher, als er hier in dieser Arbeit betrieben werden konnte. Bisher liegt weder eine morphometrische noch eine funktionel-

le Untersuchung mit einer ausreichend großen Stichprobenzahl vor, die das Störungsbild direkt und ohne Einfluss einer komorbiden Störung untersucht hat.

In dieser Arbeit wurde eingangs über die Intrakonnektivität des emotionsverarbeitenden Netzwerkes berichtet. Bisher wurde weder an Erwachsenen mit aggressivem Verhalten noch an Kindern mit einer Störung des Sozialverhaltens untersucht, ob Kommunikationsstörungen zwischen „emotionalen“ Arealen mit aggressivem und dissozialem Verhalten zusammenhängen. Untersuchungen über die effektiven und funktionellen Konnektivitäten emotionsverarbeitender Netzwerke könnten Aufschluss über Konnektivitätsstörungen zwischen diesen Netzwerken geben. Damit wäre man in der Lage, weitere Aussagen über die defizitäre Funktionsweise emotionaler Netzwerke zu machen.

Um das komplexe Bedingungsgefüge der Entstehung und des Verlaufs der Störung des Sozialverhaltens besser zu verstehen, bedarf es zukünftig vor allem entwicklungsbezogener bildgebender Studien mit großen Populationen, die den Verlauf des Störungsbildes insbesondere im Zusammenspiel von Schutz- und Risikofaktoren in Abhängigkeit individueller Merkmale betroffener Kinder untersuchen. Es ist wichtig, hoch gefährdete Kinder besonders früh zu identifizieren, um ihnen Möglichkeiten einer individuellen Förderung zu eröffnen.

Nahezu ungeklärt ist die kausale Beziehung bildgebender Befunde zur Ätiologie antisozialen Verhaltens. Hier müssen Untersuchungen zeigen, ob funktionelle Abweichungen oder morphometrische Läsionen als Bedingung für die Entstehung einer Störung des Sozialverhaltens dieser vorausgehen oder lediglich Folge der antisozialen und/oder kriminellen Verhaltensweisen sind.

In dieser Arbeit wurden allgemeine Aussagen über aggressives Verhalten gemacht. Soller et al. (2006) und andere unterscheiden u. a. weiter zwischen impulsiver und instrumenteller Aggression (siehe Fußnote 4 auf Seite 17). Häufig tritt im klinischen Alltag ein gemischtes reaktiv-proaktives Bild der Prototypen auf (Baving 2006). In dieser Arbeit wurde auf diesen Unterschied nicht eingegangen. Bislang gibt es wenig wissenschaftliche Erkenntnisse zu diesen Typen der Aggression. Dennoch erscheint es wichtig, auf diese Unterscheidung in zukünftiger bildgebender Forschung weiter einzugehen, da der Zusammenhang zwischen diesen Typen und der Entwicklung und Manifestation aggressiven und dissozialen Verhaltens bislang nicht gut untersucht ist und damit die Funktionsweise der Emotionsregulation und Emotionsverarbeitung bei den verschiedenen Aggressionstypen unklar ist. Damit könnte der Zusammenhang verschiedener Typen der Aggression zur Störung des Sozialverhaltens und ein besseres Verständnis über den Zusammenhang dieses Störungsbildes in Bezug auf Persönlichkeitsstörungen im Erwachsenenalter hergestellt werden.

Ist die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ein Risiko- oder kompensatorischer Indikator, hat also einen verstärkenden oder einen abschwächenden Einfluss auf den Schweregrad der Störung des Sozialverhaltens? Diese Frage kann mit dieser Arbeit nicht geklärt werden, hofft aber auf Beantwortung durch zukünftige Untersuchungen. Insbesondere muss die Frage geklärt werden, ob ein interaktiver, bzw. ein mediierender Effekt bei komorbider Diagnose der Störung des Sozialverhaltens und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung untereinander auftritt und somit das besondere Risiko der komorbiden Diagnose deutlich wird. Hinweise auf eine hohe Relevanz für das Auftreten einer Störung des Sozialverhaltens durch eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung fanden Loeber, Green, Keenan und Lahey (1995). Treten die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und die Störung des Sozialverhaltens komorbid auf, dann tritt diese Kombination meist vor dem zwölften Lebensjahr auf (Biederman et al. 1996), während die Störung des Sozialverhaltens ohne die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung sich eher später manifestiert (Moffitt 1990). Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und einer komorbiden Störung des Sozialverhaltens, weisen stärkere Symptome der Störung des Sozialverhaltens auf (ausgeprägteres, stabileres Verhalten mit mehr körperlicher Aggressivität) als Kinder mit einer Störung des Sozialverhaltens ohne Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Hinshaw, Lahey & Hart 1993).

Antisoziales Verhalten im Erwachsenenalter ist schwerer erfolgreich zu behandeln als im Kindes- und Jugendalter. Deswegen ist es zukünftig weiterhin besonders wichtig, im Fokus interagierender biopsychologischer und psychosozialer Bedingungsfaktoren antisozialen Verhaltens eine optimale Diagnostik und eine valide Behandlung der Störung bereits im frühen Kindesalter zu etablieren, um so früh als möglich sowohl intervenierend als auch präventiv auf die Entwicklung und den Verlauf antisozialer Verhaltensweisen einwirken zu können.



# Abkürzungsverzeichnis | A

5-HIAA	5-Hydroxyindolylelessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ACC	anterioren cingulärer Kortex ( <i>anterior cingulate cortex</i> )
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
BAS	Behavioural Activation System
BIS	Behavioural Inhibition System
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CBCL	Child Behaviour Checklist
CFT-20	Culture Fair Test-20
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DRD4	ein Gen, welches einen speziellen Typ eines Dopaminrezeptors (D <sup>4</sup> ) kodiert
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Revision
EPI	Echo Planar Imaging
FBB-HKS	Fremdbeobachtungsbogen für die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
FBB-SSV	Fremdbeobachtungsbogen für die Störung des Sozialverhaltens
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field-of-View
FWHM	full width at half maximum
HPA-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System
IAPS	International Affective Picture System
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
K-SADS-PL	Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version
KJHG	Kinder- und Jugendhilfegesetz
MAO-A	Monoaminoxidase-A
MNI	Montreal Neurological Institute
mOFC	medialer OFC
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo

...

MPH	Methylphenidat
MRT	Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomograph, Magnetresonanztomogramm
MST	Multisystemic Treatment
OFC	orbitofrontaler Kortex ( <i>orbito-frontal cortex</i> )
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex ( <i>prefrontal cortex</i> )
PMT	Parental Management Training
PPP	Positive Parenting Program
PRL	Prolaktin
PSC	relative Signaländerung ( <i>percent signal change</i> )
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss ( <i>regional cerebral blood flow</i> )
RFX-Analyse	Random-Effects-Analyse
ROI-Analyse	Region-of-Interest-Analyse
SAM	Self-Assessment Manikin
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
sMRT	strukturelle Magnetresonanztomographie
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie
SSRI	selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer ( <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> )
SSV	Störung des Sozialverhaltens
TE	Echozeit
TPH	Tryptophanhydroxylase
TR	Repetitionszeit
VBM	voxelbasierte Morphometrie

- Abikoff, H., Klein, R., Klass, E. & Ganeles, D. (1987). *Methylphenidate in the treatment of conduct disordered children*. Symposium conducted at the annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Washington District of Columbia.
- Achenbach, T. M. (1991). *Manual of the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, Vermont: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Adolphs, R., Tranel, D. & Damasio, A. R. (1998). The human amygdala in social judgment. *Nature*, 393(6684), 470–474.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H. & Damasio, A. R. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 372(6507), 669–672.
- Amaral, D. G. (2003). The amygdala, social behavior, and danger detection. *Ann N Y Acad Sci*, 1000, 337–347.
- Anderson, J. C., Williams, S., McGee, R. & Silva, P. A. (1987). DSM-III disorders in preadolescent children. Prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry*, 44(1), 69–76.
- Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A. R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 2(11), 1032–1037.
- Angold, A., Costello, E. J. & Erkanli, A. (1999). Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*, 40(1), 57–87.
- Arbuthnot, J. & Gordon, D. A. (1986). Behavioral and cognitive effects of a moral reasoning development intervention for high-risk behavior-disordered adolescents. *J Consult Clin Psychol*, 54(2), 208–216.
- Archer, J. (1991). The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol*, 82 (Pt 1), 1–28.

