

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Bender

**Cortisol Awakening Response (CAR) und
dimensionale klinische Verhaltensauffälligkeiten in
Bezug auf Disruptive Mood Dysregulation Disorder
(DMDD):
Eine Pilotstudie bei depressiven Jugendlichen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Maria Juliana Sciabica
aus Wuppertal

promoviert am 20.01.2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. S. Bender
2. Gutachter: Professor Dr. med. E. Schönau

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl des Materials habe ich Unterstützungsleistung von folgender Person erhalten:

Frau Prof. Dr. Nicola Großheinrich

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die auf den Jugendstationen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln durchgeführten Sammlungen der Salivacortisolproben sowie die Durchführung und Auswertung der verwendeten Fragebögen habe ich zusammen mit anderen Doktoranden nach entsprechender Anleitung und unter Aufsicht der Oberärztin Frau Dr. Heidrun-Lioba Wunram vorgenommen.

Die in dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse der Salivacortisolkonzentrationen wurden ohne meine Mitarbeit im Zentrallabor der Technischen Universität Dresden unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Kirschbaum ermittelt.

Die Auswertung der Daten wurde ausschließlich durch mich mit der Software Programm SPSS Statistics26 vorgenommen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 24.06.2022

Unterschrift:



Erklärung:

In dieser Dissertationsschrift wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Einführung	9
2.2. Depressionen	11
2.2.1. Erklärungsmodelle	11
2.2.2. Alters- und entwicklungsspezifische Symptomatik	13
2.3. Irritabilität	19
2.3.1. Die Entwicklung zur Pathologie	20
2.3.2. Irritabilität in Abgrenzung zu Aggression	23
2.3.3. Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede	25
2.4. Disruptive Mood Dysregulation Disorder	26
2.4.1. Severe Mood Dysregulation (SMD)	26
2.4.2. Implementierung von DMDD ins DSM-5	29
2.4.3. Neurokognitive Defizite münden in adulte Depressionen	32
2.4.4. Diagnostik DMDD	36
2.5. Cortisol	39
2.5.1. CAR als Biomarker für Depressionen	39
2.5.2. Cortisol und soziale Probleme	43
2.5.3. Cortisol und Irritabilität	44
2.5.4. Cortisol und CBCL-DP bzw. DMDD	45
2.6. Fragestellungen und Hypothesen	46
3. MATERIAL UND METHODEN	49
3.1. Material	49
3.1.1. Fragebögen	49
3.1.2. Irritabilität	51
3.1.3. Salivacortisol	51
3.2. Methoden	54
3.2.1. Design	54
3.2.2. Teilnehmer	55
3.2.3. Statistische Analysen	56
4. ERGEBNISSE	57
4.1. Deskriptive Datenanalyse	57
4.2. Interkorrelationen	58
4.2.1. Nebenbefunde	60
4.3. Moderierte Regressionsanalysen	60

5. DISKUSSION	68
5.1. Diskussion der Hauptergebnisse	68
5.2. Limitationen der Arbeit	71
5.3. Ausblick	73
6. LITERATURVERZEICHNIS	75
7. ANHANG	99
7.1. Abbildungsverzeichnis	99
7.2. Tabellenverzeichnis	99
7.3. Lebenslauf	101

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior Cingular Cortex
ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ und Hyperaktivitätssyndrom
ÄD	Ängstlich/depressiv (Skala des Fragebogens Child Behavior Checklist)
AP	Aufmerksamkeitsproblem (Skala des Fragebogens Child Behavior Checklist)
APA	American Psychological Association
AV	Aggressives Verhalten (Skala des Fragebogens Child Behavior Checklist)
BD	Bipolar Disorder
BD-NOS	Bipolar Disorder – Not Other Specified
BMI	Body Mass Index
CAR	Cortisol Awakening Response
CBCL/6-18R	Child Behavior Check List/6-18R
CBCL-DESR	Child Behavior Checklist-Deficient Emotional Self-Regulation Profile
CBCL-DP	Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile
CBCL-PBD	Child Behavior Checklist-Pediatric Bipolar Disorder Profile
CD	Conduct Disorder
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DIKJ	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche
DMDD	Disruptive Mood Dysregulation Disorder
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Version
EV	Externalisierendes Verhalten
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse
ICD-11	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem, 11. Version
Kiddie-SADS	Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
MEG	Magnetoenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NNR	Nebennierenrinde
ODD	Oppositional Defiant Disorder
PAPA	Preschool Age Psychiatric Assessment
RPE	Reward Prediction Errors
RV	Regelverletzendes Verhalten (Skala des Fragebogens Child Behavior Checklist)
SMD	Severe Mood Dysregulation

SP	Soziale Probleme (Skala des Fragebogens Child Behavior Checklist)
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitors
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
YSR	Youth Self Report

1. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Pilotstudie wurde der Stellenwert der *Cortisol Awakening Response* (CAR) als Biomarker in Bezug auf eine rein affektive Störung, der Depression, im Vergleich zu einer kombinierten Störung, *Disruptive Mood Dysregulation Disorder* (DMDD) auf affektiver, kognitiver und verhaltensbezogener Ebene untersucht. Hierfür wurde das zentrale Symptom bei DMDD, Irritabilität, und ein dafür charakteristisches Profil, dem *Child Behavior Checklist – Profile* (CBCL-DP) dargestellt und ebenso in Beziehung zur CAR gesetzt. Aufgrund von zunächst nicht signifikanten Zusammenhängen wurde explorativ die gemeinsame Konsequenz beider Störungsbilder, soziale Probleme, in Zusammenhang mit CAR gesetzt und jeweils die Rolle von Irritabilität bzw. dem CBCL-DP und Depressivität als Moderatoren dieser Beziehung untersucht. Es zeigte sich, dass CAR als direkter Biomarker weder für Depressivität noch für Reizbarkeit bzw. dem CBCL-DP eine Rolle spielt. Durch die Moderatoren Irritabilität und CBCL-DP lässt sich allerdings die Beziehung von CAR und sozialen Problemen besser erklären als ohne. Depressivität als Moderator hatte keinen Effekt auf das Verhältnis. Bei irriterbaren Kindern lässt sich demnach von der Höhe der CAR auf das Ausmaß sozialer Probleme schließen, bzw. wird dieser Zusammenhang durch die Stärke der Irritabilität beeinflusst. Als Grundgesamtheit diente eine Gruppe depressiver Jugendlicher mit einem Durchschnittsalter von 15,5 Jahren während ihres stationären Aufenthaltes in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln.

2. Einleitung

2.1. Einführung

Depressive Erkrankungen gehören zum Formenkreis der affektiven Störungen und sind nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Association*) [WHO] im Jahr 2021 die häufigste Volkskrankheit weltweit (WHO, 2021). Laut des Statistischen Bundesamts wurden 2017 deutschlandweit etwa 266.000 Patienten aufgrund einer Depression vollstationär behandelt. Seit der Jahrtausendwende verzehnfachte sich die Anzahl (Destatis, 2021). Zusammen mit den ambulant behandelten Fällen stellt dies eine finanzielle Belastung von etwa 8,7 Milliarden Euro, knapp 2 % der jährlichen Ausgaben des deutschen Gesundheitssystems, dar (Destatis, 2020). Der Anteil von Arbeitsausfällen aufgrund psychischer Erkrankungen wächst seit 2000 stetig und ist im Jahr 2020 die dritthäufigste Ursache, wobei Depressionen die Liste anführen (Destatis, 2020). Obwohl es bei schwerem Krankheitsverlauf zum Suizid kommen kann und weltweit jährlich 800.000 Menschen aufgrund dessen versterben (WHO, 2019), werden die Folgen von Depressionen weiterhin unterschätzt. Diese Zahlen verdeutlichen den akuten Handlungsbedarf auf diagnostischer, therapeutischer und somit auch auf wissenschaftlicher Ebene. Um die Prävalenz zu reduzieren, müssten Depressionen in einem frühen Krankheitsstadium erkannt und behandelt werden. Das Stresshormon Cortisol gilt als ein etablierter und häufig diskutierter Biomarker für Depressionen. Dieser scheint im Zusammenhang mit depressiven Symptomen zu stehen, obgleich die Richtung der Kausalität nicht eindeutig geklärt ist (Zorn et al., 2017). Zumeist wird die morgendliche Cortisolkonzentration im Speichel (*Cortisol Awakening Response* [CAR]) zur Betrachtung herangezogen.

Erwachsene mit einer Depression zeigen häufig bereits im Kindes- und Jugendalter psychische Auffälligkeiten (Wittchen et al., 2010). Eine Studie zeigt, dass die Kindheit von Erwachsenen, die heute an Depressionen leiden, durch eine das übliche Maß überschreitende chronische Irritabilität gekennzeichnet war (Brotman et al., 2006). Auch umgekehrt zeigen Langzeitstudien, dass Irritabilität im Kindes- und Jugendalter das Risiko erhöht als Erwachsener psychisch zu erkranken; zumeist leiden sie an Depressionen, sowie Suizidalität und erfahren soziale sowie funktionelle Beeinträchtigungen (Stringaris et al., 2009a; Copeland et al., 2013; Pickles et al., 2010). Erkenntnisse über Depressionen bei Erwachsenen und den damit zusammenhängenden Variablen werden zumeist uneingeschränkt auf den Kinder- und Jugendbereich übertragen, wenngleich diese Praxis elementare entwicklungspezifische Aspekte dieser vulnerablen Lebensphase der Kindheit bzw. Pubertät nicht ausreichend berücksichtigt. Auf Grundlage einiger Studienergebnisse in diesem Zusammenhang wurde 2013 die neue Diagnose *Disruptive Mood Dysregulation Disorder* (DMDD) in den Diagnosekatalog *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) aufgenommen

und beschreibt Kinder und Jugendliche mit chronischer Irritabilität und wiederkehrenden Wutausbrüchen, die aufgrund erheblicher Einschränkungen auf affektiver, kognitiver und behavioraler Ebene klinisch auffällig werden (Leibenluft et al., 2011). Die Diagnose wurde aus klinischen Beobachtungen heraus auf Grundlage der Vorläuferform *Severe Mood Dysregulation* (SMD) für den kinder- und jugendpsychiatrischen Bereich entwickelt und formuliert.

Betroffene haben Probleme sich im sozialen Kontext Gleichaltriger zurechtzufinden, da sie durch ihr impulsives Verhalten zumeist negativ auffallen. Ein hohes Maß sozialer Probleme ist somit kennzeichnend für diese Patientengruppe (Uran et al., 2015). Reizbarkeit ist Teil der normalen kindlichen Entwicklung. Nimmt sie allerdings eine dem üblichen Maß übersteigende Intensität an, sind Familien schnell überfordert und wenden sich an professionelle Institutionen. Tatsächlich ist die Zahl der ambulanten Vorstellungen aufgrund übermäßiger kindlicher Irritabilität steigend, sodass diese immer mehr in den Fokus der Wissenschaft gerät (Collishaw et al., 2010). Geht man, wie einige Wissenschaftler, davon aus, dass Irritabilität im Kindesalter das Risiko von depressiven Erkrankungen im Erwachsenenalter maßgeblich erhöht (Copeland et al. 2009a; Stringaris et al. 2009a), bedeutet eine wissenschaftliche Betrachtung dieses Themas, und die damit einhergehende Entwicklung wirksamer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, die Prävalenz von depressiven Erkrankungen in der Bevölkerung in einem frühen Erkrankungsstadium zu erkennen und langfristig einzudämmen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Überlegungen zum Zusammenhang des Stresshormons Cortisols und chronischer Irritabilität, das zentrale Symptom der Diagnose DMDD. Die Kernfrage lautet: Wenn CAR als Biomarker bei depressiven Erkrankungen im Erwachsenenalter herangezogen werden kann, wie verhält sich die CAR bei depressiven Jugendlichen mit chronischer Irritabilität und der Ausprägung eines im Zusammenhang mit DMDD stehendem Profil, dem *Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile* (CBCL-DP)? Bestätigt sich die Annahme, dass es einen Zusammenhang gibt, so könnte der Cortisolspiegel eines Kindes erste Hinweise auf eine psychopathologische, adulte Entwicklung liefern. Die frühzeitige Detektion würde durch das Einleiten entsprechender therapeutischer Maßnahmen folgenschwere Fehlentwicklungen verhindern können.

Die Forschungslage zu DMDD und dessen Korrelate ist noch sehr jung und wenig dezidiert. Aus diesem Grund werden bereits etablierte Zusammenhänge, wie der zwischen CAR und Depressionen bei Erwachsenen, auf das neue Anwendungsfeld übertragen und im Kontext von DMDD untersucht.

Als Grundgesamtheit dieser Pilotstudie wurden Jugendliche mit einer Major Depression während eines stationären Aufenthaltes in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universitätsklinik Köln rekrutiert. Diese wurden hinsichtlich des CBCL-DP, chronischer

Irritabilität und ihrer CAR untersucht. Im Zuge dieser Forschungsarbeit werden zunächst die Unterschiede zwischen adulter und juveniler Depression herausgearbeitet. Daraufhin wird die Entwicklung von DMDD mit dem Kernsymptom chronische Irritabilität und dessen Implementierung in den Diagnosekatalog DSM-5 mit zugehöriger Diagnostik dargelegt. Ein Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand in der Wissenschaft über das Glukokortikoid Cortisol in Zusammenhang mit affektiven und behavioralen Störungen im Kindes- und Jugendalter im Unterschied zu denen im Erwachsenenalter bildet den Abschluss des theoretischen Hintergrunds. Neben der Prüfung von Interkorrelationen, werden explorativ mittels moderierter Regressionsanalysen die Beziehungen von CAR und dem Grad der Depressivität bzw. chronischer Irritabilität hinsichtlich sozialer Probleme untersucht – das Ergebnis dysfunktionaler Stressregulation beider Störungen. Abschließend werden der Aufbau, die Ergebnisse und die Limitationen der Pilotstudie diskutiert. Am Ende wird ein Ausblick für weiterführende Forschungsthemen und -methoden auf diesem Gebiet gewährt.

2.2. Depressionen

In diesem Abschnitt sollen juvenile von adulten Depressionen abgegrenzt werden. Dazu ist zunächst notwendig, auf die Entstehung von Depressionen einzugehen sowie alters- und entwicklungspezifische Symptome zu differenzieren

Depressive Erkrankungen gehören zu einen der meistuntersuchten Phänomene in der klinischen psychologischen Forschung. Sie sind wie die meisten psychischen Krankheitsbilder ein multifaktorielles Geschehen, und zeichnen sich durch ihre hochkomplexen Zusammenhänge aus. Es gibt vielfältige sozial-psychologische Erklärungsansätze, auf die jedoch angesichts der Fragestellung dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird. Einige psychosoziale Aspekte werden kurz angerissen, wobei der Fokus im Folgenden auf den biologischen Variablen liegt.

2.2.1 Erklärungsmodelle

Bisher liegt keine einheitlich, empirisch gestützte Theorie zur Entstehung von Depression vor (Radtke, 2021; Wittchen et al., 2010). Dennoch lassen sich Risikofaktoren aufstellen, welche die Entwicklung einer affektiven Störung wie eine Depression begünstigt. Es sind biologische, kognitive und psychosoziale Faktoren, die zusammen als Auslöser fungieren.

Depressionen stehen im Zusammenhang mit alltäglichen Emotionen wie Trauer und Traurigkeit, lösen sich jedoch in der Regel nicht auf, wenn der vermeintlich äußere Auslöser behoben wird. Meist steht die Intensität und Dauer der depressiven Phase nicht im Verhältnis zum auslösenden Stimulus (Belmaker & Agam, 2008). Häufig gehen depressiven Episoden

belastende psychosoziale Situationen voraus, die für sich genommen keine Depressionen allein bedingen. Menschen, die allerdings eine Prädisposition für affektive Störungen haben, weisen ein erhöhtes Risiko auf, an Depressionen zu erkranken (Kashif et al., 2019). Der historisch in der Literatur gewachsene Begriff des *Typus melancholicus* fiel eine große Rolle in der Entstehung depressiver Episoden zu (Tellenbach, 1961). Menschen, die diesem Typus entsprechen, neigen zur zwanghaften Ordnungsliebe, Perfektionismus und Regeltreue. Sie versuchen so unter anderem soziale Werte und Normen zu erfüllen (Sato, 1997). Empirische Studien zeigten, dass der Typus melancholicus unter den Probanden mit unipolaren Depressionen signifikant häufiger vertreten war als in der gesunden Kontrollgruppe (von Zerssen et al., 1997; Hecht et al., 1997). Dieser Erklärungsansatz wird heute allerdings durch das aktuellere und weit vertretene Vulnerabilitäts-Stress-Modell abgelöst. Demnach führen prädisponierte Faktoren sowie frühe negative soziale Ereignisse dazu, dass ein Individuum eine höhere Vulnerabilität, oder auch Verletzlichkeit, gegenüber Stressoren entwickelt (Beesdo-Baum & Wittchen, 2011). Je höher die Vulnerabilität, desto eher entstehen psychische Störungen, wenn das Individuum erhöhtem Stress ausgesetzt ist. Vulnerabilität für Depressionen gilt als genetisch vererbter Faktor, doch erst im Kontext psychosozialer Auslösefaktoren können Depressionen entstehen (Brakemeier et al., 2008) Als belastende externe Umweltfaktoren zählen beispielsweise Verlusterlebnisse, chronische Überbelastung und traumatische Erfahrungen. Die empfundene Intensität der Belastungen einzelner Faktoren ist jedoch stets subjektiv und abhängig von vorausgegangenen Erfahrungen, die sich auch epigenetisch auf das Individuum auswirken können (Bajbouj & Heuser, 2019). Für die Entstehung von Depressionen gibt es noch keine einheitliche Erklärung, da in der Kontroverse der Anlage-Umwelt-Debatte bisher keine eindeutigen Kausalfaktoren identifiziert wurden. Die Genetik, welche die Anlage in diesem Spannungsfeld bildet, ist eine der Risikofaktoren für die Entwicklung affektiver Störungen. Als gesichert gilt, dass es zur familiären Anhäufung von Depressionen kommt (Lieb et al., 2002). Kinder von depressiven Eltern haben ein erhöhtes Risiko selbst im Laufe ihres Lebens an Depressionen zu erkranken (Lieb et al., 2002; Berger, 1999). Zudem bilden die Ergebnisse vieler Zwillingsstudien eine der Grundlagen für den anzunehmenden Zusammenhang zwischen Genetik und depressiven Erkrankungen (Allen, 1976; Kendler, 1993; Thapar & Rice, 2006). Eine Zwillingsstudie weist darauf hin, dass Faktoren in der psychosozialen Entwicklung die genetischen Prädispositionen ergänzen, verstärken und mit ihr interagieren (Kendler, 1999). Wissenschaftler schätzten die Heretabilität von Depressionen auf 40 bis 71 % (Wittchen et al., 2010).

Als weitere Ursache depressiver Erkrankungen sind neurobiologische Faktoren zu nennen, die Einfluss auf die psychische Entwicklung und Verfassung eines Menschen haben. Dysbalancen im Hormonhaushalt wirken sich negativ auf Stimmung und Gemütszustand aus. Als mögliche Faktoren gelten unter anderem neurochemische Dysfunktionen, bei denen es zu

einem Ungleichgewicht von Neurotransmittern wie Serotonin und Noradrenalin kommt (Brakemeier et al., 2008). Die Grundlagen für diese Annahme lassen sich in der Monoaminhypothese finden, die auf Arbeiten von Bunney et al. (1967) und Schildkraut (1965) basieren. Sie gehen davon aus, dass eine Abnahme der Monoaminkonzentration, vornehmlich Serotonin, Dopamin und Noradrenalin, verantwortlich für depressive Symptome ist. Bei chronischem Stress kommt es nach Überflutung des Körpers mit diesen Stresshormonen zum Mangel eben dieser Proteine. Die dadurch entstandene Dysbalance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Transmittern führt zur neuronalen Hyperexzitation und langfristig zur Depression. Rezeptorbindungsstudien zeigen, dass bei Zunahme der α_2 -Rezeptoren für Noradrenalin gleichwohl die Sensitivität dieser Bindungsstellen abnimmt und deren Wirkung nachhaltig herabgesetzt wird (Hirschfeld, 2000). Als gänzliche Erklärung für Depressionen scheint dies allerdings nicht auszureichen, denn als diagnostisches Werkzeug bei Depressionen sei die alleinige Analyse von Neurotransmittern nicht zielführend, so das Ergebnis einer Studie von Ambade et al. (2009). Dennoch wirken viele Antidepressiva als Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) [SSRI] und erhöhen somit die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt. Deren positive Wirkung entfaltet sich jedoch erst nach zweiwöchiger Einnahme (Thompson, 2002). Amphetamine erhöhen ebenso die Serotoninkonzentration, führen aber nicht zur Abnahme einer depressiven Symptomatik. Daher müssen noch andere Faktoren neben Serotonin und Dopamin bei der Genese von Depressionen mitwirken (Böhm, 2016). Ein weiteres Erklärungsmodell sieht einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der hormonellen Stressachse, bestehend aus Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde und der Entwicklung von Depressionen (Carroll et al., 1976). Laut dieser *neuroendokrinen Hypothese* bewirken die dadurch entstehenden Missverhältnisse körperliche und emotionale Modifikationen, die langfristig das Risiko für affektive Erkrankungen erhöhen. Auf die Auswirkungen der aus dem Ungleichgewicht resultierenden Erhöhung eines bestimmten Biomarkers, dem Stresshormon Cortisol, und dessen Verbindung mit Depressionen wird im dementsprechenden Kapitel (2.5.1) näher eingegangen.

