

Übersichtsarbeit

Bildgebungsbefunde bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS, Tic-Störungen und Zwangserkrankungen

Timo D. Vloet^{1,2}, Susanne Neufang², Beate Herpertz-Dahlmann¹ und Kerstin Konrad^{1,2}

¹Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Universitätsklinikum Aachen (Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. B. Herpertz-Dahlmann)
²Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich

Zusammenfassung: ADHS, Tic-Störung, Tourette-Syndrom und Zwangsstörung sind gekennzeichnet durch Defizite in der Handlungskontrolle und treten überzufällig häufig komorbid auf. Es bestehen Hinweise auf eine gemeinsame neurobiologische Basis. Der folgende Übersichtsartikel fasst Ergebnisse aus Bildgebungsstudien zu diesen Störungen im Kindes- und Jugendalter zusammen, wobei strukturelle und funktionelle Befunde durch Magnetresonanztomographie einen Schwerpunkt einnehmen.

Übereinstimmend zeigen sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen morphologische Veränderungen im Bereich von Basalganglien und präfrontalem Kortex sowie abnorme Aktivierungen in fronto-striatalen Systemen. Vor allem beim ADHS und Tourette-Syndrom werden präfrontale Abweichungen gefunden, die beim letzteren milder ausgeprägt sind und unter Umständen auf Kompensationsmechanismen zurückzuführen sein könnten. Beim ADHS finden sich zusätzlich kleine, globale morphologische Veränderungen im gesamten Kortex und im Zerebellum, beim Tourette-Syndrom werden zudem Auffälligkeiten im okzipitalen Kortex beschrieben. Bei der Zwangserkrankung bestehen weitere strukturelle und funktionelle Aberrationen im Bereich von Amygdala und Thalamus und zudem orbito-frontale Funktionsveränderungen, die beim ADHS eher im ventralen präfrontalen Kortex zu finden sind.

Diese Befunde scheinen insgesamt mit Störungen in kortiko-striato-thalamiko-kortikalen Regelkreisen assoziiert zu sein und u. a. in Verbindung mit Dysfunktionen im Bereich der Inhibition von motorischen Reaktionen, impulsiven Handlungen und unerwünschten Gedanken zu stehen. Generell wird die Aussagekraft und Vergleichbarkeit vieler Studien durch kleine und heterogene Gruppen sowie methodische Unterschiede eingeschränkt.

Schlüsselwörter: ADHS, Tourette-Syndrom, Tic-Störung, Zwangsstörung, MRT, Handlungskontrolle, exekutive Funktionen

Summary: *Neuroimaging data of ADHD, Tic-Disorder and Obsessive-Compulsive-Disorder in children and adolescents*

ADHD, Tic Disorder, Tourette's Syndrome, and Obsessive-Compulsive Disorder are all characterised by an impairment of executive functioning and often occur together. There are thus indications of a similar neurobiological basis. This review presents an overview of neuroimaging studies of these disorders in childhood and adolescence, focusing thereby on magnet resonance imaging data. Studies provide concurring data about structural changes in the basal ganglia and the prefrontal cortex, and abnormal activation in the fronto-striatal circuitry in patients as compared to healthy controls. ADHD and Tourette's Syndrome are both associated with prefrontal aberrations. However, variances in Tourette's Syndrome are less pronounced, which might be due to compensation mechanisms. ADHD children show small, but more global, morphological alterations in the cortex and cerebellum, while Tourette's Syndrome seems to be linked additionally to differences in the occipital cortex. Furthermore, structural and functional data for obsessive-compulsive disorder indicate aberrations in the amygdala and thalamus, and functional changes in the orbito-frontal cortex. By comparison, findings in children with ADHD point towards abnormal activity in the ventral prefrontal cortex.

To summarise, the data display an impairment of cortico-striato-thalamic circuits which appears to be associated with dysfunctioning motor inhibition, and impulsive behaviour and objectionable thoughts. Since the majority of the studies reviewed are characterised by small and heterogeneous samples, and since the studies differ in their methods, comparability is limited and general conclusions can not be drawn.

Keywords: ADHD, Tourette's Syndrome, Tic Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, MRI, executive functions

Einleitung

Das Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Tic-Störungen (TiS), Tourette-Syndrom (ToS) und Zwangsstörung (ZS) sind häufige kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankungen, die überdurchschnittlich oft komorbid auftreten (Freeman et al., 2000; Wewetzer et al., 2003). Trotz ihrer offensichtlich unterschiedlichen Symptomatik legen die hohe Koinzidenz des Auftretens sowie die Annahme einer in allen Erkrankungen *gestörten Handlungskontrolle* gemeinsame Entstehungsbedingungen nahe. Während sich diese beim ADHS in der vielfachen Unterbrechung von Handlungen sowie der gestörten Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung zeigt, sind bei TiS und ToS ununterdrückbare Bewegungen und Lautäußerungen kennzeichnend für die Kernsymptomatik. Die ZS ist durch intrusive Gedanken charakterisiert, die sich dem Betroffenen gegen seinen Willen aufdrängen und/oder durch die Unfähigkeit, Handlungen, die meist der Neutralisierung von angstauslösenden Gedanken dienen, zu unterdrücken.

Erst in jüngerer Zeit stehen mit den modernen Bildgebungsmethoden auch im Kindes- und Jugendalter neuere Möglichkeiten zur intensiven Untersuchung zentralnervöser biologischer Marker dieser Störungen zur Verfügung.

Externalisierende Störungen und das Modell der kognitiven Kontrolle

Als Kernproblem zahlreicher externalisierender Erkrankungen wird heute eine Störung im Bereich der Handlungskontrolle (sog. «exekutive Funktionen») angenommen (Casey et al., 2002). Dabei meint der Begriff «Handlungskontrolle» ähnlich wie «zentrale Exekutive» bzw. «kognitive Kontrolle» einen Mechanismus, der für die Regulierung angemessenen Verhaltens notwendig ist (Miller & Cohen, 2001). Dieser befähigt ein Individuum, konkurrierende und unangebrachte Handlungen oder Gedanken zu unterdrücken bzw. seine Aufmerksamkeit auf

relevante Informationen zu fokussieren und irrelevante Informationen auszublenden (Casey et al., 2002; Desimone & Duncan, 1995).

In einem grundlegenden Modell haben Alexander et al. (1990) versucht, verschiedene neuronale Bahnen, die mit kognitiven Kontrollfunktionen assoziiert sind, zu differenzieren. Die Autoren gehen davon aus, dass mehrere Hirnstrukturen an der Modulation von Verhalten beteiligt sind und unterscheiden insgesamt fünf strukturell und funktionell getrennte, parallel organisierte *kortiko-striato-thalamo-kortikale Kreisläufe*. Diese kontrollieren zum Beispiel Augenbewegungen, dienen der Integration sensomotorischer Informationen in Bewegungsabläufen und modulieren kognitiv bzw. emotional beeinflusste Handlungen. Es wird angenommen, dass die *Basalganglien* innerhalb dieser neuronalen Verschaltungen durch Hemmung konträrer Impulse kortikal initiiertes Verhalten erleichtern (Mink, 1996). Alexanders' Modell beinhaltet, dass eine Fehlfunktion der beteiligten Hirnstrukturen (u.a. frontaler Kortex, Corpus striatum oder Thalamus) u.a. die Modulation von motorischen Antwortmustern verhindert, die für einen gegebenen Stimulus adäquat sind.

In Abbildung 1 ist auf der linken Seite die neuronale Verschaltung zwischen frontalem Kortex, Basalganglien und Thalamus vereinfacht dargestellt. Auf der rechten Seite ist ein Modell skizziert, das genauer zwischen der direkten und indirekten Verschaltung differenziert. Bahnen aus dem frontalen Kortex projizieren in verschiedene Areale des Striatum und über inhibitorische Bahnen zur Capsula interna des Globus pallidum (GPi) und Substantia nigra (SNr). Diese führen über eine Dämpfung inhibitorischer Neuronen zu einer Disinhibition des Thalamus (direkter Weg). Der indirekte Weg führt über inhibitorische Neuronen zur Capsula externa des Globus pallidum (GPe), was wiederum über eine Inhibition subthalamischer Nuclei (SN) zu einer Exzitation von GPi und SNr führt. Daraus resultiert eine Inhibition des Thalamus. Insgesamt werden die thalamo-kortikalen Kreisläufe durch die Basalganglien über einen direkten (*exzitatorischen*) und einen indirekten (*inhibitorischen*) Pfad moduliert.

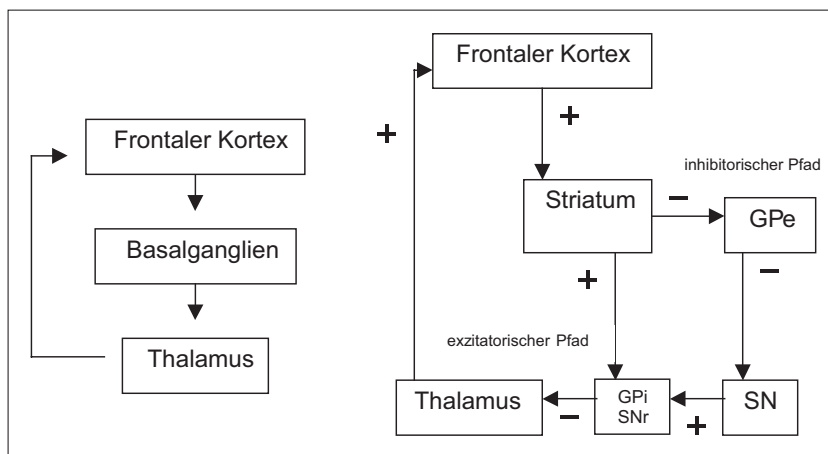


Abbildung 1: Schematische Darstellung der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreisläufe; links: vereinfachte neuronale Verschaltung zwischen frontalem Kortex, Basalganglien und Thalamus; rechts: Darstellung des exzitatorischen (direkten) und inhibitorischen (indirekten) Pfades zwischen Kortex, Basalganglien und Thalamus (nach Casey et al., 2001).