- Armbruster, P. & Kazdin, A. E. (1994). Advances in clinical child psychiatry. In T. H. Ollendick & R. J. Prinz (Hg.), (Kap. Attribution in child psychiatry). New York: Plenum.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805–821.
- Aster, M. von, Neubauer, A. & Horn, R. (2006). *Wechsler Intelligenztest für Erwachsene*. Göttingen: Hogrefe.
- Bandura, A., Ross, D. & Ross, S. A. (1963). Imitation of film-mediated aggressive models. *J Abnorm Soc Psychol*, 66, 3–11.
- Bank, L., Marlowe, J. H., Reid, J. B., Patterson, G. R. & Weinrott, M. R. (1991). A comparative evaluation of parent-training interventions for families of chronic delinquents. *J Abnorm Child Psychol*, 19(1), 15–33.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of adhd. *Psychol Bull*, 121(1), 65–94.
- Barrickman, L. (2003). Disruptive behavioral disorders. *Pediatr Clin North Am*, 50(5), 1005–1017.
- Bassarath, L. (2001). Conduct disorder: a biopsychosocial review. *Can J Psychiatry*, 46(7), 609–616.
- Baving, L. (2006). *Störungen des Sozialverhaltens: Manuale psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen* (1. Aufl.; H. Remschmidt & M. H. Schmidt, Hg.). Berlin: Springer.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A. R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275(5304), 1293–1295.
- Berkowitz, L. (1999). Handbook of Cognition and Emotion. In T. Dalgleish & M. Power (Hg.), (S. 411–428). New York: John Wiley & Sons Ltd.
- Berkowitz, L. (2003). Handbook of Affective Sciences. In R. J. Davidson, K. R. Scherer & H. H. Goldsmith (Hg.), (Kap. Anger). New York: Oxford University Press.
- Berlin, L., Bohlin, G., Nyberg, L. & Janols, L.-O. (2004). How well do measures of inhibition and other executive functions discriminate between children with ADHD and controls? *Child Neuropsychol*, 10(1), 1–13.
- Berquin, P. C., Giedd, J. N., Jacobsen, L. K., Hamburger, S. D., Krain, A. L., Rapoport, J. L. et al. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*, 50(4), 1087–1093.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Milberger, S., Jetton, J. G., Chen, L., Mick, E. et al. (1996). Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(9), 1193–1204.

- Birbaumer, N., Veit, R., Lotze, M., Erb, M., Hermann, C., Grodd, W. et al. (2005). Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 62(7), 799–805.
- Blair, R. J. R. (2004). The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cogn*, 55(1), 198–208.
- Blair, R. J. R. & Cipolotti, L. (2000). Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain*, 123 (Pt 6), 1122–1141.
- Blair, R. J. R., Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I. & Dolan, R. J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122 (Pt 5), 883–893.
- Blair, R. J. R., Peschardt, K. S., Budhani, S., Mitchell, D. G. V. & Pine, D. S. (2006). The development of psychopathy. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(3–4), 262–276.
- Blanz, B. (2001). Dissozialität: Eine Herausforderung für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Kinder- und Jugendhilfe, Schule und Justiz. In A. Warnke, G. Adams & N. Beck (Hg.), (Kap. Biologische Grundlagen von SSV und von aggressivem Verhalten). Würzburg: Lohrer Selbsthilfe GmbH.
- Borduin, C. M., Mann, B. J., Cone, L. T., Henggeler, S. W., Fucci, B. R., Blaske, D. M. et al. (1995). Multisystemic treatment of serious juvenile offenders: long-term prevention of criminality and violence. *J Consult Clin Psychol*, 63(4), 569–578.
- Boyle, M. H., Offord, D. R., Racine, Y. A., Szatmari, P., Fleming, J. E. & Links, P. S. (1992). Predicting substance use in late adolescence: results from the Ontario Child Health Study follow-up. *Am J Psychiatry*, 149(6), 761–767.
- Braaten, E. B. & Rosén, L. A. (2000). Self-regulation of affect in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and non-ADHD boys: differences in empathic responding. *J Consult Clin Psychol*, 68(2), 313–321.
- Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 25(1), 49–59.
- Brain, P. F. & Susmann, E. (1997). Handbook of antisocial behaviour. In D. M. Stoff, J. D. Maser & J. Breiling (Hg.), (Kap. Hormonal aspects of aggression and violence). New York: Wiley.
- Bremne, J. D. & Vermetten, E. (2001). Stress and development: behavioral and biological consequences. *Dev Psychopathol*, 13(3), 473–489.
- Brook, J. S., Whiteman, M., Finch, S. J. & Cohen, P. (1996). Young adult drug use and delinquency: childhood antecedents and adolescent mediators. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(12), 1584–1592.
- Brower, M. C. & Price, B. H. (2001). Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,

71(6), 720–726.

- Bundeskriminalamt (Hg.). (2007). *Polizeiliche Kriminalstatistik Bundesrepublik Deutschland Berichtsjahr 2006*. Wiesbaden: Bundeskriminalamt.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4(6), 215–222.
- Bush, G., Valera, E. M. & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1273–1284.
- Bussing, R., Grudnik, J., Mason, D., Wasiak, M. & Leonard, C. (2002). ADHD and conduct disorder: an MRI study in a community sample. *World J Biol Psychiatry*, 3(4), 216–220.
- Button, T. M. M., Scourfield, J., Martin, N., Purcell, S. & McGuffin, P. (2005). Family dysfunction interacts with genes in the causation of antisocial symptoms. *Behav Genet*, 35(2), 115–120.
- Büchel, C., Morris, J., Dolan, R. J. & Friston, K. J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron*, 20(5), 947–957.
- Cadesky, E. B., Mota, V. L. & Schachar, R. J. (2000). Beyond words: how do children with ADHD and/or conduct problems process nonverbal information about affect? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(9), 1160–1167.
- Cardinal, R. N., Winstanley, C. A., Robbins, T. W. & Everitt, B. J. (2004). Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Ann N Y Acad Sci*, 1021, 33–50.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W. et al. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297(5582), 851–854.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S. et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288(14), 1740–1748.
- Christian, R. E., Frick, P. J., Hill, N. L., Tyler, L. & Frazer, D. R. (1997). Psychopathy and conduct problems in children: II. Implications for subtyping children with conduct problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(2), 233–241.
- Cleckley, H. M. (1941). *The mask of sanity* (5. Aufl.). St. Louis: Mosby.
- Cleckley, H. M. (1951). The mask of sanity. *Postgrad Med*, 9(3), 193–197.
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, 44(6), 573–588.

- Cloninger, C. R., Sigvardsson, S., Bohman, M. & Knorrning, A. L. von. (1982). Predisposition to petty criminality in Swedish adoptees. II. Cross-fostering analysis of gene-environment interaction. *Arch Gen Psychiatry*, 39(11), 1242–1247.
- Coccaro, E. F. (1989). Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry Suppl*, 52(8), 52–62.
- Coccaro, E. F. & Kavoussi, R. J. (1997). Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 54(12), 1081–1088.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Cooper, T. B. & Hauger, R. L. (1997a). Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not csf 5-hiaa concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry*, 154(10), 1430–1435.
- Conners, C. K., Casat, C. D., Gualtieri, C. T., Weller, E., Reader, M., Reiss, A. et al. (1996). Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(10), 1314–1321.
- Corbett, B. & Glidden, H. (2000). Processing affective stimuli in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol*, 6(2), 144–155.
- Dahl, R. E. (1997). Annual progress in child psychiatry and child development. In M. E. Hertzog & E. A. Farber (Hg.), (Kap. The regulation of sleep and arousal: Development and psychopathology). Brunner-Mazel Inc.
- Dahl, R. E. (1998). The development and disorders of sleep. *Adv Pediatr*, 45, 73–90.
- Damasio, A. R. (2003). *Looking for Spinoza: Joy, Sorrow, and the Feeling Brain*. Orlando (Florida): Harcourt.
- Davidson, R. J. & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci*, 3(1), 11–21.
- Davidson, R. J., Jackson, D. C. & Kalin, N. H. (2000a). Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull*, 126(6), 890–909.
- Davidson, R. J., Putnam, K. M. & Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation—a possible prelude to violence. *Science*, 289(5479), 591–594.
- Davison, G. C., Neale, J. M. & Hautzinger, M. (Hg.). (2002). *Klinische Psychologie* (6., neu übersetzte und überarbeitete Aufl.). Weinheim: BeltzPVU.
- Delmo, C., Welßenbach, O., Gabriel, M., Stadler, C. & Poustka, F. (2001). *Diagnostisches Interview Kiddie-Sads Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)*. Frankfurt: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters.

