

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Psychischen Gesundheit
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Andreas Reif

**Sex-related differences in adult attention-deficit hyperactivity
disorder patients – An analysis of external globus pallidus
functional connectivity in resting-state functional MRI**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Gabriele Dupont (geb. Kühl)

aus Neuss

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	PD Dr. Oliver Grimm
Korreferentin:	Prof. Dr. Christine Ecker
Tag der mündlichen Prüfung:	14.04.2023

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (Deutsch).....	5
Zusammenfassung (Englisch).....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	9
Übergreifende Zusammenfassung.....	10
Einleitung.....	10
Darstellung der Studie.....	13
Diskussion.....	16
Übersicht der Publikation.....	21
Publikation.....	22
Darstellung des eigenen Anteils der Publikation.....	32
Literaturverzeichnis.....	33
Anhang.....	42
Schriftliche Erklärung.....	44
Danksagung.....	45

Zusammenfassung (Deutsch)

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine Entwicklungsstörung, die typischerweise in der Kindheit einsetzt und mit den Kardinalsymptomen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität einhergeht.^{1,2} In einer beträchtlichen Zahl der Fälle bleibt die ADHS bis in das Erwachsenenalter bestehen und führt zu tiefgreifenden psychosozialen Beeinträchtigungen³⁻⁸ und zu Kosten für die Bevölkerung.⁷⁻⁹ Der Verlauf der Erkrankung und die Schwere der psychosozialen Beeinträchtigungen werden durch das Auftreten von Komorbiditäten zusätzlich beeinflusst.^{7,10,11} Das Risiko psychiatrische Komorbiditäten wie affektive Störungen, Persönlichkeitsstörungen und Substanzkonsumstörungen zu entwickeln, ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht.^{10,12} Studien weisen zudem darauf hin, dass ADHS auch mit einer höheren Belastung durch somatische Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus, Asthma und Migräne verbunden ist.¹³⁻¹⁵ Neben dem Geschlechtsverhältnis, welches sich im Erwachsenenalter im Vergleich zum Kindesalter eher ausgeglichen zeigt,¹⁶ gibt es auch Hinweise, dass Unterschiede auf Symptomebene vorliegen^{16,17} und sich auch die bei ADHS gehäuft auftretenden komorbiden Störungen bei Männern und Frauen zu unterscheiden scheinen, obwohl sich die Studienlage hier noch nicht eindeutig zeigt.^{18,19} Mit Hilfe von Ruhezustandsanalysen funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wollten wir der Frage nachgehen, ob wir Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit ADHS und ausgewählten Komorbiditäten (Substanzkonsumstörung, Depression, Adipositas) anhand veränderter funktioneller Konnektivitätsprofile nachweisen können. Eine zentrale Rolle für die Pathogenese der ADHS stellt die Dysregulation dopaminerger Neurotransmission, speziell die veränderte Belohnungsverarbeitung, als Ausdruck einer gestörten Impulskontrolle dar.^{20,21} In der vorliegenden Studie konzentrierten wir uns auf einen neuroanatomischen Knotenpunkt, den externen Globus pallidus (GPe), den wir als Ausgangsregion für die durchgeführten Analysen definierten. Es mehren sich Hinweise, dass der Globus pallidus nicht nur im extrapyramidalmotorischen System eine Rolle spielt, sondern auch kognitive und belohnungsbezogene Informationen integriert, Funktionen, die bei ADHS

beeinträchtigt sind.²²⁻²⁵ In einem ersten Schritt suchten wir nach geschlechtsspezifischen Unterschieden bei ADHS-Patienten (n=137) und separat bei gesunden Kontrollpersonen (HC) (n=45). Anschließend verglichen wir eine ähnliche Gruppe von HC und ADHS-Patienten, um geschlechtsspezifische Unterschiede bei ADHS-Patienten und HC zu vergleichen. In einem zweiten Schritt untersuchten wir, ob die neuronale Grundlage der Komorbiditätsmuster bei männlichen und weiblichen Patienten unterschiedlich ist. Die Analyse der Bilder von 182 Teilnehmern wurde mit der SPM-basierten CONN-Toolbox V 18.b. durchgeführt.^{26,27} Beim Vergleich von Probanden mit ADHS und HC beobachteten wir eine Interaktion zwischen dem GPe und dem mittleren linken Gyrus temporalis, wobei der Effekt bei den gesunden Probanden stärker ausgeprägt war. Bei der Analyse der großen ADHS-Stichprobe konnte eine Interaktion zwischen dem GPe und dem frontalen Pol/mittleren frontalen Gyrus rechts festgestellt werden. Die Konnektivität zwischen dem GPe und den frontalen und temporalen Hirnarealen schien bei weiblichen ADHS-Patienten stärker ausgeprägt zu sein als bei männlichen, wobei sich der Geschlechtseffekt bei gesunden Probanden umgekehrt und stärker ausgeprägt verhielt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Patienten mit ADHS eine Abnahme bzw. Verlust der geschlechtsspezifischen GPe-Konnektivität vorliegt. Männer mit ADHS und Depression wiesen eine geringere funktionelle Konnektivität zwischen dem GPe und Teilen des okzipitalen Kortex auf als Frauen mit ADHS und Depression. Unseres Wissens ist dies die erste Studie, die geschlechtsspezifische Konnektivitäts-Netzwerke mittels einer Seed-basierten Konnektivitätsanalyse des externen Globus pallidus bei erwachsenen ADHS-Patienten mit und ohne Komorbiditäten untersucht. Die Studie dient dazu, unser Wissen über die Beteiligung des GPe bei ADHS und die geschlechtsspezifische Rekrutierung dieses Netzwerks zu verbessern. Insgesamt trägt diese Studie zu unserem Verständnis der neurobiologischen Korrelate von ADHS bei und deutet auf mögliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit ADHS hin, die sich auf eine veränderte Konnektivität mit dem GPe konzentrieren. Sie dient dazu die aktuelle Forschung aus einer anderen Perspektive zu betrachten und neue Ideen für weitere Studien zu liefern.

Zusammenfassung (Englisch)

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder that typically begins in childhood and is associated with the cardinal symptoms of inattentiveness, hyperactivity, and impulsiveness.^{1,2} In a significant number of cases, ADHD persists into adulthood and leads to profound psychosocial impairment³⁻⁷ and costs to the population.⁷⁻⁹ The course of the disorder and the severity of psychosocial impairment are further influenced by the presence of comorbidities.^{7,10,11} The risk of developing psychiatric comorbidities such as affective disorders, personality disorders and substance use disorders is increased compared to the general population.^{10,12} Studies also indicate that ADHD is associated with a higher burden of somatic disorders such as obesity, diabetes mellitus, asthma and migraine.¹³⁻¹⁵ In the last decades, there has been a growing body of research that identified sex-related differences in ADHD, but there is still insufficient evidence on specific issues. In addition to the sex-ratio, which is more balanced in adulthood compared to childhood,¹⁶ there are also indications that differences exist at the symptom level^{16,17} and that the comorbid disorders that occur more frequently in ADHD also seem to differ in men and women, although the studies are not yet clear on this.^{18,19} Using resting-state analyses of functional magnetic resonance imaging (fMRI), we aimed to address the question of whether we can detect sex differences in ADHD and selected comorbidities (substance use disorder, depression, obesity) based on altered functional connectivity profiles. A central role for the pathogenesis of ADHD is the dysregulation of dopaminergic neurotransmission, specifically altered reward processing, as an expression of impaired impulse control.^{20,21} In the present study, we focused on a neuroanatomical hub, namely, the external part of the globus pallidus (GPe), which we defined as a "region of interest" for the analyses performed. There is growing evidence that the globus pallidus not only plays a role in the extrapyramidal motor system, but also integrates cognitive and reward-related information, functions that are impaired in ADHD.²²⁻²⁵ In a first step, we looked for sex differences in ADHD patients (n=137) and separately in healthy controls (HC) (n=45), then we compared a similar group of HC and ADHD patients to compare

sex-differences in ADHD patients and HC. In a second step, we investigated whether the neural basis of comorbidity patterns differed between male and female patients. Analysis of the images of 182 participants was performed using the SPM-based CONN toolbox V 18.b.^{26,27} When comparing subjects with ADHD and HC, we observed an interaction between the GPe and the middle left temporal gyrus, with the effect being more pronounced in healthy subjects. When analyzing the large ADHD sample, an interaction between the GPe and the frontal pole/middle right frontal gyrus was observed. The connectivity between the GPe and the frontal and temporal brain areas appeared to be more pronounced in female ADHD patients than in males, with the sex-effect being reversed and more pronounced in healthy subjects. The results suggest that in patients with ADHD there is a loss of sex-specialization in GPe-connectivity. Males with ADHD and depression showed lower functional connectivity between the GPe and parts of the occipital cortex than females with ADHD and depression. To our knowledge, this is the first study to investigate sex-specific functional connectivity networks using a seed-based connectivity analysis of the external globus pallidus in adult ADHD patients with and without comorbidities. The study serves to improve our knowledge of GPe involvement in ADHD and sex-specific recruitment of this network. Taken as a whole, this study contributes to our understanding of the neurobiological correlates of ADHD and suggests possible differences between males and females with ADHD centered on altered connectivity with the GPe, helping to provide a different perspective on current research and new ideas for further studies.

Abkürzungsverzeichnis

ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	Varianzanalyse / analysis of variance
BOLD	Blood-oxygenation-level-dependent
CompCor	Component Based Noise Correction Method
DLPFC	Dorsolaterale präfrontale Kortex / dorsolateral prefrontal cortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FDR	False Discovery Rate
FC	Funktionelle Konnektivität / functional connectivity
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externus / external globus pallidus
GPi	Globus pallidus internus / internal globus pallidus
HC	Gesunde Probanden/healthy controls
MNI	Montreal Neurological Institute
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region of interest
rs-fMRI	Resting state functional magnetic resonance imaging
rs-fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand
SD	Standardabweichung / standard deviation
SUD	Substanzkonsumstörung / substance use disorder

Übergreifende Zusammenfassung

Einleitung

Der Beschäftigung mit geschlechtsspezifischen Fragestellungen wurde über viele Jahre kaum Beachtung geschenkt, obwohl sich Hinweise für geschlechtsspezifische Verlaufsformen von häufigen Krankheiten und eine unterschiedliche Wirkung von Arzneimitteln bei Frauen und Männern gehäuft haben.^{28,29} Auch heute noch findet die Geschlechtermedizin nur punktuell Eingang in die Lehre,²⁹ jedoch kann ein Umbruch seit Anfang der 2000er Jahre mit einer deutlichen Zunahme von wissenschaftlichen Publikationen, die sich mit geschlechtsspezifischen Fragestellungen befassen, verzeichnet werden.³⁰⁻³² Neben vielzähligen somatischen Erkrankungen konnten auch bei psychiatrischen Erkrankungen bereits diverse Geschlechtsunterschiede festgestellt werden. Eine Erkrankung, bei der die Diskussion von Geschlechtsunterschieden in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen hat, ist die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Die ADHS ist eine Entwicklungsstörung, die typischerweise in der Kindheit einsetzt und mit den Kardinalsymptomen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität einhergeht.¹ In einer beträchtlichen Zahl der Fälle bleibt die ADHS bis in das Erwachsenenalter bestehen und führt in mehreren Bereichen zu tiefgreifenden Beeinträchtigungen, die unter anderem zwischenmenschliche Beziehungen,³⁻⁵ Produktivität, Erfolg und Sicherheit am Arbeitsplatz^{3,6,7,9} und die allgemeine Lebenszufriedenheit und Lebensqualität^{3,8,33} umfassen. Neben den genannten sozialen Beeinträchtigungen führt die Erkrankung zu nicht unerheblichen Kosten für die Bevölkerung.⁷⁻⁹ Der Verlauf der Erkrankung und die Schwere der psychosozialen Beeinträchtigungen sind durch das Auftreten von Komorbiditäten zusätzlich beeinflusst.^{7,10,11,34,35} Das Risiko psychiatrische Komorbiditäten wie affektive Störungen, Persönlichkeitsstörungen und Substanzkonsumstörungen zu entwickeln, ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht.^{10,12,36,37} Studien weisen zudem darauf hin, dass

ADHS auch mit einer höheren Belastung durch somatische Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus, Asthma und Migräne verbunden ist.^{13–15,38,39}