In Zusammenhang mit dem Modell der kognitiven Kontrolle wird angenommen, dass die direkte neuronale Verbindungen von frontalem Kortex zum Thalamus durch höhere Hirnzentren kortikal beeinflusstes Verhalten erleichtert. Beim ADHS könnte durch Störungen dieses Weges die andauernde Unterbrechung von Verhalten erklärt werden. Bei der ZS und der TiS sind hingegen möglicherweise die indirekten neuronalen Verschaltungen zwischen frontalem Kortex und Thalamus betroffen. Es wird angenommen, dass diese kortikal beeinflusstes Verhalten hemmen und eine Störung somit zu ununterdrückbaren und sich wiederholenden Handlungen und Gedanken führen könnte (Casey et al., 2002).

Bei der Darstellung der Bildgebungsbefunde (s.u.) der genannten kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen sollen diese in Bezug auf Alexanders' Modell zur kognitiven Kontrollen diskutiert werden.

Magnetresonanztomographie

Die Entwicklung moderner Bildgebungsmethoden hat in jüngerer Zeit neue Möglichkeiten zur Untersuchung des zentralen Nervensystems eröffnet. Dabei wird vor allem die Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Untersuchung von Kindern und Jugendlichen häufig eingesetzt. Sie ermöglicht hoch auflösende Aufnahmen des Gehirns, ist dabei nicht invasiv und erfordert weder den Einsatz radioaktiver Substanzen noch ionisierender Strahlung (O'Tuama et al., 1999). Auf diese Weise konnten erstmals größere Gruppen kindlicher Probanden mit psychiatrischen Störungen auf das Vorliegen klinisch relevanter zerebraler Abweichungen in Volumen und Struktur im Vergleich zu geeigneten Kontrollen untersucht werden. (Durstun et al., 2001; Hendren et al., 2000). Trotz der hohen räumlichen Auflösung bei der MRT ist es in der Praxis nicht möglich, anatomische Strukturen die kleiner als einige Kubikzentimeter sind, reliabel zu messen. Auch wenn die derzeit höchste Auflösung immer noch keine Aussage über die Struktur der entsprechenden Gehirnregion auf Ebene ihrer zellulären Elemente ermöglicht, sind dennoch Erkrankungsursachen und -folgen mit Effekten auf der makroskopischen Ebene assoziiert (Gerard & Peterson, 2003; Otte, 2001).

Das funktionelle MRT (fMRT) ermöglicht eine Aussage über die Beteiligung spezieller Gehirnareale bei kognitiven Prozessen. Dabei kann am lebenden Gehirn der Ablauf veränderter Aktivierungen größerer Gehirnvolumina beinahe in Echtzeit beobachtet werden. Es kann jedoch nicht unterschieden werden, ob die dortigen Aktivitätsveränderungen durch Nervenzellen verursacht werden, die in dieses Volumen hinein- oder herausprojizieren bzw. durch Gliazellen bzw. Interneurone zustande kommen. Große Bedeutung kommt den an fMRT-Aufnahmen gekoppelten Aufgaben zu, die geeignet konstruiert sein müssen, um eine sinnvolle Interpretation der funktionellen Daten zu ermöglichen (Gerard & Peterson, 2003).

Kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankungen wur-

den bisher deutlich seltener mittels fMRT untersucht als entsprechende Störungen im Erwachsenenalter (Chugani, 2006; O'Tuama et al., 1999). Interessanterweise haben allerdings eine Reihe von fMRT-Studien Inhibitionsleistungen und Dysfunktionen im fronto-striatalen Netzwerk bei verschiedenen kinderpsychiatrischen Erkrankungen untersucht (Castellanos et al., 1996; Peterson et al., 1998a; Rosenberg et al., 1998).

Regelrechte Gehirnentwicklung

Die Eigenschaften der MRT erlauben mehrfache Untersuchungen beim selben Probanden, wodurch longitudinale Studien schon im Kindesalter möglich sind und damit die Darstellung der regelrechten Gehirnentwicklung deutlich verbessert werden konnte (Kennedy et al., 2003; Toga et al., 2006). Sie stellt die Grundlage der Beurteilung sowohl anatomischer als auch funktioneller Aufnahmen dar. Im Rahmen neurobiologischer Zusammenhänge konnte sie darüber hinaus Hinweise auf den Manifestationszeitpunkt der Störungen während der Gehirnreifung sowie auf die Geschlechterverteilung von ADHS, TiS, ToS und ZS geben. Sie soll daher kurz skizziert werden.

Man geht heute davon aus, dass sich das *zerebrale Gesamtvolumen* nach dem 5. Lebensjahr nicht mehr signifikant verändert und das Gehirn somit «ausgewachsen» ist. Bis in die Adoleszenz hinein finden jedoch weiterhin parallel regionale Volumenveränderungen statt, die sich hinsichtlich des Gesamtvolumens des Gehirns in ihrer Summe gegenseitig aufheben (Giedd et al., 1997). Insgesamt sind das männliche Gehirn und seine anatomischen Strukturen im Vergleich zum weiblichen Gehirn durchschnittlich 10% größer (Giedd et al., 1997; Reiss et al., 1996).

Das Volumen weißer Substanz nimmt bis zum Jugendalter anteilmäßig zu (Reiss et al., 1996) und ist auf die fortschreitende Myelinisierung der Axone durch Oligodendrozyten zurückzuführen (Yakovlev & Lecours, 1967). Diese beginnt schon vor der Geburt (Wang et al., 1998), ist besonders in den ersten zwei Lebensjahren ausgeprägt (Lan et al., 2000) und verläuft tendenziell von inferioren zu superioren Hirnarealen und dabei von posterior nach anterior. Eine Ausnahme stellt das *Corpus callosum* dar, dessen weiße Substanz zunächst in seinen anterioren Arealen reift, die mit primär sensorischen und motorischen Arealen der grauen Substanz assoziiert sind. Die Myelinisierung des posterioren Anteils findet später statt und endet erst in der Adoleszenz (Giedd et al., 1999b; Thompson et al., 2000).

Die *graue Substanz* unterliegt ebenfalls dynamischen Veränderungen, die schon vor der Geburt beginnen und bis zur Adoleszenz andauern (Jacobson, 1991). Ihr Volumen nimmt bis zum Kindesalter zunächst zu, erreicht um das 12. Lebensjahr einen Höhepunkt und reduziert sich anschließend durch anhaltenden Zelltod von Neuronen und Gliazellen bis zum Erwachsenenalter (Giedd et al., 1997, 1999a). Gleichzeitig reduziert sich das Volumen der *Basalganglien* und des damit assoziierten *frontalen Kortex*,

wobei besonders der Kopf des *Nucleus caudatus* betroffen ist (Thompson et al., 2000). Der *Nucleus caudatus* ist im Gegensatz zu allen übrigen zentralnervösen Strukturen im weiblichen Gehirn überdurchschnittlich größer als im männlichen (Giedd et al., 1997). Die bisherigen Befunde sprechen dafür, dass zerebrale Regionen, die an der Kontrolle exekutiver Funktionen beteiligt sind, von der Kindheit bis in die Adoleszenz hinein von Umbauprozessen betroffen sind. Luna und Sweeney (2001) gehen davon aus, dass diese Veränderungen eine kritische Periode während der Reifung fronto-striataler Kreisläufe darstellen. Die Hauptmanifestationszeitpunkte von ADHS, TiS und ZS fallen in dieses Zeitfenster, wobei sich das ADHS am frühesten im Laufe der Entwicklung manifestiert und die Zwangserkrankung zuletzt (siehe Abb. 2). Daneben zeichnen sich alle drei Störungen im Jugendalter durch eine ausgeprägte Knabenlastigkeit aus (s.u.), die mit den offensichtlich vorhandenen geschlechtsspezifischen Unterschieden während der Hirnreifung in den fronto-striatalen Kreisläufen assoziiert sein könnte.

Die Ergebnisse der Bildgebungsstudien sollen daher im Folgenden ebenfalls im Vergleich zur normalen Hirnentwicklung interpretiert werden.