- Desman, C., Schneider, A., Ziegler-Kirbach, E., Petermann, F., Mohr, B. & Hampel, P. (2006). [Behavioural inhibition and emotion regulation among boys with ADHD during a go-/nogo-task]. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*, 55(5), 328–349.
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Hg.). (2003). *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter* (2. überarbeitete Aufl.). Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H. & Schulte-Markwort, E. (1994). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10*. Bern: Huber.
- Dolan, M. (2002). What neuroimaging tells us about psychopathic disorders. *Hosp Med*, 63(6), 337–340.
- Donaldson, D. I. & Buckner, R. L. (2000). Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain: Methods for Neuroscience. In P. M. Matthews, P. Jezzard & A. C. Evans (Hg.), (Kap. Effective Paradigm Design). Oxford: Oxford University Press.
- Donegan, N. H., Sanislow, C. A., Blumberg, H. P., Fulbright, R. K., Lacadie, C., Skudlarski, P. et al. (2003). Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry*, 54(11), 1284–1293.
- Drechsler, R., Brandeis, D., Földényi, M., Imhof, K. & Steinhausen, H.-C. (2005). The course of neuropsychological functions in children with attention deficit hyperactivity disorder from late childhood to early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*, 46(8), 824–836.
- Drevets, W. C. & Raichle, M. E. (1998). Suppression of Regional Cerebral Blood during Emotional versus Higher Cognitive Implications for Interactions between Emotion and Cognition. *Cognition Emotion*, 12(3), 353–385.
- Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 9(3), 184–195.
- Döpfner, M. & Lehmkuhl, G. (1998). *DISYPS-KJ – Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV*. 2., korrigierte und ergänzte Auflage, Bern: Huber.
- Ehrensaft, M. K., Cohen, P., Brown, J., Smailes, E., Chen, H. & Johnson, J. G. (2003). Intergenerational transmission of partner violence: a 20-year prospective study. *J Consult Clin Psychol*, 71(4), 741–753.
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K. et al. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25(4), 1325–1335.
- Eisenberg, L., Lachman, R., Molling, P., Lockner, A., Mizelle, J. & Connors, C. (1961). A psychopharmacologic experiment in a training school for delinquent boys: Me-

- thods, problems and findings. *Am J Orthopsychiatry*, 33, 431–447.
- Elst, L. T. van, Trimble, M. R., Ebert, D. & Elst, L. T. van. (2001). Dual brain pathology in patients with affective aggressive episodes. *Arch Gen Psychiatry*, 58(12), 1187–1188.
- Ernst, M., Moolchan, E. T. & Robinson, M. L. (2001). Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(6), 630–641.
- Essau, C. A. (2003). Conduct and Oppositional Defiant Disorders: Epidemiology, Risk Factors and Treatment. In C. A. Essau (Hg.), (Kap. Epidemiology and Comorbidity). Lawrence Erlbaum Associates Inc.
- Eysenck, H. J. (1977). *Crime and Personality* (3. Aufl.). St. Albans (GB): Paladin.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Jetton, J. G. & Tsuang, M. T. (1997). Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med*, 27(2), 291–300.
- Fergusson, D. M. & Horwood, L. J. (1998). Early conduct problems and later life opportunities. *J Child Psychol Psychiatry*, 39(8), 1097–1108.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J. & Lynskey, M. T. (1993). Prevalence and comorbidity of DSM-III-R diagnoses in a birth cohort of 15 year olds. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32(6), 1127–1134.
- Findling, R. L., McNamara, N. K., Branicky, L. A., Schluchter, M. D., Lemon, E. & Blumer, J. L. (2000). A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(4), 509–516.
- Fitzgerald, S. T., Brown, K. M., Sonnega, J. R. & Ewart, C. K. (2005). Early antecedents of adult work stress: social-emotional competence and anger in adolescence. *J Behav Med*, 28(3), 223–230.
- Forth, A. E., Kosson, D. S. & Hare, R. D. (2003). *The Hare psychopathy checklist–Youth version*. Toronto: Multi Health Systems.
- Fowles, D. C. (1988). Psychophysiology and psychopathology: a motivational approach. *Psychophysiology*, 25(4), 373–391.
- Fowles, D. C. (1993). Progress in Electrodermal Research. In J.-C. Roy, W. Boucsein, D. Fowles & J. Gruzelier (Hg.), (Kap. Electrodermal activity and antisocial behavior: Empirical findings and theoretical issues). London: Plenum Press.
- Frick, P. J. (2003a). *ICU - The Inventory of Callous-Unemotional Traits*. Unpublished rating scale, University of New Orleans. Deutsche Übersetzung: C. A. Essau.
- Frick, P. J., Cornell, A. H., Bodin, S. D., Dane, H. E., Barry, C. T. & Loney, B. R. (2003). Callous-unemotional traits and developmental pathways to severe conduct problems. *Dev Psychol*, 39(2), 246–260.

- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp*, *2*, 189–210.
- Garcia, R., Vouimba, R. M., Baudry, M. & Thompson, R. F. (1999). The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature*, *402*(6759), 294–296.
- Geuze, E., Vermetten, E. & Bremner, J. D. (2005). MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, *10*(2), 160–184.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Molloy, E. & Castellanos, F. X. (2001). Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci*, *931*, 33–49.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. (2001). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, *14*(3), 685–700.
- Goozen, S. H. M. van & Fairchild, G. (2006). Neuroendocrine and neurotransmitter correlates in children with antisocial behavior. *Horm Behav*, *50*(4), 647–654.
- Goozen, S. H. M. van, Fairchild, G., Snoek, H. & Harold, G. T. (2007). The evidence for a neurobiological model of childhood antisocial behavior. *Psychol Bull*, *133*(1), 149–182.
- Goozen, S. H. M. van, Matthys, W., Cohen-Kettenis, P. T., Wied, C. G. de, Wiegant, V. M. & Engeland, H. van. (1998). Salivary cortisol and cardiovascular activity during stress in oppositional-defiant disorder boys and normal controls. *Biol Psychiatry*, *43*(7), 531–539.
- Gray, J., Owen, S., Davis, N. & Tsaltas, E. (1983). The biological bases of sensation seeking, impulsivity, and anxiety. In A. Zuckermann (Hg.), (Kap. Psychological and physiological relations between anxiety and impulsivity). Hillsdale.
- Guerra, N. G. & Slaby, R. G. (1990). Cognitive mediators of aggression in adolescent offenders: 2. Intervention. *Dev. Psychol.*, *26*(3), 269–277.
- Hamm, A. O. & Vaitl, D. (1993). Emotionsinduktion durch visuelle Reize: Validierung einer Stimulationsmethode auf drei Reaktionsebenen. *Psychol Rundsch*, *44*, 143–161.
- Hare, R. D., Hart, S. D. & Harpur, T. J. (1991). Psychopathy and the DSM-IV criteria for antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol*, *100*(3), 391–398.
- Hare, T. A., Tottenham, N., Davidson, M. C., Glover, G. H. & Casey, B. J. (2005). Contributions of amygdala and striatal activity in emotion regulation. *Biol Psychiatry*, *57*(6), 624–632.