2.2.2. Alters- und entwicklungspezifische Symptomatik

Die typische Klinik einer depressiven Phase ist gekennzeichnet durch eine Minussymptomatik, die die Betroffenen in ihrem Alltag sehr einschränkt. Die Major Form ist die verbreitetste, wobei die Patienten im Laufe ihres Lebens rezidivierende Episoden der Erkrankung erleiden können. Sowohl die Anzahl und Dauer als auch die Intensität der Episoden variieren zwischen den Patienten (Culpepper et al., 2015). Im DSM-5, welches von der *American Psychiatric*

Association (APA) herausgegeben wird, ist die Depression den affektiven Störungen zugeordnet. Die Vergabe dieser Diagnose erfolgt anhand bestimmter Kriterien (s. Tabelle 1). Das Klassifikationssystem der WHO *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11. Version*, (ICD-11), das Krankheiten kategorisiert, hat ähnliche Kriterien und unterscheidet anhand der Anzahl zutreffender Merkmale eine leichte, mittelgradige und eine schwere Form der Major Depression (WHO, 2018). Die Kriterien für die Vergabe dieser Diagnose wurden auf Basis zahlreicher Forschungsergebnisse aufgestellt, die aus Studien mit depressiven Erwachsenen gewonnen wurden. Kindliche Formen und Symptome einer Depression finden bislang keine Berücksichtigung in den Klassifikationssystemen. Dies mag dem Umstand geschuldet sein, dass die Existenz depressiver Störungen im Kindesalter lange umstritten war (Preiß & Remschmidt, 2007). In Langzeitstudien konnte allerdings nachgewiesen werden, dass kindliche Depressionen die weitere kognitive und emotionale Entwicklung negativ beeinflussen und oft bis ins Erwachsenenalter persistieren (Lewinsohn et al., 1999; Costello et al., 2005; Hautzinger & Petermann, 2003). Als dann das Vorhandensein kindlicher Depressionen durch Studien bestätigt werden konnte, wurde von den depressiven Symptomen der Erwachsenen auf den Erkrankungsverlauf bei Kindern und Jugendlichen geschlossen (Abela & Hankin, 2008). Bei Betrachtung der Entwicklungsstufen in Kognition, affektivem Erleben, Verhalten und Körperbau, werden allerdings deutliche Unterschiede zwischen den Individuen der verschiedenen Altersgruppen erkennbar. Aufgrund dieser unterschiedlichen Entwicklungsstadien entwickelt sich eine psychische Erkrankung, wie eine Depression, auf Basis verschiedener Umstände und manifestiert sich dementsprechend auf eine andere Art und Weise. Daher ist die Depression des Erwachsenenalters mit der des Kindes- und Jugendalters nicht gleichzusetzen (Abela & Hankin, 2008).

Tabelle 1

Kriterien zur Vergabe einer Major Depression nach DSM-5 (APA, 2013)

A: Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen über mindestens zwei Wochen, ein Symptom muss (1) oder (2) sein

- (1) depressive Verstimmung
- (2) deutlich vermindertes Interesse
- (3) deutlicher Gewichts-
Appetitverlust
- (4) Schlaflosigkeit/vermehrter
Schlaf
- (5) psychosomatische Unruhe/ Verlangsamung
- (6) Müdigkeit/ Energieverlust
- (7) Gefühle von Wertlosigkeit/
Schuld
- (8) Konzentrations- und Entscheidungsprobleme
- (9) Gedanken an den Tod/ Suizid, ggf. dementsprechende Handlungen

B: Die Kriterien erfüllen nicht die Kriterien der gemischten bipolaren Störung.

C: Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden und Einschränkungen.

D: Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung von Substanzen oder medikamentösen Faktoren zurück.

Im Kleinkindalter ist die Depression ein seltenes Krankheitsbild oder sie ist dermaßen schwer zu diagnostizieren, dass nur wenige Erkrankte detektiert werden (Egger & Angold, 2006). Die Inzidenz im Kindergarten- und Vorschulalter liegt bei nur 1 %. Diese steigt in der Pubertät auf das bis zu Zehnfachen an, sodass die Inzidenz bei Jugendlichen zwischen zwölf und 17 Jahren auf 10 % ansteigt (Deutsche Depressionshilfe, 2019). Das Risiko von Depressionen steigt somit mit dem Eintritt in die Pubertät an (Thapar et al., 2012, Egger & Angold, 2006). Besonders Mädchen scheinen häufiger Depressionen zu entwickeln, sodass sich im Jugendalter ein Geschlechterverhältnis von zwei zu eins zeigt (Deutsche Depressionshilfe, 2019). Bei präpubertären Kindern scheint es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Prävalenz von Depressionen zu geben (Kashani et al., 1983; Angold & Rutter, 1992). Aus der BELLA Studie (2007), bei der knapp 18000 Kinder und Jugendliche aus Deutschland im Alter von wenigen Wochen bis 17 Jahre, sowie deren Eltern in Bezug auf die psychische Gesundheit untersucht und befragt wurden, zeigte sich, dass 21,9 % psychische Auffälligkeiten zeigten und bei 5,4 % Depressionen nachzuweisen waren (Ravens-Sieberer et al., 2007). Die internationale SEYLE Studie, bei der ca. 12000 Kinder und Jugendliche in elf Ländern auf Depressionen und Angststörungen untersucht wurden, brachte hervor, dass

29,2 % der Befragten unterschwellige depressive Symptome zeigten und 10,5 % dem Vollbild eines Patienten in einer depressiven Episode entsprachen (Balázs et al., 2013). Die Komorbidität mit Angststörungen war mit 40 bis 50 % beachtlich. Auch andere Studien zeigen einen signifikanten Zusammenhang von depressiven Erkrankungen und Angststörungen im Kindes- und Jugendalter (z.B. Hoffmann et al., 2012). Die Prävalenz affektiver Störungen bei Minderjährigen ist somit sehr hoch, sodass die Analyse bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2017 an dieser Stelle den größten Anstieg innerhalb der psychiatrischen Diagnosen verzeichnete (Steffen et al., 2019).

Im DSM-5-Katalog werden keine altersentsprechenden Merkmale einer depressiven Episode unterschieden (APA, 2013). Die Symptomatik der Depression im Kindes- und Jugendalter unterscheidet sich allerdings nicht nur von jener im Erwachsenenalter, sondern auch zwischen den jeweiligen Altersstufen (vgl. Tabelle 2).

Bei Kleinkindern ist die Sprachfähigkeit noch nicht hinreichend ausgereift, sodass das Verbalisieren von Ängsten und Nöten nicht immer dem emotionalen Befinden entspricht. Demnach muss in diesem Fall auf nonverbale Zeichen einer depressiven Episode geachtet werden (Gadow et al., 2001). Die Unterschiede zwischen der depressiven Symptomatik von Grundschulern und Jugendlichen wurden im Rahmen des OAD Projekts von Lewinsohn et al. (1998) herausgearbeitet. Die Symptomatik sei weniger unterschiedlich als zunächst angenommen, dennoch lassen sich andere Facetten feststellen. Dies konnte in zwei Nachfolgearbeiten von Birmaher et al. (2002, 2004) bestätigt werden. Bei Jugendlichen nähert sich die Symptomatik immer mehr der von Erwachsenen an (Preiß & Remschmidt, 2007). Sie haben im Gegensatz zu Kindern, aber ähnlich zu Erwachsenen, mehr melancholische Symptome (Birmaher et al., 2004). Einige Forscher sehen den Grund im zunehmenden Verständnis für soziale Situationen und dem Beginn der Selbstwahrnehmung als Person (Blakemore, 2008; Thapar et al., 2012). Auch scheint die Entwicklung der Geschlechtsidentität im Zuge der Pubertät bei der Entwicklung von Depressionen eine Rolle zu spielen. So zeigt eine Studie, dass mit dem Eintritt in die Pubertät die Prävalenz und gleichzeitig auch die Schwere der depressiven Symptome ansteigt, insbesondere bei frühpubertären Mädchen (Ge et al., 2001). So vertritt die *Developmental Readiness Hypothesis*, dass Jugendliche, die verfrüht in die Pubertät eintreten und mit den damit einhergehenden körperlichen Veränderungen und neuen sozialen Erwartungen konfrontiert werden, diesen Herausforderungen mangels emotionaler und kognitiver Entwicklungsschritte weniger adäquat entgegentreten können. Als Folge dessen besteht ein erhöhtes Risiko für affektive und behaviorale Störungen (Ge et al., 2002). Dieser Ansatz wird ergänzt durch die *Maturational Deviance Hypothesis*, die davon ausgeht, dass sowohl bei frühpubertären Mädchen als auch bei spät in die Pubertät eintretenden Jungen aufgrund von Abweichungen in Pheasins und Hormonhaushalt im Vergleich zu Gleichaltrigen, die Gefahr für emotionale und

verhaltensauffällige Störungen erhöht sei (Adelson, 1980). Folglich gibt es Hinweise darauf, dass sich Depressionen bei Kindern und pubertären Jugendlichen unterscheiden. Die Symptomatik der zwölf bis 17-Jährigen ist geprägt von emotionaler Leere, Pessimismus und tiefer Traurigkeit, sowie Affektlabilität und Impulsivität (Mudra & Schulte-Markwort, 2020). Im Kindesalter hingegen rücken non-verbale Zeichen und psychosomatische Beschwerden in den Vordergrund.

Diese emotionale Leere und Traurigkeit führt bei depressiven Jugendlichen zum sozialen Rückzug und einer Passivität der Peergroup gegenüber, welche im zeitlichen Verlauf zu sozialen Problemen führt (Mesman et al., 2000). Eine weitere Studie zeigte den Zusammenhang auf zwischen verringertem Selbstwertgefühl der untersuchten Jugendlichen und depressiver Symptome. Dieses Verhältnis wurde durch das Ausmaß sozialer Probleme verstärkt (Masselink et al., 2018). Auf diesen theoretischen Grundlagen soll auch im Zuge dieser Pilotstudie folgender Zusammenhang überprüft werden:

H2b) Grad der Depressivität (über DIKJ) und SP korrelieren signifikant.¹

¹ Die Nummerierung der Hypothesen richtet sich nach der Vorstellung im Kapitel 2.6. und ist nicht fortlaufend.

Tabelle 2***Alters- und entwicklungsspezifische Symptome einer Depression***

3 bis 6 Jahre	6 bis 12 Jahre	12 bis 17 Jahre
Erhöhte Reizbarkeit	Erhöhte Reizbarkeit und Wutausbrüche	Niedergeschlagenheit
Vermehrtes Weinen	Verbale Äußerungen über Traurigkeit	Gefühl innerer Leere
Übermäßige Anhänglichkeit	Denk- und Konzentrationsstörungen	Denk- und Konzentrationsstörungen
Verändertes Essverhalten	Appetitlosigkeit	Appetitlosigkeit
Schlafstörungen	Schlafstörungen	Schlafstörungen
Trauriger Gesichtsausdruck	Zukunftsangst	Pessimistische Lebenseinstellung
Erstarrte Mimik	Abfallende Schulleistungen	Leistungsstörungen (Schule/Sport)
Aggressives Verhalten	Suizidgedanken	Suizidgedanken
Teilnahmslosigkeit	Schuldgefühle	Antriebslosigkeit
Bauchschmerzen	Rückzugsverhalten	Sozialer Rückzug

Anmerkung: Eigene Zusammenstellung nach Hautzinger & Petermann, 2003; Remschmidt & Becker, 2011; Flament et al., 2001; Preiß & Remschmidt, 2007

Balázs et al. (2013) kritisieren, dass viele Jugendliche den DSM-IV Kriterien einer Depression nicht im vollen Maß entsprechen und somit oftmals nur eine unterschwellige Depression diagnostiziert wird. Sie stellen in Frage, ob die Kriterien, die auf Basis von Studien bei erwachsenen Probanden erhoben worden sind, geeignet sind, um eine Major Depression im Kindes- und Jugendalter abzubilden. Sie fanden heraus, dass unter den untersuchten Jugendlichen, jene mit einer unterschweligen depressiven Episode im Gegensatz zu der gesunden Kontrollgruppe wiederholt suizidale Gedanken hatten. Somit wurde ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten auch bei mild erkrankten Jugendlichen festgestellt (Balázs et al., 2013). Ähnliche Ergebnisse zeigen auch andere Studien, die den Zusammenhang zwischen unterschwelliger Depression und Suizid bei Kindern und Jugendlichen

herausarbeiteten (Foley et al., 2006; Fergusson et al., 2005; Klein et al., 2009; Lewinsohn et al., 2000). Suizidale Gedanken sind ein Symptom einer Major Depression (APA, 2013), wurden jedoch auch bei Jugendlichen festgestellt, bei denen zunächst eine unterschwellige Depression diagnostiziert wurde. In Industrienationen ist bei Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren der Suizid die zweithäufigste Todesursache (Shain, 2016). Die Zahl, der durch Suizid jährlich zu Tode kommenden Jugendlichen steigt weltweit an. Von 1950 bis 1990 wuchs die Anzahl um 300 % (O'Carroll et al., 1994). Dieser besorgniserregende Trend und die Tatsache, dass Suizidalität im Zusammenhang mit Depression steht, diese aber mit den bisherigen Instrumentarien und Definitionen bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend detektiert werden, führte zu einer kritischen Auseinandersetzung mit den bis dato gängigen Forschungsmethoden und Behandlungsstrategien (Lewinsohn et al., 1998). Bei der kindlichen Depression sind nicht die tiefgreifende Traurigkeit und verlorene Lebensfreude, welche die adulte Depression kennzeichnen, richtungsweisend, sondern eine Kombination von Störungen auf affektiver Ebene (wie übermäßige Aggression, Wut und Reizbarkeit), sowie auf Verhaltensebene (wie das Brechen sozialer Regeln) (Egger & Angold, 2006). Eine Gruppe von Kindern und Jugendlichen in der Studie fiel immer wieder durch Verhaltensauffälligkeiten und emotionale Funktionsstörungen wie chronische Irritabilität auf. Die kindliche Depression scheint keine ausschließlich affektive Störung zu sein, sondern schließt pathologische Verhaltensmerkmale mit ein. Trotzverhalten und eine gewisse Reizbarkeit sind elementar in der kindlichen Entwicklung und wichtig für eine Abgrenzung des Individuums zu seiner Umwelt. Übermäßige Irritabilität allerdings überfordert Familien, sodass sie sich an psychiatrische Institutionen wenden. Aus Mangel an Alternativen wurde diese Patientengruppe oft in Richtung einer Bipolaren Störung (*Bipolar Disorder*) [BD], diagnostiziert (Seiffge-Krenke, 2007). So sahen einige Wissenschaftler in der steigenden Anzahl an ambulanten Vorstellungen von Kindern und Jugendlichen mit übermäßiger Irritabilität den Grund für eine tiefgreifende Beschäftigung mit diesem Symptom (Collishaw et al., 2010). Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit Studien und Überlegungen zu Irritabilität als kindliche Pathologie. Außerdem erfolgt eine begriffliche Abgrenzung dessen zu Aggression und Zorn, sowie eine Operationalisierung des Merkmals. Zudem werden Instrumentarien vorgestellt, die zur Erfassung von Reizbarkeit bei Kindern und Jugendlichen entwickelt worden sind.

2.3. Irritabilität

Die wissenschaftliche Beschäftigung mit chronischer Irritabilität bei Kindern und Jugendlichen scheint unabdingbar, betrachtet man die Inzidenz dieses Symptoms. Studien konnten zeigen, dass 3 bis 5 % der untersuchten Kinder und Jugendlichen der Normalbevölkerung unter dem

18. Lebensjahr an schwerer Reizbarkeit leiden (Brotman et al., 2006; Althoff et al., 2010a; Copeland et al., 2013; Pickles et al., 2010). Im aktuellen Diagnoseverzeichnis DSM-5 findet sich Reizbarkeit, synonym zu Irritabilität, als Kriterium bei 10 Diagnosen wieder, unter anderem bei der Störung des Sozialverhaltens, Major Depression, Manie und der neuen Diagnose im Kindes- und Jugendalter DMDD (APA, 2013).

Im Folgenden wird die Entwicklung von Irritabilität als kindliche Pathologie in Abgrenzung zur Bipolaren Störung und Aggression dargestellt. Darüber hinaus werden Instrumente zur Erfassung von Irritabilität im Kindes- und Jugendalter beleuchtet. Schließlich wird die alters- und geschlechtsspezifische Entwicklung von Irritabilität anhand der Präsentation von Langzeitstudien dargelegt und der Zusammenhang mit den daraus resultierenden adulten Depressionen erläutert.

2.3.1. Die Entwicklung zur Pathologie

Anfang des letzten Jahrzehnts gelang Irritabilität immer mehr in den wissenschaftlichen Fokus, weil zwischen 1990 und 2006 in den USA ein steiler Anstieg von Bipolaritätsdiagnosen bei Kindern und Jugendlichen zu verzeichnen war (Blader & Carlson, 2007). Da sich dieser Trend bei Erwachsenen nicht abzeichnete, äußerten einige Wissenschaftler ihre Bedenken gegenüber dieser besorgniserregenden Entwicklung (Case et al., 2007). Sie betonten, dass sich die schwere chronische Irritabilität bei einer Gruppe von Kindern und Jugendlichen von der für eine BD pathognomonischen episodisch, manischen Symptomatik grundlegend unterscheidet (Leibenluft et al., 2003; Biederman et al., 2004).

Das Symptom der chronischen Reizbarkeit ließ sich zunächst keiner passenden Diagnose zuordnen. Zwar spielt Reizbarkeit bei der Definition der Diagnose Oppositionelle Verhaltensstörung (*oppositional defiant disorder*) [ODD] eine gewisse Rolle, jedoch steht diese nicht im Zentrum des Problems (APA, 2013). Des Weiteren fehlt bei den Verhaltensstörungen auch die depressive Komponente auf affektiver Ebene, die diese Kinder mit erhöhter Reizbarkeit auch zeigten (Stringaris et al., 2009a; Stringaris & Goodman, 2009c). Die Kategorie *Bipolar Disorder not otherwise specified* (BD-NOS), die vor wenigen Jahren noch Bestandteil des DSM-4 war, bot für viele Diagnostiker eine Möglichkeit, diese affektgestörten Kinder und Jugendlichen mit erhöhter Irritabilität einzuordnen (Leibenluft et al., 2003). Kinder und Jugendliche, die nicht sämtliche Kriterien einer BD erfüllten, erhielten häufig diese sehr schwere Diagnose. Sie zeigten eine Kombination aus depressiver, aber auch sehr reizbarer Symptomatik. Zudem waren Verhaltensauffälligkeiten wie häufige Regelverstöße und antisoziales Verhalten kennzeichnend. Leibenluft et al. (2003) stellten die damaligen Diagnosekriterien in Frage und beschäftigten sich intensiv mit chronischer Irritabilität bei Kindern und Jugendlichen.