Morphometrische und funktionelle Bildgebung

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom

Das ADHS ist gekennzeichnet durch ein situationsübergreifendes Verhaltensmuster von motorischer Unruhe, Unaufmerksamkeit und Impulsivität, das mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen im sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsbereich einhergeht (Barkley, 1997b). Nach vorherrschender Symptomatik werden im DSM-IV drei Subtypen unterschieden: der unaufmerksame Subtyp,

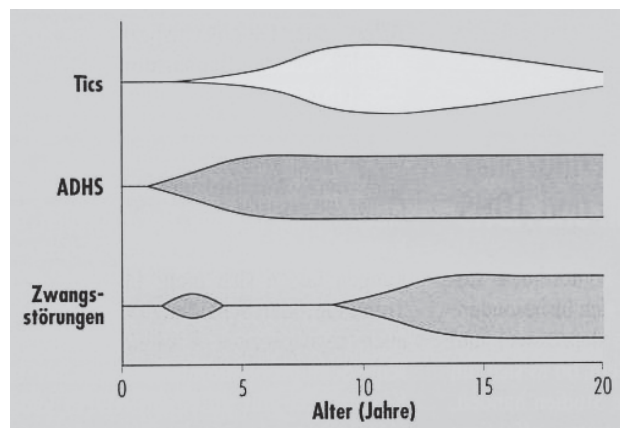


Abbildung 2: Manifestationszeitpunkte von ADHS, TS und ZS im zeitlichen Vergleich (nach Leckman, 2002).

der hyperaktiv-impulsive Subtyp und der kombinierte Subtyp. Jungen sind je nach Erhebung etwa drei- bis neunmal so häufig betroffen wie Mädchen. Insgesamt stellt das ADHS mit einer Prävalenz von etwa 1–3% die häufigste psychiatrische Erkrankung des Kindesalters dar. Es ist eine frühe Manifestation der Symptomatik (vor dem 7. Lebensjahr) zu beobachten, wobei entgegen früherer Annahmen von einer erheblichen Persistenz der Symptomatik auszugehen ist (Fischer et al., 1990; Wender, 1995). Im Erwachsenenalter dominieren dann zumeist Aufmerksamkeitsstörung und Impulsivität das Krankheitsbild, während die Ausprägung motorischer Hyperaktivität abnimmt (Barkley, 1997a). Komorbide Störungen sind in 50–80% der Fälle vorhanden. Überdurchschnittlich häufig treten andere externalisierende Verhaltensstörungen, wie z.B. eine Störung des Sozialverhaltens oder eine TiS auf (Herpertz-Dahlmann, 2003).

Morphometrische Befunde

Insgesamt stellt sich die Datenlage hinsichtlich morphometrischer Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS nicht einheitlich dar, was teilweise auf eine unzureichende Spezifität der Studien zurückzuführen ist. So wurde bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein um etwa 5% vermindertes zerebrales Gesamtvolumen gefunden (Castellanos et al., 1996). Diese Befunde konnten aber nicht bestätigt werden, wenn vorhandene Unterschiede des Intelligenzquotienten in der statistischen Analyse berücksichtigt wurden (Filipek et al., 1997).

Übereinstimmend konnten kleinere rechtsseitige präfrontale Regionen bei Jungen mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kindern gezeigt werden (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997). Diese Veränderungen sind nach Casey und Mitarbeitern (1997) mit einem schlechteren Abschneiden der betroffenen Probanden bei einem Inhibitionsparadigma assoziiert.

In einer methodisch sehr aufwendigen Studie zu kortikalen Veränderungen bei ADHS wurde der gesamte Kortex hinsichtlich Veränderungen der grauen Substanz bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS untersucht (Sowell et al., 2003). Durch den nicht auf «regions of interest» beschränkten Ansatz zeigte sich, dass weniger regional begrenzte Veränderungen bei ADHS vorhanden sind, sondern vielmehr bilateral reduzierte Volumina im inferioren Anteil des dorsalen präfrontalen Kortex und in den anterioren Temporallappen. Darüber hinaus fanden sich um 20–30% vergrößerte Volumina bilateral im Bereich der posterioren Temporallappen und des inferioren Parietalkortex bei den Probanden mit ADHS im Vergleich zu den Kontrollen. Die Befunde sprechen für globale morphometrische Veränderungen beim ADHS, die alle Lobi des Kortex betreffen.

Es liegen heterogene Befunde aus Studien zur Struktur der Basalganglien vor. Während einige Untersuchungen ein vermindertes Volumen des *Nucleus caudatus* beim ADHS

finden (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997), konnte dies von Aylward et al. (1996) nicht bestätigt werden.

Zwei Studien haben ein vermindertes Volumen des *Globus pallidus* bei Probanden mit ADHS beschrieben (Aylward et al., 1996; Castellanos et al., 1996). Dabei ist einschränkend zu bemerken, dass die Messung dieses Anteils der Basalganglien mit den bisherigen MRT-Parametern nur äußerst ungenau möglich ist. Im Bereich des *Putamens* konnten die Studien keine Volumenunterschiede nachweisen.

Weitere Untersuchungen berichten von morphologischen Veränderungen im Bereich des anterioren (Giedd et al., 1996a) und posterioren (Hynd et al., 1993) *Corpus callosum* sowie des *Spleniums* (Filipek et al., 1997). Castellanos und Mitarbeiter (2001) haben *zerebelläre Strukturen* beim ADHS untersucht und verkleinerte Volumina der *Lappen VIII-X* sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen gefunden. Dies scheint nicht spezifisch für das ADHS zu sein, da ähnliche Veränderungen auch bei Kindern und Jugendlichen mit schizophrenen (Jacobsen et al., 1997) und affektiven Erkrankungen (DeBello et al., 1999) gefunden worden sind.

Castellanos et al. (2002) führten die bisher größte systematische Querschnittsuntersuchung mit 150 ADHS-Probanden und entsprechenden Kontrollpersonen im Alter von 5–18 Jahren durch. Es konnte gezeigt werden, dass nicht-medizierte Kinder mit ADHS ein kleineres Gesamtvolumen der weißen Substanz und des Zerebellums aufwiesen als medizierte Probanden und gesunde Kontrollen. Diese morphometrischen Abweichungen waren während der Entwicklung konstant. Während das Volumen des Nucleus caudatus initial bei Probanden mit ADHS vermindert war, verschwand dieser Gruppenunterschied in der Adoleszenz, da das Volumen des Nucleus caudatus in der Kontrollgruppe ebenfalls abnahm. Die in der ADHS-Gruppe beschriebenen Volumenveränderungen korrelierten signifikant mit dem Schweregrad der Symptomatik. Generell fanden sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Damit scheint besonders die Entwicklung des Nucleus caudatus zwischen gesunden Kindern und denen mit ADHS zu differieren. Die beschriebenen morphometrischen Veränderungen beim ADHS sind nicht-progressiv und als unabhängig von einer psychopharmakologischen Behandlung anzusehen.

Zusammenfassend legen die bisherigen Befunde nahe, dass bei Jungen mit ADHS morphometrische Abweichungen insbesondere im Bereich des *rechten präfrontalen Kortex*, *Corpus callosum*, *Globus pallidus* und bestimmten *Kleinhirnarealen* vorliegen. In einer aktuellen Metaanalyse von Seidman et al. (2005) konnte dies bestätigt werden. Dabei ist neben den strukturellen Abweichungen im Bereich fronto-striataler Kreisläufe insgesamt von ausgedehnten Veränderungen im Bereich des Groß- und Kleinhirns auszugehen. Die Datenlage für betroffene Mädchen ist weniger umfangreich und gibt vor allem Hinweise auf ein reduziertes Volumen des Nucleus caudatus und des Kleinhirnwurms (Castellanos et al., 2000). Die Aussagekraft der

Daten wird generell durch kleine Fallzahlen sowie unterschiedliche Berücksichtigung von Komorbiditäten, Medikamenteneffekten, Geschlechtsunterschieden sowie ADHS-Subtypen und perinataler Komplikationen eingeschränkt.

Funktionelle Befunde

In den zahlreichen fMRT-Studien zum ADHS führen die Probanden während des Scannens zumeist Inhibitions- bzw. exekutive Funktionsaufgaben durch. Dazu zählen das *Go/No-Go-Paradigma*, bei dem auf bestimmte Reize reagiert werden muss (Go-Trials), bei anderen jedoch nicht reagiert werden darf (No-Go-Trials) bzw. die *Stopp-Signalaufgabe*, bei der eine motorische Reaktion, die bereits initiiert wurde, nach Vorgabe eines Stopp-Signals unterdrückt werden muss.

Rubia und Mitarbeiter (1999) konnten bei Jugendlichen mit ADHS in einer motorischen «Stopp-Signal»-Aufgabe eine verminderte Aktivierung im rechten ventralen und rechten inferioren präfrontalen Kortex sowie im linken Nucleus caudatus zeigen. In einer Studie mit einem «Go/No-Go»-Paradigma wurde von Durston und Mitarbeitern (2003) der Grad der Interferenz variiert, in dem die Anzahl von Go-Trials vor einem No-Go-Trial systematisch verändert wurde. Es wurde bei gesunden Kindern mit steigender Anzahl an Go-Trials vor dem No-Go-Trial eine Zunahme der Interferenz gefunden, hingegen reichte bei Kindern mit ADHS ein vorangehendes Go-Trial zur Interferenzinduktion aus. Dabei aktivierten die Kinder mit ADHS signifikant weniger fronto-striatale Regionen und zeigten Aktivierungen im posterioren und dorsolateralen präfrontalen Kortex.

Insgesamt geben fMRT-Studien zu Inhibitionsaufgaben mit Kinder und Jugendlichen mit ADHS Hinweise auf eine abnorme Aktivierung in fronto-striatalen Systemen.