- Hart, S. D. & Hare, R. D. (1989). Discriminant validity of the Psychopathy Checklist in a forensic psychiatric population. *Psychological Assessment*, 1, 211–218.
- Herpertz, S. C. (2006). [Should the “personality disorders” concept be revised?]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 34(2), 83–85.
- Herpertz, S. C., Dietrich, T. M., Wenning, B., Krings, T., Erberich, S. G., Willmes, K. et al. (2001). Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*, 50(4), 292–298.
- Herpertz, S. C. & Koetting, K. (2005a). Startle response in inpatients with borderline personality disorder vs. healthy controls. *J Neural Transm*, 112(8), 1097–1106.
- Herpertz, S. C., Mueller, B., Qunaibi, M., Lichterfeld, C., Konrad, K. & Herpertz-Dahlmann, B. (2005). Response to emotional stimuli in boys with conduct disorder. *Am J Psychiatry*, 162(6), 1100–1107.
- Herpertz, S. C., Mueller, B., Wenning, B., Qunaibi, M., Lichterfeld, C. & Herpertz-Dahlmann, B. (2003). Autonomic responses in boys with externalizing disorders. *J Neural Transm*, 110(10), 1181–1195.
- Herpertz, S. C. & Sass, H. (2000). Emotional deficiency and psychopathy. *Behav Sci Law*, 18(5), 567–580.
- Herpertz, S. C., Vloet, T., Müller, B., Domes, G., Willmes, K. & Herpertz-Dahlmann, B. (2007). Similar autonomic responsivity in boys with conduct disorder and their fathers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(4), 535–544.
- Herpertz, S. C., Wenning, B., Mueller, B., Qunaibi, M., Sass, H. & Herpertz-Dahlmann, B. (2001a). Psychophysiological responses in ADHD boys with and without conduct disorder: implications for adult antisocial behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(10), 1222–1230.
- Herpertz, S. C., Werth, U., Lukas, G., Qunaibi, M., Schuerkens, A., Kunert, H. J. et al. (2001b). Emotion in criminal offenders with psychopathy and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58(8), 737–745.
- Hill, J. (2002). Biological, psychological and social processes in the conduct disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 43(1), 133–164.
- Hinshaw, S. P. (1987). On the distinction between attentional deficits/hyperactivity and conduct problems/aggression in child psychopathology. *Psychol Bull*, 101(3), 443–463.
- Hinshaw, S. P., Henker, B. & Whalen, C. K. (1984). Self-control in hyperactive boys in anger-inducing situations: effects of cognitive-behavioral training and of methylphenidate. *J Abnorm Child Psychol*, 12(1), 55–77.
- Hinshaw, S. P., Lahey, B. B. & Hart, E. L. (1993). Issues of taxonomy and comorbidity in the development of conduct disorder. *Dev Psychopathol*, 5, 31–49.

- Holland, P. C. & Gallagher, M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends Cogn Sci*, 3(2), 65–73.
- Holmes, A. & Friston, K. J. (1998). *4<sup>th</sup> International Conference Functional Mapping of the Human Brain, Montreal, Canada*.
- Hoptman, M. J. (2003). Neuroimaging studies of violence and antisocial behavior. *J Psychiatr Pract*, 9(4), 265–278.
- Hugdahl, K. (1998). Cortical control of human classical conditioning: autonomic and positron emission tomography data. *Psychophysiology*, 35(2), 170–178.
- Irwin, W., Davidson, R. J., Lowe, M. J., Mock, B. J., Sorenson, J. A. & Turski, P. A. (1996). Human amygdala activation detected with echo-planar functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*, 7(11), 1765–1769.
- Jensen, P. S., Martin, D. & Cantwell, D. P. (1997). Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(8), 1065–1079.
- Johnson, J. G., Cohen, P., Brown, J., Smailes, E. M. & Bernstein, D. P. (1999). Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry*, 56(7), 600–606.
- Kashani, J. H., Ray, J. S. & Carlson, G. A. (1984). Depression and depressive-like states in preschool-age children in a child development unit. *Am J Psychiatry*, 141(11), 1397–1402.
- Kazdin, A. E. (1985). *Treatment of antisocial behavior in children and adolescents*. Homewood, Illinois: Dorsey Press.
- Kazdin, A. E. (1996). Developmental clinical psychology and psychiatry. In A. E. Kazdin (Hg.), (2. Aufl., Kap. Conduct Disorders in Childhood and Adolescence). Sage: Thousand Oaks.
- Kerr, M., Tremblay, R. E., Pagani, L. & Vitaro, F. (1997). Boys' behavioral inhibition and the risk of later delinquency. *Arch Gen Psychiatry*, 54(9), 809–816.
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Foster, C. L., Saunders, W. B., Stang, P. E. & Walters, E. E. (1997). Social consequences of psychiatric disorders, II: Teenage parenthood. *Am J Psychiatry*, 154(10), 1405–1411.
- Klein, R. G., Abikoff, H., Klass, E., Ganeles, D., Seese, L. M. & Pollack, S. (1997). Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 54(12), 1073–1080.
- Krain, A. L. & Castellanos, F. X. (2006). Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*, 26(4), 433–444.
- Kring, A. M., Davison, G. C., Neale, J. M. & Johnson, S. L. (2006). *Abnormal Psychology* (10., überarbeitete Aufl.). John Wiley and Sons (WIE).

- Kruesi, M. J. P., Casanova, M. F., Mannheim, G. & Johnson-Bilder, A. (2004). Reduced temporal lobe volume in early onset conduct disorder. *Psychiatry Res*, 132(1), 1–11.
- Kuschel, A., Miller, Y., Köppe, E., Lübke, A., Hahlweg, K. & Sanders, M. (2000). Prävention von oppositionellen und aggressiven Verhaltensstörungen bei Kindern: Triple P – ein Programm zu einer positiven Erziehung. *Kindheit und Entwicklung*, 9, 20–29.
- Laakso, M. P., Vaurio, O., Koivisto, E., Savolainen, L., Eronen, M., Aronen, H. J. et al. (2001). Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behav Brain Res*, 118(2), 187–193.
- Lahey, B. B., Goodman, S. H., Waldman, I. D., Bird, H., Canino, G., Jensen, P. et al. (1999). Relation of age of onset to the type and severity of child and adolescent conduct problems. *J Abnorm Child Psychol*, 27(4), 247–260.
- Lahey, B. B., Loeber, R., Hart, E. L., Frick, P. J., Applegate, B., Zhang, Q. et al. (1995). Four-year longitudinal study of conduct disorder in boys: patterns and predictors of persistence. *J Abnorm Psychol*, 104(1), 83–93.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. & Cuthbert, B. N. (1999). *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual* (Bericht). Gainesville, Florida: University of Florida.
- Laub, J. H. & Sampson, R. J. (1995). Coercion and punishment in long-term perspective. In J. McCord (Hg.), (Kap. The long term effects of punitive discipline). Cambridge, Massachusetts: Cambridge University Press.
- Laucht, M. (2001). [Antisocial behavior in adolescence: risk factors and developmental types]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 29(4), 297–311.
- Lochman, J. E. & Wells, K. C. (1996). Preventing childhood disorders, substance abuse, and delinquency. Banff international behavioral science series. In R. D. Peters & R. J. McMahon (Hg.), (Bd. 3, Kap. A social-cognitive intervention with aggressive children: Prevention effects and contextual implementation issues). Thousand Oaks: Sage Publication Inc.
- Loeber, R., Burke, J. D., Lahey, B. B., Winters, A. & Zera, M. (2000). Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part i. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(12), 1468–1484.
- Loeber, R. & Farrington, D. P. (Hg.). (1998). *Serious and violent juvenile offenders. Risk factors and successful interventions*. Thousand Oaks: Sage.
- Loeber, R., Green, S. M., Keenan, K. & Lahey, B. B. (1995). Which boys will fare worse? Early predictors of the onset of conduct disorder in a six-year longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(4), 499–509.

- Loeber, R. & Keenan, K. (1994). Interaction between conduct disorder and its comorbid conditions: Effects on age and gender. *Clinical Psychology Review, 14*, 497–523.
- Lorber, M. F. (2004). Psychophysiology of aggression, psychopathy, and conduct problems: a meta-analysis. *Psychol Bull, 130*(4), 531–552.
- Lykken, D. T. (1957). A study of anxiety in the sociopathic personality. *J Abnorm Psychol, 55*(1), 6–10.
- Lynam, D. R. (1997). Pursuing the psychopath: capturing the fledgling psychopath in a nomological net. *J Abnorm Psychol, 106*(3), 425–438.
- Maedgen, J. W. & Carlson, C. L. (2000). Social functioning and emotional regulation in the attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *J Clin Child Psychol, 29*(1), 30–42.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A. & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage, 19*(3), 1233–1239.
- Matthys, W., Goozen, S. H. van, Vries, H. de, Cohen-Kettenis, P. T. & Engeland, H. van. (1998). The dominance of behavioural activation over behavioural inhibition in conduct disordered boys with or without attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry, 39*(5), 643–651.
- Maughan, B., Taylor, C., Taylor, A., Butler, N. & Bynner, J. (2001). Pregnancy smoking and childhood conduct problems: a causal association? *J Child Psychol Psychiatry, 42*(8), 1021–1028.
- McCabe, K. M., Hough, R., Wood, P. A. & Yeh, M. (2001). Childhood and adolescent onset conduct disorder: a test of the developmental taxonomy. *J Abnorm Child Psychol, 29*(4), 305–316.
- McCloskey, M. S., Phan, K. L. & Coccaro, E. F. (2005). Neuroimaging and personality disorders. *Curr Psychiatry Rep, 7*(1), 65–72.
- McCord, W. & McCord, J. (1964). *The psychopath: An essay on the criminal mind*. New York: Van Nostrand-Reinhold.
- Meyer-Lindenberg, A., Buckholtz, J. W., Kolachana, B., Hariri, A. R., Pezawas, L., Blasi, G. et al. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A, 103*(16), 6269–6274.
- Miller, L. (1998). Handbook of parent training. In J. M. Briesmeister & C. E. Schaefer (Hg.), (2. Aufl., Kap. Preventive intervention for families of preschoolers of risk for conduct disorders). New York: Wiley.
- Moffitt, T. E. (1990). Juvenile delinquency and attention deficit disorder: boys' developmental trajectories from age 3 to age 15. *Child Dev, 61*(3), 893–910.