Neben dem Geschlechtsverhältnis, welches sich im Erwachsenenalter im Vergleich zum Kindesalter eher ausgeglichen zeigt,¹⁶ liegen Hinweise vor, dass Unterschiede auf Symptomebene vorliegen^{16,17} und sich auch die bei ADHS gehäuft auftretenden komorbiden Störungen bei Männern und Frauen zu unterscheiden scheinen, obwohl sich die Studienlage hier noch nicht eindeutig zeigt.^{18,19,38,40,41} Bisher haben nur wenige Studien geschlechtsspezifische Unterschiede bei Komorbiditäten von Erwachsenen mit ADHS untersucht und die Ergebnisse dieser Studien sind teilweise widersprüchlich.^{18,19,41,42} In einer großen bevölkerungsbasierten Studie von Erwachsenen mit ADHS waren die Prävalenzunterschiede im Zusammenhang mit ADHS bei Frauen in Bezug auf Angststörungen, Depressionen, bipolare Störungen und Persönlichkeitsstörungen signifikant größer, während die Ergebnisse bei Männern in Bezug auf Schizophrenie und Substanzkonsumstörungen (SUD) signifikant größer waren.¹⁹ In den Prävalenzraten zeigte sich ein relativ erhöhtes Risiko für Angststörungen und Depressionen bei Männern mit ADHS.¹⁹ Ergebnisse einer aktuellen Studie von Hartman et al., die sich aktuell noch in Bearbeitung befindet, deuten ebenfalls darauf hin, dass die Prävalenzraten für Angststörungen und Depressionen bei Männern mit ADHS stärker ausgeprägt sein könnten, was nahelegt, dass ADHS im Erwachsenenalter das relative Risiko einer Depression bei Männern stärker erhöht als bei Frauen. Zusammenfassend deuten epidemiologische Hinweise darauf hin, dass nicht nur die ADHS, sondern auch die damit verbundenen komorbiden Störungen bei Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägt scheinen.^{18,19} Die Frage, ob das Geschlecht die ADHS und gehäuft vorkommende Komorbiditäten beeinflusst, hat wichtige klinische und gesundheitspolitische Auswirkungen. Ein besseres Verständnis der geschlechtsspezifischen Auswirkungen von ADHS kann zu einer besseren Identifizierung von Patienten mit dieser Störung führen. Die nach Diagnosestellung eingeleitete Intervention kann so zu besseren therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit ADHS führen, was sich auf die Gesundheit unserer Gesellschaft und

insbesondere auf die lange Zeit unterrepräsentierten Frauen mit ADHS auswirken würde.⁴³

Wir wollten mit Hilfe von Ruhezustandsanalysen funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) der Frage nachgehen, ob wir Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit ADHS und ausgewählten Komorbiditäten (Substanzkonsumstörung, Depression, Adipositas) anhand veränderter funktioneller Konnektivitätsprofile nachweisen können.

Eine zentrale Rolle für die Pathogenese der ADHS scheint die Dysregulation dopaminerger Netzwerke mit einhergehender gestörter Impulskontrolle und speziell die veränderte Belohnungsverarbeitung einzunehmen.^{20,21} Ein möglicher neuroanatomischer Pfad, der dem zugrunde liegt, ist der der indirekten hemmenden fronto-basalen Bahnen, an denen unter anderem der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der Nucleus caudatus, das Putamen, der Globus Pallidus (GP), der Thalamus sowie motorische Regionen beteiligt sind.⁴⁴⁻⁴⁶ In der vorliegenden Studie konzentrierten wir uns auf einen neuroanatomischen Knotenpunkt dieses Pfads, den Globus pallidus externus (GPe), den wir als Saaltregion bzw. Ausgangspunkt („region of interest“) für die durchgeführten Analysen definierten. Es mehren sich Hinweise, dass der GP nicht nur im extrapyramidalmotorischen System eine Rolle spielt, sondern auch kognitive und belohnungsbezogene Informationen integriert, Funktionen, die bei ADHS beeinträchtigt sind.²²⁻²⁵ Eine Studie mit diffusionsgewichteter MR-Traktographie konnte nachweisen, dass der GPe nicht nur als indirekte Schaltstelle in kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreisen beteiligt ist, sondern auch direkte kortikale Verbindungen zum präfrontalen und orbitofrontalen Kortex sowie zu Teilen des parietalen und temporalen Kortex hat, was zu einer Beteiligung an assoziativen und limbischen Netzwerken führt.⁴⁷ Wir konzentrieren uns in dieser Studie auf Komorbiditäten, für die es ausreichend Literatur gibt, um einen Zusammenhang mit dem Belohnungssystem herzustellen und die erst später (im Erwachsenenalter) auftreten und somit den negativen ADHS-Verlauf widerspiegeln können.²⁰ Daher haben wir uns in dieser Studie ausschließlich auf die Komorbidität zwischen ADHS und Adipositas⁴⁸⁻⁵², Depression⁵³⁻⁵⁷ und SUD⁵⁸⁻⁶² konzentriert.²⁰

Darstellung der Studie

Ziel der Studie

Die bisherige Literatur deutet also darauf hin, dass es Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit ADHS gibt, insbesondere in Fällen mit komorbiden Störungen, jedoch sind diese Unterschiede noch nicht hinreichend geklärt. Geht man nach aktueller Studienlage davon aus, dass die Pathogenese der ADHS einer Störung der Impulskontrolle und Dysfunktion des Belohnungssystems zugrunde liegen kann, scheint der Globus pallidus externus ein attraktiver Kandidat zur Untersuchung der Dysregulation funktioneller Konnektivität bei ADHS zu sein. Wir verfolgten daher mehrere Ziele. Erstens wollten wir geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollen (HC) in Bezug auf die GP-basierte Saat-Konnektivität untersuchen. Zweitens wollten wir geschlechtsspezifische neuronale Konnektivitätsmuster bei ADHS-bezogenen Komorbiditäten verifizieren.

Methoden

Probanden

In die Studie wurden 45 gesunde Probanden (22 männlich / 23 weiblich, Durchschnittsalter: 22,81 Jahre, SD: 2,71 Jahre) aus Deutschland eingeschlossen. Die gesunden Probanden wurden über lokale Werbemaßnahmen rekrutiert und vorab in einem ärztlichen Aufklärungsgespräch auf Eignung hinsichtlich definierter Ein- bzw. Ausschlusskriterien geprüft. Insgesamt wurden 137 ADHS-Patienten (62 männlich / 75 weiblich, Durchschnittsalter: 31,96 Jahre, SD: 8,92 Jahre) nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien in diese Studie aufgenommen. Die Rekrutierung fand am Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Nijmegen, Niederlande, und an der Goethe-Universität Frankfurt am Main über die ADHS-Sprechstunde statt. Die Überprüfung der Eignung fand durch einen Arzt bzw. erfahrenen Psychologen statt.

Datenerfassung und Datenverarbeitung

Die Teilnehmer wurden im Brain Imaging Center in Frankfurt am Main mit einem 3-Tesla-Ganzkörper-MR-Scanner (Siemens Magnetom Trio syngo MR A35) und in Nijmegen mit einem 3-Tesla-MR-Scanner (Siemens PRISMA) untersucht, um hochauflösende Strukturbilder und funktionelle MRT-Bilder im Ruhezustand (rs-fMRT) zu erhalten. Die Bearbeitung und Analyse der fMRT-Daten erfolgte mithilfe der MATLAB-basierten CONN-Toolbox V 18.b..^{26,27} Bei fMRT-Daten handelt es sich um Datensätze mit einer zeitlichen und drei räumlichen Dimensionen⁶³. Im Vergleich zu Pixeln bei einem zweidimensionalen Bild, setzt sich jedes Bild einer fMRT-Zeitreihe aus sogenannten Voxeln zusammen, die auf einem dreidimensionalen Gitter angeordnet sind.⁶³ Zunächst muss eine Vorbereitung der Daten erfolgen, um typische Artefakte zu minimieren und die Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen.^{26,27,63} Die Vorverarbeitung umfasst mehrere Schritte, u.a. eine Bewegungskorrektur („realignment“), einer Korrektur der Feldinhomogenitäten des Magnetfeldes durch Bewegung des Probanden („unwarping“), der „slice time correction“, einem Ausgleich von Unterschieden der Aufnahmezeitpunkte zur Optimierung der zeitlichen Auflösung, der Koregistrierung als räumlicher Abgleich der Volumenaufnahmen, der Normalisierung zur Anpassung der Probandengehirne an ein Referenzgehirn nach dem Montreal Neurological Institute (MNI) und dem „smoothing“ zur räumlichen Glättung der Bilder und Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses.^{26,27,63–66} Nach Vorverarbeitung der funktionellen Daten enthält das BOLD-Signal noch eine beträchtliche Menge an Rauschen, das durch die Standard „denoising pipeline“ von CONN minimiert wird.^{26,27} Eine zusätzliche Rauschkorrektur wurde durch Regression der Bewegungsparameter durchgeführt. Die „denoising pipeline“ definiert zur Rauschunterdrückung 12 potenzielle Komponenten aus den geschätzten Bewegungsparametern des Probanden und verwendet „scrubbing“, um jeglichen Einfluss der identifizierten Ausreißer-Scans zu entfernen und die bewegungsbedingte BOLD-Variabilität zu reduzieren.^{26,27} Die Signale der Liquorflüssigkeit und der weißen Substanz wurden mit einer hauptkomponentenbasierten Rauschreduktionsmethode (CompCor) herausgerechnet.^{67,68} Ein Bandpassfilter (0,01-0,1 Hz) wurde verwendet, um tief-

und hochfrequente Artefakte zu unterdrücken. Um festzustellen, ob es einen signifikanten Unterschied in der Bewegung der Probanden gab, wurden darüber hinaus Bewegungsanalysen durchgeführt und Qualitätsanalysen erstellt.

Konnektivitätsanalyse

Für die Konnektivitätsanalyse wurde ein zweistufiges Verfahren angewendet. Zunächst wurde eine „first-level“ Analyse durchgeführt, die die Auswertung der BOLD-Zeitreihe auf der Ebene der einzelnen Probanden berechnet. In der „second-level“ Analyse erfolgt die gruppenstatistische Auswertung. Wir verwendeten eine Saat-basierte Konnektivitätsanalyse unter Verwendung von subkortikalen Saat-Regionen oder „Region of Interest“ (ROI), die Hirnregionen umfassen, die zentral für das meso-limbische System sind und von denen bekannt ist, dass sie an der Belohnungsverarbeitung beteiligt sind. Die ausgewählten Saatregionen wurden im „high probabilistic in-vivo atlas“ von Pauli et al. 2018 bereits zuverlässig definiert.⁶⁹ Aus den parzellierten Regionen des Atlases wählten wir die äußeren Segmente des Globus pallidus aus. Für die „second-level“ Statistiken wurde ein unkorrigierter Schwellenwert von $p < 0,001$ und eine FDR (False Discovery Rate) Schwellenwert von $p < 0,05$ für die Ausdehnung auf Clusterebene gewählt. Innerhalb der „second-level“ Analyse führten wir in einem ersten Schritt einen multiplen Regressionstest durch, um den Einfluss des Geschlechts in der großen ADHS-Gruppe ($n=137$) zu analysieren. Alter und Standort (Nijmegen/Frankfurt) wurden als Kovariaten in das Modell aufgenommen, um die alters- und standortbedingte Variabilität zwischen den Untergruppen zu berücksichtigen. Zur Analyse des Einflusses des Geschlechts führten wir separat in einer Gruppe aus 45 gesunden Probanden einen multiplen Regressionstest mit Alter als Kovariate durch. In einem zweiten Schritt wählten wir eine Gruppe von 72 Probanden aus der Studienstichprobe aus: 36 HC (18 weiblich; Durchschnittsalter 23,19; SD: 2,82) und 36 ADHS-Patienten (18 weiblich; Durchschnittsalter: 24,47; SD: 3,18), um geschlechtsspezifische Unterschiede bei ADHS-Patienten und HC zu vergleichen. Wir wählten eine ähnliche Gruppe aus ADHS-Patienten und HC aus, die wir nach Geschlecht, Alter und Ort selektierten, da die fMRTs der HC nur in Frankfurt durchgeführt wurden und die HC deutlich

jünger waren als die ADHS-Patienten. Wir untersuchten den Einfluss des Geschlechts anhand einer zweifaktorielle Varianzanalysen („2x2 between-subjects ANOVA interaction“) mit vier Gruppen (männliche ADHS vs. weibliche ADHS vs. männliche HC vs. weibliche HC). Um zu untersuchen, ob die neuronale Basis der Komorbiditätsmuster bei männlichen und weiblichen Patienten unterschiedlich ist, verwendeten wir drei zweifaktorielle Varianzanalysen zwischen den Probanden. Wir analysierten die Interaktion von Geschlecht und komorbider Depression (männliche ADHS-Patienten + Depression vs. weibliche ADHS-Patienten + Depression vs. männliche ADHS-Patienten ohne Depression vs. weibliche ADHS-Patienten ohne Depression), Geschlecht / SUD und Geschlecht / Übergewicht jeweils separat.