Neuere Studien, die verschiedene Aufmerksamkeitsfunktionen mittels fMRT bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS untersucht haben, zeigen, dass neben Dysfunktionen in fronto-striatalen Arealen auch abnorme Aktivierungsmuster in anderen Hirnstrukturen vorliegen (Booth et al., 2005; Übersicht bei Fassbender & Schweizer, 2006; Konrad et al., 2005). Dabei konnte u.a. gezeigt werden, dass bei behandlungsnaiven Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollen funktionelle Aktivierungsunterschiede auch in Aufmerksamkeitsnetzwerken wie z.B. der visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsausrichtung bestehen, die unabhängig von exekutiven Aufmerksamkeitsfunktionen sind (Konrad et al., 2005).

Insgesamt sprechen die bisherigen funktionellen Studien für Veränderungen der zerebralen Aktivität mit den stärksten Effekten in *fronto-striatalen Arealen*. Die abnorme Aktivierung in anderen Hirnarealen könnte mit weiteren subtilen Defiziten assoziiert bzw. Hinweis auf kompensatorisch eingesetzte neuronale Netzwerke sein. Dabei ist bisher nicht eindeutig geklärt, ob diese alternativ zu fronto-striatalen

Bahnen aktivierten Netzwerke primär aufgabenspezifisch und/ oder individuell unterschiedlich sind.

Tic-Störung und Tourette-Syndrom

Das ToS ist eine nach George Gille de la Tourette benannte neuro-psychiatrische Erkrankung, die sich meist im Alter von 7–10 Jahren manifestiert. Sie stellt eine Sonderform der TiS dar und ist durch das chronische Auftreten motorischer und vokaler Tics charakterisiert. Die Prävalenz schwankt im Kindesalter je nach Erhebung zwischen 13 und 105 pro 10.000 (Wong & Lau, 1992; Jankovic, 1997), wobei das männliche Geschlecht etwa viermal häufiger betroffen ist als das weibliche (Freeman et al., 2000). Erste Tics treten typischerweise in der Kindheit auf, nehmen im Verlauf an Häufigkeit zu und erreichen zumeist in der Adoleszenz ihren Höhepunkt, während es im Erwachsenenalter oft zumindest zu einer teilweisen Remission kommt (Rothenberger, 1991). Es ist davon auszugehen, dass im Alter von 18 über 40% der Betroffenen symptomfrei sind (Leckman et al., 1998).

Das ToS tritt nur in etwa 11% der Fälle isoliert auf, wobei die Zwangsstörung in bis zu 60% und das ADHS in bis zu 75% häufige Komorbiditäten darstellen (Freeman et al., 2000; Moll & Rothenberger, 1999).

Morphometrische Befunde

Da klinische Hinweise die Beteiligung der *Basalganglien* bei der Pathogenese von TiS und ToS nahe legten (Northam & Sinder, 1991), waren sie Gegenstand erster Bildgebungsstudien. Singer und Mitarbeiter (1993) konnten beim volumetrischen Vergleich der Basalganglien von *Kindern* mit TiS und ToS und gesunden Kontrollen jedoch keinen signifikanten Unterschied finden. Wie bei Erwachsenen mit ToS wurde eine verminderte Asymmetrie des *Nucleus lenticularis* und hier speziell des *Globus pallidus* beschrieben (Peterson et al., 1993). Andere Studien konnten diese Befunde nicht replizieren (Hyde et al., 1995; Peterson et al., 2003).

Hyde und Mitarbeiter (1995) untersuchten in ihrer Studie monozygote Zwillinge mit ToS. Es zeigte sich, dass die Größe der Basalganglien teilweise nicht-genetisch bedingt und unter Umständen auf eine Medikation mit Neuroleptika zurückzuführen ist. Altersunabhängig war der *Nucleus caudatus* bei Probanden mit ToS im Vergleich zu den Kontrollen verkleinert, wobei die Größe mit der Ausprägung der Tics negativ korrelierte. Dies konnte in Studien von Bloch et al. (2005) sowie Peterson und Mitarbeitern (2003) repliziert werden, die in einer umfangreichen Studie regionale Besonderheiten der Basalganglien beim ToS untersuchten. Die Erwachsenen mit ToS zeichneten sich dabei im Vergleich zu den betroffenen Kindern durch ein verkleinertes Putamen und Globus pallidus aus. Dies könnte Hinweis auf einen degenerativen Prozess im Verlauf der Störung sein

bzw. als Ausdruck der Plastizität des *Nucleus lenticularis* auf dem Boden anhaltender Tics gewertet werden. Gegen diese Hypothese spricht, dass die Ausprägung der Symptomatik im Verlauf der Adoleszenz zumeist nachlässt und nicht mit dem Volumen des *Nucleus lenticularis* assoziiert ist. Alternativ könnten verkleinerte Nuclei lenticulares spezifisch für eine Subpopulation erwachsener ToS-Probanden sein, deren Symptomatik kaum remittiert und die damit erfolgreich für die Studie rekrutiert werden konnten.

Insgesamt sind die Daten zu abweichenden Größen und veränderten Symmetrien bei TiS bzw. ToS nicht konsistent, was unter Umständen auf die relativ geringen Fallzahlen, Geschlecht- und Altersunterschiede sowie unzureichende Spezifität der Probanden bezüglich Komorbiditäten und Medikationseffekte zurückzuführen ist.

Neben den Basalganglien scheinen deren neuronale Hauptverbindungen und die Hirnareale, die mit ihnen in enger Verbindung stehen, an der Pathogenese von TiS und ToS beteiligt zu sein (Peterson et al., 1998a, 2003). Vor diesem Hintergrund haben neuere Studien auch morphometrische Veränderungen *kortikaler Strukturen* bei TiS und ToS untersucht.

Peterson und Mitarbeiter (2001) konnten Abweichungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen in zahlreichen Systemen nachweisen. Sie fanden in der ToS-Gruppe größere Volumina in parieto-okzipitalen und dorso-präfrontalen Regionen sowie kleinere Volumina in inferior-okzipitalen Arealen. Verminderte parieto-okzipitale Volumina waren mit ausgeprägter Tic-Symptomatik assoziiert, was auf eine eingeschränkte inhibitorische Funktion dieser Areale hinweisen könnte. Im Gegensatz dazu könnten vergrößerte präfrontale Bereiche im Sinne einer strukturellen Plastizität durch vermehrte Aktivität bei der Unterdrückung von Tics zustande kommen. Eine entsprechende Untersuchung bei Kindern konnte vergleichbare Ergebnisse finden (Hong et al., 2002). Eine aktuelle Studie hat die Bedeutung des *Cavum septi pellucidi* bei Kindern mit TiS und ToS untersucht (Kim & Peterson, 2003). Die Größe des *Cavum septi pellucidi* war signifikant kleiner als bei den gesunden Kontrollen, was auf frühe Störungen der Reifung im Bereich der Septumregion und des damit assoziierten limbischen Systems sowie einer initialen Störung im Bereich des *Corpus callosum* hinweisen könnte.

Insgesamt geben die Befunde Hinweise auf eine Beteiligung der Basalganglien und den mit ihnen am stärksten in Verbindung stehenden Hirnarealen bei der Pathogenese von TiS und ToS. Es bleibt jedoch offen, ob die gefundenen Unterschiede in Verbindung mit der Entstehung der Tics stehen, spezielle Entwicklungsprozesse darstellen oder aber durch Kompensationsprozesse im Rahmen der Tic-Störung entstanden sind.

Funktionelle Befunde

Es liegen derzeit keine fMRT-Befunde zur TiS bzw. ToS im Kindesalter vor. Die wenigen anderen funktionellen Unter-

suchungen zeichnen sich zumeist durch insgesamt kleine und inhomogene Gruppen aus (O'Tuama et al., 1999). Durch Komorbiditäten ist darüber hinaus eine spezifische Zuordnung der bisherigen Befunde meist nicht möglich (Moriarty et al., 1995). Übersichtshalber sollen die Befunde aus Studien mit erwachsenen Probanden kurz dargestellt werden.

Die erste fMRT-Untersuchung zum ToS vergleicht zerebrale Aktivitäten während der Unterdrückung von Tics mit denen während des Auftretens der Symptomatik (Peterson et al., 1998b). Unter der Suppressionsbedingung waren zahlreiche kortikale und subkortikale Bereiche aktiviert. Während Thalamus und Basalganglien eine relativ verminderte Aktivität zeigten, war diese im vorderen Cingulum ausgeprägter. Signalveränderungen und Korrelationsanalysen der subkortikalen Bereiche legen eine Beteiligung *kortiko-striato-thalamo-kortikaler Kreisläufe* bei der Pathophysiologie von TiS und ToS nahe. In Anlehnung an das Modell von Alexander (s.o.) nehmen wir an, dass Dysfunktionen in den parallel organisierten Regulationssystemen in Zusammenhang mit einer verminderten Inhibitionskontrolle stehen und ihre motorischen Anteile an der eigentlichen Genese der Tics beteiligt sind. Andere Areale könnten hingegen modulierend auf die motorischen Kreisläufe einwirken und dadurch die Ausprägung der Symptomatik beeinflussen (Peterson et al., 1995, 1998a). In diesem Zusammenhang konnte durch transkranielle Magnetstimulation gezeigt werden, dass beim ToS, nicht aber bei ADHS und ZS, ein verminderter intrakortikaler Inhibitionsmechanismus vorliegt (Ziemann et al., 1997).