- Moffitt, T. E. (1993). Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: a developmental taxonomy. *Psychol Rev*, 100(4), 674–701.
- Moffitt, T. E., Caspi, A., Harrington, H. & Milne, B. J. (2002). Males on the life-course-persistent and adolescence-limited antisocial pathways: follow-up at age 26 years. *Dev Psychopathol*, 14(1), 179–207.
- Moffitt, T. E., Caspi, A., Rutter, M. & Silva, P. A. (2001). *Sex differences in antisocial behaviour: Conduct disorder, delinquency, and violence in the Dunedin longitudinal study*. Massachusetts: Cambridge University Press.
- Moss, H. B., Yao, J. K. & Panzak, G. L. (1990). Serotonergic responsivity and behavioral dimensions in antisocial personality disorder with substance abuse. *Biol Psychiatry*, 28(4), 325–338.
- Mostofsky, S. H., Reiss, A. L., Lockhart, P. & Denckla, M. B. (1998). Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*, 13(9), 434–439.
- Myers, M. G., Stewart, D. G. & Brown, S. A. (1998). Progression from conduct disorder to antisocial personality disorder following treatment for adolescent substance abuse. *Am J Psychiatry*, 155(4), 479–485.
- Müller, J. L., Sommer, M., Wagner, V., Lange, K., Taschler, H., Röder, C. H. et al. (2003). Abnormalities in emotion processing within cortical and subcortical regions in criminal psychopaths: evidence from a functional magnetic resonance imaging study using pictures with emotional content. *Biol Psychiatry*, 54(2), 152–162.
- Nagel, B. J., Schweinsburg, A. D., Phan, V. & Tapert, S. F. (2005). Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res*, 139(3), 181–190.
- Nigg, J. T. & Casey, B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol*, 17(3), 785–806.
- Ochsner, K. N. & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 9(5), 242–249.
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D. E. et al. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23(2), 483–499.
- Offord, D. R. & Bennett, K. J. (1994). Conduct disorder: long-term outcomes and intervention effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(8), 1069–1078.

- Ohman, A. (2005). The role of the amygdala in human fear: Automatic detection of threat. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(10), 953–958.
- O’Keane, V., Moloney, E., O’Neill, H., O’Connor, A., Smith, C. & Dinan, T. G. (1992). Blunted prolactin responses to d-fenfluramine in sociopathy: evidence for subsensitivity of central serotonergic function. *Br J Psychiatry*, *160*, 643–646.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113.
- Olds, D., Henderson, C. R., Cole, R., Eckenrode, J., Kitzman, H., Luckey, D. et al. (1998). Long-term effects of nurse home visitation on children’s criminal and antisocial behavior: 15-year follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA*, *280*(14), 1238–1244.
- Olweus, D. (1996). *Gewalt in der Schule. Was Lehrer und Eltern wissen sollten – und tun können* (2. Aufl.). Bern: Huber.
- Oosterlaan, J., Geurts, H. M., Knol, D. L. & Sergeant, J. A. (2005). Low basal salivary cortisol is associated with teacher-reported symptoms of conduct disorder. *Psychiatry Res*, *134*(1), 1–10.
- Ortiz, J. & Raine, A. (2004). Heart rate level and antisocial behavior in children and adolescents: a meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *43*(2), 154–162.
- Overmeyer, S., Bullmore, E. T., Suckling, J., Simmons, A., Williams, S. C., Santosh, P. J. et al. (2001). Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med*, *31*(8), 1425–1435.
- Patterson, G. R. (1982). *Coercive family process*. Eugene, Oregon: Castilia.
- Patterson, G. R., Crosby, L. & Vuchinich, S. (1992). Predicting risk for early police arrest. *J Quant Criminol*, *8*, 335–355.
- Paulus, M. P., Rogalsky, C., Simmons, A., Feinstein, J. S. & Stein, M. B. (2003). Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *Neuroimage*, *19*(4), 1439–1448.
- Peeples, F. & Loeber, R. (1994). Do individual factors and neighborhood context explain ethnic differences in juvenile delinquency? *J Quant Criminol*, *10*, 141–157.
- Pennington, B. & Bennetto, L. (1993). Main effects or or transaction in the neuropsychology of conduct disorder. commentary on the neuropsychology of conduct disorder. *Dev Psychopathol*, *5*, 153–164.
- Petermann, F., Döpfner, M. & Schmidt, M. H. (2001). *Aggressiv-dissoziale Störungen* (1. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.

- Petermann, F. & Warschburger, P. (1998). Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie. In F. Petermann (Hg.), (Kap. Aggression). Göttingen: Hogrefe.
- Peters, A. & Sethares, C. (2002). Aging and the myelinated fibers in prefrontal cortex and corpus callosum of the monkey. *J Comp Neurol*, *442*(3), 277–291.
- Petras, H., Schaeffer, C. M., Ialongo, N., Hubbard, S., Muthén, B., Lambert, S. F. et al. (2004). When the course of aggressive behavior in childhood does not predict antisocial outcomes in adolescence and young adulthood: an examination of potential explanatory variables. *Dev Psychopathol*, *16*(4), 919–941.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F. & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, *16*(2), 331–348.
- Plessen, K. J., Bansal, R., Zhu, H., Whiteman, R., Amat, J., Quackenbush, G. A. et al. (2006). Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(7), 795–807.
- Pliszka, S. R., Carlson, C. L. & Swanson, J. M. (1999). *ADHD with comorbid disorders*. New York: Guilford Press.
- Pliszka, S. R., Glahn, D. C., Semrud-Clikeman, M., Franklin, C., Perez, R., Xiong, J. et al. (2006). Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment. *Am J Psychiatry*, *163*(6), 1052–1060.
- Popma, A. & Raine, A. (2006). Will future forensic assessment be neurobiologic? *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, *15*(2), 429–44, ix.
- Popma, A., Vermeiren, R., Geluk, C. A. M. L., Rinne, T., Brink, W. van den, Knol, D. L. et al. (2007). Cortisol moderates the relationship between testosterone and aggression in delinquent male adolescents. *Biol Psychiatry*, *61*(3), 405–411.
- Quay, H. C. (1965). Psychopathic personality as pathological stimulation-seeking. *Am J Psychiatry*, *122*, 180–183.
- Quay, H. C. (1979). Psychopathological disorders of childhood. In H. C. Quay & J. S. Werry (Hg.), (2. Aufl., Kap. Classification). New York: Wiley.
- R Development Core Team. (2006). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria.
- Raine, A. (1993). *The psychopathology of crime: criminal behavior as a clinical disorder*. San Diego (Kalifornien): Academic Press, Inc.
- Raine, A., Brennan, P. & Farrington, D. (Hg.). (1997b). *The Biosocial Bases of Violence*. New York: Plenum Publishers.
- Raine, A., Buchsbaum, M. & LaCasse, L. (1997). Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biol Psychiatry*, *42*(6), 495–508.