Ergebnisse und Diskussion

Unsere aktuelle Studie zeigt unterschiedliche FC-Profile zwischen Männern und Frauen mit ADHS, die sich auf eine veränderte Konnektivität mit dem GPe konzentrieren. Allgemeine Konnektivitätsveränderungen bei ADHS wurden schon früher dokumentiert, aber die Richtung dieser Effekte bleibt unklar, wobei sowohl Hyperkonnektivität⁷⁰⁻⁷³ als auch Hypokonnektivität⁷⁴⁻⁷⁶ des fronto-striatalen Netzwerks bei Patienten mit ADHS beobachtet wurden. Unsere erste wichtige Erkenntnis ist, dass Frauen mit ADHS im Vergleich zu Männern mit ADHS eine stärkere funktionelle Konnektivität (FC) vom GPe zum präfrontalen Kortex aufweisen. Der präfrontale Kortex ist an den exekutiven Funktionen und der Emotionskontrolle beteiligt: Er beeinflusst die Entscheidungsfindung und die Impulskontrolle.⁷⁷ Der mittlere frontale Gyrus als Teil unseres signifikanten Clusters scheint ein wichtiger Knotenpunkt des ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerks (VAN) zu sein.⁷⁸ Abnormalitäten im präfrontostriatalen Schaltkreis sind ein wichtiges Korrelat von ADHS und wurden in mehreren Studien gut beschrieben.^{44,45} Das GPe ist Teil des fronto-kortikalen Basalgangliennetzwerks und hat weitreichende Projektionen zu anderen Basalganglienkernen sowie direkte kortikale Verbindungen.^{47,79}

Frühere Studien, die geschlechtsspezifische Unterschiede bei ADHS untersuchten, waren bezüglich der geschlechtsspezifischen Auswirkungen uneinheitlich: Eine Studie von Sörös et al., die Ruhezustandsdaten von 38 Erwachsenen mit ADHS umfasste, zeigte keinerlei Geschlechtsunterschiede.⁸⁰ Im Gegensatz dazu wurden in einer Studie von Rosch et al. geschlechtsspezifische Effekte bei Kindern mit ADHS im fMRT-Ruhezustand festgestellt.⁸¹ Die Ergebnisse von Rosch et al. deuten darauf hin, dass die fronto-subkortikalen funktionellen Netzwerke bei Mädchen mit ADHS stärker betroffen sind.⁸¹

Die durch uns detektierten Geschlechtsunterschiede in der ADHS-Gruppe sagen jedoch wenig darüber aus, ob es sich um einen ADHS-spezifischen oder um einen allgemeinen Geschlechtsunterschied handelt. Daher untersuchten wir allgemeine Geschlechtsunterschiede in der Gruppe der 45 HC und verglichen anschließend die Interaktion zwischen Geschlecht und Diagnose ausgehend vom GPe bei ADHS-Patienten und den HC. In der Gruppe der HC fanden wir eine Abnahme der FC vom GPe zum mittleren temporalen Gyrus links bei Frauen im Vergleich zu Männern. Beim Vergleich einer kleineren Stichprobe mit ADHS und HC zeigte sich eine Interaktion zwischen dem Globus pallidus und dem mittleren linken Gyrus temporalis: Es gab einen signifikanten Konnektivitätsunterschied zwischen gesunden Probanden mit einer stärkeren Konnektivität bei gesunden Männern im Vergleich zu gesunden Frauen. Bei ADHS-Patienten war der Effekt weniger stark ausgeprägt und in umgekehrter Richtung. Es wird angenommen, dass Teile des Temporallappens der Top-Down Regulierung von Aufmerksamkeitsprozessen zugrunde liegen,⁸²⁻⁸⁴ und in diesen Regionen wurden bereits Konnektivitäts-Anomalien in Ruhezustandsanalysen, aufgabenbasierten fMRT-Studien oder PET-Studien bei ADHS-Patienten dokumentiert.^{44,82,85,86} Insbesondere relevant ist, dass die Verbindung zwischen GPe und dem Temporallappen Teil des assoziativen Netzwerks der GPe-Konnektivität ist.²² Zusammenfassend zeigt die erste Analyse in der großen ADHS-Stichprobe einen geschlechtsspezifischen Konnektivitätsunterschied zwischen dem externen Globus pallidus und dem rechten frontalen Pol/mittleren frontalen Gyrus. Wir können jedoch nicht sagen, ob dieser Effekt spezifisch für ADHS ist, sodass wir in einem zweiten Schritt ADHS-Patienten

und gesunde Probanden verglichen. Vergleicht man die Ergebnisse der ersten drei Analysen, so zeigt sich eine Tendenz bzw. Richtung des Geschlechtseffekts. Die Konnektivität zwischen dem GPe, den frontalen und den temporalen Hirnarealen scheint bei weiblichen ADHS-Patienten stärker ausgeprägt zu sein als bei männlichen, wobei sich der Geschlechtseffekt bei gesunden Probanden umkehrt und stärker ausgeprägt ist. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Patienten mit ADHS eine Abnahme bzw. Verlust der geschlechtsspezifischen GPe-Konnektivität vorliegt.

Da komorbide Störungen eine wichtige Rolle bei der negativen Entwicklung von ADHS im Erwachsenenalter spielen, untersuchten wir eine Interaktion zwischen Geschlecht und Komorbidität (SUD, Übergewicht und Depression). Für Übergewicht oder SUD konnte kein solcher Effekt nachgewiesen werden. Allerdings wiesen männliche ADHS-Patienten mit Depressionen im Vergleich zu weiblichen ADHS-Patienten mit Depressionen eine verringerte FC zwischen dem GPe und dem okzipitalen Kortex auf, während bei ADHS-Patienten ohne Depressionen der gegenteilige Effekt beobachtet wurde. Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse auf einen ADHS-spezifischen Aufmerksamkeitsdefekt hin, der durch die FC zwischen GPe und dem okzipitalen Kortex vermittelt wird: Der okzipitale Kortex ist Teil des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerks, das die Aufmerksamkeit aufrechterhält und irrelevante Reize unterdrückt.⁴⁴ Jüngste Bildgebungsstudien konnten nachweisen, dass der okzipitale Kortex bei ADHS eine Rolle spielt.^{44,87} Bei Erwachsenen mit ADHS wurden eine Verringerung des Volumens der grauen Substanz im visuellen Kortex und eine verminderte kortikale Dicke im medialen okzipitalen Kortex festgestellt.^{44,87} In aufgabenbasierten funktionellen Studien zeigten Kinder mit ADHS bei räumlichen Aufgaben eine Deaktivierung der parietalen und okzipitalen Regionen, während Erwachsene mit ADHS bei Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgaben eine okzipitale Hyperaktivierung aufwiesen.⁴⁴ Interessanterweise ist dies nicht spezifisch für ADHS, denn eine Beteiligung des okzipitalen Kortex wurde auch bei Depressionen beschrieben. In einer fMRT-Studie im Ruhezustand wurde eine schwere Depression mit einer Abnahme der FC zwischen dem ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerk und Regionen des Precuneus in

Verbindung gebracht, die sich bis zum okzipitalen und posterioren cingulären Kortex erstrecken, Regionen, die an der visuellen Aufmerksamkeit beteiligt sind.⁸⁸ In einer aufgabenbasierten fMRI-Studie von Kaiser et al. wurden die Auswirkungen von Depressionen auf die visuelle und präfrontale kortikale Aktivität sowie deren Konnektivität während des visuellen Arbeitsgedächtnisses untersucht.⁸⁸ Wie die ADHS-Pathophysiologie mit diesen FC-Veränderungen und in der Folge mit der Depression zusammenhängt, ist noch unklar. Möglicherweise spielen Reifungsdefizite in fronto-striatalen Bahnen eine Rolle, was jedoch nur in aufwendigeren longitudinalen Studien zu überprüfen wäre. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beide Störungen - ADHS und Depression - die Aufmerksamkeitsverarbeitung, einschließlich der visuellen Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses, beeinträchtigen. Es gibt nur sehr wenige Studien, in denen die Auswirkungen von Geschlecht und Komorbiditäten bei ADHS mit Hilfe von fMRT-Analysen im Ruhezustand untersucht wurden. Eine Studie ist eine Ruhezustands-fMRT-Studie von Park et al., in der mehrere Regionen, die mit Depressionen und Ängsten in Verbindung stehen, anhand einer graphentheoretischen Methode identifiziert wurden: der mittlere frontale Gyrus, der obere parietale Lobulus, der mittlere temporale Gyrus und der mittlere okzipitale Gyrus wurden als Regionen identifiziert, die nur in der weiblichen ADHS-Gruppe Geschlechtsunterschiede und eine starke Korrelation mit DSM-Scores aufwiesen.⁸⁹ Weitere Untersuchungen müssen den möglichen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Depression bei ADHS-Patienten und die Beteiligung des GPe und des okzipitalen Kortex analysieren, da es sich um eine Region handelt, die bei beiden Erkrankungen beeinträchtigt ist.

Unsere Ergebnisse stützen die Hypothese, dass sich ADHS bei Männern und Frauen unterschiedlich auswirkt, da wir bei ADHS-Patienten eine geringere geschlechtsspezifische Differenzierung, ausgehend vom Globus pallidus externus, feststellen konnten. Wir können nicht sagen, inwieweit unsere Ergebnisse einen direkten Einfluss auf Unterschiede in der klinischen Ausprägung von ADHS haben. Zukünftige Untersuchungen zur Korrelation der Konnektivitätsunterschiede mit klinischen Fragebögen könnten jedoch eine Lösung darstellen. Obwohl unsere

Studie mehrere Stärken aufweist, wie z. B. die große Stichprobengröße in unserer ersten Analyse, möchten wir dennoch auf einige Einschränkungen hinweisen. Wir beschreiben zwar Konnektivitätsmuster des GPe, sind uns aber bewusst, dass die Ruhezustands-fMRT möglicherweise nicht optimal ist, um die verschiedenen neuroanatomischen Kerne zuverlässig abzugrenzen. Außerdem ist die Ruhezustandsanalyse nicht direkt mit einer Verhaltensanalyse verknüpft. Zukünftige Studien könnten unsere Analyse mit aufgabenbasierten Verhaltensparadigmen ergänzen, die mit der ADHS-Pathophysiologie in Verbindung stehen, wie z. B. Belohnungs- oder verbale Arbeitsgedächtnisaufgaben. Die Stichprobengrößen der zweiten (n=45) und dritten (n=72) Analyse sind im Vergleich zu unserer ersten Analyse mit 137 ADHS-Patienten kleiner. Die Reproduzierbarkeit von Studien mit kleinen Stichproben wurde kürzlich von Marek et al. kritisiert.⁹⁰ Die Ergebnisse müssten in einer größeren Stichprobe repliziert werden. Konnektivitätsmuster können sich ebenfalls zwischen Jugend und Erwachsenenalter verändern. In weiteren Studien wäre es wichtig, Kinder und Jugendliche einzubeziehen, um die Entwicklungsverläufe in Bezug auf unsere wichtigsten Messwerte zu untersuchen. Zusammenfassend trägt unsere Studie zu dem allgemeinen Verständnis der neurobiologischen Korrelate von ADHS bei und deutet auf mögliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit ADHS hin, die auf einer veränderten Konnektivität ausgehend vom GPe beruhen. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie von ADHS kann zu verbesserten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für ADHS-Patienten führen. Die Studie liefert zudem neue Aspekte über die Funktionen des externen Globus pallidus und dient somit als Grundlage und Idee für weiterführende Studien.