Dysfunktionen in *kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreisläufen* zeigen sich bei TiS und ToS auch in PET- und SPECT-Untersuchungen des *frontalen Kortex* (Chiu et al., 2001; Lampreave et al., 1998) und der *Basalganglien* (Eidelberg et al., 1997; Moriarty et al., 1995). Die Ergebnisse zeigen übereinstimmend eine verminderte Durchblutung bzw. reduzierte Glukosemetabolisation in den Basalganglien bei TiS-Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es wird angenommen, dass diese Abweichungen mit der Unterdrückung der Tic-Symptomatik in Verbindung stehen (Gerard & Peterson, 2003). Eine vermehrte Stoffwechselaktivität wurde hingegen in den sensomotorischen und supplementär-motorischen Arealen gefunden (Eidelberg et al., 1997). Es kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass dies ebenfalls durch die Unterdrückung der Tics im Rahmen einer unspezifischen Aktivierung hervorgerufen wird (Braun et al., 1995). Stern und Mitarbeiter (2000) konnten zeigen, dass sowohl kortikale als auch subkortikale Hirnbereiche mit der Tic-Aktivität assoziiert sind, wobei motorische Tics dem sensomotorischen Kortex und vokale Tics kortikalen und subkortikalen Sprachregionen zugeordnet werden konnten. Dabei bleibt offen, ob die genannten Areale primär an der Entstehung der Tics beteiligt sind oder erst sekundär aktiviert werden (Riederer et al., 2002).

Es ist insgesamt davon auszugehen, dass an der Pathogenese der TiS bzw. ToS ein größerer neuronaler Regelkreis beteiligt ist. Neben den *Basalganglien* und dem *Frontalhirn*

zählen dazu *nicht-spezifische, zentralnervöse Strukturen*. Dabei kann derzeit nicht unterschieden werden, welche Aktivierungen kausal mit der Entstehung des TiS in Zusammenhang stehen bzw. wo sekundär z. T. als Folge der Tic-Symptomatik oder deren Unterdrückung zu Signalveränderungen verursacht werden. Bei funktionellen Untersuchungen besteht ein Hauptproblem generell darin, dass sowohl Tic-Symptomatik als auch ihre willentliche Suppression den regionalen Gehirnmetabolismus zu beeinflussen scheinen. Dies führt je nach angewandtem Paradigma zu Artefakten im Sinne eines veränderten zerebralen Metabolismus, ohne notwendigerweise Hinweis auf die zugrunde liegende Pathogenese zu sein (Riederer et al., 2002).

Zwangsstörung

Zwangsgedanken sind durch intrusive Gedanken, Ideen oder Bilder charakterisiert, die sich dem Betroffenen gegen seinen Willen aufdrängen. Sie werden als angstauslösend erlebt und beziehen sich im Kindes- und Jugendalter häufig auf Befürchtungen hinsichtlich Schmutz, Krankheitserregern und Umweltgiften (Wewetzer et al., 2003). Sie werden im Gegensatz zu psychotischer Symptomatik als ich-dyston erlebt. Die ritualisierten, sich häufig wiederholenden *Zwangshandlungen* sind eher angstmildernd und dienen teilweise dazu, Zwangsgedanken zu neutralisieren. Bei Nichtausführen kommt es beim Erkrankten zu einem Anstieg von Angst, Anspannung und teilweise auch Wut und Aggression. Das Unterdrücken von Zwangshandlungen ist durch die damit assoziierten negativen Folgen nur schwer möglich. Typische Zwangshandlungen sind Wasch-, Reinigungs- und Ordnungsrituale sowie exzessives Kontrollieren.

Man unterscheidet innerhalb der heterogenen Gruppen von Zwangsstörungen abhängig vom Beginn der Symptomatik zwischen einer frühen (*early-onset*) und späten (*late-onset*) Form, wobei etwa 30–50% der Erkrankungen im Kindesalter beginnen (Chabane et al., 2004). Die *early-onset*-Gruppe ist durch ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, eine größere familiäre Häufung sowie höhere Raten von komorbiden Störungen wie TiS, ADHS und Angststörungen gekennzeichnet (Hanna et al., 2005). Allgemein ist dabei das weibliche Geschlecht vermehrt von Angststörungen und depressiven Erkrankungen betroffen, während beim männlichen Geschlecht häufiger ADHS und TiS beobachtet werden (Wewetzer et al., 2003). Obwohl die Zwangsstörung einen phasenhaften Verlauf zeigt, kommt es nur selten zu spontanen Remissionen. Je nach Erhebung wird von einer Lebenszeitprävalenz zwischen 2,5–3% ausgegangen (Eaton et al., 1989; Karno et al., 1988).

Morphologische Befunde

Fallbeschreibungen gaben erste Hinweise auf eine Dysfunktion der Basalganglien bei der ZS. Weiter waren ande-

re Störungen der Basalganglienfunktion wie Morbus Huntington, Chorea Sydenham und TiS mit einer Zwangssymptomatik assoziiert. Neben den Basalganglien schienen weitere Störungen im Bereich des Frontalhirns bei der ZS vorzuliegen (Fitzgerald et al., 1999; Giedd et al., 1996).

Die Aussagekraft der Befunde zu ZS ist vergleichbar zur Situation bei ADHS und TiS durch methodische Unterschiede, Heterogenität der Gruppen etc. eingeschränkt und begründet wahrscheinlich teilweise die bestehende Inkonsistenz der morphologischen Daten (Szeszko et al., 2004). So konnten Rosenberg und Mitarbeiter (1997b) bei behandlungsnaiven Kindern mit ZS im Vergleich zu gesunden Kontrollen verkleinerte Putamen bei gleichzeitig vergrößerten dritten Ventrikeln finden. Andere morphologische Abweichungen konnten nicht gefunden werden. Die Autoren gehen davon aus, dass das verminderte Volumen des Putamen bei unverändertem Volumen des Nucleus caudatus durch die unterschiedliche Anzahl an Projektionen von der *Amygdala* zu Putamen und Nucleus caudatus herrührt. Dies stimmt mit Befunden an adulten Probanden mit ZS überein, die ebenfalls für eine Beteiligung der *Amygdala* bei der Entstehung von Zwängen sprechen (Berthier et al., 1996; Szeszko et al., 1999). Diese Befunde konnten bei Kindern jedoch bisher nicht repliziert werden (Szeszko et al., 2004a).

Auch die Daten zu Veränderungen der Basalganglien bei der early-onset-ZS nach *Streptokokkeninfekt* stellen sich nicht eindeutig dar. Es wird angenommen, dass dabei kreuzreagierende Antikörper gegen β -haemolisierende Streptokokken der Gruppe A für die Entstehung bzw. Exazerbation von ZS und TiS sowie der Sydenham Chorea verantwortlich sind (Kiessling et al., 1993; Swedo et al., 1994). Dabei reagieren Antikörper mit dem Gewebe der Basalganglien im Rahmen einer *PANDAS* (*Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection*). Während Giedd und Mitarbeiter (1995, 2000) bei der Untersuchung von Probanden mit einer ZS im Rahmen einer Sydenham Chorea bzw. *PANDAS* vergrößerte Basalganglien im Vergleich zu gesunden Kontrollen darstellen konnten, führte eine umfangreiche Studie von Peterson et al. (2000) diesen Zusammenhang auf ein komorbid vorhandenes ADHS zurück.

In einer ersten Untersuchung zu Veränderungen des *Thalamus* bei der early-onset ZS von Gilbert et al. (2000) wurden Probanden vor und nach der Therapie mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl. *SSRI*) untersucht. Die vor der Medikation vergrößerten Thalami der ZS-Probanden im Vergleich zu den gesunden Kontrollen waren nach mehrwöchiger Medikation verkleinert. Es wird angenommen, dass die Veränderungen im Thalamus mit Störungen im präfrontalen Kortex in Verbindung stehen, der in dieses Areal projiziert. Über eine verstärkte Serotoninwirkung könnte ein normalisierender Effekt auf den bei adulten Probanden festgestellten Hypermetabolismus im Bereich des Thalamus erzeugt werden (Gilbert et al., 2000). In vergleichbaren Studien wurde bei der kindlichen ZS lediglich eine einseitige bzw. überhaupt keine Volumenabnahme der Thalami beobachtet (Rosenberg & Kes-

havan, 1998; Szeszko et al., 1999). Insgesamt bleibt offen, ob die Volumenabnahme überhaupt einen spezifischen Medikationseffekt darstellt. Bei der kindlichen ZS konnte ebenfalls kein Einfluss kognitiv-behavioraler Therapie auf die Größe der Thalami nachgewiesen werden (Rosenberg et al., 2000).

Es wird angenommen, dass primär motorische sowie assoziative kortikale Areale an der Pathogenese der ZS beteiligt sind (s.o.). Diesen Arealen sind topographisch angeordnete Projektionen des Corpus callosum zugeordnet. Rosenberg et al. (1997b) konnten diesem vor dem Hintergrund bei Probanden mit kindlicher ZS eine Vergrößerung des Corpus callosum vor allem in den Bereichen finden, die den präfrontalen und temporalen Assoziationskortex repräsentieren und in Verbindung mit dem Striatum stehen. Dabei war das Ausmaß der Veränderungen mit der Symptomausprägung assoziiert. Das Corpus callosum war in der ZS-Gruppe deutlich vorgereift, was auf einen Zusammenhang zwischen Entstehung der ZS und einer abweichenden Gehirnreifung hinweisen könnte (MacMaster et al., 1999; Rosenberg et al., 1997a).