Die Grundlagen der heutigen Erkenntnisse über die kindliche Irritabilität und dessen Bedeutung in der pädiatrischen Psychopathologie bilden erste Studien, in denen Irritabilität eine Dimension bei Bevölkerungsstudien darstellte (Leibenluft et al., 2006, Stringaris et al. 2009a; Stringaris & Goodman, 2009b, 2009c). In diesen Studien wird Irritabilität als eine Kombination aus Wutausbrüchen, eine geringe Toleranzgrenze für frustrierende Situationen und eine wütende Stimmungslage operationalisiert. Eines der Ergebnisse zeigt, dass die Diagnose Störung des Sozialverhaltens (*Conduct Disorder*) [CD] Irritabilität nicht spezifisch genug abbildet. Reizbarkeit stelle ein eigenes Störungsbild dar, so Leibenluft und Kollegen (2006). Sie differenzierten chronischer von episodischer Reizbarkeit und grenzten diese zur Manie ab, ein Kernsymptom der BD.

Manie ist eines der wenigen eng definierten Symptome innerhalb der Krankheitsbilder des Diagnosekatalogs DSM-5 und stellt sich als einen episodisch auftretenden, übererregten und euphorischen Zustand dar (Baldessarini, 2000). Im DSM-5 selbst gibt es keine eigenständige Diagnose einer Manie, sondern sie steht meist im Zusammenhang mit einer BD, dessen charakteristisches Merkmal eine mit ihr einhergehenden manischen Episode ist (s. Tabelle 3).

Tabelle 3

Diagnosekriterien einer manischen Episode (APA, 2013)

A: Eine zeitlich abgrenzbare Periode mit gehobener Stimmung und/oder Reizbarkeit für für mindestens eine Woche.

B: Drei der folgenden Symptome, oder vier, wenn ausschließlich Reizbarkeit vorliegt

- (1) Gehobene und/oder gereizte Stimmung
- (2) Vermehrter Antrieb
- (3) Verlust sozialer Hemmungen
- (4) erhöhte Ablenkbarkeit
- (5) Überhöhte Selbsteinschätzung
- (6) Größenwahn
- (7) vermindertes Schlafbedürfnis

Als Kriterium für eine Episode wird vorausgesetzt, dass sich die Stimmung und das Verhalten des Betroffenen für einen klar abgrenzbaren Zeitraum eindeutig vom Normalzustand unterscheiden. Es lässt sich eine eindeutige Wesensveränderung feststellen, die sich episodisch, das heißt zeitlich begrenzt mit klarem Anfang und Ende, präsentiert (Leibenluft et al., 2003). Eine gereizte Grundstimmung wurde für einige Kliniker als ein Vorbote einer Manie angesehen, obwohl andere manische Symptome nicht präsent waren (s. Tabelle 3). So

kritisierte Leibenluft (2011), dass Irritabilität als eine Art Prodromalstadium der Manie eingestuft wurde, ohne den Zeitverlauf der Symptomatik zu berücksichtigen. Der Unterschied zwischen der Irritabilität eines BD-Betroffenen und der Reizbarkeit, wie sie bei anderen Erkrankungen wie z.B. *Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivitätssyndrom* (ADHS) vorkommt, liegt im episodischen bzw. chronischen Charakter. ADHS, als typische Diagnose im pädiatrischen Bereich, ist ein nicht episodisches Krankheitsbild (Klein et al., 1998). Das betroffene Kind zeigt sich beispielsweise im schulischen Alltag meist sehr sprunghaft, ist laut und stört das Gruppengefüge. Dieses Verhalten gilt als typisch für dieses Kind und ist nicht nur phasenweise zu beobachten. In Studien zeigte sich, dass Reizbarkeit bei Kindern und Jugendlichen oft nicht episodisch ist, wie sie sich klassischerweise bei der Bipolarität des Erwachsenenalters präsentiert (Leibenluft et al., 2003). Sie verläuft meist chronisch und wird als Charakterzug des Kindes angesehen. Aufgrund des vorherrschenden Mangels an Alternativen wurde die nicht episodische Manie in den letzten Jahrzehnten als *ultra-rapidcycling*, *ultradian-cycling* oder *gemischte Manie* bezeichnet (Leibenluft et al., 2003). Um diese groben Umschreibungen klarer zusammenzufassen, haben Leibenluft et al. (2003) klinische Phänotypen der jugendlichen Manie definiert. Bis dahin war unklar, ob und wie lange eine eindeutig zeitlich abgrenzbare, affektive Episode für die Vergabe einer BD erforderlich ist. Vorgeschlagen werden vier verschiedene Phänotypen, die sich bezüglich der Leitsymptome und des episodischen oder chronischen Charakters unterscheiden (s. Tabelle 4).

Tabelle 4

Phänotypen der Bipolarität (Leibenluft und Stoddard, 2013)

Enger Typ	Intermediärer Typ A	Intermediärer Typ B	Breiter Typ
Überhöhte Stimmung in Kombination mit Größenwahn	Eindeutig manische Symptome	Manische Symptome mit Reizbarkeit, ohne erhöhte Stimmung	Keine manischen Symptome
entspricht der adulten Form	< drei Tage	< vier Wochen	> vier Wochen

Nach DSM-5 kann die Diagnose einer manischen Episode vergeben werden, wenn eine erhöhte und gereizte Stimmungslage vorherrscht. Leibenluft et al. (2003) haben sich in ihrem phänotypischen Modell dafür entschieden eine Trennung zwischen Kindern und Jugendlichen

vorzunehmen, die unter einer irritablen Manie leiden und jenen, welche ausschließlich Reizbarkeit zeigen ohne manische Symptome. Sie begründen ihre Unterscheidung damit, dass episodisch überhöhte und expansive Stimmung zwar nur bei Manien auftritt, Reizbarkeit jedoch auch bei depressiven Kindern zu beobachten sei. Sowohl Leibenluft et al. (2003) als auch Geller et al. (2000; 2002) sprechen sich außerdem dafür aus, den eng umschriebenen Typ der BD bei Kindern und Jugendlichen denjenigen vorzubehalten, die lebenslang episodische Phasen der Euphorie und Manie im Wechsel erleben. Der breit definierte Phänotyp beschreibt eine sehr heterogene Gruppe, die auch Kennzeichen anderer Krankheitsbilder aufweisen (Leibenluft et al., 2003).

In Langzeitstudien fanden Leibenluft et al. (2006; 2011) heraus, dass sich episodische Irritabilität in früher Jugend als ein Prädiktor für Manie im Erwachsenenalter darstellt, wohingegen chronische Reizbarkeit das Risiko für depressive Erkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter erhöht. Stringaris et al. (2009a) kamen bei Kindern und Jugendlichen, die unter anhaltenden Wutanfällen und chronischen Zorn litten, zu ähnlichen Ergebnissen. Auch in diesen Fällen zeigten sich Angststörungen, Major Depressionen und Dysthymie im Erwachsenenalter, aber keine bipolaren Störungen oder Persönlichkeitsstörungen.

2.3.2. Irritabilität in Abgrenzung zu Aggression

Neben der Unterscheidung zwischen Irritabilität als überdauerndes Merkmal und als episodisches Merkmal, unterscheidet die Forschergruppe um Leibenluft (2006) Reizbarkeit von Aggression. Die Aufmerksamkeit wird von den alleinigen Verhaltensmanifestationen der Reizbarkeit hingelenkt zur Affektkomponente des Merkmals. Auch andere Arbeiten zeigen den Unterschied zu oppositionellen Verhaltensauffälligkeiten, die ausschließlich Störungen auf behavioraler Ebene nach sich ziehen. Irritabilität allerdings bringt daneben noch affektgestörte Veränderungen mit sich (Stringaris & Goodman, 2009b; Rowe et al., 2010). Copeland et al. (2015) zeigten in ihrer Studie zwei bedeutsame Aspekte der Irritabilität – sie kann phasisch zum Ausdruck gebracht werden oder omnipräsent, meist unterschwellig, in Erscheinung treten. Erstgenanntes ist charakterisiert durch punktuelle Wutausbrüche. Zweites drückt sich in einer wütenden und negativen Grundstimmung aus. Auch andere Forschungsgruppen konnten diesen Unterschied bestätigen (Althoff et al., 2016; Dougherty et al., 2014). Durch diese Operationalisierungsbemühungen rückte Irritabilität immer weiter in den wissenschaftlichen Fokus. Dadurch konnte herausgearbeitet werden, dass Reizbarkeit kein rein kindliches, zu verharmlosendes Verhaltensmuster ist, sondern eine Stimmungskomponente, die pathologische Ausmaße erreichen kann (Roy et al., 2019).

Im Unterschied zu Irritabilität lässt sich Aggression definieren als ein Verhalten, das Anderen aktiv schaden möchte (Anderson & Bushman, 2002). In der Literatur wird unterschieden

zwischen proaktiver Aggression (z.B. ein zielgerichtetes Verhalten) und reaktiver Aggression (z.B. Zeichen des Frusts als Antwort auf frustrierende Ereignisse) (Berkowitz, 1983; Dodge et al., 1997; Raine et al., 2006). Proaktive Aggression wird auch instrumentelle Aggression genannt, weil diese als eine Art Werkzeug eingesetzt wird, um eine bestimmte Reaktion auf der Gegenseite hervorzurufen (Roy et al., 2019). Die reaktive Aggression hingegen zielt nicht auf eine bestimmte Aktion des Gegenübers ab, sondern versucht entweder den frustrierenden Impuls zu verarbeiten, eine Bestrafung zu vermeiden oder ist als Akt der Selbstverteidigung zu verstehen (Berkowitz, 1993). Reaktive Aggression im Kindes- und Jugendalter ist assoziiert mit geringem Selbstwert, einem unterentwickelten emotionalen Bewusstsein, Depressionen und kriminellen Verhalten (Rieffe et al., 2016). In einer Langzeitstudie von Fite et al. (2010) wurden Kinder und Jugendliche, die sich reaktiv aggressiv verhielten, zehn Jahre lang beobachtet. Diese zeigten im Erwachsenenalter vermehrt negative Gefühle wie Angst und Substanzmissbrauch. Auch Reizbarkeit, so zeigen es Studienergebnisse, führt im zeitlichen Verlauf zu ebendiesen Emotionen (Roy et al., 2019).

Reaktive Aggression hat auch Auswirkungen auf das Sozialverhalten des Individuums. Eine Theorie, die einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren sieht, ist die von Crick und Dodge (1996) entwickelte Theorie der sozialen Informationsverarbeitung. Diese besagt, dass Jugendliche, die sich reaktiv aggressiv zeigen, eine auf soziale Sachverhalte bezogene dermaßen verzerrte Wahrnehmung haben, dass sie Situationen als feindlich interpretieren, sogenannte *hostile interpretation bias*. Zudem verfügen sie über ein limitiertes Repertoire angemessener sozialer Verhaltensweisen. Einige Forschungsgruppen führten auf Basis dieser Theorie Untersuchungen mit reizbaren Kindern und Jugendlichen durch und fanden heraus, dass auch in diesem Fall die Probanden soziale Situationen einseitig bewerteten (Stoddard et al., 2016) und sich unflexibel in ihrem Verhaltensrepertoire zeigten (Adleman et al., 2011; Li et al., 2017). Eine weitere Theorie, die die Entwicklung von kindlicher reaktiver Aggression erklärt, ist die Theorie des sozialen Lernens von Bandura (1978), nach der (aggressive) Verhaltensweisen durch Beobachten und Imitieren Anderer erlernt werden. Unterstützung findet diese Theorie in Studien zur Assoziation von reaktiver Aggression und Kindesmisshandlungen (Augsburger et al., 2017), sowie zu jugendlichem Konsum von aggressiven und gewalttätigen Medieninhalten (Anderson & Bushman, 2001).

Im Vergleich der Forschungsergebnisse zur reaktiven Aggression und Irritabilität, lassen sich viele Gemeinsamkeiten feststellen. Das Konzept der reaktiven Aggression ließe sich mit den Verhaltensmerkmalen der Irritabilität nahezu gleichsetzen, so Roy und Kollegen (2019). Der Unterschied zwischen beiden Ansätzen liegt darin, dass reaktive Aggression ein harmloses Verhalten beschreibt, während Reizbarkeit mit intensivem Ärger oder Wutausbrüchen einhergehen kann. Diese Wutanfälle können dann von Aggression getrieben werden (Roy et al., 2019). Eine Hypothese zur Entwicklung von Irritabilität stellen Leibenluft und Stoddard

(2013) auf. Sie gehen davon aus, dass die Unterdrückung von aggressiven Impulsen im sozialen Miteinander zu positiven Ergebnissen führt und dieses Verhalten somit positiv verstärkt und erlernt wird. Kommt es aber zu Beeinträchtigungen in der Fähigkeit zur Impulskontrolle, führt dies zu sozialen Problemen und langfristig zur chronischen Irritabilität (Leibenluft & Stoddard, 2013). Durch die fehlende Affektkontrolle haben betroffene Kinder und Jugendliche Schwierigkeiten sich in Gruppengefüge einzugliedern, werden oft als anstrengend empfunden und sind häufig Außenseiter. Mulraney et al. (2017) weisen in ihrer Studie einen positiven Zusammenhang zwischen Irritabilität und sozialen Problemen nach. Darauf aufbauend soll in dieser Arbeit folgende Hypothese untersucht werden:

(H2c) Irritabilität und *soziale Probleme* (SP) korrelieren signifikant.

2.3.3. Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Ein gewisses Maß an Reizbarkeit gehört zur normalen kindlichen Entwicklung dazu und ist elementar für die allmähliche Abgrenzung des Selbst zur Umwelt. Doch wann nimmt eine gereizte Grundstimmung pathologische Züge an? Leibenluft et al. (2006) fanden in ihrer Studie heraus, dass das Alter eines Individuums einen Einfluss auf den Grad der Irritabilität hat: Je älter die Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (9-21 Jahre), desto geringer scheint die Ausprägung der Irritabilität zu sein. Die Werte für chronische und episodische Irritabilität blieben über die Zeit stabil (Leibenluft et al., 2006). Die Brazilian High-Risk Cohort Studie zeigt Korrelationen mit dem Alter und dem Geschlecht. Die untersuchten Mädchen zeigten im Verlauf einen ansteigenden Trend über die Zeit, der bei den Jungen ausblieb. Im Alter bis zu zwölf Jahren zeigten Jungen erhöhte Werte im Hinblick auf die im CBCL erhobene Irritabilität. Konträr dazu erzielten die Mädchen höhere Werte im Alter zwischen zwölf und 17 (Roy et al., 2019).

In einer Langzeitstudie in Großbritannien wurde die Entwicklung von gemessener Irritabilität der Probanden in einem Zeitraum von drei Jahren beobachtet. Es zeichnete sich ab, dass sich die im Kindesalter gemessene Irritabilität mit dem Eintritt in die Pubertät zu einer depressiven Symptomatik entwickelte (Stringaris & Goodman, 2009b). In der Studie von Pine et al. (1999) konnte diese Entwicklung bestätigt werden. Ebenso berichten Vidal-Rabas et al. (2016) in ihrem Review von einer in Langzeitstudien nachgewiesenen Assoziation von Irritabilität und Depressionen. Des Weiteren fassen sie die Ergebnisse aus neurowissenschaftlichen Studien zusammen und ziehen den Schluss, dass Jugendliche mit chronischer Irritabilität vergleichbare Aktivitäten derselben Gehirnareale aufweisen wie junge Erwachsene, die an Depressionen leiden. Sie leiten die Gründe hierfür aus genetischen Gemeinsamkeiten beider Störungsbilder ab (Vidal-Rabas et al., 2016). Irritabilität in früher Kindheit gilt als einer der stärksten Prädiktoren für spätere, zumeist depressive Psychopathologien im

Erwachsenenalter (Wakschlag et al., 2018). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass Irritabilität ein bedeutsames Symptom der kindlichen Form einer Depression darstellen könnte, die sich im Laufe der Entwicklung zur adulten Form manifestieren könnte.

Wenn CAR und Depressionen tatsächlich im Zusammenhang stehen (s. Kapitel 2.5.1), könnte CAR auch als Biomarker für Irritabilität fungieren, wenn diese Symptomatik sich in depressive Krankheitsbilder entwickelt. Aus diesen Überlegungen heraus lässt sich folgende Hypothese generieren:

H1c) Zwischen CAR und Irritabilität gibt es einen signifikanten Zusammenhang.

Die Implementierung von Irritabilität als psychopathologisches Störungsbild fand mit der Übernahme der Diagnose DMDD als affektives Krankheitsbild in das Verzeichnis DSM-5 statt (APA, 2013). Wie im folgenden Abschnitt näher beschrieben wird, zeigen Kinder mit dieser Diagnose pathologische chronische Reizbarkeit mit massiven Wutausbrüchen (APA, 2013). Das nächste Kapitel handelt von der Entwicklung der Diagnose DMDD aus dem vorangegangenen Symptomkomplex SMD.

2.4. Disruptive Mood Dysregulation Disorder

Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD) ist ein neues psychiatrisches Krankheitsbild für Kinder und Jugendliche, die auf affektiver, behavioraler und kognitiver Ebene eingeschränkt sind. Die Etablierung dieser Diagnose vollzog sich auf Basis des von Leibenluft et al. (2003) entwickelten Symptomkomplexes *Severe Mood Dysregulation* (SMD), das als Grundgerüst für DMDD dient.

Zunächst werden in diesem Kapitel die Entwicklung von SMD besprochen und dessen Abgrenzung zu BD. Es werden Ergebnisse von Studien präsentiert, die die Unterschiede beider Krankheitsbilder auf verschiedenen Ebenen untersucht haben; Irritabilität, neurobiologische Prozesse, Vererbungsmuster und kognitive Leistungseinbußen werden beleuchtet. Daraufhin erfolgt die Darstellung der Implementierung von DMDD als Diagnose im DSM-5, sowie dessen Abgrenzung zur Vorläuferstörung SMD. Es werden Unterschiede bezüglich Regulationsmechanismen, Aufmerksamkeitsstörungen und der Zusammenhang zu Depressionen dargelegt. Die Darstellung der Diagnostik von DMDD wird im weiteren Verlauf dieses Kapitels präsentiert.

2.4.1. Severe Mood Dysregulation (SMD)

Um den Grenzen der Bipolarität im Kindesalter gerecht zu werden, etablierten Leibenluft et al. (2003) aus dem breiteren Phänotyp der Bipolarität (s. Tabelle 4) den Symptomkomplex *Severe*

Mood Dysregulation (SMD). Die Forschungsgruppe definierte eine Reihe an Diagnosekriterien, nach denen der Einschluss erkrankter Kinder und Jugendlichen für nachfolgende Forschungsarbeiten erfolgte (s. Tabelle 5). Im Zentrum steht die chronische Reizbarkeit in Kombination mit Wut oder Traurigkeit.

Somit war eine definierte Gruppe für Kinder und Jugendliche geschaffen, für die bislang kein eindeutiges Krankheitsbild passte. Mithilfe des *CBCL-Dysregulation Profile* (CBCL-DP), ein Profil, das sich aus den Subskalen *ängstlich/depressiv* (ÄD), *Aufmerksamkeitsproblem* (AP) und *aggressives Verhalten* (AV) des Fragebogens CBCL/6-18R zusammensetzt, ließen sich Kinder und Jugendliche detektieren, welche dem Symptomkomplex SMD entsprachen (Leibenluft et al., 2003). SMD und BD-NOS sind Erkrankungen aus dem Formenkreis der *Severe Mood Disorders*. SMD ist charakterisiert durch beeinträchtigende, chronische Irritabilität ohne manische Episoden. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit BD-NOS (hypo-) manische Episoden auf, die aber so kurz sind, dass sie sich nicht der DSM-5 Kategorie BD einordnen lassen (Towbin et al., 2013). Zur Unterscheidung, ob es sich bei SMD und Bipolarität tatsächlich um zwei getrennte Syndrome handelt oder ob sie lediglich zwei verschiedene Manifestationen einer gemeinsamen Störung sind, verglich Leibenluft (2006) und später auch andere Wissenschaftler Kinder und Jugendliche, die eindeutig chronische Irritabilität aufwiesen mit jenen die episodische Reizbarkeit zeigten. Hierfür betrachtete sie die Entwicklung der Kinder und ihrer Symptome im Verlauf ihrer Entwicklung, schaute sich die familiären Vererbungsstrukturen an und arbeitete Unterschiede in der neurobiologischen Bildgebung heraus. Nachfolgende Ergebnisse bekräftigen einen Unterschied zwischen BD und SMD, sodass SMD als eigenständiger Symptomkomplex validiert werden konnte.