- Raine, A., Ishikawa, S. S., Arce, E., Lencz, T., Knuth, K. H., Bihrlé, S. et al. (2004). Hippocampal structural asymmetry in unsuccessful psychopaths. *Biol Psychiatry*, *55*(2), 185–191.
- Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, S., LaCasse, L. & Colletti, P. (2000). Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(2), 119–27; discussion 128–9.
- Raine, A., Moffitt, T. E., Caspi, A., Loeber, R., Stouthamer-Loeber, M. & Lynam, D. (2005). Neurocognitive impairments in boys on the life-course persistent antisocial path. *J Abnorm Psychol*, *114*(1), 38–49.
- Raine, A., Reynolds, C., Venables, P. H., Mednick, S. A. & Farrington, D. P. (1998). Fearlessness, stimulation-seeking, and large body size at age 3 years as early predispositions to childhood aggression at age 11 years. *Arch Gen Psychiatry*, *55*(8), 745–751.
- Raine, A., Venables, P. H. & Mednick, S. A. (1997a). Low resting heart rate at age 3 years predisposes to aggression at age 11 years: evidence from the Mauritius Child Health Project. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *36*(10), 1457–1464.
- Raine, A., Venables, P. H. & Williams, M. (1990). Relationships between central and autonomic measures of arousal at age 15 years and criminality at age 24 years. *Arch Gen Psychiatry*, *47*(11), 1003–1007.
- Reeves, J. C., Werry, J. S., Elkind, G. S. & Zametkin, A. (1987). Attention deficit, conduct, oppositional, and anxiety disorders in children: II. Clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *26*(2), 144–155.
- Rice, M. E. (1997). Violent offender research and implications for the criminal justice system. *Am Psychol*, *52*(4), 414–423.
- Robins, L. N. (1991). Conduct disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, *32*(1), 193–212.
- Rolls, E. T. (1999). *The Brain and Emotion*. New York: Oxford University Press.
- Rowe, R., Maughan, B., Worthman, C. M., Costello, E. J. & Angold, A. (2004). Testosterone, antisocial behavior, and social dominance in boys: pubertal development and biosocial interaction. *Biol Psychiatry*, *55*(5), 546–552.
- Rutherford, M. J., Cacciola, J. S. & Alterman, A. I. (1999). Antisocial personality disorder and psychopathy in cocaine-dependent women. *Am J Psychiatry*, *156*(6), 849–856.
- Rutter, M. (2005). Commentary: What is the meaning and utility of the psychopathy concept? *J Abnorm Child Psychol*, *33*(4), 499–503.
- Salekin, R. T., Rogers, R. & Sewell, K. W. (1997). Construct validity of psychopathy in a female offender sample: a multitrait-multimethod evaluation. *J Abnorm Psychol*, *106*(4), 576–585.

- Sanders, M. R. (1996). Advances in clinical child psychology. In T. H. Ollendick & R. J. Prinz (Hg.), (Bd. 18, Kap. New directions in behavioral family intervention with children). New York: Plenum.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Scheithauer, H. & Petermann, F. (2002). Therapieabbrüche von aggressiven und dissozialen Kindern. *Kindheit und Entwicklung, 9*, 14–19.
- Schmeck, K. & Poustka, F. (2000). Biologische Grundlagen von impulsiv-aggressivem Verhalten. *Kindheit und Entwicklung, 9*, 3–13.
- Scott, S. K., Young, A. W., Calder, A. J., Hellawell, D. J., Aggleton, J. P. & Johnson, M. (1997). Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature, 385*(6613), 254–257.
- Seidman, L. J., Valera, E. M. & Bush, G. (2004). Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am, 27*(2), 323–347.
- Seidman, L. J., Valera, E. M. & Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry, 57*(11), 1263–1272.
- Serketich, W. J. & Dumas, J. E. (1996). The effectiveness of behavioral parent training to modify antisocial behavior in children : A meta-analysis. *Behav Ther, 27*(2), 171–186.
- Sevecke, K., Krischer, M. K., Döpfner, M. & Lehmkuhl, G. (2005). [The psychopathy-concept and its psychometric evaluation in childhood, adolescence and adulthood]. *Fortschr Neurol Psychiatr, 73*(7), 392–400.
- Shapiro, E. G., Hughes, S., August, G. & Bloomquist, M. J. (1993). Emotional processing in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Devel Neuropsychology, 9*, 207–224.
- Siever, L. J. (2005). Endophenotypes in the personality disorders. *Dialogues Clin Neurosci, 7*(2), 139–151.
- Simeon, J. G., Ferguson, H. B. & Fleet, J. V. W. (1986). Bupropion effects in attention deficit and conduct disorders. *Can J Psychiatry, 31*(6), 581–585.
- Simonoff, E., Elander, J., Holmshaw, J., Pickles, A., Murray, R. & Rutter, M. (2004). Predictors of antisocial personality. Continuities from childhood to adult life. *Br J Psychiatry, 184*, 118–127.
- Slutske, W. S., Heath, A. C., Dinwiddie, S. H., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Dunne, M. P. et al. (1997). Modeling genetic and environmental influences in the etiology of conduct disorder: a study of 2,682 adult twin pairs. *J Abnorm Psychol, 106*(2), 266–279.

- Soller, M. V., Karnik, N. S. & Steiner, H. (2006). Psychopharmacologic treatment in juvenile offenders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 15(2), 477–499.
- Spoont, M. R. (1992). Modulatory role of serotonin in neural information processing: implications for human psychopathology. *Psychol Bull*, 112(2), 330–350.
- Stadler, C., Sterzer, P., Schmeck, K., Krebs, A., Kleinschmidt, A. & Poustka, F. (2007). Reduced anterior cingulate activation in aggressive children and adolescents during affective stimulation: association with temperament traits. *J Psychiatr Res*, 41(5), 410–417.
- Sterzer, P., Stadler, C., Krebs, A., Kleinschmidt, A. & Poustka, F. (2005). Abnormal neural responses to emotional visual stimuli in adolescents with conduct disorder. *Biol Psychiatry*, 57(1), 7–15.
- Stout, M. (2006). *Der Soziopath von nebenan. Die Skrupellosen: ihre Lügen, Taktiken und Tricks* (1. Aufl.). Wien: Springer.
- Stöcker, T., Kellermann, T., Schneider, F., Habel, U., Amunts, K., Pieperhoff, P. et al. (2006). Dependence of amygdala activation on echo time: results from olfactory fMRI experiments. *Neuroimage*, 30(1), 151–159.
- Stöcker, T., Schneider, F., Klein, M., Habel, U., Kellermann, T., Zilles, K. et al. (2005). Automated quality assurance routines for fMRI data applied to a multicenter study. *Hum Brain Mapp*, 25(2), 237–246.
- Séguin, J. R., Arseneault, L., Boulerice, B., Harden, P. W. & Tremblay, R. E. (2002). Response perseveration in adolescent boys with stable and unstable histories of physical aggression: the role of underlying processes. *J Child Psychol Psychiatry*, 43(4), 481–494.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Stuttgart, New York: Thieme.
- Tcheremissine, O. V. & Liewing, L. M. (2006). Pharmacological aspects of the treatment of conduct disorder in children and adolescents. *CNS Drugs*, 20(7), 549–565.
- Tewes, U., Rossmann, P. & Schallberger, U. (2000). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III*. 1. Auflage, Göttingen: Hogrefe.
- Vanyukov, M. M., Moss, H. B., Plail, J. A., Blackson, T., Mezzich, A. C. & Tarter, R. E. (1993). Antisocial symptoms in preadolescent boys and in their parents: associations with cortisol. *Psychiatry Res*, 46(1), 9–17.
- Verhulst, F. C. (1995). Epidemiology of child and adolescent psychopathology. In F. C. Verhulst & H. M. Koot (Hg.), (Kap. The epidemiology of child and adolescent psychopathology: Strengths and limitations). Oxford, England: Oxford University Press.

- Vloet, T. D., Herpertz, S. & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). [Aetiology and life-course of conduct disorder in childhood: risk factors for the development of an antisocial personality disorder]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 34(2), 101–114.
- Weiß, R. H. (1998). *Grundintelligenztest Skala 2 (CFT 20) mit Wortschatztest (WS) und Zahlenfolgentest (ZF)*. 4., überarbeitete Auflage, Göttingen: Hogrefe.
- Werner, E. E. & Smith, R. S. (1992). *Overcoming in odds: high risk children from birth to adulthood*. Ithaca, New York: Cornell University Press.
- Werner, E. E. & Smith, R. S. (2001). *Journeys from childhood to midlife: risk, resilience and recovery*. Ithaca, New York: Cornell University Press.
- Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., Lee, M. B. & Jenike, M. A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci*, 18(1), 411–418.
- Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev*, 41(1), 88–123.
- Zarahn, E., Aguirre, G. & D'Esposito, M. (1997). A trial-based experimental design for fMRI. *Neuroimage*, 6(2), 122–138.
- Zoccolillo, M. & Rogers, K. (1991). Characteristics and outcome of hospitalized adolescent girls with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30(6), 973–981.
- Zuckerman, M., Murtaugh, T. & Siegel, J. (1974). Sensation seeking and cortical augmenting-reducing. *Psychophysiology*, 11(5), 535–542.