Zusammenfassend zeigen die MRT-Untersuchungen Veränderungen im Bereich des *präfrontalen Cortex*, des *Striatum* sowie *Corpus callosum* und *Thalamus* beim early und late-onset Typus der ZS. Die Veränderungen konnten jedoch bisher nicht durchgängig bestätigt werden und sind teilweise Gegenstand kontroverser Diskussion.

Funktionelle Befunde

Während eine große Anzahl funktioneller Studien zur adulten ZS existiert, liegen nur wenige Befunde bei kindlichen Probanden vor. Durch *Magnetresonanztomographie* wurden in einigen Studien Unterschiede der Konzentrationen verschiedener Metaboliten des Hirnstoffwechsels festgestellt. Fitzgerald und Mitarbeiter (2000) konnten bei medikations-naiven Kindern eine signifikante Verminderung eines mutmaßlichen Markers der neuronalen Aktivität im linken medialen Thalamus nachweisen. Dieser korrelierte negativ mit der Schwere der Zwangssymptomatik. Es werden Veränderungen im Bereich des vorderen Cingulum (Rosenberg et al., 2004; Szeszko et al., 2005; Viard et al., 2005), des Thalamus (Rosenberg et al., 2001) und des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Russell et al., 2003) beschrieben. Eine SPECT Untersuchung von Busatto und Mitarbeitern (2001) konnte anhand des Blutflusses in fronto-subkortikalen Kreisläufen Unterschiede zwischen Zwangspatienten und gesunden Kontrollen finden. Dabei wurden innerhalb der ZS-Gruppe ebenfalls Differenzen zwischen dem early- und late-onset Typus identifiziert. In der SPECT Untersuchung von Castello und Mitarbeitern (2005) konnte bei Kindern und Jugendlichen mit ZS eine Korrelation zwischen dem Beginn der Symptomatik, dem Alter der Probanden und dem regionalen Blutfluss im frontalen und parietalen Kortex nachgewiesen werden. Die geringe Anzahl funktioneller Studien ergibt bisher zwar erste

Hinweise auf Veränderungen im Rahmen der kindlichen ZS, ein breiteres Fundament an Befunden fehlt jedoch bisher.

Übereinstimmend konnte bei adulten ZS-Probanden in fMRT-Untersuchungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine so genannte *Hyperfrontalität* nachgewiesen werden, womit eine gesteigerte Aktivität im orbito-frontalen Kortex gemeint ist (Saxena et al., 1998). Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl eine Reduktion der Zwangssymptomatik nach Behandlung mit einem SSRI (Swedo et al., 1992) als auch durch verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Baxter, 1992; Schwartz, 1998) mit einer verminderten Aktivität in diesem Bereich assoziiert war. Für adulte Probanden mit ZS sind darüber hinaus durch funktionelle Verfahren abnorme Aktivitäten im Bereich des Nucleus caudatus (Baxter, 1992), Putamen und im Thalamus (Übersicht bei Fitzgerald et al., 1999) nachgewiesen worden. Entsprechende Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen stehen aus.

Insgesamt geben die bisherigen Befunde Hinweise auf eine veränderte Aktivität im Bereich *fronto-striataler Kreisläufe* bei der ZS. In einer Meta-Analyse von Whiteside et al. (2004) werden insbesondere funktionelle Unterschiede im *Gyrus orbitalis* und im Kopfbereich des *Nucleus caudatus* zwischen ZS-Probanden und gesunden Kontrollen als reliabel identifiziert. Die Befunde weisen jedoch nicht zwingend auf einen originären Defekt hin. Zum einen rühren zahlreiche grundlegende Befunde zu Störungen in die-

sem Bereich aus Tierexperimenten und sind nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. Zum anderen könnten die gemessenen Veränderungen auch Ausdruck einer unspezifischen Begleitreaktion (wie z.B. Angst) sein oder durch kompensatorische Funktionen zustande kommen (Wewetzer et al., 2003).

Fazit

Zusammenfassend wird die Annahme einer gemeinsamen neurobiologischen Basis für die Handlungskontrollstörungen ADHS, TiS, ToS und ZS durch die Befunde aus Bildgebungsstudien im Kindes- und Jugendalter gestärkt. Die Daten zur kindlichen Gehirnentwicklung geben Hinweise auf unterschiedliche Prävalenzraten beim männlichen und weiblichen Geschlecht und stehen in Übereinstimmung mit der hohen Lebenszeitinzidenz der Störungen während der zerebralen Umbauprozesse in den für die Handlungskontrolle wichtigen Strukturen.

Auf morphometrischer Ebene zeigen die vorliegenden Untersuchungen für alle drei Störungsbilder Veränderungen im Bereich der Basalganglien und des präfrontalen Kortex (siehe Tab. 1). Vor dem Hintergrund des Modells der kognitiven Kontrolle könnten die gefundenen morphometrischen Veränderungen des frontalen Kortex, Striatum und Globus pallidum beim ADHS Ausdruck einer Störung des

Tabelle 1:

Geschlechtsunterschiede, Manifestationsalter, Komorbiditäten und morphometrische Befunde zu Handlungskontrollstörungen; Abkürzungen: SSV: Störung des Sozialverhaltens, PFC: Präfrontaler-Kortex, m: männlich, w: weiblich

	Verhältnis m:w	Manifestationsalter	Komorbiditäten	morphologische Befunde zu den an der Handlungskontrolle beteiligten Strukturen
ADHS	3–9:1	< 7	SSV, TiS/ToS	<p><i>Größe Ncl. caudatus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • w > m (Durston et al., 2001); • nimmt bei Jungen vom 6.–12. LJ ab (Durston et al., 2001) • ADHS < Gesunde (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997) • TS < Gesunde (Hyde et al., 1995; Peterson et al., 2003) <p><i>Größe PFC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHS < Gesunde (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997) • TS > Gesunde (Peterson et al., 2001) <p><i>Größe Globus pallidus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHS < Gesunde (Ayward et al., 1996; Castellanos et al., 1996) • ZS < Gesunde (Szeszko et al., 2004a) <p><i>Größe Thalamus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZS > Gesunde (Gilbert et al., 2000) <p><i>Größe Korpus callosum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZS > Gesunde (Rosenberg et al., 1997a)
ZS	2:1	early-onset:10–13	m: ADHS, TiS/ToS w: Depression, Angststörungen	
ToS	4:1	7–10	ZS, ADHS	

direkten neuronalen Pfades zwischen Striatum und frontalem Kortex darstellen, der die andauernde Unterbrechung von primär intendiertem Verhalten erklären könnte. Möglicherweise ist bei der ZS und TiS bzw. ToS vermehrt die indirekte neuronale Verschaltung zwischen frontalem Kortex, Striatum, Globus pallidum und Thalamus betroffen. Da diese mutmaßlich kortikal beeinflusstes Verhalten hemmt, könnte die Störung damit zu ununterdrückbaren und sich wiederholenden Handlungen und Gedanken führen (Casey et al., 2002).

Funktionelle Befunde sprechen ebenfalls für Dysfunktionen im Bereich kortiko-striato-thalamo-kortikaler Bahnen, die in Übereinstimmung mit dem beschriebenen Modell der kognitiven Kontrolle stehen. So könnten neuromodulatorische Imbalancen zu veränderten Aktivitäten der direkten und indirekten neuronalen Verschaltungen führen. Casey und Mitarbeiter (2002) stellen in diesem Zusammenhang die Hypothese auf, dass eine Überaktivität des direkten Weges zu nicht unterdrückbaren und sich wiederholenden Bewegungen wie beim TiS führen könnte. Im Gegensatz dazu würde eine verminderte Aktivität dort zu immer wieder unterbrochenen Handlungen wie beim ADHS führen.

Ausblick

Durch die modernen Bildgebungsverfahren ist das Verständnis neurobiologischer Zusammenhänge von ADHS, TiS/ ToS und ZS in jüngster Zeit deutlich verbessert worden. Es ist zu erwarten, dass die entsprechenden Untersuchungsmethoden in Zukunft eine zunehmend breite Anwendung finden werden. Trotz des Zuwachses an Bildgebungsbefunden zu diesen Störungen ist die Aussagekraft bisheriger Studien aufgrund methodischer Unterschiede, kleiner Fallzahlen und inhomogener Gruppen jedoch häufig eingeschränkt. Ein wichtiges Ziel stellt zukünftig die Überprüfung der formulierten Hypothesen zur Pathophysiologie der Handlungskontrollstörungen dar. Darüber hinaus könnte die Identifizierung von Subgruppen der Störungen anhand spezifischer neuroanatomischer sowie neurophysiologischer Charakteristika zur Aufklärung der Pathogenese beitragen und eine verbesserte Diagnostik sowie differenziertere Therapien ermöglichen. Offen ist dabei weiterhin, inwiefern Befunde kausale Veränderungen darstellen oder sekundär durch Kompensationsmechanismen zustande kommen. Weiter scheinen Chronifizierungs- und Behandlungseffekte die Ergebnisse der Untersuchungen zu beeinflussen. Vor diesem Hintergrund scheinen Untersuchungen im Kindesalter besonders geeignet.