Tabelle 5

Ein- und Ausschlusskriterien für die Vergabe von Severe Mood Dysregulation (SMD) nach Leibenluft et al. (2003)

Einschlusskriterien

- (1) Alter zwischen sieben und 17 Jahre, mit Beginn der Symptomatik vor dem zwölften Lebensjahr
 - (2) Nicht episodische, abweichende Grundstimmung (z.B. Wut oder Traurigkeit) für mindestens ein Jahr an den meisten Tagen des Jahres, mindestens den halben Tag so ausgeprägt, dass sie von Außenstehenden (Eltern, Lehrern) bemerkt wird.
 - (3) verstärkte Irritabilität mit überhöhter Reaktionsbereitschaft (in Form von verbalen oder körperlichen Wutausbrüchen gegenüber Menschen oder Gegenständen auf frustrierende Ereignisse mindestens dreimal pro Woche.
 - (4) Übererregbarkeit begleitet von mindestens drei der folgenden Symptome:
 - Schlaflosigkeit
 - Agitiertheit
 - Ablenkbarkeit
 - Gedankenrasen
 - Rededrang
 - Aufdringlichkeit
 - (5) Symptome von (2), (3) und (4) sind aktuell präsent und waren auch in den letzten zwölf Monaten durchgehend präsent; symptomfreies Intervall von maximal zwei Monaten
 - (6) Irritabilität und die damit einhergehenden Beeinträchtigungen zeigen sich in mindestens zwei verschiedenen Settings (Zu Hause, Schule, Peergruppe)
-

Ausschlusskriterien

- (1) zeigt eins der manischen Kardinalsymptome:
 - überhöhte Stimmung
 - Größenwahn
 - episodisch verringertes Schlafbedürfnis
 - (2) Die Symptome zeigen sich in periodischen Abständen und dauern länger als einen Tag
 - (3) Übereinstimmungen mit den Kriterien für Schizophrenie, schizoaffektive Störung, tiefgreifende Entwicklungsstörung, Posttraumatisches Belastungssyndrom
 - (4) Substanzmissbrauch in den letzten drei Monaten
 - (5) Intelligenzquotient < 70
 - (6) die Symptome sind Folge von Drogenmissbrauch, Medikamenteneinnahme oder neurologische Beeinträchtigung
-

2.4.2. Implementierung von DMDD ins DSM-5

In der neusten Version des Klassifikationssystems DSM-5 wurde die Diagnose *Disruptive Mood Dysregulation Disorder* (DMDD) dem Formenkreis der affektiven Störungen im Kindes- und Jugendalter zugeordnet (APA, 2013). Dieses Krankheitsbild entwickelte sich aus dem Symptomkomplex SMD, das von Leibenluft et al. (2003) entwickelt wurde. DMDD beschreibt Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis zu 18 Jahren mit Verhaltensauffälligkeiten, die unter emotionaler Dysregulation leiden, kombiniert mit schwerer, chronischer Reizbarkeit und wiederkehrenden Wutausbrüchen (s. Tabelle 6).

DMDD wurde als Diagnose im DSM-5 übernommen, um vornehmlich diejenigen Kinder und Jugendliche adäquat zu charakterisieren, die irrtümlich als juvenile BD diagnostiziert wurden (Roy et al., 2019). Dafür wurde im DSM-5 die Kategorie BD-NOS gestrichen. Bis zur Implementierung der neuen Diagnose wurden Kinder und Jugendliche in eben diese Kategorie eingeordnet, die nicht die vollen Kriterien einer BD erfüllten. Laut Copeland et al. (2013) liegt die Prävalenz von DMDD bei 0,8-3 %.

Als Grundlage von DMDD dienten Studien zu SMD, die unter anderem im vorherigen Kapitel vorgestellt wurden. Die Arbeitsgruppe um Leibenluft et al. (2003), die SMD definierte, verfolgte folgende fünf Ziele für eine Implementierung einer neuen Diagnose im DSM-5. Erstes Ziel war die Operationalisierung schwerer Reizbarkeit, sodass ein höherer Schwellenwert als bei jeglicher DSM-5 Diagnose geschaffen wird. Zudem sollten durch eine neue Diagnose Jugendliche identifiziert werden, die ebenso stark beeinträchtigt sind, wie jene mit einer BD. Die Hoffnung war, beobachtbare Unterschiede zwischen schwerer SMD und BD demnach nicht auf Unterschiede im Schweregrad zurückzuführen, sondern klar abgrenzbare Kriterien zu schaffen, anhand derer beide Gruppen klar voneinander zu differenzieren sind. Als dritte Vorgabe sollte die Diagnose Symptome beinhalten, die auch bei Manie und ADHS vorzufinden sind, da diese Symptome als Grundlage für die Zuordnung von schwerer chronischer Reizbarkeit dienen. Zu beachten ist, dass Kinder und Jugendliche, deren Symptome sich erst im Jugendalter zeigen, bei der Vergabe der Diagnose auszuschließen sind, da die Reizbarkeit bei diesem Übergang stark schwankend ist. Zudem sind Kinder und Jugendliche mit kurzen manischen Episoden oder einer eindeutigen BD auszuschließen (Leibenluft et al., 2003). Diese Vorgaben waren richtungsweisend für die Implementierung von DMDD als neue Diagnose im Krankheitsverzeichnis DSM-5.

Tabelle 6

Vergabekriterien für Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD) nach DSM-5 (APA, 2013)

- (A) Wiederkehrende Wutausbrüche (verbal oder körperlich gegen Menschen oder Gegenstände), die in Dauer und Intensität über das übliche Maß hinaus gehen.
- (B) Wutausbrüche sind nicht konsistent mit dem Entwicklungsalter.
- (C) Wutausbrüche treten mindestens dreimal pro Woche auf.
- (D) Die Stimmung zwischen den Wutausbrüchen ist dauerhaft gereizt während der meisten Zeit des Tages und wird von den Mitmenschen (Eltern, Lehrer) wahrgenommen.
- (E) Kriterien (A) bis (D) treten mindestens zwölf Monate auf, ein symptomfreies Intervall ist maximal drei Monate lang.
- (F) Wutausbrüche und/oder gereizte Stimmung mindestens in zwei Settings (zu Hause Schule, Peergruppe).
- (G) Erstdiagnose älter als sechs Jahre aber jünger als 18 Jahre.
- (H) Beginn vor dem zehnten Lebensjahr.
- (I) Symptomatik dauert nie länger als einen Tag an.
- (J) Verhaltensweisen treten nicht ausschließlich während einer depressiven Episode auf und sind durch andere psychiatrische Erkrankungen nicht besser zu erklären.
- (K) Die Diagnose kann nicht gleichzeitig mit einer Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten, einer intermittierenden expressiven Störung oder Bipolaren Störung vergeben werden.
- (L) Gleichzeitig vergebene Diagnosen können aber sein eine depressive Störung, ADHS, Störung des Sozialverhaltens und Substanzmissbrauch.
- (M) Kinder und Jugendliche, für welche die Kriterien des DMDD als auch für Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten zutreffen, sollen die Diagnose DMDD erhalten.
- (N) tritt niemals eine (hypo-) manische Episode aus, kann DMDD nicht vergeben werden.

Anmerkung: DMDD = Disruptive Mood Dysregulation Disorder; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5; ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/ und Hyperaktivitätssyndrom

Es stellt sich nun die Frage, warum DMDD, eine modifizierte Version von SMD, und nicht SMD an sich ins DSM-5 übernommen worden ist. Der größte Unterschied zeigt sich beim Erstmanifestationsalter, das von zwölf Jahren als Vorgabe bei SMD auf zehn Jahren bei DMDD gesenkt wurde. Zudem werden für die Vergabe von DMDD keine zusätzlichen Begleitsymptome gefordert. Es genügt chronische Irritabilität, die kombiniert mit Wutanfällen

auftritt (s. Tabelle 7). DMDD entspricht einer weiter gefassten Gruppe von Kindern und Jugendlichen und es ist unklar, inwieweit diese Diagnose der Grundidee der SMD von Leibenluft et al. (2003) entspricht. Denn insgesamt sind die Kriterien für DMDD weiter gefasst als die für SMD, sodass die Diagnose weniger spezifisch wirkt.

Tabelle 7

Gegenüberstellung von Severe Mood Dysregulation (SMD) und Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD)

SMD	DMDD
Älter als sieben, jünger als 17 Jahre; Beginn vor dem zwölften Lebensjahr	Älter als sechs Jahre, jünger als 18 Jahre; Beginn vor dem zehnten Lebensjahr
Nicht episodische abweichende Grundstimmung (Wut und/oder Traurigkeit) für mindestens ein Jahr	Gereizte Grundstimmung zwischen den Wutanfällen
Irritabilität mit Wutausbrüchen, mindestens dreimal pro Woche	Wutausbrüche mindestens dreimal pro Woche
Mindestens drei weitere Symptome (Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Rededrang, etc.)	
Symptomatik mindestens zwölf Monate	Symptomatik mindestens zwölf Monate

Copeland und Kollegen (2013) zeigten in ihrer Studie, dass bei der untersuchten Gruppe die Hälfte der hospitalisierten Jugendlichen und sogar 88 % der Vorschüler den Merkmalen von DMDD entsprachen. Eyre et al. (2017) untersuchten verschiedene Altersgruppen in Bezug auf DMDD und Depressionen. Sie betonen, dass die Kriterien einer klassischen depressiven Störung nur auf Jugendliche, nicht aber auf die Kinder in ihrer Studie passten. Sie gehen davon aus, dass sich erst nach der Pubertät das klinische Bild einer Depression entwickelt und vorher die Kinder andere Symptome einer emotionalen Dysbalance zeigen. Kinder mit DMDD waren signifikant jünger als jene ohne DMDD ($M = 9.9$ vs. 11.3 , $t(447) = 6.04$, $p < 0.001$).

Neben einer chronisch gereizten Grundstimmung sind wiederkehrende Wutausbrüche die zentralen Symptome von DMDD. Keine weiteren Begleitsymptome werden für eine Vergabe nach DSM-5 gefordert (APA, 2013). In einer Studie zeigten die Teilnehmer mit klassischer DMDD Symptomatik im Durchschnitt vier Wutanfälle pro Woche (Tufan et al., 2016). Diese emotionalen Spannungszustände bringen kognitive Einbußen mit sich, welche im folgenden Kapitel näher beleuchtet werden.

2.4.3. Neurokognitive Defizite münden in adulte Depressionen

Neurowissenschaftliche Studien zeigen, dass Betroffene beider Störungen, DMDD und Depressionen, ähnliche Befunde vorweisen. Im Gegensatz dazu lassen sich Unterschiede herausarbeiten bei der Betrachtung von Kindern und Jugendlichen mit einer BD.

Als zentrales Symptom von SMD bzw. DMDD lässt sich eine dem Entwicklungsniveau des Kindes nicht entsprechende Irritabilität gegenüber bestimmten Stimuli ihrer Umwelt nachweisen. In zwei vergleichbaren Studien konnte der Grad und somit auch der Stellenwert der Irritabilität innerhalb SMD diagnostizierter Jugendlicher belegt werden. Jugendliche mit SMD reagierten auf einen frustrierenden Impuls mit höherer Reizbarkeit als jene mit BD, die wiederum gereizter reagierten als gesunde Jugendliche (Stringaris et al., 2012a; Rich et al., 2007). Leibenluft et al. (2011; 2015) gehen davon aus, dass Jugendliche mit SMD Einbußen im Bereich kognitiver Flexibilität haben und eine gestörte Verarbeitung emotionaler Reize zeigen. Diese fehlenden Eigenschaften führen auf lange Sicht zu gehäuft frustrierenden Gegebenheiten, die nicht beherrschbar erscheinen und somit noch stärkere Reizbarkeit und größeren Ärger nach sich ziehen. Die Umwelt der betroffenen Kinder und Jugendlichen kann durch sie nicht richtig identifiziert und eingeordnet werden, sodass Fehlinterpretationen und Missverständnisse entstehen, die in sozialen Konflikten münden. Es entsteht eine Art Teufelskreis, so die Forschungsgruppe um Leibenluft (2011). Wutausbrüche sind dann die behaviorale Antwort auf frustrierende Ereignisse, so Axelson und Kollegen (2011). Reizbarkeit ist der affektive Zustand, der eine bestimmte Reaktion auf Verhaltensebene auslöst (Hypothese H2b).

Untersuchungen in diesem Forschungsbereich zeigen Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Irritabilität im Bereich des *Anterioren Cingulären Cortex* (ACC), der von Wissenschaftlern als den Ort der Fehlerüberwachung, kognitiven Kontrolle und Frustrationsverarbeitung benannt wird (Hubbard et al., 2002; Schoemaker et al., 2013; Deveney et al., 2013; Kreibig, 2010). In einer Studie von Perlman et al. (2015) zeigen Sechsbis Neunjährige mit klinisch auffälliger Reizbarkeit im Gegensatz zu gesunden Gleichaltrigen eine geringere Aktivierung des ACC bei Frustration.

Im Gegensatz dazu fanden Rich et al. (2011) in einer Studie mittels *Magnetenzepphalographie* (MEG) heraus, dass bei einer vergleichbaren, wenn auch etwas älteren Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit SMD zwischen acht und 17 Jahren, eine erhöhte Erregung des ACC in Kombination mit vermehrter Erregbarkeit und Traurigkeit als Antwort auf negatives Feedback nachzuweisen war. Ein vergleichbares Ergebnis brachte die Studie von Tseng et al. (2019) hervor, wobei das Alter diesen Zusammenhang moderierte – je jünger desto höher der Effekt. Besonders groß scheint die Frustration bei frustrierender Nicht-Belohnung zu sein. Dieses Konstrukt der Nicht-Belohnung entwickelte erstmals Abram Amsel (1958) und ist definiert als die Reaktion auf die verspätete oder das gänzliche Fehlen von Belohnung, die zuvor in

Aussicht gestellt wurde. Die darauffolgende Reaktion, einem Wutausbruch ähnlich, hat Auswirkungen auf die affektive Erregbarkeit, Kognition, Physiologie und das dopaminerge System (Kreibig, 2010; Deveney et al., 2013; Hubbard et al., 2002). Ein darauf basierendes Konzept, ist der Belohnungsvorhersagefehler (*reward prediction error*) [RPE]. Dieser gilt für einige Wissenschaftler als Grundlage für Frustration bei Kindern mit SMD (Meyers et al., 2017). Er basiert auf den Unterschied von erwarteter Belohnung, der tatsächlich erhaltenen Anerkennung und der darauffolgenden neuronalen Antwort (Schultz et al., 1997). Bedeutsam ist die Konsequenz dieser Dysbalance: Ein Verhalten, das eine höhere Belohnung nach sich zieht als erwartet, wird verstärkt, und jenes Verhalten, das keine oder eine schlechtere Belohnung hervorbringt als angenommen, wird verringert. Dieser Lernprozess wird über dopaminerge Neuronen vermittelt (Schultz, 2016). Das Erhalten von Belohnung erhöht die Aktivität dieser Neuronen. In allen anderen Fällen senkt es die Signalstärke. Dieser Effekt konnte sowohl bei Menschen als auch bei Tieren nachgewiesen werden (Siegrist et al., 2005; Royall & Klemm, 1981). Es wird angenommen, dass Kinder und Jugendliche, die Beeinträchtigungen im RPE-System haben, Gefahr laufen Frustration zu erleben, wenn sie Belohnung erwarten, aber keine erhalten (Blair et al., 2001; Blair, 2010). Sie können ihr Verhalten den Erfahrungen, die sie gemacht haben, nicht anpassen, sodass sie immer wieder enttäuscht werden, was wiederum Frustration hervorbringt. Diese Lerndefizite im Bereich des RPE-Systems lassen vermuten, dass bei reizbaren Jugendlichen noch andere Belohnungs- und Bestrafungszentren mitbetroffen sind. Wenn ein betroffenes Kind in seiner Erwartung einer Belohnung enttäuscht wird, folgt ein negativer affektiver Zustand wie Frustration, der sich typischerweise in Form von Aggressionen äußert (Gatzke-Kopp et al., 2015).

Verhaltensweisen basierend auf diesen Aggressionen sind Wutausbrüche. Diese zeigen sich nach Potegal und Stemmler (2010) in Form von impulsivem und aggressivem Verhalten, das auf Basis negativer Gefühle durchbricht. Zorn und Ärger werden häufig als die zentralen emotionalen Komponenten von Wutausbrüchen genannt (Roy et al., 2019). Studien zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit abnormaler Reizbarkeit in Momenten großer emotionaler Erregung kognitive Defizite vorweisen. Woltering et al. (2016) zeigten in ihrer Studie, dass Kinder und Jugendliche mit häufigen Wutanfällen, schlechter abschneiden bei Aufgaben, die eine emotionale Antwort einfordern, als bei der Bearbeitung einer emotional neutraleren Aufgabe. Dies sei auf die emotionalen Regulationsstörungen zurückzuführen, unter denen Kinder mit DMDD leiden. Das Unvermögen der Aufmerksamkeitsverlagerung und die damit einhergehende Überflutung von negativen Gefühlen bei frustrierenden Situationen scheinen grundlegende Ursachen der emotionalen Regulationsstörungen zu sein (Meyers et al., 2017). Eine Verschiebung der Aufmerksamkeit, um sich negativen Stimuli abzuwenden, verringert Stress, hebt die Laune und zeugt von emotionalem Regulationsvermögen (McRae et al., 2010; Gross & Thompson, 2007). Ebendiese Fähigkeit fehlt Kindern und Jugendlichen mit DMDD.

Solche Aufmerksamkeitsdefizite spiegeln sich in einer Studie wider, aus der hervorgeht, dass Jugendliche mit SMD gegenüber bedrohlichen Gesichtern im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine gerichtete Aufmerksamkeit zur Bedrohung zeigen und dieses mit einem höheren Maß an Reizbarkeit und Symptomen von Depression einhergeht (Hommer et al., 2014). Ähnliche Ergebnisse zeigt die Arbeit von He et al. (2013). In dieser Studie hatten Kinder mit SMD Schwierigkeiten ihre Aufmerksamkeit von belohnungsversprechenden Aufgaben wegzulenken. Diese Ergebnisse erklären, dass beim CBCL-DP, dem Profil, das die Kernsymptome von DMDD gut widerspiegelt, *Aufmerksamkeitsprobleme* (AP) eine der drei maßgebenden Skalen darstellt. Studien zeigen, dass schwerwiegende Wutausbrüche im Kleinkindalter, die über das Schulkindalter hinaus andauern, antisoziale Verhaltensweisen im Jugend- und Erwachsenenalter zum Vorschein bringen (Stoolmiller, 2001; Stevenson & Goodman, 2001; Caspi et al., 1987).

Zusammen bieten diese Daten eine verhaltensbezogene und neuronale Bekräftigung für die Bedeutung der frustrierenden Nicht-Belohnung bei chronischer Reizbarkeit. Durch diese verschobene Interpretation der Realität, werden Reize negativ bewertet und vergrößern den daraus resultieren Frust.

Kognitive Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen mit BD und SMD zeigten sich in einer Studie von Guyer et al. (2007). In dieser Studie sollten die rund 300 Probanden, unter denen sich neben den genannten Erkrankungen auch Gruppen mit Major Depressionen, Angststörungen, ADHS und eine Kontrollgruppe befanden, Emotionen auf kindlichen und erwachsenen Gesichtern identifizieren und einordnen. Neben den Kindern mit BD hatten auch jene mit SMD Schwierigkeiten bei der Einteilung der Emotionen. Alle anderen Gruppen erzielten ähnliche Ergebnisse wie die Kontrollgruppe (Guyer et al., 2007). Ähnliche Ergebnisse liefert eine Studie, in der Probanden kognitive Aufgaben absolvierten. Die Gruppe der BD-Erkrankten und diejenigen mit SMD schnitten signifikant schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe (Dickstein et al., 2007). Eben solche Ergebnisse brachte auch die Studie um Deveney et al. (2019) hervor. Die Gruppe von Wissenschaftlern zeigte den Probanden Bildern von Gesichtern mit neutralem Gesichtsausdruck. Die vier Gruppen setzten sich aus Kindern und Jugendlichen mit ADHS, BD, SMD und einer gesunden Kontrollgruppe zusammen. Die Kontrollgruppe und die ADHS-Gruppe empfanden keine negativen Gefühle beim Betrachten des neutralen Gesichtsausdruckes. Die anderen beiden Gruppen allerdings fürchteten sich vor den gezeigten Bildern. Diese Ergebnisse konnten durch *funktionelle magnetresonanztomografische* (fMRT) Aufnahmen des Gehirns objektiviert werden. In der Amygdala, einem der Zentren, in denen emotionale Stimuli verarbeitet werden, zeigte sich in mehreren Studien eine erhöhte Aktivität während eines frustrierenden Stimulus bei der Gruppe mit SMD, bzw. chronischer Irritabilität im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Brotman et al., 2010; Vidal-Ribas et al., 2016; Deveney et al., 2013). SMD-Erkrankte nehmen die Welt anders wahr als emotional

nicht beeinträchtigte Menschen. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind weitere Studien, die über die verstärkte Aktivität der Amygdala auch bei depressiven Kindern und Jugendlichen berichteten (Yang et al., 2010; Siegle et al., 2007). In weiteren Studien wurden Bilder von Gesichtsausdrücken gezeigt, die von Probanden mit einer Major Depression als furchteinflößend bezeichneten wurden. Zudem konnte auch hier eine erhöhte Amygdalaaktivität nachgewiesen werden (Beesdo et al., 2009; Monk et al., 2008).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit SMD und mit Depressionen ähnliche kognitive Einbußen tragen. Beide Krankheitsbilder gehören dem Formenkreis der affektiven Erkrankungen an und zeigen einige Überschneidungen. Leibenluft et al. (2006) gehen davon aus, dass Kinder mit SMD eher der Gruppe der depressiven Patienten zugeordnet werden können als der Gruppe mit BD. Somit ähnelt SMD mit seinen Befunden in Neurokognition, affektivem Erleben und Regulationsmechanismen depressiven Erkrankungen und nicht bipolaren Störungen.