Diese experimentelle Arbeit wäre ohne die Unterstützung vieler Beteiligten nicht möglich gewesen. Daher gilt mein großer Dank

*Beate Herpertz-Dahlmann* für die Möglichkeit in ihren Projekten mitarbeiten zu können und *Gereon Fink* für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe arbeiten und die exzellenten, vor allem technischen Möglichkeiten, mit denen dieser Arbeitsplatz ausgestattet war, nutzen zu können,

*Sabine Herpertz* für die intensive Betreuung der Promotion und dafür, dass ich in ihrem Projekt mitarbeiten durfte und *Christiane Thiel* für die ebenso intensive Betreuung der Promotion,

*Ivo Marx*, der eng mit mir zusammengearbeitet hat, mit dem ich mich immer über Probleme unterhalten konnte, der immer gute Lösungen fand, der mich stets motivieren konnte weiterzumachen und der, nicht zuletzt, diese Arbeit immer wieder unermüdlich, kritisch und sogar freiwillig gelesen hat,

*Oliver Haumann*, *Cordula Kemper*, *Shahram Mirzazade* und allen beteiligten MTAs für die großartige und häufige Unterstützung beim Messen, insbesondere an Wochenenden und in späten Abendstunden,

*Carsten Giessing*, *Kerstin Konrad*, *Susanne Neufang* und *Sven Hartenstein* für die vielen Gespräche über methodische Fragestellungen und Probleme,

*Sven Hartenstein* und *Gesine Milde* für die englischen Korrekturen an dieser Arbeit,

*Tony Stöcker* für sein stets offenes Ohr beim Programmieren und die viele technische Unterstützung beim Einsatz seiner MRT-Sequenz mit schichtabhängigen, variablen Echozeiten für die Messung subkortikaler Strukturen,

*Timo Vloet* für die fachlich-klinische Hilfestellung, Beratung und Unterstützung bei der Diagnostik und *Susanne Gilsbach*, *Stefanie Uecker* und *Christine Wilhelm* für die großartige Hilfe bei der Diagnostik der Probanden,

allen Probanden, die ihre Zeit für die Experimente zur Verfügung gestellt haben und

besonders *Isabelle*, die mir stets den Rücken frei hielt, damit ich forschen und diese Arbeit schreiben konnte.

geboren am 19. März 1976 in Altenburg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet  
Kinder: Balthasar, Annika und Ansgar

## Schule

1982 – 1990	Polytechnische Oberschule Altenburg
1990 – 1991	Leistungsklasse am Friedrich-Gymnasium Altenburg
1991 – 1994	Lerchenberggymnasium Altenburg mit Abschluss Abitur

## Wehrdienst

Jul 1994 – Jun 1998	Wehrdienst in der Bundeswehr
---------------------	------------------------------

## Studium

Okt 1998 – Apr 2004	Studium der Psychologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Aug 2000	Vordiplom
ab Okt 2002	Hauptstudium mit den Schwerpunktfächern Klinische Psychologie und Arbeits-, Betriebs- und Organisationspsychologie und dem Nebenfach Medizin
Feb 2004	Diplomarbeit mit dem Titel „Multimodalität im Denken mathematisch Hochbegabter: topologische Eigenschaften beim Lösen von mathematischen Anforderungen – eine fMRT-Studie“
Apr 2004	Beendigung des Studiums mit dem akademischen Grad Dipl.-Psych.

## Auslandsstudium

Aug 2000 – Jul 2001	Musikpsychologie, Statistik und Anglistik an der Universität Uppsala (Schweden)
---------------------	---

## Beruf

Apr 2004 – Apr 2007

wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Uniklinik Aachen und am Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften und Biophysik – Medizin (AG kognitive Neurologie)

## Publikationen

- Steyer R., Partchev I., Seiß K., Menz S. und **Hübner Th.** (2000). Zur Anwendung von State-Trait-Modellen in der wehrpsychologischen Eignungsdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung computer-unterstützter Tests. *Untersuchungen des Psychologischen Dienstes der Bundeswehr*, 35, 55-94.
- Poster mit dem Titel „Neural responses to emotional visual stimuli in children with Conduct Disorder“ auf dem Kongress Advances in Developmental Cognitive Neuroscience an der Universität Amsterdam (2005).
- Poster mit dem Titel „Morphometric brain abnormalities in children with ADHD and conduct disorder“ auf dem 17th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2006 in Melbourne.
- Timo D. Vloet, Kerstin Konrad, **Thomas Huebner**, Sabine Herpertz & Beate Herpertz-Dahlmann (im Druck). Structural and functional MRI-findings in children and adolescents with antisocial behaviour. *Behav Sci Law*.
- Herpertz S.C.\*, **Huebner T.\***, Marx I., Konrad K., Vloet T.D., Fink G.R., Stoecker T., Shah N.J., Herpertz-Dahlmann B. (eingereicht). Enhanced amygdala activity in male adolescents with childhood-onset conduct disorder during affective stimulation. *J Child Psychology & Psychiatry*. \* Erstautoren
- **Huebner T.\***, Vloet T.D.\*, Marx I., Konrad K., Fink G.R., Herpertz S.C., Herpertz-Dahlmann B. (angenommen). Morphometric brain abnormalities in boys with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*. \* Erstautoren

## wissenschaftlicher Preis

- Posterpreis (erster Platz) für das Poster mit dem Titel „Morphometric brain abnormalities in children with ADHD and conduct disorder“ auf dem 17th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2006 in Melbourne.

1. **Toxizitätsprüfungen in Zellkulturen für eine Vorhersage der akuten Toxizität (LD50) zur Einsparung von Tierversuchen**  
von W. Halle (1998), 92 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-221-9
2. **Die Rolle der Reaktionstechnik in der mikrobiellen Verfahrensentwicklung**  
von D. Weuster-Botz (1999), II, 320 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-245-5
3. **Cell Culture Models as Alternatives to Animal Experimentation for the Testing of Neuroprotective Compounds in Stroke Research**  
Practical Handbook of Methods  
edited by A. J. Carter, H. Kettenmann (1999), 144 pages  
ISBN: 978-3-89336-250-9
4. **Action and Visuo-Spatial Attention**  
Neurobiological Bases and Disorders  
Book of Abstracts  
collected by P. H. Weiss (2000), XIV, 56 pages  
ISBN: 978-3-89336-272-1
5. **Genomweite Genexpressionsanalysen mit DNA-Chips zur Charakterisierung des Glucose-Überflussmetabolismus von *Escherichia coli***  
von T. Polen (2003), 100 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-337-7
6. **Auslegung des Detektorsystems für einen hochauflösenden Positronen-Emissions-Tomographen mit hoher Sensitivität**  
von U. Heinrichs (2003), IV, 238 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-340-7
7. **Biological Principles Applied to Technical Asymmetric Catalysis**  
by A. Liese (2003), VI, 206 pages  
ISBN: 978-3-89336-344-5
8. **Designstudie eines  $\mu$ CT-Zusatzes für einen hochauflösenden Positronen-Emissions-Tomographen: Beispiel für ein multimodales bildgebendes System**  
von M. Khodaverdi (2004), III, 162 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-360-5
9. **Bioprocess Development for the Generation of Monocyte-Derived Dendritic Cells: Applicability in Breast Cancer Immunotherapy**  
by H.R. Bohnenkamp (2004), XLII, 128 pages  
ISBN: 978-3-89336-364-3