Literatur

- Alexander, G. E., Crutcher, M. D. & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, «prefrontal» and «limbic» functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119–146.
- Ayward, E. H., Harris, G. J., Hoehn-Saric, R., Barta, P. E., Machlin, S. R. & Pearlson, G. D. (1996). Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Archives of General Psychiatry*, 53, 577–584.
- Barkley, R. A. (1997a). *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford Press.
- Barkley, R. A. (1997b). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65–94.
- Baxter, L. R. Jr. (1992). Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 15, 871–884.
- Berthier, M. L., Kulisevsky, J., Gironell, A. & Heras, J. A. (1996). Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology*, 47, 353–361.
- Bloch, M. H., Leckman, J. F., Zhu, H. & Peterson, B. S. (2005). Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette-Syndrom. *Neurology*, 65, 1253–1258.
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Lei, Z., Trommer, B. L., Davenport, N. D., Li, W., Parrish, T.B., Gitelman, D.R. & Mesulam, M. M. (2005). Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 94–111.
- Braun, A. R., Randolph, C., Stoetter, B., Mohr, E., Cox, C., Vldar, K., Sexton, R., Carson, R. E., Herscovitch, P. & Chase, T. N. (1995). The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET Study. II: Relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology*, 13, 151–168.
- Busatto, G. F., Buchpiguel, C. A., Zamignani, D. R., Garrido, G. E., Glabus, M. F., Rosario-Campos, M. C., Castro, C. C., Maia, A., Rocha, E. T., McGuire, P. K. & Miguel, E. C. (2001). Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 347–354.
- Casey, B. J., Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Schubert, A. B., Vauss, Y. C., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E. & Rapoport, J. L. (1997). Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 374–383.
- Casey, B. J., Durston, S., Fossella, J. A. (2001). Evidence for a mechanistic model of cognitive control. *Clinical Neuroscience Research*, 1, 267–282.
- Casey, B. J., Tottenham, N. & Fossella, J. (2002). Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Developmental Psychobiology*, 40, 237–254.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D., Vaituzis, A.C., Dickstein, D.P., Sarfatti, S.E., Vauss, Y. C., Snell, J. W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A.L., Ritchie, G.F., Rajapakse, J.C. & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 607–616.
- Castellanos, F. X., Marvasti, F. F., Ducharme, J. L., Walter, J. M., Israel, M. E., Krain, A., Pavlovsky, C. & Hommer, D. W. (2000). Executive function oculomotor tasks in girls with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 644–650.

- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Berquin, P. C., Walter, J. M., Sharp, W., Tran, T., Vaituzis, A. C., Blumenthal, J. D., Nelson, J., Bastein, T. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C. & Rapoport, J. L. (2001). Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58, 289–295.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N. & Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 288, 1740–1748.
- Castello, A. R., Buchpiguel, C. A., De Araujo, L. A., Castello, J. C., Asbahr, F. R., Maia, A. K. & De Oliveira Latorre, M. R. (2005). Brain spect imaging in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neural Transmission*, 112, 1115–1129.
- Chabane, N., Delorme, R., Millett, B., Mouren, M., Leboyer, M. & Pauls, D. (2004). Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 1–7.
- Chiu, N. T., Chang, Y. C., Lee, B. F., Huang, C. C. & Wang, S. T. (2001). Differences in 99mTc-HMPAO brain SPET perfusion imaging between Tourette's syndrome and chronic tic disorder in children. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28, 183–190.
- Chugani, H. T. (2006). What can we learn from functional neuroimaging in children? *Indian Pediatrics*, 43, 203–206.
- DelBello, M. P., Strakowski, S. M., Zimmerman, M. E., Hawkins, J. M. & Sax, K. W. (1999). MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology*, 21, 63–68.
- Desimone, R. & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18, 193–222.
- Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Casey, B. J., Giedd, J. N., Buitelaar, J. K. & van Engeland, H. (2001). Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 12–20.
- Durston, S., Davidson, M. C., Thomas, K. M., Worden, M. S., Tottenham, N., Martinez, A., Watts, R., Ulug, A. M. & Casey, B. J. (2003). Parametric manipulation of conflict and response competition using rapid mixed-trial event-related fMRI. *Neuroimage*, 20, 2135–2141.
- Eaton, W. W., Kramer, M., Anthony, J. C., Dryman, A., Shapiro, S. & Locke, B. Z. (1989). The incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: data from the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79, 163–178.
- Eidelberg, D., Moeller, J. R., Antonini, A., Kazumata, K., Dhawan, V., Budman, C. & Feigin, A. (1997). The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology*, 48, 927–934.
- Fassbender, C. & Schweizer, J. B. (2006). Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clinical Psychology Review*, Epub head of print.
- Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N. & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48, 589–601.
- Fischer, M., Barkley, R. A., Edelbrock, C. S. & Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: II. Academic, attentional, and neuropsychological status. *Journal of Consulting and Clinical Psychiatry*, 58, 580–588.
- Fitzgerald, K. D., MacMaster, F. P., Paulson, L. D. & Rosenberg, D. R. (1999). Neurobiology of childhood obsessive-compulsive disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 8, 533–575.
- Fitzgerald, K. D., Moore, G. J., Paulson, L. A., Stewart, C. M. & Rosenberg, D. R. (2000). Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 47, 174–182.
- Freeman, R. D., Fast, D. K., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M. M. & Sandor, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42, 436–447.
- Gerard, E. & Peterson, B. S. (2003). Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 55, 13–22.
- Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Kruesi, M. J., Parker, C., Schapiro, M. B., Allen, A. J., Leonard, H. L., Kaysen, D., Dickstein, D. P. & Marsh, W. L. (1995). Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology*, 45, 2199–2202.
- Giedd, J. N., Rumsey, J. M., Castellanos, F. X., Rajapakse, J. C., Kaysen, D., Vaituzis, A. C., Vauss, Y. C., Hamburger, S. D., Rapoport, J. L. (1996a). A quantitative MRI study of the Corpus callosum in children and adolescents. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 91, 274–280.
- Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Leonard, H. L., Richter, D. & Swedo, S. E. (1996b). Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 913–915.
- Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Rajapakse, J. C., Vaituzis, A. C. & Rapoport, J. L. (1997). Sexual dimorphism of the developing human brain. *Progress in neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 21, 1185–1201.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C. & Rapoport, J. L. (1999a). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2, 861–863.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Rajapakse, J. C., Vaituzis, A. C., Liu, H., Berry, Y. C., Tobin, M., Nelson, J. & Castellanos, F. X. (1999b). Development of the human Corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biological Psychiatry*, 23, 571–588.
- Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Garvey, M. A., Perlmutter, S. & Swedo, S. E. (2000). MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *American Journal of Psychiatry*, 157, 281–283.
- Gilbert, A. R., Moore, G. J., Keshavan, M. S., Paulson, L. A., Narula, V., Mac Master, F. P., Stewart, C. M. & Rosenberg, D. R. (2000). Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Archives of General Psychiatry*, 57, 449–456.
- Hanna, G. L., Fischer, D. J., Chadha, K. R., Himle, J. A. & Van Etten, M. (2005). Familial and sporadic subtypes of early-onset Obsessive-Compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 895–900.
- Hendren, R. L., De Backer, I. & Pandina, G. J. (2000). Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 815–828.
- Herpertz-Dahlmann, B. (2003). Komorbide Störungen des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms im Kindes- und Jugendalter. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendmedizin*, 3, 148–153.
- Hong, K. E., Ock, S. M., Kang, M. H., Kim, C. E., Bae, J. N., Lim, M. K., Suh, C. H., Chung, S. J., Cho, S. C. & Lee, J. S. (2002). The segmented regional volumes of the cerebrum and cere-