Auch die Ergebnisse von Langzeitstudien zeigen, dass Kinder mit SMD diese emotionalen Regulationsstörungen im Erwachsenenalter beibehalten und Depressionen entwickeln. Brotman et al. (2006) identifizierten eine in der frühen Kindheit diagnostizierte SMD als ein Prädiktor für eine depressive Episode im frühen Erwachsenenalter. Eyre et al. (2017) entdeckten zudem eine Assoziation zwischen dem Ausmaß an kindlicher chronischer Irritabilität und adulter Depression.

Zusammenfassend gibt es demnach erste Hinweise darauf, dass Kinder mit DMDD in zwei belohnungsbezogenen Bereichen, dem frustrierenden Nicht-Belohnungs- und Belohnungsvorhersagefehler, auf behavioraler und neuronaler Ebene beeinträchtigt sind (Meyers et al., 2017).

Bezüglich der Familienanamnese finden sich abermals Übereinstimmungen sowohl bei depressiven Kindern und jenen mit DMDD. Die Forschungsgruppe um Eyre et al. (2017) untersuchte das Vorkommen von depressiven Erkrankungen in den Familien von Kindern mit der Diagnose DMDD und fand eine Assoziation zwischen den beiden Faktoren. Kinder mit einer DMDD-Diagnose hatten häufiger Familienmitglieder, die in der Vergangenheit oder aktuell an Depression erkrankt waren, als Kinder mit einer anderen Diagnose. Zudem berichten Eltern von Jugendlichen mit DMDD im Gegensatz zu den befragten Eltern der Jugendlichen ohne DMDD häufiger über aggressives Verhalten, regelverletzendes und ängstlich-depressives Verhalten, sowie über Aufmerksamkeitsprobleme (Freeman et al., 2016). Studienergebnisse zeigen, dass Betroffene mit frühkindlichem DMDD ein erhöhtes Risiko aufweisen als Jugendliche und junge Erwachsene an Depressionen zu erkranken, jedoch nicht an einer BD (Krieger et al., 2013).

Es scheint, dass die Kombination aus behavioralen, affektiven und kognitiven Störungen, wie DMDD, im Kindes- und Jugendalter in adulte affektive Störungen übergehen können (Kim-

Cohen et al., 2003; Savage et al., 2015). Es entwickeln sich der Langzeitstudie von Copeland et al. (2009b) zufolge auch oppositionelle Störungsbilder im Jugendalter zu depressiven Erkrankungen im Erwachsenenalter. Die Entwicklung von adulten Depressionen aus juveniler SMD wies eine Langzeitstudie von Holtmann et al. (2011) nach. Die Probanden, die im Kindes- und Jugendalter an SMD litten, entwickelten als Erwachsene keine bipolaren Störungen. Wohl aber hatten sie ein erhöhtes Risiko für Substanzmissbrauch, Suizidalität und depressive Störungen.

Eben diese Kinder und Jugendlichen mit DMDD frühzeitig zu erkennen und zu therapieren würde bedeuten das Ausmaß der Depressionserkrankungen in der Gesellschaft schon in einem frühen Stadium zu minimieren. Daher scheint es sinnvoll eine gute diagnostische Grundlage zu schaffen, bzw. Biomarker auszumachen, anhand derer eine DMDD Diagnose frühzeitig und verlässlich erkannt wird. Weitere Überlegungen dazu finden sich in den folgenden Kapiteln.

2.4.4. Diagnostik DMDD

Die Diagnose lässt sich kategorial über strukturierte Interviews, meist über *Preschool Age Psychiatric Assessment (PAPA)* (Copeland et al., 2013; Dougherty et al., 2014) oder aber dimensional über bestimmte Fragebögen erheben.

Das sogenannte *CBCL-Pediatric Bipolar Disorder Profile (CBCL-PBD)* wurde von einigen Forschungsgruppen verwendet, um Kinder und Jugendliche zu detektieren, die an emotionalen Regulationsstörungen und suizidalen Gedanken leiden (Meyer et al., 2009; Holtmann et al., 2008). Dieses Profil setzt sich aus drei verschiedenen Skalen des Fremdbeurteilungsbogens CBCL/6-18R zusammen, anhand dessen Eltern das Verhalten ihrer Kinder einschätzen. Diesem Profil entsprechen die Probanden, wenn sie mehr als zwei Standardabweichungen (t-Wert >70) in den drei Symptomskalen (1) *ängstlich/depressiv (ÄD)*, (2) *Aufmerksamkeitsprobleme (AP)*, (3) *aggressives Verhalten (AV)* abweichen. Mittels dieses Profils wurden in den Anfängen Diagnosen wie die einer BD gestützt (Dölitzsch et al., 2016; Mick et al., 2003). Doch die Ergebnisse einiger Studien ließen an diesem Vorgehen zweifeln. Sie zeigten, dass nicht BD detektiert wurde, sondern affektive sowie soziale Störungen wie ADHS, Störungen des Sozialverhaltens und Persönlichkeitsstörungen (Holtmann et al., 2008, Halperin et al., 2011). Einige Studien zeigten, dass jene Studienteilnehmer, die als Kinder und Jugendliche im CBCL-PBD Werte über der Norm erreichten, schwerwiegende Psychopathologien und Selbstregulationsstörungen im jungen Erwachsenenalter zeigten (Althoff et al. 2010a; Holtmann et al., 2008; Meyer et al., 2009; Volk & Todd, 2007). Daraufhin wurde das CBCL-PBD umbenannt in *Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile (CBCL-DP)*, um vor allem der Kombination aus emotionaler Beeinträchtigung mit Verhaltens-

und Kognitionsstörungen gerecht zu werden (Althoff et al., 2010a; Frazier et al., 2015; Surman et al., 2013; Ayer et al., 2009). Die Ergebnisse vieler Studien, die sich mit dem Indikator des CBCL-DP für kindliche Psychopathologien beschäftigen, untermauern diese Annahme. So zeigten Holtmann und Kollegen (2011), dass Jugendliche, die mehr als zwei Standardabweichungen in den drei Skalen des CBCL-DP abwichen, ein erhöhtes Risiko für Substanzmissbrauch und Suizidalität im jungen Erwachsenenalter hatten. Doch auch schon im Kindesalter berichteten die Probanden, die dem CBCL-DP zugeordnet werden konnten, über suizidale Gedanken (Althoff et al., 2010b). So litten 42 % der Jungen und 67 % der Mädchen, die diesem Profil entsprachen, unter Selbstmordgedanken. Dies weist auf den Schweregrad der Psychopathologie hin und macht deutlich, dass Kinder und Jugendliche, die diesem Muster entsprechen, stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind und akuter Handlungsbedarf besteht. Epidemiologische Studien gehen in der Normalbevölkerung von einer Prävalenz des CBCL-DP von 1 % aus (Volk & Todd, 2007; Hudziak et al., 2005; Holtmann et al., 2008).

Eine Langzeitstudie beobachtete Kinder im Verlauf ihrer Jugend: Kinder, die im CBCL-DP hohe Werte zeigten, litten im Jugendalter häufiger an Verhaltensstörungen, ADHS und Affektivitätsstörungen wie Depressionen (Masi et al., 2015). Eine großangelegte Follow-Up-Studie beobachtete und begleitete 2026 Kinder und Jugendliche zwischen vier und 16 Jahren im Hinblick auf Psychopathologien für insgesamt 14 Jahre (Althoff et al., 2010a). Die Eltern dieser Kinder und Jugendlichen füllten innerhalb dieser Zeitspanne alle zwei Jahre die CBCL aus, sodass folgende Ergebnisse generiert werden konnten: Das Auftreten des CBCL-DP im Kindesalter am ersten Messzeitpunkt war 14 Jahre später mit einer erhöhten Rate an affektiven Störungen, Angst- und Verhaltensstörungen sowie Drogenmissbrauch bei den jungen Erwachsenen verbunden. Ein Kind, das den Vorgaben des CBCL-DP entspricht, hat somit ein erhöhtes Risiko für Affektregulationsstörungen sowie Probleme bei der Kognitionsentwicklung und zeigt Verhaltensauffälligkeiten im Erwachsenenalter. Eine andere Langzeitstudie konnte zeigen, dass Kinder und Jugendliche, die erhöhte Werte im CBCL-DP aufwiesen, ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Hospitalisationen und Depressionen hatten (Biederman et al., 2009). Viele Wissenschaftler bezweifeln, dass das CBCL-DP die kindliche Form der BD abbildet, sondern eher geeignet sei Kinder und Jugendliche abzubilden, die an emotionalen Regulationsstörungen leiden, wie dem SMD (Faraone et al., 2005; Volk & Todd, 2007; Biederman et al., 2009; McGough et al., 2008; Diler et al., 2009). So etablierten in den letzten Jahren eben genannte Forschungsgruppen das CBCL-DP als diagnostische Stütze für DMDD. Das Krankheitsbild basiert auf Störungen auf emotionaler, kognitiver und verhaltensbasierter Ebene. Das CBCL-DP detektiert Kinder und Jugendliche mit ebensolchen Beeinträchtigungen, sodass es zusammen mit anderen Instrumentarien geeignet erscheint,

Kinder und Jugendliche mit DMDD abzubilden (Leibenluft, 2011; Zepf & Holtmann et al., 2011; Plener et al., 2013).

Zu beachten ist, dass es sich bei der CBCL um einen Fremdbeurteilungsbogen zur Einschätzung von Kindern und Jugendlichen hinsichtlich emotionaler Regulationsstörungen handelt. In der Metaanalyse von Youngstrom et al. (2015) konnte gezeigt werden, dass die Angaben der Bezugsperson am aussagekräftigsten sind. Die Eigenbeurteilungen zeigten sich oft als falsch negativ. Kinder und Jugendliche haben Schwierigkeiten eigene Gefühle einzuordnen und konkret zu benennen. Die Selbstwahrnehmung in Abgrenzung zur Umwelt ist ebenfalls nicht genügend ausgeprägt, sodass Fremdbeurteilungen im Kindes- und Jugendalter sich als zuverlässiger zeigten als Eigenbeurteilungen (Thiels & Schmitz, 2008). Besonders jene Skalen, die externale Verhaltensweisen widerspiegeln wie AV und *regelverletzendes Verhalten* (RV), können besser von Eltern als von den Kindern selbst eingeschätzt und beurteilt werden (Ha et al., 1998). Auch Grigorenko et al. (2010) zeigten in ihrer Studie, dass die Ergebnisse der Elternbefragung mittels CBCL und die der Befragung der Kinder anhand des Fragebogens *Youth Self Report* (YSR) nicht miteinander korrelieren. Der YSR ist das Korrelat zum CBCL, den die Kinder und Jugendlichen im Alter von elf bis zu 18 Jahren selbstständig ausfüllen und nahezu dieselben Fragen wie der CBCL beinhaltet, wobei 16 Fragen durch Fragen zu sozial erwünschten Verhalten ersetzt wurden (Achenbach, 1991b). Die Ergebnisse von Befragungen der Lehrer durch den *Teachers Report Form* (TRF) (Achenbach, 1991c) stimmten wiederum mit den Aussagen der Eltern überein (Grigorenko et al., 2010).

Das CBCL-DP, dessen Kerngedanke den Grundzügen von Kindern und Jugendlichen mit DMDD ähnelt, ist ein durch elterliche Fremdbeurteilung zusammengesetztes Profil, das sich aus den Skalen AD, AV und AP bildet. Dieses Profil kann DMDD nicht gänzlich abbilden. Dennoch kann es als einfach anzuwendendes Screening Instrument dienen um Kinder und Jugendliche mit kognitiven, behavioralen Auffälligkeiten kombiniert mit affektiven Regulationsstörungen zu detektieren, die den Grundzügen der Erkrankung entsprechen.

Davon ausgehend, dass Cortisol als Biomarker für depressive Erkrankungen herangezogen werden kann, stellt sich die Frage, ob es auch schon für Kinder und Jugendliche als solches angewandt werden könnte, die dem CBCL-DP entsprechen, wenn eben präsentierte Langzeitstudien einen Zusammenhang des Profils mit adulten Depressionen nachweisen (vgl. Kapitel 2.5.5 und Kapitel 3).

Im folgenden Kapitel wird das Stresshormon Cortisol vorgestellt und dessen Beziehung zu Depressionen erläutert. Zudem werden Studien vorgestellt, die sich dem Zusammenhang von CAR mit weiteren affektiven und behavioralen Elementen rund um DMDD widmen.

2.5. Cortisol

Cortisol ist ein Glukocortikoid, das als Steroidhormon lebenswichtige Aufgaben im Körper übernimmt. Synthetisiert in der *Nebennierenrinde* (NNR) wird es bei Bedarf in das Blut ausgeschüttet. Den Bedarf regelt das *Corticotropin Releasing Hormon* (CRH), das über bestimmte Signalwege und Rückkopplungsmechanismen seinerseits aus dem Hypothalamus sezerniert wird. Dieses regt das in der Hypophyse befindliche *Adrenocorticotrophes Hormon* (ACTH) an, das die NNR zur Produktion und Ausschüttung des Cortisols stimuliert.

Das Cortisol ist ein anaboles Hormon und sorgt somit für den Aufbau von Eiweißen und unterstützt damit den Stoffwechsel des Körpers. Die einzelnen Aufgaben sind sehr vielfältig und greifen in unterschiedliche physiologische Regelkreisläufe ein. So hebt es unter anderem den Blutzucker an, lässt den Blutdruck steigen und hilft bei der Speicherung von Energie in Form von Glykogen in der Leber. Besonders großen Einfluss hat das Hormon bei der körperlichen Reaktion auf Stress. Neben der Sympathikus-Nebennierenmark-Achse bildet die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (*hypothalamic-pituitary-adrenal-axis*) [HPA-Achse] eine der Grundpfeiler der physiologischen Reaktionen des menschlichen Körpers auf Stress. So werden Energiereserven kurzfristig bereitgestellt, die Herzfrequenz steigt und die Atmung wird beschleunigt, um adäquat auf vermeintlich lebensbedrohliche Ereignisse reagieren zu können. Erlebt das Individuum allerdings chronischen Stress, kommen die Energiereserven zum Erliegen und das hormonelle Gleichgewicht gerät ins Schwanken. Diese Dysbalance hat sowohl Auswirkungen auf die Reaktion gegenüber weiteren Stressoren als auch auf das emotionale Empfinden des Betroffenen.

Inwieweit das affektive Erleben und das Agieren durch hohe Cortisolspiegel aufgrund von chronischem Stress bei Individuen unterschiedlichen Alters und Geschlechts beeinflusst wird, behandelt das folgende Kapitel.

2.5.1. CAR als Biomarker für Depressionen

Es gibt verschiedene Erklärungsmodelle, die den Zusammenhang zwischen Stress, Depression und erhöhten Cortisolspiegeln versuchen darzustellen. Zu den psychosozialen Modellen gehört das Diathese-Stress-Modell oder auch Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Lazarus, 1993). Hier erläutert Lazarus (1993), dass die Auswirkungen von Stress abhängig sind von individuellen Faktoren, die sich zusammenfassen lassen in dem Begriff der Resilienz (Lazarus, 1993; Monroe & Simons, 1991; Schuler et al., 2017). Abhängig von der persönlichen Prädisposition in Bezug auf die Stressresilienz reagieren Menschen unterschiedlich auf ähnliche Stressoren. Wenn Stress erlebt wird und gelernte Bewältigungsmechanismen nicht ausreichen, kann die individuelle Grenze der Beherrschbarkeit überschritten werden. Als

Folge können Störungen wie Depressionen entstehen (Gupta et al., 2017). Viele Studienarbeiten betonen, dass zufällig eingetretene und schwere Lebensschicksale, die starken Stress verursachten, den meisten schweren Episoden von Depressionen vorausgehen (Tennant, 2002; Mazure, 1998; Hammen, 2005; Kessler et al., 2003). In anderen Arbeiten wiederum wird betont, dass chronischer Stress, der aus den Problemen und Herausforderungen des Alltags (sog. *daily hassles*) resultiert, einen mindestens genauso starken Prädiktor für depressive Symptome darstellt wie akuter Stress (McGonagle & Kessler, 1990). Besonders bei Kindern und Jugendlichen zeigen Studien, dass es einen Zusammenhang zwischen chronischem Stress und der Entwicklung von Depressionen gibt (Hammen et al., 2004; Monroe & Hadjiyannakis, 2002). Erlebte traumatische Ereignisse in früher Kindheit, wie der Verlust eines Elternteils, physische Gewalt oder emotionale Vernachlässigung, scheinen einen entscheidenden Einfluss auf die Heranbildung adulter affektiver Krankheitsbilder wie Depressionen zu haben (Espejo et al., 2007; Edwards et al., 2003). Die psychologischen und physiologischen Reaktionen eines Individuums auf akute und chronische Stressoren wurden jahrzehntelang erforscht (Yaribeygi et al., 2017; Dedovic et al., 2009).

Ein Biomarker, der im Zusammenhang mit chronischem Stress und Depressionen steht, ist das Stresshormon Cortisol. Neben der Sympathikus-Nebennierenmark-Achse bildet die HPA-Achse eines der Grundpfeiler physiologischer Reaktionen des menschlichen Körpers auf Stress. Viele der typischen Symptome einer Depression spiegeln Prozesse wider, die auf eine hypothalamische Dysfunktion hinweisen, wie Störungen der Stimmung, des Appetits, des Schlafes, des Sexualtriebs und der Motivation. Ferner ist bekannt, dass dieselben Neurotransmitter, die an der Pathogenese der Depression beteiligt sind (d.h. Serotonin und Noradrenalin), die Funktion der HPA-Achse regulieren (Feldman & Weidenfeld, 1998; Klee & Garfinkel, 1984; Kalia, 2005). Als biologisches Modell wird die Neuroendokrine Hypothese aufgeführt (Carroll et al., 1976). Hier wird ein Zusammenhang gesehen zwischen Stress und der daraus resultierenden Aktivierung der HPA-Achse. Das CRH wird vom Hypothalamus ausgeschüttet und sorgt seinerseits dafür, dass die Nebennierenrinde mehr Cortisol produziert (Pitchot et al., 2001). Nach akutem Stress sorgt ein negativer Feedbackmechanismus normalerweise dafür, dass die körperliche Stressreaktion nach Abklingen des Stressereignisses beendet wird, indem Rezeptoren im Hypothalamus den erhöhten Cortisolspiegel wahrnehmen und dieser die Produktion des CRH einstellt. Somit wird die Nebennierenrinde nicht mehr dazu angeregt Cortisol zu produzieren. Kommt es nun bei Dauerstress zu einer Übererregbarkeit des Hypothalamus, wirkt sich dieser Umstand neurotoxisch auf das System aus und der negative Rückkopplungsmechanismus sistiert. Dies führt zum weiteren Anstieg des Cortisols (Nestler et al., 2002). Diese erhöhte Cortisolkonzentration zieht neben einer Zunahme von depressiven Symptomen auch weitere

Folgen, wie beispielsweise neuroimmunologische Effekte, nach sich (Pariante, 2004). Die HPA-Achse ist für die Aufrechterhaltung der Homöostase wesentlich, indem sie die physiologischen und behavioralen Reaktionen auf physische und emotionale Stressfaktoren effektiv ein- und ausschaltet. Cortisol könnte somit der biologische Mediator sein, der psychosoziale Belastungen bei Personen in psychopathologische Bilder übersetzt (Herbert, 1997). Daher wird angenommen, dass eine veränderte HPA-Physiologie auch ursächlich an der Entwicklung anderer psychiatrischer Krankheitsbilder beteiligt ist (Rosmalen et al., 2005; Holsboer, 2000).