10. **Regulation der *clp*-Genexpression durch ClgR und Definition des ClgR-Regulons aus *Corynebacterium glutamicum***  
von S. Engels (2004), V, 125 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-379-7
11. **Metabolomanalyse zur Untersuchung der Dynamik im Aromatenbiosyntheseweg in L-Phenylalanin Produzenten von *Escherichia coli***  
von M. Oldiges (2005), XVI, 181 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-380-3
12. **Identifizierung und Charakterisierung eines Transkriptionsregulators der Aconitase von *Corynebacterium glutamicum***  
von A. Krug (2005), VI, 122 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-382-7
13. **Prozessentwicklung der elektroenzymatischen Sulfoxidation mit Chloroperoxidase**  
von S. Lütz (2005), XIV, 178 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-387-2
14. **Export von Proteinen mit Zwillingsarginin-Signalsequenzen über den Tat-Weg in *Escherichia coli***  
von P. J. Kreutzenbeck (2005), 118 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-388-9
15. **Untersuchungen zur Fettsäure- und Zellwandsynthese sowie zur Glutamatbildung mit *Corynebacterium glutamicum***  
von E. Radmacher (2005), 130 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-389-6
16. **Monomodale und multimodale Registrierung von autoradiographischen und histologischen Bilddaten**  
von A. Vieten (2005), 116 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-390-2
17. **Biosynthese von Phosphonaten: Charakterisierung des rekombinanten Enzyms Phosphonopyruvat-Decarboxylase aus *Streptomyces viridochromogenes* Tü494**  
von S. Johnen (2005), 128 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-400-8
18. **Ex-vivo Generierung von neutrophilen Zellen zur Prävention und Therapie der Sepsis**  
von R. Herbold (2005), 202 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-407-7

19. **Entwicklung eines Donor/Akzeptor-Konzeptes für die asymmetrische Synthese unsymmetrischer Benzoiner mit Hilfe ThDP-abhängiger Enzyme**  
von P. Dünkelmann (2005), 222 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-408-4
20. **Analyse der Bindungsspezifität der humanen Lck-SH3-Domäne anhand artifizieller und physiologischer Peptid-Liganden und strukturelle Charakterisierung dieser Peptide im Komplex mit SH3-Domänen**  
von T. T. Tran (2005), 155 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-412-1
21. **Modeling Based Process Development of Fed-Batch Bioprocesses: L-Valine Production by *Corynebacterium glutamicum***  
by M. Brik Ternbach (2005), 202 pages  
ISBN: 978-3-89336-413-8
22. **Charakterisierung der Ausscheidung von L-Glutamat bei *Corynebacterium glutamicum***  
von K. C. Stansen (2005), 151 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-416-9
23. **Metabolic and Bioprocess Engineering – a Fruitful Symbiosis**  
by R. Takors (2005), 399 pages  
ISBN: 978-3-89336-420-6
24. **Reaktionstechnische Untersuchungen zur enzymatischen *de novo* Synthese von GDP- $\beta$ -L-Fucose und der *in situ* Fucosylierung von Oligosacchariden**  
von C. Hoh (2005), 240 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-423-7
25. **Humane Primärzellen als Feederzellen für die Kokultur mit hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut**  
von A. S. Magin (2006), 206 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-424-4
26. **Vergleichende Analyse der Sec- und Tat-abhängigen sekretorischen Proteingewinnung mit Gram-positiven Bakterien als Wirtsorganismen**  
von D. Meißner (2006), 140 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-427-5
27. **Energie- und Redoxstoffwechsel von *Corynebacterium glutamicum***  
von A. Kabus (2006), VI, 115 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-439-8
28. **NMR-Lösungsstruktur der humanen Hck SH3-Domäne im Komplex mit einem artifiziellen, hochaffinen Peptid-Liganden**  
von H. Schmidt (2006), XII, 115 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-441-1

29. **Entwicklung und Untersuchung eines Verfahrens zur integrierten Aufreinigung von Plasmid DNA mittels wässriger Zweiphasenextraktion**  
von A. Frerix (2006), VII, 127 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-442-8
  
30. **Advanced Methods in Multiplexing Multi-Pinhole Imaging**  
Design and Implementation of a High-Resolution and High-Sensitivity Small-Animal SPECT Imaging System  
by C. Lackas (2006), XX, 176 pages  
ISBN: 978-3-89336-451-0
  
31. **Enantioselektive C-C Knüpfung mit Enzymen**  
Charakterisierung und reaktionstechnische Bearbeitung der Benzaldehydlyase aus *Pseudomonas fluorescens* Biovar I  
von T. Stillger (2006), XIV, 146 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-457-2
  
32. **Echtzeitsystem für Phasenrücksetzanalysen und Neuro-Rückkopplungen am MEG**  
von H. Rongen (2006), 176 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-461-9
  
33. **Analyse des Mechanismus der Phosphatregulation in *Corynebacterium glutamicum***  
von U. Sorger-Herrmann (2006), 117 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-466-4
  
34. **Enantioselective Reduction of Hydrophobic Keto Compounds in Multiphase Bioreactor**  
by M. Villela Filho (2007), XVI, 196 pages  
ISBN: 978-3-89336-470-1
  
35. **Untersuchung der Sec2-abhängigen Proteintranslokation in nicht-pathogenen Gram-positiven Bakterien**  
von Michael Caspers (2007), 164 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-488-6
  
36. **Regulation der Phosphatmangelgene von *Corynebacterium glutamicum* durch das Zweikomponenten-System PhoRS**  
von S. Schaaf (2007), VI, 114 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-496-1
  
37. **Bioprozessentwicklung und in-situ Produktgewinnung von trans-Cyclohexadien-Derivaten**  
von R. Bujnicki (2007), II, VIII, 163 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-498-5

38. **Metabolic Engineering of the Valine Pathway in *Corynebacterium glutamicum* – Analysis and Modelling**  
by Jørgen Barsett Magnus (2007), XIX, 178 pages  
ISBN: 978-3-89336-499-2
39. **Von Chorismat abgeleitete funktionalisierte Cyclohexadiene**  
Verwendung als chirale Synthesebausteine und Erweiterung der mikrobiell zugänglichen Produktpalette um einen Aminoalkohol  
von V. Lorbach (2007), 181 Seiten  
ISBN: 978-3-89336-500-5
40. **Frühzeitige Reaktionen lymphozytärer Proteine auf  $\beta$ -Bestrahlung humanen Vollbluts und deren Dosisabhängigkeit**  
Voraussetzung für die Entwicklung eines individuellen biologischen Dosimeters  
von A. Turtoi (2007), in Vorbereitung  
ISBN: 978-3-89336-502-9
41. **Funktionelle und morphometrische Veränderungen des Gehirns bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens**  
Untersuchungen mittels funktioneller und struktureller Magnetresonanztomographie  
von Th. Hübner (2007), 96, XXVI Seiten  
ISBN: 978-3-89336-504-3



**Thomas Hübner** wurde 1976 in Altenburg geboren. Nach Abitur und Wehrdienst studierte er von 1998 bis 2004 Psychologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und an der Universität Uppsala (Schweden).

Von 2004 bis 2007 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der RWTH Aachen und am Institut für Neurowissenschaften und Biophysik (Medizin) am Forschungszentrum Jülich.

2007 wurde er an der Universität Oldenburg promoviert. Während seiner Promotionszeit beschäftigte er sich mit emotionaler Fehlregulation des Gehirns bei verhaltensauffälligen Kindern und Jugendlichen. Seit Oktober 2007 arbeitet er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Neuroimaging Center der Technischen Universität Dresden.

Dieses Buch behandelt das klinische Störungsbild Störung des Sozialverhaltens. Merkmale dieser Störung sind stark aggressives und antisoziales Verhalten bei Kindern und Jugendlichen.

In der Gesellschaft erlangt dieses Störungsbild eine besondere Brisanz, weil die Diagnose dieses Störungsbildes in kinder- und jugendpsychiatrischen Einrichtungen die häufigste Diagnose ist und weil die Prognose bei frühem Auftreten der Störung für die Betroffenen besonders schlecht ist.

Die Ursachen des Störungsbildes sind sehr verschieden. Biologische Risikofaktoren spielen besonders im jungen Alter eine bedeutende Rolle in der individuellen Entwicklung. Diese Risikofaktoren sind bis heute jedoch nur wenig untersucht. Durch moderne Technologien der bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich neurobiologische Risikofaktoren gut untersuchen. Mithilfe der MRT wird in diesem Buch anhand dreier verschiedener Untersuchungen gezeigt, dass Veränderungen von Funktionen und Strukturen des Gehirns neurobiologisch eng mit aggressiven und antisozialen Verhaltensweisen zusammenhängen.

Forschungszentrum Jülich  
*in der Helmholtz-Gemeinschaft*



**Band / Volume 41**  
**ISBN 978-3-89336-504-3**

**Lebenswissenschaften**  
**Life Sciences**