- bellum in boys with Tourette syndrome. *Journal of Korean Medical Science*, 17, 530–536.
- Hyde, T. M., Stacey, M. E., Coppola, R., Handel, S. F., Rickler, K. C. & Weinberger, D. R. (1995). Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology*, 45, 1176–1182.
- Hynd, G. W., Hern, K. L., Novey, E. S., Eliopoulos, D., Marshall, R., Gonzalez, J. J. & Voeller, K. K. (1993). Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *Journal of Child Neurology*, 8, 339–347.
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Rajapakse, J. C., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Frazier, J. A., Lenane, M. C. & Rapoport, J. L. (1997). Quantitative magnetic resonance imaging of the Corpus callosum in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Research*, 68, 77–86.
- Jacobson, M. (1991). *Developmental Neurobiology*, New York: Plenum.
- Jankovic, J. (1997). Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurologic Clinics*, 15, 267–275.
- Karno, M., Golding, J. M., Sorenson, S. B., Burnam, M. A. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of General Psychiatry*, 45, 1094–1099.
- Kennedy, D. N., Haselgrove, C. & McInerney, S. (2003). MRI-based morphometric of typical and atypical brain development. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9, 155–160.
- Kiessling, L. S., Marcotte, A. C. & Culpepper, L. (1993). Anti-neuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics*, 92, 39–43.
- Kim, K. J. & Peterson, B. S. (2003). Cavum septi pellucidi in Tourette syndrome. *Biological Psychiatry*, 54, 76–85.
- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R. & Herpertz-Dahlmann, B. (2005). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 59, 643–651.
- Lan, L. M., Yamashita, Y., Tang, Y., Sugahara, T., Takahashi, M., Ohba, T. & Okamura, H. (2000). Normal fetal brain development: MR imaging with a half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequence. *Radiology*, 215, 205–210.
- Lampreave, J. L., Molina, V., Mardomingo, M. J., Bottini, A., Dominguez, P., Almoguera, I., Rubia, F. J. & Carreras, J. L. (1998). Technetium-99m-HMPAO in Tourette's syndrome on neuroleptic therapy and after withdrawal. *Journal of Nuclear Medicine*, 39, 624–628.
- Leckman, J. F., Zhang, H., Vitale, A., Lahmin, F., Lynch, K., Bondi, C., Kim, Y. S., Peterson, B. S. (1998). Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics*, 102, 14–19.
- Leckman, J. F. (2002). Tourette's syndrome. *Lancet*, 360, 1577–1586.
- Luna, B. & Sweeney, J. A. (2001). Studies of brain and cognitive maturation through childhood and adolescence: a strategy for testing neurodevelopmental hypotheses. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 443–455.
- MacMaster, F. P., Keshavan, M. S., Dick, E. L. & Rosenberg, D. R. (1999). Corpus callosum signal intensity in treatment-naive pediatric obsessive compulsive disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 23, 601–612.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167–202.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50, 381–425.
- Moll, G. H. & Rothenberger, A. (1999). Nachbarschaft von Tic und Zwang. *Nervenarzt*, 70, 1–10.
- Moriarty, J., Costa, D. C., Schmitz, B., Trimble, M. R., Ell, P. J. & Robertson, M. M. (1995) Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 167, 249–254.
- Northam, R. S. & Singer, H. S. (1991). Postencephalitic acquired Tourette-like syndrome in a child. *Neurology*, 41, 592–593.
- Otte, M. (2001). Elastic registration of fMRI data using Bezier-spline transformations. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20, 193–206.
- O'Tuama, L. A., Dickstein, D. P., Neeper, R. & Gascon, G. G. (1999). Functional brain imaging in neuropsychiatric disorders of childhood. *Journal of Child Neurology*, 14, 207–221.
- Peterson, B., Riddle, M. A., Cohen, D. J., Katz, L. D., Smith, J. C., Hardin, M.T. & Leckman, J. F. (1993). Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology*, 43, 941–949.
- Peterson, B., Leckman, J. & Cohen, D. (1995). Tourette's Syndrome: a genetically predisposed and an environmentally specified developmental psychopathology. In D. Cicchetti & D. Cohen (eds.), *Developmental Psychopathology: Risk, Disorder, and Adaptation* (pp 213–242). New York: John Wiley and Sons.
- Peterson, B., Leckman, J., Arnsten, A., Anderson, G., Staib, L., Gore, J., Bronen, R., Malison, R., Scahill, L. & Cohen, D. (1998a). The neuroanatomical substrate of Tourette's Syndrome-related disorders. In J. Leckman & D. Cohen (eds.), *Tourette Syndrome: Developmental Psychopathology and Clinical Care* (pp 230–260). New York: John Wiley and Sons.
- Peterson, B. S., Skudlarski, P., Anderson, A. W., Zhang, H., Gatenby, J.C., Lacadie, C. M., Leckman, J. F. & Gore, J. C. (1998b). A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 55, 326–333.
- Peterson, B. S., Leckman, J. F., Tucker, D., Scahill, L., Staib, L., Zhang, H., King, R., Cohen, D. J., Gore, J. C. & Lombroso, P. (2000). Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57, 364–372.
- Peterson, B. S., Staib, L., Scahill, L., Zhang, H., Anderson, C., Leckman, J. F., Cohen, D. J., Gore, J. C., Albert, J. & Webster, R. (2001). Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 58, 427–440.
- Peterson, B. S., Thomas, P., Kane, M. J., Scahill, L., Zhang, H., Bronen, R., King, R. A., Leckman, J. F. & Staib, L. (2003). Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 60, 415–424.
- Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L. & Denckla, M. B. (1996). Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain*, 119, 1763–1774.
- Riederer, F., Stamenkovic, M., Schindler, S. D. & Kasper, S. (2002). Das Tourette-Syndrom – eine Übersicht. *Nervenarzt*, 73, 805–819.
- Rosenberg, D. R., Keshavan, M. S., O'Hearn, K. M., Dick, E. L., Bagwell, W. W., Seymour, A. B., Montrose, D. M., Pierri, J. N. & Birmaher, B. (1997a). Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 824–830.
- Rosenberg, D. R., Keshavan, M. S., Dick, E. L., Bagwell, W. W., MacMaster, F. P. & Birmaher, B. (1997b). Corpus callosum morphology in treatment-naive pediatric obsessive compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 21, 1269–1283.
- Rosenberg, D. R. & Keshavan, M. S. (1998). Toward a neurodevelopmental model of of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 43, 623–640.

- Rosenberg, D. R., Benazon, N. R., Gilbert, A., Sullivan, A. & Moore, G. J. (2000). Thalamic volume in pediatric obsessive-compulsive disorder patients before and after cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry*, *48*, 294–300.
- Rosenberg, D. R., Amponsah, A., Sullivan, A., MacMillan, S. & Moore, G. J. (2001). Increased medial thalamic choline in pediatric obsessive-compulsive disorder as detected by quantitative in vivo spectroscopic imaging. *Journal of Child Neurology*, *16*, 636–641.
- Rosenberg, D. R., Mirza, Y., Russell, A., Tang, J., Smith, J. M., Banerjee, S. P., Bhandari, R., Rose, M., Ivey, J., Boyd, C. & Moore, G. J. (2004). Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood ZS and major depression versus healthy controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *43*, 1146–1153.
- Rothenberger, A. (1991). *Wenn Kinder Tics entwickeln*. (pp 39–43). Stuttgart, New York: Gustav Fischer.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A. & Bullmore, E. T. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 891–896.
- Russell, A., Cortese, B., Lorch, E., Ivey, J., Banerjee, S. P., Moore, G. J. & Rosenberg, D. R. (2003). Localized functional neurochemical marker abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *1*, 31–38.
- Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M. & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry. Supplement*, *35*, 26–37.
- Schwartz, J. M. (1998). *British Journal of Psychiatry*, *35*, 26–37.
- Seidman, L. J., Valera, E. M. & Markis, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *57*, 1263–1272.
- Singer, H. S., Reiss, A. L., Brown, J. E., Aylward, E. H., Shih, B., Chee, E., Harris, E. L., Reader, M. J., Chase, G. A. & Bryan, R. N. (1993). Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology*, *43*, 950–956.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., Toga, A. W. & Peterson, B. S. (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, *362*, 1699–1707.
- Stern, E., Silbersweig, D. A., Chee, K. Y., Holmes, A., Robertson, M. M., Trimble, M., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (2000). A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, *57*, 741–748.
- Swedo, S. E., Pietrini, P., Leonard, H. L., Schapiro, M. B., Retew, D. C., Goldberger, E. L., Rapoport, S. I., Rapoport, J. L. & Grady, C. L. (1992). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 690–694.
- Swedo, S. E. & Leonard, H. L. (1994). Childhood movement disorders and obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *55*, 32–37.
- Szeszko, P. R., Robinson, D., Alvir, J. M., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., Wu, H. & Bogerts, B. (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 913–919.
- Szeszko, P. R., MacMillan, S., McMeniman, M., Chen, S., Baribault, K., Lim, K. O., Ivey, J., Rose, M., Banerjee, S. P., Bhandari, R., Moore, G. J. & Rosenberg, D. R. (2004a). Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1049–1056.
- Szeszko, P. R., MacMillan, S., McMeniman, M., Lorch, E., Madden, R., Ivey, J., Banerjee, S. P., Moore, G. J. & Rosenberg, D. R. (2004b). Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology*, *29*, 826–832.
- Szeszko, P. R., Ardekani, B. A., Ashtari, M., Malhotra, A. K., Robinson, D. G., Bilder, R. M. & Kim, K. O. (2005). White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1049–1056.
- Thompson, P. M., Giedd, J. N., Woods, R. P., MacDonald, D., Evans, A. C. & Toga, A. W. (2000). Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature*, *404*, 190–193.
- Toga, A. W., Thompson, P. M. & Sowell, E. R. (2006). Mapping brain maturation. *Trends in Neuroscience*, *29*, 148–159.
- Viard, A., Flament, M. F., Artiges, E., Dehaene, S., Naccache, L., Cohen, D., Mazet, P., Mouren, M. C. & Martinot, J. L. (2005). Cognitive control in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a functional MRI study. *Psychological medicine*, *35*, 1007–1017.
- Wang, Z., Chen, J., Qin, Z. & Zhang, J. (1998). The research of myelination of normal fetal brain with magnetic resonance imaging. *Chinese Medical Journal*, *111*, 71–74.
- Wender, P. H. (1995). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. New York: Oxford University Press.
- Wewetzer, C., Simons, M., Konrad, K. & Herpertz-Dahlmann, B. (2003). Zwangsstörungen. In B. Herpertz-Dahlmann, F. Resch, M. Schulte-Markwort & A. Warnke (Eds.), *Entwicklungspsychiatrie* (pp 570–591). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Whiteside, S. P., Port, J. D. & Abramowitz, J. S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *123*, 69–79.
- Wong, C. K. & Lau, J. T. (1992). Psychiatric morbidity in a Chinese primary school in Hong Kong. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *26*, 459–466.
- Yakovlev, P. I. & Lecours, A. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation in the brain. In A. Minkowski (Ed.), *Regional Development of the brain in early life* (pp 3–65). Oxford: Blackwell.
- Ziemann, U., Paulus, W. & Rothenberger, A. (1997). Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 1277–1284.

Dr. med. Timo D. Vloet

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Universitätsklinikum Aachen
Neuenhofer Weg 21
DE-52074 Aachen
E-mail: tvloet@ukaachen.de