Bisher hat sich die Mehrzahl an Forschungsarbeiten zum Thema Depression und Cortisol erwachsenen depressiven Patienten gewidmet. Laut Guerry und Hastings (2011) ist der Zusammenhang von Depressionen und der Aktivität der HPA-Achse eines der am häufigsten untersuchten und gleichzeitig konsistentesten biologischen Phänomene in der Psychologie der letzten Jahrzehnte. Im Review aus dem Jahre 2017 von Zorn und Kollegen sind die Ergebnisse der 14 untersuchten Studien zum Thema Cortisolkonzentrationen adulter depressiver Probanden zwar inkonsistent, dennoch zeigt die Mehrheit der Studien, dass der Cortisolspiegel und der Grad der Depression positiv miteinander korrelieren. Ein weiteres Review von Kennis et al. (2019) kommt zu dem Schluss, dass Cortisol ein geeigneter Biomarker für Depression bei Erwachsenen ist. Dennoch ist die Richtung der Kausalität noch nicht eindeutig gesichert. So lassen sich zwei Hypothesen aufstellen: Die eine geht davon aus, dass Cortisolspiegel individuell unterschiedlich sind und eine Erhöhung dessen ein Risikofaktor für die daraus resultierende Vulnerabilität für depressive Episoden darstellt (van Rossum et al., 2006; Holsboer, 2000). Die andere Hypothese besagt, dass Stress eine Änderung der HPA-Achse bedingt, die wiederum die Entwicklung von Depressionen begünstigt, sowie für das Fortbestehen der Symptome als auch für Rezidive der Erkrankung verantwortlich ist (Southwick et al., 2005).

Neben Tageszeit beeinflussen auch Tageslicht, Schlafqualität und Probleme des Alltags die Ausschüttung des Stresshormons. Dies führt zu erheblichen intrapersonellen, aber auch interindividuellen Unterschieden in der Konzentration. Ein ausschlaggebender Wechsel des Hormonhaushaltes findet während der Pubertät statt, im Zuge derer sich der kindliche Organismus allmählich zu einem erwachsenen entwickelt. Neuroendokrine Veränderungen bedingen sowohl neuronale Entwicklungsprozesse als auch morphologische Umwandlungen. Somit lassen sich auch entwicklungsbedingte Altersunterschiede in den Cortisolkonzentrationen ausmachen. Im Review von Van der Voorn et al. (2017) werden die Ergebnisse von 58 Studien ($n = 16551$) präsentiert, die sich mit den alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Konzentration des Cortisols im Speichel (sog. Salivacortisolspiegel) von Kindern und Jugendlichen beschäftigt haben. Demnach zeigten Jungen bis zum achten Lebensjahr um $0,21 \text{ nmol/L}$ ($SD = 0,05\text{-}0,37 \text{ nmol/L}$) höhere

Cortisolwerte im Speichel als Mädchen im selben Alter. In der älteren Gruppe, acht bis 18 Jahre, zeigten die männlichen Probanden um 0,42mmol/L ($SD = 0,38-0,47$ mmol/L) geringere Salivacortisolspiegel als die weiblichen Teilnehmer. Die Pubertät scheint einen besonderen Einfluss auf die Entwicklung der HPA-Achsen-Aktivität zu haben. Auch in der Studie von Oskis et al. (2009), bei der gesunde Mädchen vor und nach der Menarche hingehend ihrer Cortisolwerte mittels der *Cortisol Awakening Response* (CAR²) untersucht wurden, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Jene Mädchen, welche die Menarche schon durch gemacht hatten, somit meist älter waren und einen höheren *Body Mass Index* (BMI) hatten als die anderen Mädchen, wiesen eine höhere CAR auf als die Jüngeren (Oskis et al., 2009). Auch Kiess et al. (1995) fanden in ihrer Studie mit 138 Kindern und Jugendlichen heraus, dass der Cortisolwert altersabhängig war. So stieg der Wert ab dem Alter von sechs Jahren signifikant entsprechend den Tanner-Stadien³ an. Diese Ergebnisse konnten erfolgreich repliziert werden (Adam et al., 2010). Gleichzeitig konnte eine erhöhte CAR als ein Risikofaktor für juvenile Depressionen bestätigt werden. Eine Studie von Stroud et al. (2004) untersuchte die Tatsache, dass Mädchen nach Eintritt in die Pubertät häufiger an Depressionen erkranken als Jungen. Die Autoren berichten zudem von einem stärkeren Anstieg des Stresshormons Cortisols bei Mädchen im Gegensatz zu männlichen Probanden. Somit hängt die Häufigkeit von depressiven Symptomen von der Höhe des Cortisolspiegels ab, welche wiederum je nach Tanner-Stadium unterschiedlich hoch ausfällt (Stroud et al., 2004). Auch Schmidt et al. (2013) haben sich mit dem Zusammenhang von Salivacortisol und depressiven Mädchen beschäftigt und konstatieren einen positiven Zusammenhang. Doch auch sie räumen ein, dass die Richtung der Kausalität nicht eindeutig auszumachen sei. So könne die erhöhte CAR entweder Auslöser oder Folge der Major Depression sein.

Die Adoleszenz scheint eine bedeutsame, aber auch kritische Lebensphase zu sein, bei der sich körperliche, und vor allem hormonelle Veränderungen auf die psychische Reifung und Entwicklung zum Erwachsenen auswirken. Während dieser Lebensperiode werden einige Grundlagen für die adulte Gesundheit gelegt, sodass davon auszugehen ist, dass Störungen zu dieser Zeit negative Auswirkungen auf die mentale Salubrität haben (McGee et al., 1992).

Bezüglich des Zusammenhangs von Depressionen und Cortisol wurden bei Kindern und Jugendlichen weitaus weniger Studien durchgeführt als bei Erwachsenen. Einige Studien berichten von einem positiven Zusammenhang zwischen der Ausprägung depressiver Symptome und der Höhe der gemessenen CAR bei den untersuchten Jugendlichen (Morris et al., 2017; Stroud et al., 2019; Schildkraut et al., 1989). In der Studie von Rao et al. (2008)

² Die *Cortisol Awakening Response* (CAR) wird im Morgenspeichel gemessen und bezieht sich auf die Differenz des Cortisolspiegels direkt nach dem Erwachen und dreißig Minuten danach.

³ Die Tanner-Stadien (Marshall & Tanner, 1969) entspringen einer Klassifikation, anhand derer Jugendliche entsprechend ihren morphologischen Reifezeichen (Brustwachstum, Schambehaarung, etc.) in unterschiedliche Pubertätsstadien eingeteilt werden.

wurden die Cortisolspiegel im Speichel von depressiven und gesunden Jugendlichen vor und nach einem stressbehafteten Stimulus gemessen. Die erkrankten Jugendlichen hatten sowohl höhere Ausgangswerte als auch nach dem Stimulus einen steileren Anstieg der Speichelcortisolwerte. Die Kombination aus einem negativen Erlebnis in früher Kindheit und chronischem Stress im Jugendalter waren der stärkste Prädiktor für eine erhöhte CAR (Rao et al., 2008; Schuler et al., 2017). Prospektive Studien zeigen, dass bei Jugendlichen mit einer erhöhten CAR das Risiko an einer depressiven Störung zu erkranken signifikant höher ist als bei jenen mit einer niedrigeren CAR (Goodyer et al., 2000; Halligan et al., 2007; Adam et al., 2010; Owens et al., 2014; Colich et al., 2015; Rao et al., 2008; Stroud et al., 2019). Zwei Follow-Up Studien, die depressive Jugendliche im Zeitraum von zwei (Adam et al. 2010) und vier Jahren (Vrshek-Schallhorn et al., 2013) untersuchten, zeigen, dass CAR ein Prädiktor für Depressionen zu sein scheint. Im Genaueren erhöht jede Standardabweichung der CAR das Risiko für Depressionen um das Doppelte (Vrshek-Schallhorn et al., 2013). Entsprechend der vorgetragenen Ergebnisse lässt sich folgende Hypothese aufstellen, die im Zuge dieser Pilotstudie untersucht wird:

(H1b) CAR und der DIKJ korrelieren signifikant.

Bei intensiver Betrachtung der Forschungsarbeiten zu diesem Thema fallen auch gegenteilige Ergebnisse auf, sodass laut einigen Autoren CAR kein Prädiktor für Depressionen bei Kindern und Jugendlichen darstellt (LeMoult et al. 2015; Carnegie et al. 2014). Diese Heterogenität spiegelt die Ergebnisse des Reviews von Parker et al. (2003) wider, bei dem erhoben wurde, dass nur 40-60 % der untersuchten depressiven Jugendlichen in den eingeschlossenen Studien eine erhöhte CAR zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen. Eine verstärkte Ausschüttung von Cortisol als Folge von chronischem Stress sei keine universelle physiologische Antwort des Körpers, so die Autoren Lopez-Duran et al. (2009) und Stetler et al. (2011) in ihren Reviews. Einige Forscher schlagen vor zwischen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden (Miller et al., 2013; Lopez-Duran et al., 2009; Morris et al., 2017).

2.5.2. Cortisol und soziale Probleme

Sowohl depressive Erkrankungen als auch chronische Reizbarkeit bzw. DMDD sind das Ergebnis dysfunktionaler Stressbewältigung und können aufgrund jeweils unterschiedlichen Fehlverhaltens in soziale Probleme münden – depressives Verhalten am ehesten durch die Passivität und sozialen Rückzugs. Überhöhte chronische Reizbarkeit hingegen ist charakterisiert durch impulsives und aggressives Verhalten (vgl. Kapitel 2.3). Obwohl das

Stresshormon Cortisol für seine zentrale Rolle in der Beeinflussung des affektiven Erlebens bekannt ist, bedingt es zudem Veränderungen auf behavioraler Ebene (Bartels et al., 2003). Daher scheint es aufschlussreich zu sein, soziale Probleme als gemeinsame Konsequenz beider Störungen in Zusammenhang mit dem Stresshormon Cortisol, das sowohl behaviorale als auch affektive Auswirkungen auf das Individuum hat, im Zuge dieser Pilotstudie tiefergehend zu betrachten.

Vereinzelte Studien haben sich bisher mit dem Zusammenhang der Skala *soziale Probleme* (SP) des Fragebogens CBCL/6-18R und Cortisol beschäftigt. Diese Skala auf behavioraler Ebene setzt sich aus 11 Items zusammen. Unter anderem werden Wesensmerkmale wie (1) *ist oft einsam*, (2) *kommt mit Gleichaltrigen nicht gut aus*, (3) *wird gehänselt*, (4) *ist bei Gleichaltrigen nicht beliebt* abgefragt. In der Studie von Susman et al. (2010) wurden Korrelationen sämtlicher Skalen des Fragebogens mit den Cortisolwerten von 135 Kindern und Jugendlichen zwischen acht und 13 Jahren und deren Eltern ausgewertet. Zwischen SP und Cortisol konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Andere Ergebnisse bringt eine Studie hervor, in der die Salivakonzentrationen von Cortisol bei 102 Kindern und Jugendlichen im klinisch-psychiatrischen Setting im Alter von sieben bis 17 Jahre vor, nach und während einer Eltern-Kind-Situation gemessen wurden (Granger et al., 1994). Zudem wurde den Eltern der Fragebogen CBCL ausgehändigt, um eine Einschätzung ihrer Kinder bezüglich ihrer sozialen Fähigkeiten vorzunehmen. Jene Kinder und Jugendliche, die hohe Cortisolwerte zeigten, hatten laut der elterlichen Einschätzung mehr soziale Probleme. Vergleichbare Resultate bringen auch andere Studien hervor, bei denen eine positive Korrelation der getesteten Cortisolspiegel und dem Maß an sozialen Problemen bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen nachgewiesen werden konnte (Tyrka et al., 2010; Allwood et al., 2011). Allerdings berichtet auch eine Forschungsgruppe von gegensätzlichen Ergebnissen und konstatiert eine negative Korrelation von Cortisolspiegeln und dem Grad SP (Ouellet-Morin et al., 2011).

Zusammenfassend scheint es einen positiven Zusammenhang zwischen SP und dem Stresshormon Cortisol zu geben. Dieser Sachverhalt soll anhand folgender Hypothese in dieser Arbeit überprüft werden:

(H2a) CAR und SP korrelieren signifikant.

2.5.3. Cortisol und Irritabilität

Der Zusammenhang von Cortisol und Irritabilität wurde bisher im Vergleich zu anderen psychologischen Sachverhalten im geringen Maße erforscht. Das Symptom der Irritabilität als psychopathologisches Merkmal in der kindlichen Entwicklung ist erst seit dem letzten Jahrzehnt in den Fokus einzelner Wissenschaftler geraten. Daher werden im Zuge dieses

Kapitels Forschungsarbeiten vorgestellt, die sich mit der Beziehung von Irritabilität und Cortisol im Erwachsenenalter beschäftigt haben.

Gerra et al. (1996) untersuchten den Zusammenhang von verschiedenen Hormonen und Neurotransmittern, unter anderem Cortisol, und dem Grad von Aggressivität und Irritabilität bei 158 gesunden Männern zwischen 18 und 63 Jahren. Sie entdeckten unter anderem eine positive Korrelation zwischen dem Cortisolspiegel und mittels des Buss-Durkee-Hostility-Inventory gemessenem Grad an Irritabilität. In einer zwei Jahre darauf durchgeführten Follow-Up-Studie konnten die Forscher hingegen zeigen, dass die Probanden mit niedrigen Cortisolkonzentrationen vermehrt Irritabilität beim zweiten Messpunkt aufwiesen. Im Gegensatz dazu berichteten diejenigen mit höheren Cortisolspiegeln über eine verminderte Reizbarkeit beim zweiten Messpunkt (Tarter et al., 1995). Eine andere Forschungsgruppe betrachtete den Zusammenhang von Irritabilität und Cortisol bei Jungen zwischen zehn und 16 Jahren mit einer Autismus-Spektrum-Störung (Nikita et al., 2015). Es wurden sowohl Selbst- als auch Fremdbeurteilungsbögen durch die Eltern bezüglich gereizter Stimmung ausgewertet. Sowohl in der Fremd- als auch Selbstbeurteilung zeigte sich abermals eine negative Korrelation von Cortisol und Irritabilität. Welche langfristigen Veränderungen in diesem Zusammenhang zu beobachten sind, untersuchte das Forschungsteam um Kessel et al. (2019). Es untersuchte Kleinkinder im Alter von drei Jahren mit deren Familien über einen Zeitraum von neun Jahren. Zu Beginn wurden die Eltern mittels Fragebögen über reizbare Symptome der Kinder befragt. Sechs Jahre später wurde bei den nun neun Jahre alten Kindern die CAR gemessen, um wiederum drei Jahre danach diese Werte mit der erneuten Abschätzung der Irritabilität abzugleichen. Bei Kindern mit einem höheren Grad an Reizbarkeit im Alter von drei Jahren sagte eine höhere Cortisolkonzentration im Alter von neun Jahren stärkere Reizbarkeit im Alter von zwölf Jahren voraus (Kessel et al., 2019).

Auch in dieser Beziehung zeigen sich zusammenfassend inkonsistente Befunde. Da allerdings die repräsentative Studie an Kindern von Kessel und Kollegen (2019) von einem positiven Zusammenhang zwischen CAR und Irritabilität ausgeht, wird dieser auch hier in der Pilotstudie erwartet und folgende Hypothese überprüft:

(H1c) CAR und Irritabilität korrelieren signifikant positiv.

2.5.4. Cortisol und CBCL-DP bzw. DMDD

Eine Studie beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Wutausbrüchen, dem Hauptsymptom bei DMDD, und dem Cortisolspiegel (Potegal & Davidson, 2003) und konstatierte eine positive Korrelation.

Auf Grundlage der Annahme, dass CAR ein Biomarker für Depressionen ist und anhand der Ergebnisse vieler Langezeitstudien, die zeigen, dass Kinder und Jugendliche, die dem

CBCL-DP entsprechen als Erwachsene an Depressionen leiden (vgl. Kapitel 2.4.4,) ergibt sich folgende Hypothese:

(H1a) CAR und CBCL-DP und korrelieren signifikant positiv.

2.6. Fragestellungen und Hypothesen

Im Gegensatz zu anderen etablierten Krankheitsbildern in der Psychologie und Psychiatrie, wurde bisher zu DMDD noch wenig geforscht. Die Diagnose entwickelte sich auf Basis klinischer Beobachtungen und Erfahrungen mit Kindern und Jugendlichen. Die folgenden Hypothesen leiten sich aus dem vorgestellten Theorieteil ab und sind zum Teil offen gestellt, um dem explorativen Charakter dieser Pilotstudie gerecht zu werden. Zudem werden auch indirekte Zusammenhänge beleuchtet, die sich aus den signifikant gewordenen Beziehungen ableiten.

Die Haupthypothese leitet sich von der Annahme ab, dass Cortisol als Biomarker sowohl für adulte als auch juvenile Depressionen herangezogen werden kann. Wenn Jugendliche mit emotionaler Dysregulation, wie bei DMDD bzw. denjenigen, welche dem CBCL-DP entsprechen, mit einem hohen Risiko an Depressionen im Erwachsenenalter erkranken, so kommt die Frage auf, ob CAR auch als Biomarker für Kinder und Jugendliche mit auffällig hohen Werten im CBCL-DP, bzw. erhöhter Irritabilität hinzugezogen werden kann.

(H1a) CAR und CBCL-DP korrelieren signifikant.

(H1b) CAR und der DIKJ korrelieren signifikant.

(H1c) CAR und Irritabilität korrelieren signifikant.

Neben diesen Korrelationen ist auf Grundlage der berichteten Ergebnisse aus der Literatur in Zusammenhang mit sozialen Problemen mit folgenden Korrelationen zu rechnen:

(H2a) CAR und SP korrelieren signifikant.

(H2b) Grad der Depressivität (über DIKJ) und SP korrelieren signifikant.

(H2c) Irritabilität und SP korrelieren signifikant.

Eine gemeinsame Konsequenz beider Störungen, Depressionen und DMDD, sind soziale Probleme; im Rahmen einer klassischen Depression aufgrund der Passivität und des sozialen Rückzugs (Verboom et al., 2014; Masselink et al., 2018), während bei DMDD eher aktives, zumeist aggressives Verhalten auf Basis einer chronischen Irritabilität, zu sozialen Problemen führen kann (Benarous et al., 2020). Stellvertretend für DMDD fungiert das CBCL-DP als ein charakteristisches Merkmal betroffener Jugendlichen. In dieser Pilotstudie soll der Einfluss von

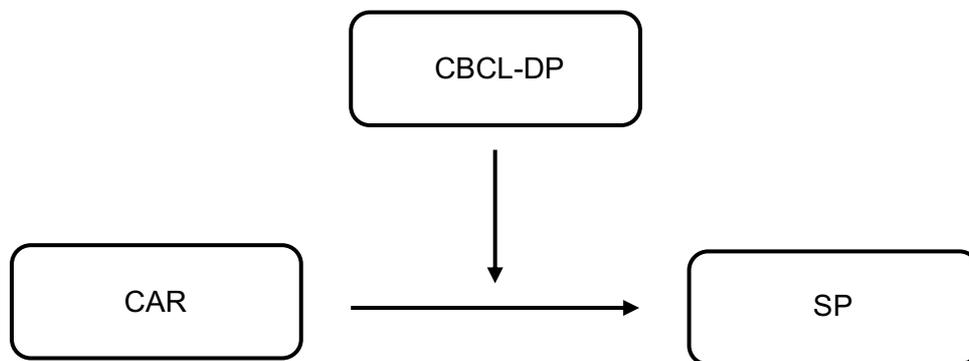
Depressivität bzw. des CBCL-DP als Moderator auf den Zusammenhang von CAR und sozialen Problemen untersucht werden.