Übersicht der Publikationen

Dupont G, van Rooij D, Buitelaar JK, Reif A, Grimm O. Sex-related differences in adult attention-deficit hyperactivity disorder patients - An analysis of external globus pallidus functional connectivity in resting-state functional MRI. *Front Psychiatry*. 2022 Sep 2;13:962911. doi: 10.3389/fpsy.2022.962911. PMID: 36117656; PMCID: PMC9478108.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Neeltje E. M. Van Haren,
Sophia Children's Hospital,
Netherlands

REVIEWED BY
Luke Norman,
King's College London,
United Kingdom
Drozdstoy Stoyanov,
Plovdiv Medical University, Bulgaria

*CORRESPONDENCE
Gabriele Dupont
Gabriele.Dupont@kgu.de

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Neuroimaging and Stimulation,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

RECEIVED 06 June 2022
ACCEPTED 05 August 2022
PUBLISHED 02 September 2022

CITATION
Dupont G, van Rooij D, Buitelaar JK,
Reif A and Grimm O (2022) Sex-related
differences in adult attention-deficit
hyperactivity disorder patients – An
analysis of external globus pallidus
functional connectivity in resting-state
functional MRI.
Front. Psychiatry 13:962911.
doi: 10.3389/fpsyt.2022.962911

COPYRIGHT
© 2022 Dupont, van Rooij, Buitelaar,
Reif and Grimm. This is an
open-access article distributed under
the terms of the [Creative Commons
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Sex-related differences in adult attention-deficit hyperactivity disorder patients – An analysis of external globus pallidus functional connectivity in resting-state functional MRI

Gabriele Dupont^{1*}, Daan van Rooij², Jan K. Buitelaar²,
Andreas Reif¹ and Oliver Grimm¹

¹Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany, ²Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition, and Behavior, Donders Center for Cognitive Neuroimaging, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands

In the last two decades, there has been a growing body of research that identified sex-related differences in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Our objective was to quantify whether these sex differences are based on altered functional brain connectivity profiles. In addition, we investigated whether the presence of comorbid disorders, including depression, substance use disorder (SUD) and overweight, influenced these sex differences. A seed-based connectivity analysis of the external globus pallidus (GPe), an important inhibitory relay hub of the fronto-thalamo-striatal-loop, was performed. In a first step, we searched for sex-related differences in ADHD patients ($N = 137$) and separately in healthy controls (HC) ($N = 45$), after that, we compared an equal group of HC and ADHD patients to compare sex-related differences in ADHD patients and HC. In a second step, we studied whether the neural basis of comorbidity patterns is different between male and female patients. We observed that male ADHD patients demonstrated a decrease in functional connectivity (FC) from the GPe to the left middle temporal gyrus compared to female ADHD patients. Moreover, within the full ADHD group ($N = 137$), there was a lower FC in male patients from GPe to the right frontal pole/middle frontal gyrus compared to female patients. Male ADHD patients with depression demonstrated decreased FC from the GPe to parts of the occipital cortex compared to female ADHD patients with depression. No such effect was demonstrated for overweight or SUD. The current study reveals

different FC profiles in males and females with ADHD, which are centered around altered connectivity with the GPe. An improved understanding of sex-differences in ADHD, and the role of comorbid disorders, therein can result in improved diagnostic and therapeutic opportunities for ADHD patients.

KEYWORDS

ADHD, resting state fMRI, gender medicine, ADHD comorbidities, ADHD sex-differences

Introduction

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder with cardinal symptoms of inattentiveness, hyperactivity, and impulsiveness, which leads to impairments in everyday life. ADHD manifests in childhood, but persists in a substantial number of the cases into adulthood (1). However, some of these symptoms are not stable across the lifespan, e.g., attention problems are much more persistent in adulthood than hyperactivity (2, 3). The developmental trajectory of ADHD patients shows a substantial occurrence of comorbid disorders such as addiction and depression (4). Over the last two decades, there has been a growing body of research, which has established a male preponderance in childhood ADHD, whereas the gender balance in adulthood tends to be equal (5).

Previously, in Biederman et al. reported a sex-by-ADHD interaction in the association between ADHD and SUD in referred children, with the strongest association being observed in girls (6). Girls with ADHD were also at significantly greater risk for co-morbid major depression than girls without ADHD, but had a significantly lower rate of comorbid major depression than boys with ADHD (6). Few previous studies have evaluated sex differences in comorbidity among adults with ADHD, and the results of existing studies are sometimes contradictory. A study from 2016, with a large clinical referral sample of adult ADHD, did not find sex differences in ADHD prevalence, psychosocial impairment, or number of comorbidities, although the specific comorbid diagnoses were sex dependent (7). Females compared with males presented higher rates of mood disorders in general and major depression in particular (7). In contrast to this, men diagnosed with ADHD were more likely than women to develop SUD in general (7). In a large population-based study of adults with ADHD, prevalence differences associated with ADHD were significantly greater in women for anxiety, depression, bipolar disorder, and personality disorders, whereas findings were significantly greater in men for schizophrenia and substance use disorders (SUD) (8). However, more meaningful than prevalence differences are prevalence ratios which account for baseline sex differences. Sex differences in prevalence ratios are stronger for males than females for

anxiety disorders and depression, suggesting that adult ADHD increases the risk toward depression in men more than in women (Hartman et al., in preparation). In summary, there are clear epidemiological indications that, not only ADHD, but also associated comorbid disorders, appear to be different between men and women (8, 9).

The available data purports that the pathogenesis of ADHD is linked to a dysregulation of impulse control. One possible neuroanatomical pathway underlying this, is that of the indirect inhibitory fronto-basal pathways involving the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), caudate, putamen, globus pallidus (GP), thalamus, and motor areas (10, 11). In the present study, we concentrated on a neuroanatomical hub central to this pathway, namely, the external globus pallidus (GPe). The internal globus pallidus (GPi) is inhibited by the external GP, which leads to inhibition of the thalamus, and in turn inhibits the motor loop (12, 13). The GP has many important roles in the representation of a reward-associated signal: most pertinently for this study, it has been shown that the GP mediates a reward signal to the habenula and that valence encoding in the GP shows an interaction between DA blockade and magnitude of reward (14). This information is relayed to the substantia nigra/area ventralis tegmentalis (VTA) area—a central circuit of the reward response. Thus, GPe/GPi activation may play a critical role in facilitating inhibition of immediate reward. In animal studies, bicuculline injections into different subregions of the GPe in primates have been shown to elicit behavioral disturbances, including attention deficits and hyperactivity, which raises the possibility of a direct GPe involvement in the symptoms of ADHD (12).

Thus, the literature to date suggests that there are sex differences in ADHD, and especially in cases with comorbid disorders, but these differences are not yet understood. We postulate that the functional neuroanatomy of impulse control plays a critical role, and that the GP is an attractive candidate to investigate such dysregulated functional connectivity (FC). This might enable us to test whether there are sex differences in basic neuronal strategies in resting-state fMRI neuroimaging. Our objectives were therefore twofold. First, we were interested in studying sex-specific differences between ADHD and healthy controls (HC) for GP-based seed connectivity. Secondly,

we wanted to verify these sex-specific neural patterns in ADHD-related comorbidities. First, we searched for sex-specific differences in FC in a large ADHD sample of 137 subjects and separately in 45 HC. In a second step, we selected a similar group of healthy subjects and ADHD patients (age, site) to be tested for sex-dependent effects, because the group of ADHD patients were significantly older than the group of HC. Finally, in the sample of 137 ADHD patients we tested whether we could verify sex-specific neural patterns in ADHD-related comorbidities.

Materials and methods

Participants

Healthy volunteers

Healthy volunteers of both sexes with an age between 18 and 50 years from Germany were included in this study (for demographics see [Table 1](#)). Participants had to demonstrate good German language skills and were excluded in case of any severe general or neurological disorders, any history of psychiatric disorders or previous allergic drug response. Taking

medication other than thyroid hormone replacement therapy or hormonal contraceptives was an exclusion criterion, as was pregnancy. Patients with MRI contraindications were excluded. Participants were recruited *via* local advertising measures and examined by a registered psychiatrist. A total of 45 healthy volunteers (22M/23F, mean age: 22.81 years, SD: 2.71 years) were included. The average body weight of the subjects included was 72.86 kg (SD: 12.91 kg) with an average height of 1.75 m (SD: 0.11 m), which corresponds to an average BMI of 23.59 (SD: 3.08). The participants received an expense allowance of approx. A total of 50 € for participation in the study.

The approval to conduct the study was given by the local ethics commission (Faculty of Medicine, University Hospital, Goethe University, Frankfurt am Main) and is subject to the Declaration of Helsinki of the “World Medical Association: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” and the “Guidelines for Good Clinical Practices (GCP).” In addition, the study was registered as a clinical trial in the German study registry under the ID: DRKS00011209. Written informed consent was obtained from each volunteer before the start of the study.

TABLE 1 Demographic overview.

	ADHD	HC	HC (ADHD vs. HC)	ADHD (ADHD vs. HC)
Number of participants	137	45	36	36
Age (years)/SD	31.96 (8.92)	22.81 (2.71)	23.19 (2.82)	24.47 (3.18)
Site				
Nijmegen	53	0	0	0
Frankfurt am Main	84	45	36	36
Sex				
Female	75	23	18	18
Male	62	22	18	18
Number of comorbidities				
1	55	0	0	17
2	41	0	0	6
3	12	0	0	2
Type of comorbidities				
Overweight	66	11	10	12
Depression	64	0	0	14
SUD	43	0	0	8
Subgroups				
Overweight	25	11	10	6
Depression	17	0	0	7
SUD	13	0	0	4
Overweight and depression	23	0	0	3
Overweight and SUD	6	0	0	1
Depression and SUD	12	0	0	2
Overweight and depression and SUD	12	0	0	2

The demographics and clinical characteristics are given for the connectivity sample. Standard deviations are given in brackets. SD, standard deviation; SUD, substance use disorder.

Attention-deficit hyperactivity disorder patients

A total of 137 ADHD patients with an age between 18 and 50 years were included in this study (62M/75F, mean age: 31.96 years, SD: 8.92 years) (for demographics see [Table 1](#)). Recruitment took place at the Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Nijmegen, Netherlands, and the Goethe University Frankfurt am Main. The average body weight of the subjects included was 78.78 kg (SD: 16.92 kg) with an average height of 1.74 m (SD: 0.09 m), which corresponds to an average BMI of 25.92 (SD: 5.53). Including criteria were sufficient German/Dutch language skills, normal or corrected-to-normal vision, childhood diagnosis of ADHD (diagnosed by a specialist following the DSM-IV-criteria, plus ADHD questionnaires like CAARS, Wender-Utah-Scale) and a chronic course (WURS-k >30). In addition, we included ADHD patients with comorbidities like depression (DSM IV) and SUD (DSM-IV) and/or overweight (BMI >25 kg/m²). Exclusion criteria were other mental illnesses (apart from ADHD, depression, and SUD), serious acute or chronic physical diseases, pregnancy, as well as exclusion criteria of the MRI examination. Only patients with at least 4 weeks of stable medication regimen were included. Stimulants, alcohol, and nicotine were stopped on the day of the scan. Patients with antipsychotic medication were excluded. Participants were examined by a registered psychiatrist in Frankfurt in a specialized ADHD-outpatient clinic. In Nijmegen, selection and diagnostic procedures were conducted by trained psychiatrists or psychologists. The project was carried out in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki World Medical Association, (15) and the European guidelines on Good Clinical Practice and was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the J.W. Goethe University Frankfurt am Main (reg. no. 256/16) and in Nijmegen by the Radboud University (reg. no. ABR64162). The study was registered as a clinical trial in the German study registry under the ID: DRKS00011248. The subjects received 10€ per hour for participation.

Image acquisition

Participants underwent MRI scans on a 3 Tesla full body MR scanner (Siemens Magnetom Trio syngo MR A35) at the Brain Imaging Center in Frankfurt am Main and a 3 T MR scanner (Siemens PRISMA) in Nijmegen to obtain high resolution structural images and resting state functional MRI (rs-fMRI) images.