Zudem wird die Bedeutung von Irritabilität als zentrales Symptom bei DMDD auf den Zusammenhang von CAR und SP überprüft. Ausgehend davon, dass die hier aufgeführten Variablen mit der CAR in Zusammenhang stehen, lassen sich folgende Hypothesen aufstellen:

(H3a) Der Einfluss von CAR auf SP wird moderiert durch das Ausmaß des CBCL-DP (s. Abbildung 1).

Abbildung 1

Moderationsmodell 1 (eigene Darstellung)

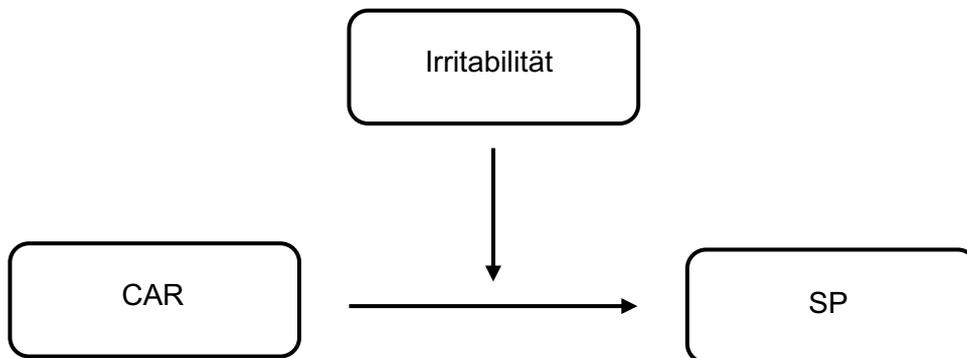


Anmerkung: CAR = Cortisol Awakening Response; CBCL-DP = Child Behavior Check List-Dysregulation Profile; SP = Soziale Probleme

(H3b) Der Einfluss von CAR auf SP wird moderiert durch das Ausmaß der Irritabilität (Abbildung 2).

Abbildung 2

Moderationsmodell 2 (eigene Darstellung)

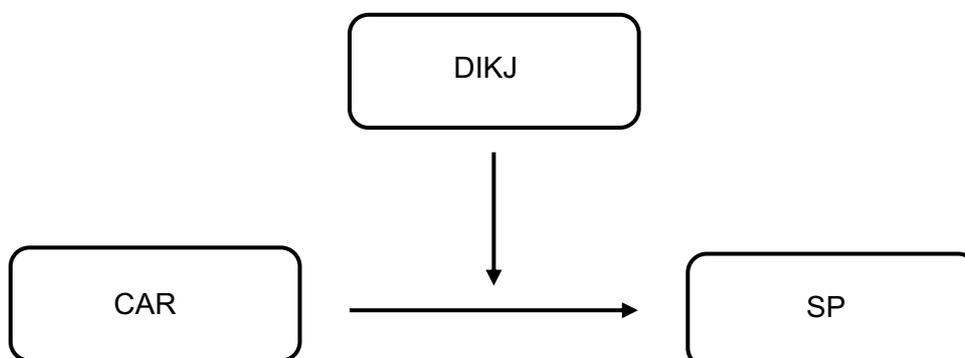


Anmerkung: CAR = Cortisol Awakening Response; SP = Soziale Probleme

(H3c) Der Einfluss von CAR auf SP wird moderiert durch das Ausmaß des DIKJ (Abbildung 3).

Abbildung 3

Moderationsmodell 3 (eigene Darstellung)



Anmerkung: CAR = Cortisol Awakening Response; DIKJ = Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche; SP = Soziale Probleme

3. Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Fragebögen

DIKJ

Die Ausprägung der depressiven Symptomatik wurde mittels des Fragebogens *Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche* (DIKJ) erhoben. Ein Rohwert von 18 (t-Wert 60, Prozentrang 86,2) musste zur Diagnose der klinisch relevanten depressiven Störung erfüllt sein.

Der DIKJ ist ein seit vielen Jahren in der Praxis etablierter Selbsteinschätzungsfragebogen zur Erfassung der Schwere einer depressiven Störung bei Kindern und Jugendlichen ab der zweiten Klasse. In kindgerechter Form werden wesentliche Symptome der depressiven Störung sowie typische Begleiterscheinungen und Folgen erfasst. Es wird unter anderem nach Störungen der emotionalen und somatischen Befindlichkeit, Einsamkeit, Schuldgefühlen sowie Versagensängsten und mangelnden Schulleistungen gefragt. Jedes der 26 Items des DIKJ verlangt vom Probanden eine Entscheidung zwischen drei vorgegebenen Antwortalternativen, die unterschiedliche Ausprägungen eines Symptomzustands kennzeichnen. Der DIKJ ist sensibel für Veränderungen im Schweregrad einer depressiven Störung. In der nun vorliegenden Neuauflage sind neben neuen Normen umfangreiche Untersuchungsergebnisse zu den psychometrischen Eigenschaften des DIKJ dokumentiert. Die interne Konsistenz liegt in nicht-selektierten Schülerstichproben zwischen $\alpha = .82$ und $\alpha = .85$ mit der Tendenz zu höheren Kennwerten mit höherem Alter. Bei klinisch auffälligen Kindern und Jugendlichen beträgt sie $\alpha = .91$. Verschiedene Studien zeigen, dass der DIKJ über eine gute konvergente und diskriminante Validität verfügt (Stiensmeier-Pelster et al., 1989). Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa 15 Minuten.

Zusätzlich wurden zur Diagnosesicherung vor Einschluss in die Studie der *Kiddie Schedule für Affective Disorders and Schizophrenia* (Kiddie-SADS) (Puig-Antich et al., 1986), *Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-4 für Kinder und Jugendliche II* (DISYPS-II) sowie die Achenbach-Fragebögen *Youth Self Report* für Kinder und Jugendliche zwischen elf bis 18 Jahre (YSR/11-18) und CBCL/6-18 herangezogen.

CBCL/6-18R

Die deutsche Version der *Child Behavior Checklist/6-18R* (Döpfner et al., 2014) (CBCL/6-18R) der Originalfassung (Achenbach, 1991a) ist ein Elternfragebogen, der das Verhalten von Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs bis 18 Jahren über eine Fremdbeurteilung erfasst. Hierzu füllen die Eltern den zweiteiligen Fragebogen aus. Im ersten Teil werden die

Kompetenzen der Kinder und Jugendlichen abgefragt, wohingegen der zweite Teil aus 113 Items besteht, der zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten, somatischen Beschwerden, emotionalen Auffälligkeiten und sozialen Kompetenzen dient. Bei der Angabe werden die Eltern gebeten sowohl das aktuelle Verhalten ihrer Kinder als auch das der letzten sechs Monate zu berücksichtigen und anhand einer dreistufigen Skala ((0) = nichtzutreffend, (1) = etwas oder manchmal zutreffend, (2) = genau oder häufig zutreffend) einzuschätzen. Die Bearbeitungsdauer beträgt in etwa 15 bis zwanzig Minuten. Bei der Auswertung werden acht Problemskalen erster Ordnung berücksichtigt. Außerdem können zwei Problemskalen zweiter Ordnung gebildet werden: internale Probleme (ÄD; *rückzügig/depressiv* (RV); *körperliche Beschwerden* (KB)) und externale Probleme (RV und AV). In Studien zeigte sich eine gute interne Konsistenz der Skalen zweiter Ordnung ($\alpha > 0,80$). Die deutsche Normierung wurde anhand einer bundesweit angelegten Studie ($n = 1798$) vorgenommen. Der CBCL/6-18R ist sowohl in der klinischen Forschung als auch in der psychiatrischen Diagnostik ein weit verbreitetes Instrument und ist seit 2014 in dieser Version flächendeckend in Anwendung.

CBCL-DP

Das CBCL-Dysregulation Profile bildet sich aus den folgenden Subskalen der CBCL: AV, ÄD, AP. Als klinisch auffällig gelten Kinder und Jugendliche, wenn sie in allen drei Skalen t -Werte über 75 erreichen (Dougherty et al., 2014). Die Toleranzgrenze wurde in einigen Studien angepasst. Der Cut-off wurde beispielsweise bei einer Summe der t -Werte in den genannten drei Skalen bei > 210 gezogen (Biederman et al., 2009; Biederman et al., 2012; Masi et al., 2015). So wurde nicht jede einzelne Skala für sich bewertet, sondern die Gesamtausprägung dieser drei Bereiche. In anderen Studien wurden die Grenzwerte für jede einzelne Skala gesenkt, sodass entweder ein t -Wert von > 60 der jeweiligen Skala als klinisch auffällig galt oder die Summe aller drei t -Werte dieser Skalen mindestens 180 betrug (Carlson et al., 2016; Kim et al., 2012; Meyer et al., 2009). Spencer et al. (2011) definierten eine weitere Variante des Profils, das sie *CBCL-deficient emotional self-regulation profile* (CBCL-DESR) nannten. Es identifiziert Kinder und Jugendliche, die in den oben genannten Skalen in Summe t -Werte von mindestens 180 und höchstens 210 erreichen. Nach Spencer et al. (2011) weist dieses Profil auf eine verminderte Fähigkeit zur Selbstregulation hin. Die Probanden sind psychiatrisch weniger auffällig als solche, die das CBCL-DP erfüllen, dennoch sind sie in ihrem Wohlbefinden und in der Bewältigung ihres Alltags sehr eingeschränkt.

In dieser Arbeit wird der Summenscore von ≥ 195 der erreichten t -Werte in den Skalen AV, ÄD und AP als Cut-off für das CBCL-DP gewertet. Somit wurde eine Mischvariante aus den bereits durchgeführten Studien gewählt.

3.1.2. Irritabilität

Roy et al. (2019) messen Irritabilität anhand des CBCL/6-18R (s. Tabelle 8).

Tabelle 8

Irritabilität nach Roy et al. (2019)

- (1) Wutanfälle
- (2) wechselt schnell Laune und Gefühle
- (3) stur, mürrisch und reizbar
- (4) schmolzt viel
- (5) streitet viel

Anmerkung: Diese Items sind Variablen des Fragebogens CBCL/6-18R

Jeder Variable wird ein Wert ((0) = nicht zu treffend, (1) = manchmal zutreffend, (2) = häufig zutreffend) zugewiesen, sodass eine maximale Ausprägung mit zehn Punkten bewertet wird. Im Hinblick auf die Analyse von Irritabilität orientiert sich diese Arbeit an dieser Skala. Als Cut-Off wird ein Rohwert von mindestens fünf als positiv für Irritabilität gewertet.

Einige andere Studienarbeiten orientierten sich beim CBCL ausschließlich an den ersten drei Items und leiteten daraus eine klinisch auffällige Irritabilität ab (Wiggins et al., 2014; Stringaris et al., 2012b; Savage et al., 2015; Roberson-Nay et al., 2015; Aebi et al., 2013; Pan & Yeh, 2019).

Auch andere Instrumente, wie der *Affective Reactivity Index*, (ARI), werden zur Messung von Irritabilität verwendet (Stringaris et al., 2012a). Dies ist ein sieben-Item Fragebogen, der als Fremd- (meist durch die Eltern) und Selbstbewertungsbogen ausgefüllt wird und die charakteristischsten Symptome und Merkmale von Reizbarkeit abgefragt. Anhand drei Abstufungen – „stimmt nicht“ 0 Punkte, „stimmt teilweise“ 1 Punkt und „stimmt ganz“ 2 Punkte – können Kinder und deren Eltern eine Einschätzung vornehmen. Dieses Tool ist sowohl geeignet für klinische Diagnostik als auch um wissenschaftliche Erhebungen durchzuführen. Tests zeigen, dass der ARI zwischen juveniler BD, SMD und gesunden Kontrollpersonen unterscheiden kann (Mulraney et al., 2014; Stringaris et al., 2012a).

3.1.3. Salivacortisol

In der Forschung ist die Untersuchung des Salivacortisols, das die Cortisolkonzentration im Speichel des Individuums abbildet, eine weit verbreitete Methode. Die Cortisolkonzentration durchläuft einen circadianen Rhythmus mit tageszeitabhängigen Höchst- und Niedrigwerten.

Der Tageshöchstwert wird etwa dreißig bis 45 Minuten nach dem Erwachen erreicht. Im Laufe des Tages fällt die Cortisolkonzentration ab und erreicht in der zweiten Nachhälfte den niedrigsten Wert (Kind et al., 2002). Um diesen Schwankungen gerecht zu werden und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wird häufig die CAR herangezogen. Hierfür wird die Steigung des Cortisolwertes direkt nach dem Erwachen, meist zwischen 07:00 Uhr und 08:00 Uhr morgens, bis ca. dreißig bis 45 Minuten danach anhand des Speichels ermittelt (Powell & Schlotz, 2012; Stadler et al., 2016).

Die Salivacortisolmessungen im Zuge dieser Pilotstudie wurden über herkömmliche Salivetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) um 07:00 Uhr (unmittelbar nach dem Erwachen) und nochmals um 07:30 Uhr an zwei aufeinander folgenden Tagen abgenommen. Vor und während der Abnahme der Speichelproben wurden die Probanden instruiert weder zu essen noch zu trinken oder aufzustehen. Die stationären Probanden wurden um exakt 07:00 Uhr durch wissenschaftliche Mitarbeiter geweckt und gebeten den Wattetupfer in den Mund zu nehmen und zwei Minuten darauf zu kauen, sodass sich dieser mit dem Speichel vollsaugen konnte. Daraufhin folgte eine dreißigminütige Wartezeit, in der die Probanden angehalten wurden, ruhig im weiterhin verdunkelten Zimmer im Bett liegen zu bleiben. Nach genau dreißig Minuten (07:30 Uhr) wurde das Prozedere mit einem zweiten Wattetupfer wiederholt. Die Salivetten wurden kühl gelagert und umgehend zur Analyse in das Zentrallabor der Technischen Universität Dresden unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Kirschbaum versendet.

Für die Analyse der Speichelproben wurde das freie Cortisol im Speichel gemessen, das etwa 70 % des ungebundenen Serumcortisolspiegels entspricht. Nach seiner Ausschüttung bindet der größte Teil des Cortisols an Plasmaproteine im Serum, sodass nur 3 bis 5 % die ungebundene, freie Fraktion des Hormons darstellen (Bartels et al., 2003). Dieser aktive Anteil bewirkt die stimulierenden Effekte des Stresshormons auf den Körper und bildet daher die für den Zusammenhang von Stress und Cortisol bedeutende Fraktion (Bozovic et al., 2013). Das Labor der Biopsychologie der Technischen Universität Dresden ermittelte den Cortisolwert jeder Speichelprobe mittels *International Cortisol Lumineszenz Immunoassay* (IBL) jeweils zweifach. Die Werte der Doppelbestimmung wurden gemittelt, genauso wie die Cortisolwerte beider Messtage um 07:00 und 07:30 Uhr. Es ergaben sich somit pro Probanden insgesamt vier Cortisolwerte. Für die Bestimmung der CAR wurde die Differenz von 7:30 Uhr und 07:00 Uhr der gemittelten Werte herangezogen. Die CAR, so zeigte sich in diversen Studien, stellt den Anteil des Cortisols dar, der genetisch determiniert ist. Cortisoltagesprofile stehen mehr unter Umwelteinflüssen und sind daher nicht objektivierbar (Wüst et al., 2000; Bartels et al., 2003).

Diese Art von Probenentnahme ist eine sehr beliebte Methode bei Studien mit Kindern und Jugendlichen, weil sie vielerlei Vorteile bietet im Vergleich zu Plasmaproben über Blutentnahmen (Gunnar et al., 2001; Gunnar et al., 2003). Es handelt sich bei der Sammlung

von Salivacortisol um eine nichtinvasive Maßnahme, die ohne körperliche Schmerzen auskommt. Bei der Vermeidung von Schmerzen ist die Compliance der Kinder und Jugendlichen höher, sodass sich die Kooperation problemloser gestaltet (Hanrahan et al., 2006). Außerdem stellt eine venöse Punktion einen zusätzlichen Stressstimulus dar, der die Werte des zu ermittelten Stresshormons Cortisol im Blutplasma erhöhen würde. Somit entstünden falsch hohe Werte, die nicht den tatsächlichen Istzustand abbilden würden. Letztlich verhindert eine schmerzlose Sammlung des Salivacortisols eine schmerzbedingte Veränderung des Stresshormons Cortisol. Zusätzlich vorteilhaft ist, dass es für die Abnahme des Salivacortisols keiner professionellen medizinischen Ausbildung bedarf, sodass die Proben entweder von den Eltern oder auch von dem Jugendlichen selbst zu Hause gesammelt werden können. Zu beachten ist hierbei allerdings, dass die korrekten Abnahmezeiten eingehalten werden, da sonst eine objektive Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht gewährleistet ist. Einerseits steigt die Gefahr für Abnahmefehler, wenn den Probanden die Sammlung der Proben im häuslichen Kontext anvertraut wird, andererseits wird dadurch auch die Kooperationsbereitschaft zur Teilnahme an der Studie erhöht, da die Probanden nicht ambulant vorstellig werden müssen.

Diese Arbeit orientiert sich bezüglich der Normwerte an der Studie von Platje et al. (2013b), welche die Langzeitstabilität der CAR während der Pubertät von Jungen und Mädchen untersuchte. Da hier das Alter der Jugendlichen und der Abnahmezeitpunkt mit denen dieser Studie übereinstimmen, eignen sich diese Werte als Orientierung (s. Tabelle 9). Jedoch wurden bei Platje et al. (2013b) die Proben von den Jugendlichen selbst zu Hause gesammelt, im Gegensatz zu dieser Pilotstudie, wo die Sammlung im stationären Setting erfolgte.

Tabelle 9**Normwerte Cortisol Awakening Response nach Platje et al. (2013b)**

	Alter 15		Alter 16		Alter 17	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Jungen						
Cort0min	19.28	(8.62)	18.83	(8.84)	19.73	(9.06)
Cort30min	16.06	(7.44)	16.53	(7.61)	19.61	(9.47)
CAR	3.22	(1.18)	2.30	(1.23)	0.12	(0.41)
Mädchen						
Cort0min	18.81	(7.37)	18.37	(8.28)	20.46	(9.70)
Cort30min	17.92	(8.69)	18.70	(10.84)	21.79	(10.92)
CAR	0.89	(1.30)	0.33	(2.54)	1.33	(1.22)

Anmerkung: Konzentration in nmol/L, Cort0min = Salivacortisolspiegel direkt nach dem Erwachen; Cort30min = Salivacortisolspiegel 30 Minuten nach dem Erwachen; CAR = Cortisol Awakening Response (Differenz zwischen Cort0min und Cort30min)

3.2. Methoden**3.2.1. Design**

Zugrunde liegen die Daten aus der Studie Balancing Vibrations, die seit dem 01.01.2017 durchgeführt wird. Die Planung, Durchführung und Auswertung der Studie obliegt der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Bender. Im Rahmen dieses Forschungsprojekts werden stationäre depressive Jugendliche anhand bestimmter Einschlusskriterien (s. Tabelle 10) als Probanden rekrutiert und randomisiert entweder der Interventions- oder Kontrollgruppe zugewiesen. Die Intervention besteht aus einem intensivem sechswöchigem Vibrationsplattentraining. Die Kontrollgruppe durchläuft ein sechswöchiges Placebosportprogramm. Insgesamt werden die Probanden an vier Testzeitpunkten umfangreich unter anderem bezüglich Aufmerksamkeit, Kognition, endokriner Funktionen und cerebralen strukturellen Veränderungen mittels MRT und *Transkranieller Magnetstimulation* (TMS) getestet.

Die nachfolgenden Ergebnisse dieser Arbeit beziehen sich auf den Messzeitpunkt T0, sodass der (Placebo-) Sport keinen Einfluss auf die Beurteilung hatte. Eine besondere Rolle zur Einteilung der juvenilen Depression spielt hierbei der Fragebogen DIKJ. Zudem werden die

Ergebnisse des Fremdbeurteilungsbogens CBCL/6-18R und die morgendlichen Cortisolspiegel des Speichels (CAR) für die Analyse berücksichtigt. Ebendiese Instrumentarien und Forschungsobjekte werden im Folgenden tiefergehend beschrieben und definiert.