Pre-processing

Images of 182 participants underwent a preprocessing algorithm done with the SPM-based CONN-toolbox V 18.b. to minimize the effects of unwanted variability in the blood

oxygenation level-dependent (BOLD) signal (16). The images were realigned, slice-time corrected, spatially normalized to standard stereotactic space (Montreal Neurological Institute [MNI] template), resampled to 3 mm isotropic voxels, and smoothed with 8 mm full-width at half maximum Gaussian kernel (16). After the functional data has been preprocessed, the BOLD signal often still contains a considerable amount of noise which are minimized by CONN's default denoising pipeline (16). A band-pass filter (0.01–0.1 Hz) was used to suppress non-neural signals. Additional noise correction was performed by regressing the motion parameters obtained from the realignment procedure and the first order derivative of the motion parameters. We generated QA plots of mean motion, maximum motion, and the maximum and mean GS change. QA plots of the motion parameters can be found in the [Supplementary Figures 2, 3](#). CONN's denoising pipeline defines 12 potential noise components from the estimated subject-motion parameters (16, 17) and uses scrubbing to remove any influence of the identified outlier scans to reduce motion related BOLD variability (16, 18). Signals from the cerebrospinal-fluid and white-matter were regressed with a component base noise reduction method (CompCor). This method takes the principal components of white matter/cerebrospinal fluid regions as nuisance regressors (19) and can avoid the global-scaling related anticorrelation issues with a higher specificity and sensitivity for positive correlations (20). We used a seed-based connectivity analysis using subcortical seed region-of-interest (ROI), comprising brain regions that are central to the meso-limbic system, known to be involved in reward processing and were reliably defined in the OTI Atlas of Pauli et al. (21). This atlas was constructed based on high- spatial resolution T1- and T2-weighted structural images from 168 young adults (21). Tissue boundaries were used to delineate subcortical nuclei which were combined to form a probabilistic atlas (21). Out of the atlas' parcellated regions, we chose the external segments of the GP.

Data analysis: Group statistics

First-level correlation maps were calculated by extracting the residual BOLD-time course from the ROI seeds and correlating these with the other voxels within the brain. These correlation coefficient maps were then converted into a normally distributed z score (Fisher transformation). Transformed correlation maps were used for multiple regression tests and 2 × 2 between-subjects ANOVA interaction. In a first step we performed a multiple regression test to analyze the influence of sex in the full ADHD group (N = 137). Age and site (Nijmegen/Frankfurt) were included as covariates in the model to account for age and site-related variability between sub-groups of interest. Separately we performed a multiple regression test to analyze the influence of sex in a group of N = 45 HC with age as covariate. In a second step we chose a

group of 72 probands: 36 HC (18F; mean age 23.19; SD: 2.82) and 36 ADHD patients (18F; mean age: 24.47; SD: 3.18) out of study sample to compare sex-related differences in ADHD patients and HC. We matched the ADHD patients and HC by sex, age, and location, since the fMRIs of the HC were performed only in Frankfurt and they were significantly younger than the ADHD patients. We performed matching manually, with the rater blinded to the results of the first- and second-level connectivity analysis of $N = 137$ ADHD patients and $N = 45$ HC. In the end, we were able to form a more homogeneous group consisting of 36 HC (18F; mean age 23.19; SD: 2.82) and 36 ADHD patients (18F; mean age: 24.47; SD: 3.18) with a lower SD in ADHD patients compared to the group of $N = 137$ ADHD subjects (62M/75F, mean age: 31.96 years, SD: 8.92 years).

We explored the effect of sex by using a between-subjects 2×2 ANOVA with four groups (Male ADHD vs. Female ADHD vs. Male HC vs. Female HC). To explore whether the neural basis of comorbidity patterns is different between male and female patients, we used three between-subjects ANOVA tests to study separately the interaction of sex and comorbid depression (Male ADHD patients + depression vs. Female ADHD patients + depression vs. Male ADHD patients without depression vs. Female ADHD patients without depression), sex/SUD and sex/overweight. For correction of multiple testing during second-level statistics we used cluster-wise whole-brain analysis which uses a combination of an uncorrected $p < 0.001$ height threshold to initially define clusters of interest from the original statistical parametric maps, and a FDR-corrected $p < 0.05$ cluster-level threshold to select the significant clusters among the resulting clusters.

Results

Connectivity main effects

To validate our seed-based connectivity approach we calculated seed-maps to illustrate the connectivity's main effect in HC and ADHD patients. The GPe in both, HC and ADHD, showed connectivity with other parts of the basal ganglia and parts of the frontal- (precentral gyrus, cingulate gyrus, frontal orbital cortex, frontal pole, middle frontal gyrus...) temporal (middle temporal gyrus, temporal pole, inferior temporal gyrus...), parietal (post-central gyrus...) and occipital cortex (occipital fusiform cortex, lateral occipital cortex, occipital pole, lingual gyrus) among others. A detailed overview is given in the [Supplementary Figure 1](#).

Sex-related differences in a large attention-deficit hyperactivity disorder sample

In the whole ADHD group of 137 patients we found differences in FC (details are given in [Table 2](#)). With the external

GPe as seed, male patients with ADHD showed a lower FC to the frontal pole/middle frontal gyrus right compared to females with ADHD (details are given in [Figure 1](#)).

Sex-related differences in attention-deficit hyperactivity disorder vs. healthy controls

When comparing sex-related connectivity differences of HC ($N = 36$) with ADHD patients ($N = 36$) (details are given in [Table 2](#)), we noticed a lower FC in males with ADHD from the GPe to the middle temporal gyrus left compared to females with ADHD. This effect was opposite in HC: male HC demonstrated an increase in FC from GPe to the middle temporal gyrus left compared to female HC (details are given in [Figure 1](#)). In correlation we searched for sex-related differences in the group of HC ($N = 45$) and found a decrease in FC from the GPe to the middle temporal gyrus left in female HC compared to male HC.

Interaction between comorbidity and sex in a large attention-deficit hyperactivity disorder sample

In the analysis of sex-related comorbidity patterns there was a significant between group difference in the FC between GPe and parts of the occipital cortex (occipital pole, lingual gyrus, intra-/supracalcarine cortex) (details are given in [Table 2](#)): Male ADHD patients with depression demonstrated a decreased FC compared to female ADHD patients with depression, with the opposite effect observed in ADHD patients without depression (details are given in [Figure 1](#)). We did not find any significant sex-related differences in FC of the GPe by analyzing the comorbidity patterns of SUD and overweight.

Movement-related effects

We extracted mean-motion and max-motion values from the ADHD vs. HC analysis ($N = 72$) and performed independent samples tests. Patients and controls differed in motion. HC showed significantly higher mean-motion and max-motion compared to ADHD patients ($p < 0.001$). The mean across the mean-motion FD was 0.05 in ADHD patients with a standard deviation of 0.03, in HC the mean of mean-motion FD was 0.1 with a standard deviation of 0.04. The mean of max-motion in HC was 1.35 with a SD of 0.22 and the mean of max-motion in ADHD was 0.38 with a SD of 0.15. We did not detect any sex-related differences in the group of HC in mean-motion ($p = 0.17$) or max-motion ($p = 0.53$). The average of mean-motion in males was 0.11 with a SD of 0.05 and 0.09 with a SD of 0.03 in females. The mean of max-motion in males was 1.37 with a SD of 0.27 and 1.32 with a SD of 0.16 in female HC. We did not detect any sex-differences of mean-motion

TABLE 2 Significant clusters from the seed-region mask of the GPe.

Effect of sex in ADHD, female > male, two-sided						
Seed region	Brain region	Cluster size	MNI-coordinates			pFDR
			x	y	z	
GPe	Frontal pole R; Middle frontal gyrus R	225	+ 36	+36	+ 20	0.050
Effect of sex in HC, male > female, two-sided						
Seed region	Brain region	Cluster size	MNI-coordinates			pFDR
			x	y	z	
GPe	Middle temporal gyrus, posterior division L; Middle temporal gyrus, anterior division L	116	-58	-16	-12	0.030
ANOVA: sex (female; male) and ADHD (ADHD; HC), two-sided						
Seed region	Brain region	Cluster size	MNI-coordinates			pFDR
			x	y	z	
GPe	Middle temporal gyrus posterior division L; Middle temporal gyrus anterior division L	111	-64	-20	-14	0.041
ANOVA: sex (female; male) and depression (yes; no) in ADHD, negative-contrast						
Seed region	Brain region	Cluster size	MNI-coordinates			pFDR
			x	y	z	
GPe	Lingual Gyrus L/R; Intracalcarine Cortex L/R; Occipital Pole L; Supracalcarine Cortex R	340	-14	-88	+ 10	0.008

The table shows significant cluster, their size in voxel, and their localization in the MNI space as MNI coordination in the order x y z. The threshold for clusters was set at $p < 0.05$, the threshold for voxels was set at $p < 0.001$. GPe, external globus pallidus; L, left; R, right.

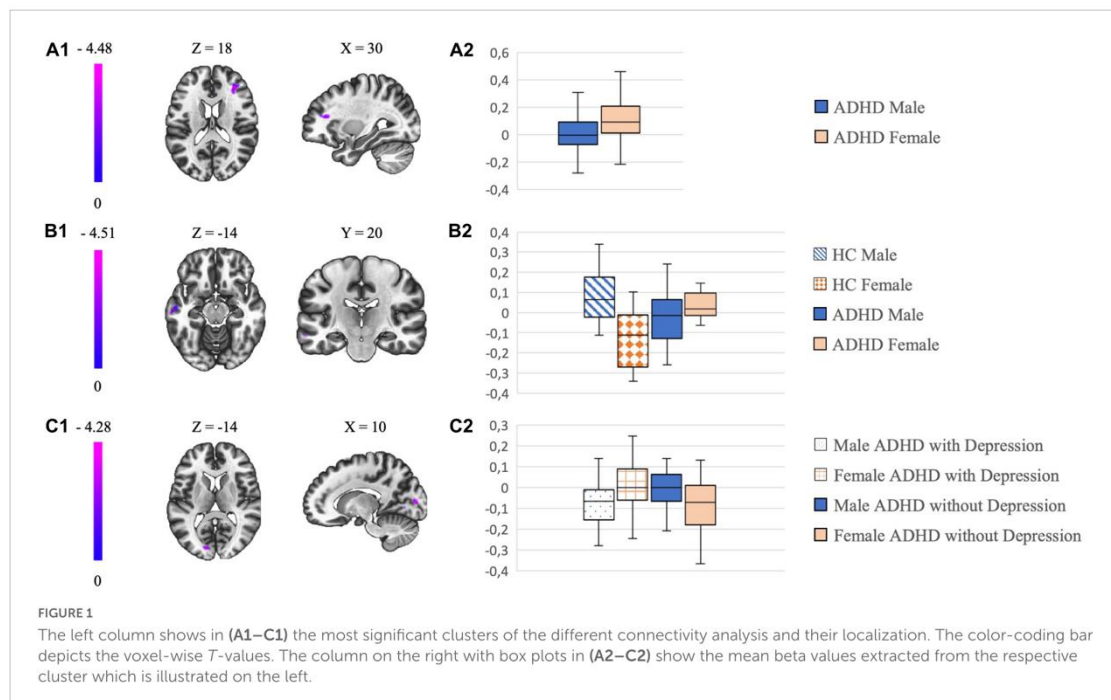
($p = 0.73$) or max-motion ($P = 0.62$) in ADHD patients. The average of mean-motion in males was 0.06 with a SD of 0.03 and 0.05 with a SD of 0.04 in females with ADHD. The mean of max-motion in males was 0.37 with a SD of 0.16 and 0.39 with a SD of 0.15 in females with ADHD. No sex-differences in mean-motion ($p = 0.28$) or max-motion ($p = 0.94$) were demonstrated regardless of group either. From the large ADHD sample ($N = 137$) we calculated additional mean framewise displacements (FD) according to Power et al. (18). Using an independent samples test, no significant sex difference in mean FD could be detected ($p = 0.17$). The average mean FD in males was 0.23 with a SD of 0.12 and 0.26 in females with a SD of 0.14.

Discussion

Our current study reveals different FC profiles between males and females with ADHD, which are centered around altered connectivity with the GPe. General connectivity changes in ADHD have been documented before, but the direction of these effects remains unclear, with both hyperconnectivity (22–25), as well as hypoconnectivity (26–28), of the frontostriatal network in patients with ADHD being observed. The GPe is a special module of this reward-related network. Apart

from motor function, the GP is thought to integrate cognitive and reward-related information (29, 30), functions that are compromised in ADHD. Basal ganglia regions such as the GPe are also structurally impaired in children with ADHD, but the effect appears to change with age and under stimulant therapy (31, 32). Therefore, our study serves to shed more light on the function of GPe in ADHD patients (with and without comorbidities).

Our first main finding is that females with ADHD showed a higher FC from the GPe to the prefrontal cortex compared to males with ADHD. The prefrontal cortex is involved in executive functions and emotion control: it shapes decision making and affective behavior, social disinhibition, and impulse control (33). The middle frontal gyrus as part of our significant cluster seems to be a key hub of the ventral attention network (VAN), which is thought to be implicated in externally oriented attention (34). Abnormalities in the prefrontostriatal circuit are an important correlate of ADHD and have been well described in multiple studies (10, 11). The GPe is part of the frontal cortico-basal ganglia network and has widespread projections to other basal ganglia nuclei (35). A study using diffusion-weighted MR imaging tractography showed that the GPe is not only indirectly involved, but has direct cortical connections to the prefrontal and orbitofrontal cortex and parts of the parietal and



temporal cortex, which leads to an involvement in associative and limbic networks (36).

Prior studies assessing sex differences in ADHD were inconsistent in terms of sex effects as well as the exact nature of the difference: A study by Sörös et al. which included resting state fMRI data sets from 38 adults with ADHD, did not reveal any sex differences at all (37). In contrast, a study of Rosch et al. sex-effects in children with ADHD in resting state fMRI were identified. In more detail, girls with ADHD showed atypical intrinsic FC between the striatum and the prefrontal cortex, including stronger positive FC with the anterior cingulate cortex and a stronger negative FC with the dorsolateral prefrontal cortex (38). These findings of Rosch et al. suggest that fronto-subcortical functional networks are more affected in girls with ADHD (38).

However, our finding of sex-differences in the ADHD group does not answer whether it is specific for ADHD or just a general sex difference. Therefore, we examined general sex differences from the GPe in the group of $N = 45$ HC, then we compared the interaction of the GPe in ADHD and HC. In the HC group, we found a decrease in FC from the GPe to the middle temporal gyrus left in females compared to males. When comparing a smaller sample with ADHD and HC for sex differences, we found an interaction between the GPe, and the middle left temporal gyrus: there was a significant connectivity difference between healthy subjects with a higher connectivity in healthy males compared to healthy females.

In ADHD patients, the effect was less pronounced with an opposite direction. Parts of the temporal lobe are thought to underlie the top-down direction of attentional resources during response inhibition (39) and FC abnormalities in resting state, task-based fMRI studies or PET-studies of ADHD patients are already documented in these regions (11, 39–41). Importantly, the connection between GPe and the temporal lobe is part of the associative network of GPe connectivity (29).

We cannot assume specificity for the effect in the large ADHD sample. Patients with ADHD show sex differences in connectivity between the external GPe and the right frontal pole/middle frontal gyrus. Whether the effect is specific for ADHD cannot be finally clarified based on the analyses. However, comparing the results of the first three analyses, one direction of the sex-effect emerges. Connectivity between the GPe, frontal and temporal brain areas appear to be stronger in ADHD females compared to males, with the sex-effect being reversed and more pronounced in healthy subjects. This suggests that in patients with ADHD there is a loss of sex-specialization in GPe-connectivity.

Since comorbid disorders play a major role in the negative trajectory of (adult) ADHD, we investigated a sex*comorbidity (SUD, overweight and depression) interaction. No such effect was demonstrated for overweight or SUD. However, male ADHD patients with depression demonstrated decreased FC between the GPe and the occipital cortex compared to female ADHD patients with depression, with

the opposite effects observed in ADHD patients without depression. Taken together, these findings suggest an ADHD-specific attentional defect mediated by the GPe-occipital cortex FC: The occipital cortex forms part of the dorsal attentional network, which maintains attention and suppress stimuli that are irrelevant (11). Indeed, recent neuroimaging studies demonstrated an involvement of the occipital cortex in ADHD (11 – 42). A reduction of gray matter volume in the visual cortex of adults with ADHD (42), and a decreased cortical thickness in medial occipital cortex were detected. In task-based functional studies, children with ADHD showed deactivation of parietal and occipital regions during spatial tasks, whereas adults with ADHD showed occipital hyperactivation during inhibition, working memory and attentional tasks (11).

Interestingly, this is not specific for ADHD as involvement of the occipital cortex has also been described in depression. In a study of resting state fMRI, major depression was linked to a decrease in FC between the ventral attention network and regions of precuneus extending to occipital and posterior cingulate cortex, regions which are involved in visual attention (43). In a task-based fMRI study of Kaiser et al. the impact of depression on visual and prefrontal cortical activity, as well as their connectivity during visual working memory, were examined (43). How ADHD pathophysiology is linked to these FC changes and subsequently depression, is as yet unclear. Maturational deficits in fronto-striatal pathways might have a role, which however needs to be empirically tested.

In summary, both disorders, ADHD and depression, compromise attention processing, including visual attention and working memory. There have been very few studies exploring the effect of sex and comorbidities in ADHD with resting state fMRI analysis. One study is a rsfMRI study of Park et al. where several regions linked with depression and anxiety were identified by using graph-theoretic network measures: middle frontal gyrus, superior parietal lobule, middle temporal gyrus, and middle occipital gyrus were identified as regions that displayed sex differences and a strong correlation with DSM scores only in the female ADHD group (44). Like mentioned in the introduction, while the absolute risk for depression in female ADHD patients is higher than in male ADHD patients, the relative risk of depression might be equal with a higher tendency in females comparing the existing literature (7–9, 45). Further investigations need to analyze the possible link between sex and depression in ADHD patients and the involvement of the GPe and the occipital cortex as it is a region that is compromised in both diseases.

Our results support the hypothesis that ADHD affects males and females differently as we found less sex-specific differentiation in ADHD patients. We cannot say to what extent our results have a direct influence on differences in the clinical manifestation of ADHD. However, future

investigations to correlate the connectivity differences with clinical questionnaires may be a solution.

In our motion analysis we did not detect any sex-differences. Surprisingly, the healthy subjects moved significantly more than the ADHD patients, detected in both mean-motion and max-motion. Nevertheless, all our participants showed low and acceptable mean motion. The small but significant difference of mean- and max-motion between HC and patients might come from the fact that almost all HC participants had no prior MRI experience, while the patient group had more MRI experience.

While our study has several strengths, such as large sample size in our first analysis, we nevertheless would like to point out some limitations. While we describe connectivity patterns of the GPe, we are aware that rs-fMRI in our technical setting might not be optimal in delineating the neuroanatomical different nuclei reliably. Moreover, resting state fMRI is not directly linked to a behavioral output. Future studies should complement our analysis with task-based behavioral paradigms linked to ADHD pathophysiology like reward anticipation- or verbal working memory tasks. The sample sizes of the second ($N = 45$) and third ($N = 72$) analysis are smaller comparing to our first analysis of $N = 137$ ADHD patients. The reproducibility of studies with small samples has recently been criticized by Marek et al. (46). The results need to be replicated in a larger sample, so we aim for a larger sample in future studies and would report the smaller sample as a limitation. Furthermore, we did not correlate more fine-grained dimensional scales with our findings. Connectivity patterns might change between adolescence and adulthood and might lead to sex-specific comorbidity patterns, as well a sex-specific neuronal strategies. In further studies it would be important to include children and adolescents to investigate developmental trajectories relating to our main readouts.

Conclusion

To our knowledge, this is the first study to examine sex-specific FC networks using a seed-based connectivity analysis of the external GPe in adult ADHD patients with and without comorbidities. The study serves to improve our knowledge of the involvement of the GPe in ADHD and the sex-specific recruitment of this network. When comparing subjects with ADHD and HC we observed an interaction between the GPe and the middle left temporal gyrus with a more pronounced effect in HC. Within the analysis of the large ADHD sample, an interaction between the GPe and the frontal pole/middle frontal gyrus right could be identified. The direction of the sex effect was more pronounced than in the analysis between ADHD patients and HC, with the result that females with ADHD showed a higher connectivity between the GPe and the frontal

pole/middle right frontal gyrus. The results suggest that in patients with ADHD there is a loss of sex-specialization in GPe-connectivity. Males with ADHD and depression demonstrated a decreased FC between the GPe and parts of the occipital cortex compared to females with ADHD and depression. Taken as a whole, this study contributes to our understanding of the neurobiological correlates of ADHD and suggests possible differences between males and females with ADHD centered on altered connectivity with the GPe, helping to provide a different perspective on current research and new ideas for further studies.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Local Ethics Commission (Faculty of Medicine, University Hospital, Goethe University, Frankfurt am Main). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

OG, JB, DR, and AR were involved in the conception and design of the study. GD conducted the data collection with the help of DR. GD analyzed the data including the pre-processing steps and wrote the manuscript. GD interpreted the results with the help of OG. All authors contributed to the revision of the manuscript, read and approved the submitted version.

Funding

This study was financially supported by the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program under grant agreement 667302: Comorbid Conditions of ADHD (CoCA). OG was supported by the DFG grant 445498183.

References

1. Franke B, Michelini G, Asherson P, Banaschewski T, Bilbow A, Buitelaar JK, et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2018) 28:1059–88. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.001
2. Capusan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, Larsson H. Comorbidity of adult ADHD and its subtypes with substance use disorder in a large population-based epidemiological study. *J Attent Disord.* (2019) 23:1416–26. doi: 10.1177/1087054715626511

Acknowledgments

We thank David Slattery for English language support.

Conflict of interest

AR received personal fees from MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Shire PLC, Neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Janssen-Cilag GmbH, and Servier Deutschland GmbH present or during 36 months prior to publication. JB has been in the past 3 years a consultant to/member of the advisory board of/and/or speaker for Janssen Cilag BV, Eli Lilly, and Servier. He is not an employee of any of these companies, and not a stock shareholder of any of these companies. He has no other financial or material support, including expert testimony, patents, royalties. OG received personal fees from MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG and is scientifically supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft grant (DFG grant 445498183).

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.962911/full#supplementary-material>

3. Rommelse N, Buitelaar JK, Hartman CA. Structural brain imaging correlates of ASD and ADHD across the lifespan: a hypothesis-generating review on developmental ASD-ADHD subtypes. *J Neural Transmis.* (2017) 124:259–71. doi: 10.1007/s00702-016-1651-1
4. Grimm O, van Rooij D, Hoogman M, Klein M, Buitelaar J, Franke B, et al. Transdiagnostic neuroimaging of reward system phenotypes in ADHD and comorbid disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* (2021) 128:165–81. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.06.025
5. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balázs J, et al. Updated European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry.* (2019) 56:14–34. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.11.001
6. Biederman J, Mick E, Stephen Faraone S v, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Article influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry.* (2002) 159:36–42.
7. Groß-Lesch S, Dempfle A, Reichert S, Jans T, Geissler J, Kittel-Schneider S, et al. Sex- and subtype-related differences in the comorbidity of adult ADHDs. *J Attent Disord.* (2016) 20:855–66. doi: 10.1177/1087054713510353
8. Solberg BS, Halmøy A, Engeland A, Iglund J, Haavik J, Klungsoyr K. Gender differences in psychiatric comorbidity: a population-based study of 40 000 adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand.* (2018) 137:176–86. doi: 10.1111/acps.12845
9. Otosen C, Larsen JT, Faraone S v, Chen Q, Hartman C, Larsson H, et al. Sex differences in comorbidity patterns of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* (2019) 58:412.e–22.e.
10. Li F, He N, Li Y, Chen L, Huang X, Lui S, et al. Intrinsic brain abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional MR imaging study. *Radiology.* (2014) 272:514–23.
11. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci.* (2012) 16:17–26. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.007
12. François C, Grabli D, McCairn K, Jan C, Karachi C, Hirsch EC, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain.* (2004) 127:2055–70. doi: 10.1093/brain/awh239
13. Bertino S, Basile GA, Bramanti A, Anastasi GP, Quartarone A, Milardi D, et al. Spatially coherent and topographically organized pathways of the human globus pallidus. *Hum Brain Mapp.* (2020) 41:4641–61. doi: 10.1002/hbm.25147
14. Hong S, Hikosaka O. The globus pallidus sends reward-related signals to the lateral habenula. *Neuron.* (2008) 60:720–9. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.035
15. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* (2013) 310, 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
16. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* (2012) 2:125–41. doi: 10.1089/brain.2012.0073
17. Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RSJ, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med.* (1996) 35:346–55.
18. Power JD, Mitra A, Laumann TO, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *Neuroimage.* (2014) 84:320–41.
19. Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage.* (2007) 37:90–101. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.042
20. Chai XJ, Castañán AN, Öngür D, Whitfield-Gabrieli S. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage.* (2012) 59:1420–8.
21. Pauli WM, Nili AN, Michael Tyszka J. Data descriptor: a high-resolution probabilistic in vivo atlas of human subcortical brain nuclei. *Sci Data.* (2018) 5:180063. doi: 10.1038/sdata.2018.63
22. Costa Dias TG, Wilson VB, Bathula DR, Iyer SP, Mills KL, Thurlow BL, et al. Reward circuit connectivity relates to delay discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2013) 23:33–45. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.10.015
23. Tomasi D, Volkow ND. Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* (2012) 71:443–50.
24. Ma I, van Holstein M, Mies GW, Mennes M, Buitelaar J, Cools R, et al. Ventral striatal hyperconnectivity during rewarded interference control in adolescents with ADHD. *Cortex.* (2016) 82:225–36. doi: 10.1016/j.cortex.2016.05.021
25. Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch KP, Brummer D, Jacob C, et al. Neural hypersensitiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* (2009) 65:7–14. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.008
26. Posner J, Rauh V, Gruber A, Gat I, Wang Z, Peterson BS. Dissociable attentional and affective circuits in medication-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging.* (2013) 213:24–30. doi: 10.1016/j.pscychres.2013.01.004
27. Costa Dias TG, Iyer SP, Carpenter SD, Cary RP, Wilson VB, Mitchel SH, et al. Characterizing heterogeneity in children with and without ADHD based on reward system connectivity. *Dev Cogn Neurosci.* (2015) 11:155–74. doi: 10.1016/j.dcn.2014.12.005
28. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology.* (2009) 57:640–52. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.013
29. Cacciola A, Milardi D, Bertino S, Basile GA, Calamuneri A, Chillemi G, et al. Structural connectivity-based topography of the human globus pallidus: implications for therapeutic targeting in movement disorders. *Move Disord.* (2019) 34:987–96. doi: 10.1002/mds.27712
30. Nougaret S, Ravel S. Dynamic encoding of effort and reward throughout the execution of action by external globus pallidus neurons in monkeys. *J Cogn Neurosci.* (2018) 30:1130–44. doi: 10.1162/jocn_a_01277
31. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand.* (2012) 125:114–26. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x
32. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry.* (2011) 168:1154–63. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11020281
33. Rudebeck PH, Rich EL. Orbitofrontal cortex. *Curr Biol.* (2018) 28:R1083–8.
34. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* (2002) 3:201–15.
35. Heilbronner SR, Meyer MAA, Choi EY, Haber SN. How do cortico-striatal projections impact on downstream pallidal circuitry? *Brain Struct Funct.* (2018) 223:2809–21. doi: 10.1007/s00429-018-1662-9
36. Grewal SS, Holanda VM, Middlebrooks EH. Corticopallidal connectome of the globus pallidus externus in humans: an exploratory study of structural connectivity using probabilistic diffusion tractography. *Am J Neuroradiol.* (2018) 39:2120–5. doi: 10.3174/ajnr.A5816
37. Sörös P, Hoxhaj E, Borel P, Sadohara C, Feige B, Matthies S, et al. Hyperactivity/restlessness is associated with increased functional connectivity in adults with ADHD: a dimensional analysis of resting state fMRI. *BMC Psychiatry.* (2019) 19:43. doi: 10.1186/1745-0174-19-43
38. Rosch KS, Mostofsky SH, Nebel MB. ADHD-related sex differences in fronto-subcortical intrinsic functional connectivity and associations with delay discounting. *J Neurodev Disord.* (2018) 10:34. doi: 10.1186/s11689-018-9254-9
39. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E. Temporal lobe dysfunction in medication-naïve boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during attention allocation and its relation to response variability. *Biol Psychiatry.* (2007) 62:999–1006. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.02.024
40. van Rooij D, Hoekstra PJ, Mennes M, von Rhein D, Thissen AJAM, Heslenfeld D, et al. Distinguishing adolescents With ADHD from their unaffected siblings and healthy comparison subjects by neural activation patterns during response inhibition. *Am J Psychiatry.* (2015) 172:674–83. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121635
41. Chiang CT, Ouyang C s, Yang RC, Wu RC, Lin LC. Increased temporal lobe beta activity in boys with attention-deficit hyperactivity disorder by LORETA analysis. *Front Behav Neurosci.* (2020) 14:85. doi: 10.3389/fnbeh.2020.00085
42. Ahrends J, Rüschen N, Wilke M, Philippen A, Eickhoff SB, Glauche V, et al. Visual cortex abnormalities in adults with ADHD: a structural MRI study. *World J Biol Psychiatry.* (2011) 12:260–70.
43. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry.* (2015) 72:603–11.
44. Park BY, Park H. Connectivity differences between adult male and female patients with attention deficit hyperactivity disorder according to resting-state functional MRI. *Neural Regen Res.* (2016) 11:119–25. doi: 10.4103/1673-5374.175056
45. Rucklidge JJ. Gender differences in ADHD: implications for psychosocial treatments. *Exp Rev Neurother.* (2008) 8:643–55.
46. Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ, Montez DF, Kay BP, Hatoum AS, et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature.* (2022) 603:654–60. 1

Darstellung des eigenen Anteils der Publikation

Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf die Formulierung der Fragestellung, die Teilnahme an der Datenerhebung (gemeinsam mit anderen Doktoranden), die Auswertung der Daten, die Erstellung der Abbildungen und Tabellen, die Literaturrecherche, die Interpretation und Einordnung der Daten, die Erstellung des Manuskriptes und die anschließende Revision des Artikels im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens. Schließlich erfolgte die Verfassung der publikationsbasierten Dissertation.

Literaturverzeichnis

1. Austerman J. ADHD and behavioral disorders: Assessment, management, and an update from DSM-5. *Cleve Clin J Med*. 2015;82:2-7.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Biederman J, Faraone S v., Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M. Functional Impairments in Adults With Self-Reports of Diagnosed ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(04):524-540.
4. Canu WH, Carlson GL. Differences in heterosocial behavior and outcomes of ADHD-symptomatic subtypes in a college sample. *J Atten Disord*. 2003;6(3):123-133.
5. Wymbys BT, Canu WH, Sacchetti GM, Ranson LM. Adult ADHD and romantic relationships: What we know and what we can do to help. *J Marital Fam Ther*. 2021;47(3):664-681.
6. de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med*. 2008;65(12):835-842.
7. Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and Costs of Adult Patients Diagnosed with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(1):93-102.
8. Erskine HE, Ferrari AJ, Polanczyk G v., et al. The global burden of conduct disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in 2010. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(4):328-336.
9. Kessler RC, Lane M, Stang PE, van Brunt DL. The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm. *Psychol Med*. 2009;39(1):137-147.
10. Bernardi S, Faraone S v., Cortese S, et al. The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: Results from the National Epidemiologic Survey

- on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Med.* 2012;42(4):875-887.
11. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry.* 1999;40(1):57-87.
 12. Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257(6):309-317.
 13. Instanes JT, Klungsoyr K, Halmøy A, Fasmer OB, Haavik J. Adult ADHD and Comorbid Somatic Disease: A Systematic Literature Review. *J Atten Disord.* 2018;22(3):203-228.
 14. Cortese S, Moreira-Maia CR, st. Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone S v. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry.* 2016;173(1):34-43.
 15. Hanć T, Cortese S. Attention deficit/hyperactivity-disorder and obesity: A review and model of current hypotheses explaining their comorbidity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:16-28.
 16. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry.* 2019;56:14-34.
 17. Larsson H, Dilshad R, Lichtenstein P, Barker ED. Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/ hyperactivity disorder: Genetic effects, family risk and associated psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52(9):954-963.
 18. Ottosen C, Larsen JT, Faraone S v, et al. *Sex Differences in Comorbidity Patterns of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* Vol 58.; 2019. www.jaacap.org
 19. Solberg BS, Halmøy A, Engeland A, Igland J, Haavik J, Klungsoyr K. Gender differences in psychiatric comorbidity: a population-based study of 40 000 adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(3):176-186.

20. Grimm O, van Rooij D, Hoogman M, et al. Transdiagnostic neuroimaging of reward system phenotypes in ADHD and comorbid disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:165-181.
21. del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12):e145-e157.
22. Cacciola A, Milardi D, Bertino S, et al. Structural connectivity-based topography of the human globus pallidus: Implications for therapeutic targeting in movement disorders. *Movement Disorders.* 2019;34(7):987-996.
23. Hong S, Hikosaka O. The Globus Pallidus Sends Reward-Related Signals to the Lateral Habenula. *Neuron.* 2008;60(4):720-729.
24. Nougaret S, Ravel S. Dynamic encoding of effort and reward throughout the execution of action by external globus pallidus neurons in monkeys. *J Cogn Neurosci.* 2018;30(8):1130-1144.
25. François C, Grabli D, McCairn K, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain.* 2004;127(9):2055-2070.
26. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect.* 2012;2(3):125-141.
27. Nieto-Castanon A. *Handbook of Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging Methods in CONN.* Hilbert Press; 2020. Doi:10.56441/hilbertpress.2207.6598
28. Regitz-Zagrosek V. Mehr Rücksicht auf das Geschlecht. *Dtsch Arztebl.* 2010; 107(36): A 1682–4
29. Richter-Kuhlmann E. Geschlechtermedizin in der Lehre - Bislang nur punktuell integriert. *Dtsch Arztebl.* 2020;117(10).
30. Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der

Wissenschaften, eds. *Individualisierte Medizin – Voraussetzungen und Konsequenzen*. Halle (Saale); 2014.

31. Machluf Y, Chaiter Y, Tal O. Gender medicine: Lessons from COVID-19 and other medical conditions for designing health policy. *World J Clin Cases*. 2020;8(17):3645-3668.
32. Klinge I. Gender perspectives in European research. *Pharmacol Res*. 2008;58(3-4):183-189.
33. Brunkhorst-Kanaan N, Libutzki B, Reif A, Larsson H, McNeill R v., Kittel-Schneider S. ADHD and accidents over the life span – A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;125:582-59.
34. Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(6):309-317.
35. Caye A, Leffa DT, Rohde LA. The influence of comorbidities on the trajectories of ADHD throughout development. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;130:31-32.
36. Luderer M, Ramos Quiroga JA, Faraone S v., Zhang James Y, Reif A. Alcohol use disorders and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;128:648-660.
37. Jacob CP, Gross-Lesch S, Reichert S, et al. Sex- and Subtype-Related Differences of Personality Disorders (Axis II) and Personality Traits in Persistent ADHD. *J Atten Disord*. 2016;20(12):1056-1065.
38. Chen Q, Hartman CA, Haavik J, et al. Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204516.
39. Kittel-Schneider S, Arteaga-Henriquez G, Vasquez AA, et al. Non-mental diseases associated with ADHD across the lifespan: Fidgety Philipp and Pippi Longstocking at risk of multimorbidity? *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:1157-1180.
40. Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, Aichholzer M, et al. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;124:100-123.

41. Capusan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, Larsson H. Comorbidity of Adult ADHD and Its Subtypes With Substance Use Disorder in a Large Population-Based Epidemiological Study. *J Atten Disord*. 2019;23(12):1416-1426.
42. Groß-Lesch S, Dempfle A, Reichert S, et al. Sex- and Subtype-Related Differences in the Comorbidity of Adult ADHDs. *J Atten Disord*. 2016;20(10):855-866.
43. Biederman J, Kwon A, Megan Aleardi M, et al. *Absence of Gender Effects on Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Findings in Nonreferred Subjects*. Vol 162.; 2005. <http://ajp.psychiatryonline.org>
44. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: Beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):17-26.
45. Li F, He N, Li Y, et al. Intrinsic brain abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: A resting-state functional MR imaging study. *Radiology*. 2014;272(2):514-523.
46. Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: An overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):333-342.
47. Grewal SS, Holanda VM, Middlebrooks EH. Corticopallidal connectome of the globus pallidus externus in humans: An exploratory study of structural connectivity using probabilistic diffusion tractography. *American Journal of Neuroradiology*. 2018;39(11):2120-2125.
48. Stice E, Yokum S, Burger KS. Elevated Reward Region Responsivity Predicts Future Substance Use Onset But Not Overweight/Obesity Onset. *Biol Psychiatry*. 2013;73(9):869-876.
49. Stoeckel LE, Murdaugh DL, Cox JE, Cook EW, Weller RE. Greater impulsivity is associated with decreased brain activation in obese women during a delay discounting task. *Brain Imaging Behav*. 2013;7(2):116-128.
50. Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol*. 2008;117(4):924-935.

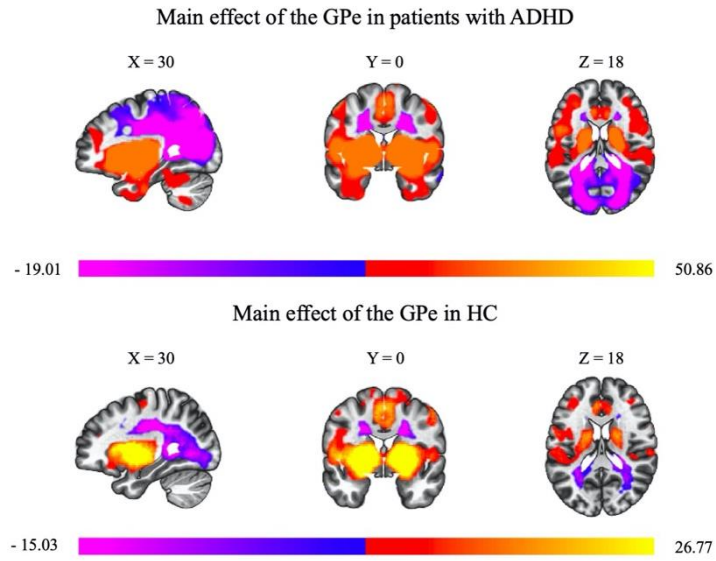
51. Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, et al. Monetary Reward Processing in Obese Individuals With and Without Binge Eating Disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;73(9):877-886.
52. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *The Lancet*. 2001;357(9253):354-357.
53. Luking KR, Pagliaccio D, Luby JL, Barch DM. Depression Risk Predicts Blunted Neural Responses to Gains and Enhanced Responses to Losses in Healthy Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(4):328-337.
54. Stringaris A, Vidal-Ribas Belil P, Artiges E, et al. The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence: Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(12):1215-1223.
55. Bress JN, Foti D, Kotov R, Klein DN, Hajcak G. Blunted neural response to rewards prospectively predicts depression in adolescent girls. *Psychophysiology*. 2013;50(1):74-81.
56. Forbes EE, Dahl RE. Research Review: Altered reward function in adolescent depression: what, when and how? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012;53(1):3-15.
57. Admon R, Pizzagalli DA. Dysfunctional reward processing in depression. *Curr Opin Psychol*. 2015;4:114-118.
58. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005;132B(1):29-37.
59. Blum K, Braverman ER, Holder JM, et al. The Reward Deficiency Syndrome: A Biogenetic Model for the Diagnosis and Treatment of Impulsive, Addictive and Compulsive Behaviors. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32(sup1):1-112.
60. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in substance abuse research. *Semin Nucl Med*. 2003;33(2):114-128.

61. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*. 2015;162(4):712-725.
62. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F. Dopamine in Drug Abuse and Addiction. *Arch Neurol*. 2007;64(11):1575.
63. Schneider F, Fink G. *Funktionelle MRT in Psychiatrie Und Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2013.
64. Huettel SA, Song A, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Third edition. Sinauer Associates, Inc. Publishers; 2014.
65. Derntl B, Habel U, Schneider F. Funktionelle Magnetresonanztomographie in der Psychiatrie und Psychotherapie. *Nervenarzt*. 2010;81(1):16-23.
66. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26(3):839-851.
67. Chai XJ, Castañán AN, Öngür D, Whitfield-Gabrieli S. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage*. 2012;59(2):1420-1428.
68. Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. *A Component Based Noise Correction Method (CompCor) for BOLD and Perfusion Based FMRI*.
69. Pauli WM, Nili AN, Michael Tyszka J. Data Descriptor: A high-resolution probabilistic in vivo atlas of human subcortical brain nuclei. *Sci Data*. 2018;5.
70. Costa Dias TG, Wilson VB, Bathula DR, et al. Reward circuit connectivity relates to delay discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(1):33-45. doi:
71. Tomasi D, Volkow ND. Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;71(5):443-450.
72. Ma I, van Holstein M, Mies GW, et al. Ventral striatal hyperconnectivity during rewarded interference control in adolescents with ADHD. *Cortex*. 2016;82:225-236.
73. Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, et al. Neural Hyporesponsiveness and Hyperresponsiveness During Immediate and Delayed Reward Processing in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65(1):7-14.

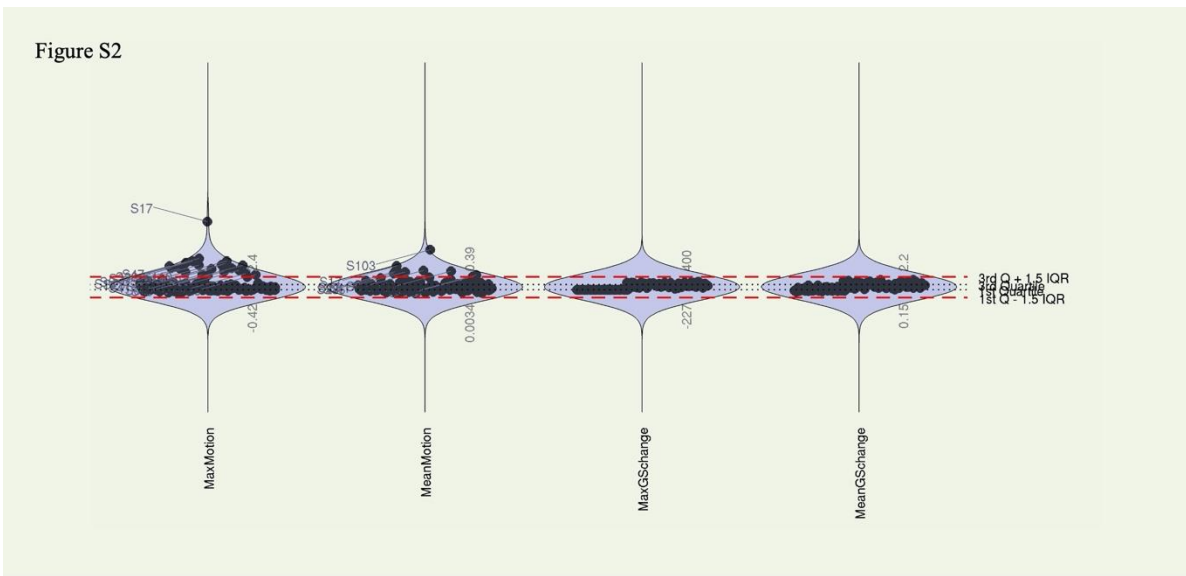
74. Posner J, Rauh V, Gruber A, Gat I, Wang Z, Peterson BS. Dissociable attentional and affective circuits in medication-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2013;213(1):24-30.
75. Costa Dias TG, Iyer SP, Carpenter SD, et al. Characterizing heterogeneity in children with and without ADHD based on reward system connectivity. *Dev Cogn Neurosci*. 2015;11:155-174.
76. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*. 2009;57(7-8):640-652.
77. Rudebeck PH, Rich EL. Orbitofrontal cortex. *Current Biology*. 2018;28(18):R1083-R1088.
78. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(3):201-215.
79. Heilbronner SR, Meyer MAA, Choi EY, Haber SN. How do cortico-striatal projections impact on downstream pallidal circuitry? *Brain Struct Funct*. 2018;223(6):2809-2821.
80. Sörös P, Hoxhaj E, Borel P, et al. Hyperactivity/restlessness is associated with increased functional connectivity in adults with ADHD: a dimensional analysis of resting state fMRI.
81. Rosch KS, Mostofsky SH, Nebel MB. ADHD-related sex differences in fronto-subcortical intrinsic functional connectivity and associations with delay discounting. *J Neurodev Disord*. 2018;10(1).
82. van Rooij D, Hoekstra PJ, Mennes M, et al. Distinguishing Adolescents With ADHD From Their Unaffected Siblings and Healthy Comparison Subjects by Neural Activation Patterns During Response Inhibition. *Am J Psychiatry*. 2015;172(7):674-683.
83. Fassbender C, Simoes-Franklin C, Murphy K, et al. The Role of a Right Fronto-Parietal Network in Cognitive Control. *J Psychophysiol*. 2006;20(4):286-296.

84. Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(5):631-646.
85. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E. Temporal Lobe Dysfunction in Medication-Naïve Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During Attention Allocation and Its Relation to Response Variability. *Biol Psychiatry.* 2007;62(9):999-1006.
86. Chiang CT, Ouyang C sen, Yang RC, Wu RC, Lin LC. Increased Temporal Lobe Beta Activity in Boys With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder by LORETA Analysis. *Front Behav Neurosci.* 2020;14.
87. Ahrendts J, Rüsçh N, Wilke M, et al. Visual cortex abnormalities in adults with ADHD: A structural MRI study. *World Journal of Biological Psychiatry.* 2011;12(4):260-270.
88. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(6):603-611.
89. Park BY, Park H. Connectivity differences between adult male and female patients with attention deficit hyperactivity disorder according to resting-state functional MRI. *Neural Regen Res.* 2016;11(1):119-125.
90. Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ, et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature.* 2022;603(7902):654-660.

Figure S1

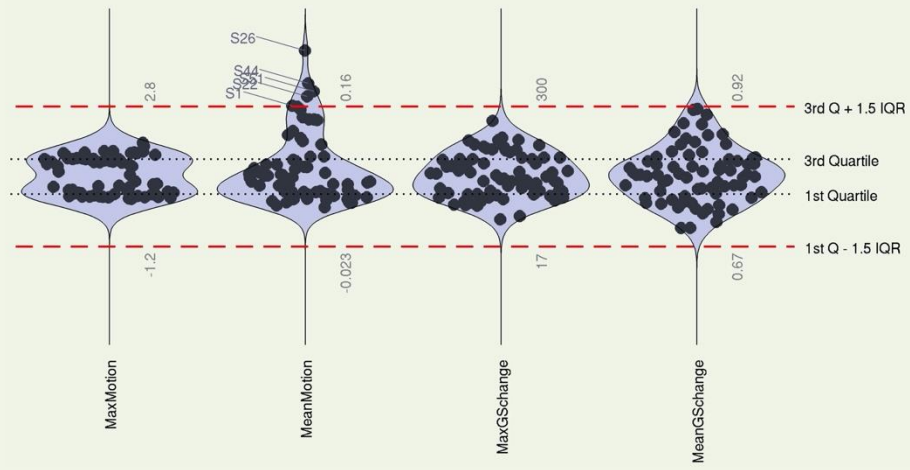


The MRI scans show the most significant clusters of the main effect of the GPe in patients with ADHD and HC and their localization. The color-coding bar depicts the voxel-wise T-values.



The figure shows QA plots of the analysis of the large ADHD sample (N=137) including max motion, mean motion, max GS change and mean GS change.

Figure S3



The figure shows QA plots of the analysis of the smaller sample ADHD vs HC sample (N=72) including max motion, mean motion, max GS change and mean GS change.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Sex-related differences in adult attention-deficit hyperactivity disorder patients - An analysis of external globus pallidus functional connectivity in resting-state functional MRI

am Zentrum der Psychischen Gesundheit, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Grimm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Dupont G, van Rooij D, Buitelaar JK, Reif A, Grimm O. Sex-related differences in adult attention-deficit hyperactivity disorder patients - An analysis of external globus pallidus functional connectivity in resting-state functional MRI. *Front Psychiatry*. 2022 Sep 2;13:962911. doi: 10.3389/fpsy.2022.962911.

Oberursel, den 15. November 2022

(Unterschrift)

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Reif, Direktor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Frankfurt, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen und die Ergebnisse im Rahmen von wissenschaftlichen Kongressen vorzustellen.

Herrn PD Dr. med. Oliver Grimm danke ich besonders für die hervorragende Betreuung, seine unglaubliche Geduld, seinen Pragmatismus und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Einen besonderen Dank möchte ich auch an die gesamte Arbeitsgruppe, insbesondere an [REDACTED] für die stete Hilfsbereitschaft, die wertvollen Anregungen und die aufmunternden Worte aussprechen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke [REDACTED] für ihr Verständnis und Rücksichtnahme sowie die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt danke ich [REDACTED] Ich danke ihm für seinen ungebrochenen Enthusiasmus, seine uneingeschränkte Unterstützung und Hilfe sowie seine liebevollen Aufmunterungen, die ich gerade während des stressigen Peer-Review-Verfahrens so sehr gebraucht habe.