3.2.2. Teilnehmer

Für diese Studienarbeit wurden 31 Probanden, elf Jungen und zwanzig Mädchen, mit einem Durchschnittsalter von 15,5 Jahren berücksichtigt. Rekrutiert wurden sie zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln im Rahmen der Balancing Vibrations Studie. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien entschieden über eine Teilnahme (s. Tabelle 10):

Tabelle 10

Ein- und Ausschlusskriterien für die Probandenrekrutierung

Einschlusskriterien

Diagnose einer depressiven Episode
rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig depressive Episode
Mindestscore im DIKJ ≥ 18
bipolare affektive Störung, gegenwärtig depressive Episode
Alter zwischen zehn und 18 Jahren
Einverständniserklärung der Eltern und Jugendlichen

Ausschlusskriterien

keine ausreichenden Deutschkenntnisse
Intelligenzquotient < 70
Schizophrenie, aktuelle Psychose, tiefgreifende Entwicklungsstörung
aktuelle Suizidalität
epileptische Krampfanfälle (aktuell oder jemals)
schwere Kopfverletzungen oder Operationen am Kopf
aktueller Substanzmissbrauch
BMI < 16 kg/qm,
Erkrankungen, die die Sporttauglichkeit einschränken
Dauer-Medikation mit Medikamenten, die psychotrope Effekte haben
Morbus Addison
unbehandelte Hypothyreose
aktuelle Schwangerschaft
Metallimplantate im Kopf- oder Brustbereich (z.B. Herzschrittmacher)

3.2.3. Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mittels des Computerprogramms IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, durchgeführt. Zusammenhänge zwischen stetigen Variablen wurden mithilfe von Spearman-Rangkorrelationen ermittelt. Moderierte Regressionsanalysen wurden mit Hilfe des Programms SPSS-Macro *PROCESS* von Hayes (2013, Modell 1) aufgestellt.

4. Ergebnisse

Der Bericht über die Ergebnisse dieser Arbeit beginnt mit einer deskriptiven Analyse. Daraufhin werden relevante Zusammenhänge und Interkorrelationen aufgeführt. Hierbei werden auch jene Korrelationen als Nebenbefunde dargestellt, die im Zuge des explorativen Charakters dieser Pilotstudie zum Vorschein kamen. Den Abschluss dieses Kapitels formt die Präsentation der moderierten Regressionsanalysen.

4.1. Deskriptive Datenanalyse

Bei der Erhebung und Cortisolmessung nahmen 31 Probanden teil, wobei das Durchschnittsalter der Jungen ($n = 11$) und Mädchen ($n = 20$) bei 15.5 Jahren ($M = 15.52$, $SD = 1.31$) lag. Von drei Eltern der Probanden wurden die Fremdbeurteilungsbögen CBCL/6-18R nicht ausgefüllt bzw. nicht zurückgegeben, sodass sich die Grundgesamtheit bezogen auf die relevanten Items des Fragebogens um die entsprechende Anzahl reduziert. Der Mittelwert der CAR in der Stichprobe beläuft sich auf 8.7 nmol/L ($M = 8.68$, $SD = .49$), was deutlich über dem Normwert für Jugendliche dieser Altersspanne in der Literatur liegt (s. Tabelle 9; Platje et al., 2013b). Im Fragebogen DIKJ wurden im Mittel 29 Punkte ($SD = 8.42$) erzielt. Ausgehend von einem Cut-Off von 18 Punkten, lässt sich bei der Grundgesamtheit auf hochgradig depressiven Jugendlichen schließen. Bezüglich der für das CBCL-DP und Depressionen relevanten Skalen des CBCL/6-18R wurden im Durchschnitt lediglich bei den Variablen ÄD ($M = 93$, $SD = 71.71$) und AP ($M = 67.50$, $SD = 11.11$) t -Werte erzielt, die mindestens 1.5 bzw. 2 Standardabweichungen von der Norm abweichen. Bei den Skalen AV ($M = 60.5$, $SD = 8.33$), RV ($M = 61.82$, $SD = 9.71$) und SP ($M = 63.25$, $SD = 8.33$) weichen die Mittelwerte der t -Werte nicht von der Normalbevölkerung ab. Bezüglich der Irritabilität nach Roy et al. (2019), erreichte die untersuchte Stichprobe einen Mittelwert von 4 ($M = 4.13$, $SD = 2.84$) bei einem Normwert von 3 ($M = 2.88$, $SD = 1.17$). Allerdings erzielten die Probanden hinsichtlich des CBCL-DP einen Mittelwert im klinisch auffälligen Bereich ($M = 272$, $SD = 26.46$). Ebenso die Vorgabe von Leibenluft et al. (2011), dass Jugendliche erst mit 2 Standardabweichungen über der Norm als auffällig gelten (kombinierte t -Werte der drei Subskalen ≥ 210), übersteigt der in dieser Pilotstudie erreichte Mittelwert diese Grenzwerte, sodass der Durchschnitt dieser Stichprobe diesem Profil entspricht (s. Tabelle 11).

Tabelle 11

Deskriptive Statistiken

	Gesamt		
	<i>n</i>	<i>M</i>	(<i>SD</i>)
Alter	31	15.52	(1.31)
CAR ^a	31	8.68	(.49)
DIKJ ^b	31	29	(8.42)
Irritabilität (nach Roy et al., 2019) ^b	28	4.13	(2.84)
CBCL-DP ^c	28	272	(26.46)
Ängstlich/depressiv (ÄD) ^c	28	93	(71.71)
Aufmerksamkeitsprobleme (AP) ^c	28	67.50	(11.11)
Aggressives Verhalten (AV) ^c	28	60.50	(9.91)
Regelverletzendes Verhalten (RV) ^c	28	61.82	(9.72)
Soziale Probleme (SP) ^c	28	63.25	(8.33)

Anmerkungen: ^aKonzentration in nmol/L, ^bRohwert, ^ct-Wert, CAR = Cortisol Awakening Response, DIKJ = Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche, CBCL-DP = Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile

4.2. Interkorrelationen

Um dem explorativen Charakter dieser Pilotstudie gerecht zu werden, werden neben den Ergebnissen, von denen im Vorfeld eine signifikante Korrelation erwartet worden ist, auch signifikante Nebenbefunde berichtet (s. Tabellen 12a, 12b). Für die Interpretation orientiert sich diese Arbeit an Cohen (1988), wonach mit $|r| \geq .10$ von einer schwachen, mit $|r| \geq .30$ von einer moderaten und mit $|r| \geq .50$ von einer starken Korrelation auszugehen ist.

Die drei ersten Hypothesen (H1a bis H1c) konnten nicht bestätigt werden – So korreliert CAR weder mit dem CBCL-DP ($r = .19, p = .334$) noch mit Irritabilität ($r = .21, p = .298$). Eine signifikante Korrelation von CAR mit dem Depressionsfragebogen DIKJ ($r = .23, p = .228$) kann ebenso nicht nachgewiesen werden. Allerdings lässt sich ein positiver, moderat signifikanter Zusammenhang zwischen CAR und der Skala des CBCL/6-18R SP ($r = .46, p = .014$) (H2a) feststellen. Ebenso korrelieren Irritabilität ($r = .53, p = .005$) (H2c) und der DIKJ ($r = .38, p = .039$) (H2b) mit SP.

Tabelle 12a

Interkorrelationen der Untersuchungsvariablen Teil 1

Variable	1	2	3	4	5
1 CAR	-	.27	-.28	.23	.21
2 Geschlecht	-	-	-.02	.08	.51 *
3 Alter	-	-	-	-.16	-.22
4 DIKJ	-	-	-	-	.23
5 Irritabilität	-	-	-	-	-
6 CBCL-DP	-	-	-	-	-
7 Ängstlich/depressiv (ÄD)	-	-	-	-	-
8 Aggressives Verhalten (AV)	-	-	-	-	-
9 Regelverletzendes Verhalten (RV)	-	-	-	-	-
10 Soziale Probleme (SP)	-	-	-	-	-

Anmerkungen: * = $p < .05$, ** = $p < .01$

CAR = Cortisol Awakening Response, DIKJ = Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche, DMDD = Disruptive Mood Dysregulation Disorder, CBCL-DP = Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile

Tabelle 12b

Interkorrelationen der Untersuchungsvariablen Teil 2

Variable	6	7	8	9	10
1 CAR	.19	.04	.24	.49 **	.46 *
2 Geschlecht	.44 *	.30	.30	.39 *	.44 *
3 Alter	-.27	-.18	-.39 *	-.13	-.10
4 DIKJ	.21	.30	.24	.38 *	.38 *
5 Irritabilität	.80 **	.55 **	.86 **	.71 **	.53 **
6 CBCL-DP	-	.79 **	.82 **	.59 **	.63 **
7 Ängstlich/depressiv (ÄD)	-	-	.46 *	.33	.44 *
8 Aggressives Verhalten (AV)	-	-	-	.77 **	.55 **
9 Regelverletzendes Verhalten (RV)	-	-	-	-	.66 **
10 Soziale Probleme (SP)	-	-	-	-	-

Anmerkungen: * = $p < .05$, ** = $p < .01$

CAR = Cortisol Awakening Response, DIKJ = Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche, DMDD = Disruptive Mood Dysregulation Disorder. CBCL-DP = Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile

4.2.1. Nebenbefunde

Im Folgenden werden signifikante Ergebnisse aus den Interkorrelationen berichtet, die sich aus den Rechnungen heraus ergeben haben. Es wurden dazu im Vorfeld keine Hypothesen formuliert, obgleich einige Punkte im Theorieteil angerissen wurden, um den Rahmen der konkreten Fragestellung nicht zu überschreiten. Dennoch sind interessante Sachverhalte zum Vorschein gekommen, die für zukünftige Forschungsarbeiten von Bedeutung sein könnten, bzw. schon bestehende Zusammenhänge in der Theorie bekräftigen.

CAR korreliert signifikant mit RV ($r = .49, p = .009$). Ebenso korreliert der Fragebogen DIKJ signifikant mit RV ($r = .38, p = .031$). Diese Beziehungen sind als moderat einzustufen. Das Alter korreliert negativ mit AV ($r = -.39, p = .040$). Neben diesen Ergebnissen konnten einige signifikante Korrelationen des Geschlechts ausgemacht werden. So korreliert das weibliche Geschlecht signifikant moderat mit den Variablen SP ($r = .44, p = .019$), RV ($r = .39, p = .042$) und dem CBCL-DP ($r = .44; p = .018$). Eine starke Korrelation ließ sich für das weibliche Geschlecht und Irritabilität ($r = .51, p = .007$) nachweisen.

4.3. Moderierte Regressionsanalysen

Mithilfe des Levene-Tests wurde die sogenannte Homoskedastizität (Gleichheit der Varianzen) der relevanten Variablen als Grundvoraussetzung für die nachfolgenden Regressionsanalysen getestet.

Auf Grundlage des signifikanten Zusammenhangs zwischen der CAR mit der Variable SP und wiederum deren signifikante Beziehung zum CBCL-DP, wurde mittels einer moderierten Regressionsanalyse untersucht, ob CBCL-DP als Moderator bei der Vorhersage von SP als Kriterium durch den Prädiktor CAR eine signifikante Rolle spielt. Des Weiteren wurde die Funktion von Irritabilität, das Kernsymptom bei DMDD, als Moderator bei der Beziehung von SP als Kriterium und CAR als Prädiktor untersucht. Um die Abgrenzung zur kindlichen Depression zu prüfen, wurde eine moderierte Regressionsanalyse ebenso mit der Variable DIKJ als Moderator durchgeführt, um die jeweiligen Unterschiede in der Beziehung zur CAR herauszuarbeiten. Alle drei Analysen wurden mithilfe des SPSS-Macros *PROCESS* von Hayes (2013, Modell 1) gerechnet. Multiple Determinationskoeffizienten R^2 wurden als Maße der Effektstärke berechnet. Cohen (1988) empfiehlt diesbezüglich ab $R^2 = .02$ einen kleinen, ab $R^2 = .13$ einen mittleren und ab $R^2 = .26$ einen großen Effekt anzunehmen.

Modell 1: CBCL-DP als Moderator. Im ersten Modell wurde untersucht, ob der Zusammenhang von CAR (Prädiktor) mit SP (Kriterium), von der Ausprägung des CBCL-DP (Moderator) abhängt (s. Tabelle 13).

Tabelle 13

Moderierte Regressionsanalyse mit CBCL-DP als Moderator, CAR als Prädiktor und SP als Kriterium

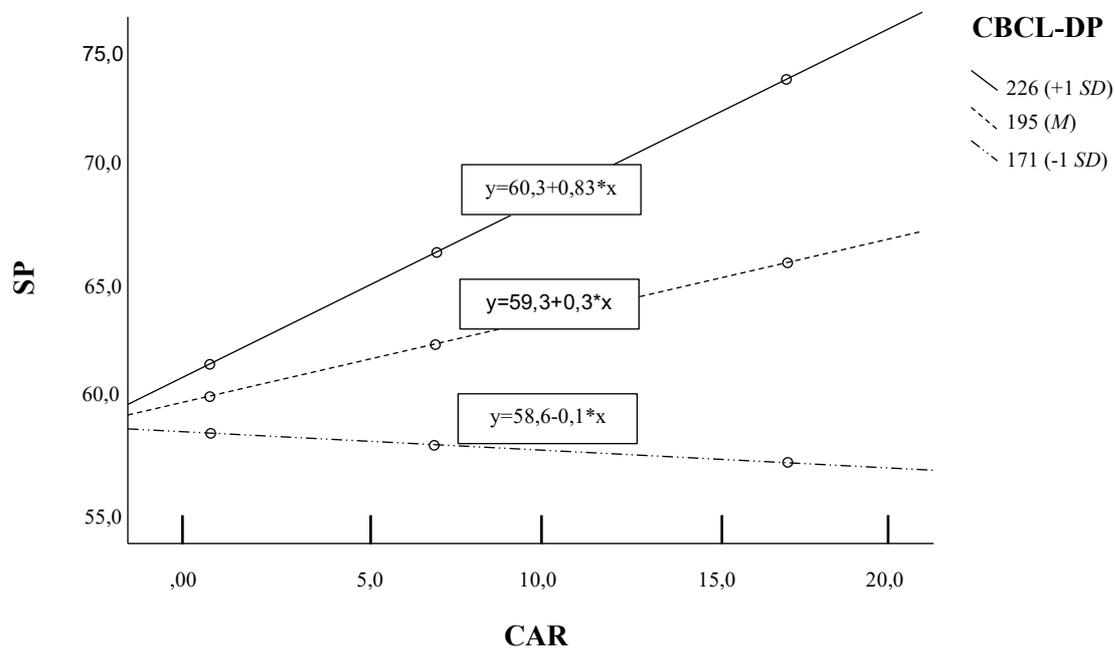
	R^2	F	b	$t(24)$	p
Konstante			53.52	3.89	<.001
CBCL-DP			.03	.43	.670
CAR			-2.82	-2.22	.036
Interaktion			.02	2.61	.015
Zusammenfassung	.62	13.01			<.001

Anmerkung: CBCL-DP = Child Behavior Check List-Dysregulation Profile, CAR = Cortisol Awakening Response, SP = soziale Probleme

Die Modellzusammenfassung zeigt, dass das komplette Modell signifikant ist $F(3, 24) = 13, p < .001, R^2 = .62$ und somit insgesamt von signifikanten Zusammenhängen ausgegangen werden kann, da sich auch die Interaktion der einzelnen Komponenten als signifikant erweist $b = .02, t(24) = 2.61, p = .015$. Mithilfe des Programmes des SPSS- Macros *PROCESS* lässt sich der Wert errechnen, an welchem Punkt der Moderator einen signifikanten Effekt auf die Beziehung des Prädiktors zum Kriterium hat. Herangezogen werden der Mittelwert (M) und jeweils eine Standardabweichung ($SD \pm 1$). Für Probanden mit einem niedrigen Score des CBCL-DP (173.26) $b = -.03, t(24) = -.12, p = .91$ gibt es keinen Zusammenhang zwischen CAR und SP. Für Probanden mit einem mittleren Score des CBCL-DP (199,71) $b = .40, t(24) = 2.31, p = .030$ gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen CAR und SP. Eine Zunahme des CAR-Wertes um 1 nmol/L bewirkt eine Steigung der SP um 0.4 Einheiten. Für Probanden mit einem hohen Score des CBCL-DP (226.17) $b = .82, t(24) = 3.78, p < .001$ gibt es einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen CAR und SP. Eine Erhöhung des CAR-Wertes um 1 nmol/L bewirkt eine Steigung von SP um .82 Einheiten. Ab einem CBCL-DP von 197.46 hat der Moderator einen signifikanten Effekt auf den Zusammenhang von CAR und SP $b = .36, t(24) = 2.06, p = .050$. Dieser Wert definiert die Johnson-Neyman Region der Signifikanz (Hayes, 2018). Der signifikant positive Zusammenhang zwischen CAR und SP fällt umso positiver aus je höher der CBCL-DP Wert ist (s. Abbildung 4). Der in dieser Pilotstudie erreichte Höchstwert des CBCL-DP Wertes beträgt 272 Punkte ($b = 1.56, t(24) = 3.46, p = .002$). Die Varianzaufklärung mit CBCL-DP ist höher ausgefallen ($R^2 = .62$) als wenn nur CAR und soziale Probleme isoliert betrachtet wurden ($R^2 = .46$).

Abbildung 4

Regressionsgeraden zum Moderationsmodell 1

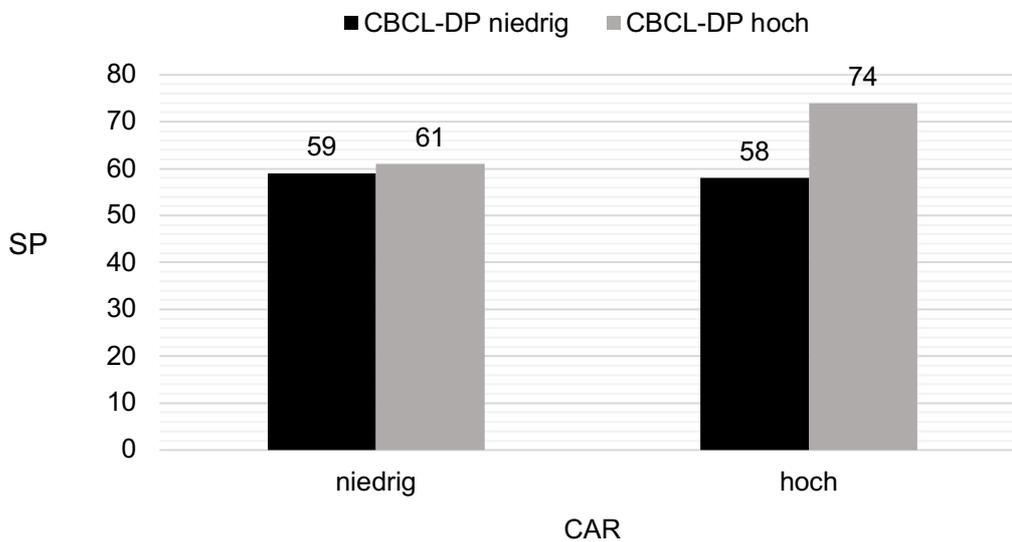


Anmerkung: SP = Soziale Probleme; CAR = Cortisol Awakening Response; CBCL-DP = Child Behavior Check List-Dysregulation Profile; SD = Standardabweichung; M = Mittelwert

Aufgeteilt in Hoch- und Niedrigscorern bezüglich des CBCL-DP und der CAR, lässt sich erkennen, dass vor allem diejenigen, welche Höchstwerte im CBCL-DP und gleichzeitig die höchsten Konzentrationen der CAR vorweisen, die meisten sozialen Probleme zeigen (s. Abbildung 5). Die Unterschiede in den anderen Gruppen scheinen vernachlässigbar zu sein.

Abbildung 5

Soziale Probleme bei Hoch-/ und Niedrigscorern bezüglich des Child Behavior Check List-Dysregulation Profile und der Cortisol Awakening Response



Anmerkung: CBCL-DP = Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile; CAR = Cortisol Awakening Response, SP = soziale Probleme

Modell 2: Irritabilität als Moderator. Im zweiten Modell wurde untersucht, ob der Zusammenhang von CAR (Prädiktor) und SP (Kriterium) von der Ausprägung der Irritabilität (Moderator) abhängt (s. Tabelle 14).

Tabelle 14

Moderierte Regressionsanalyse mit Irritabilität als Moderator, CAR als Prädiktor und SP als Kriterium

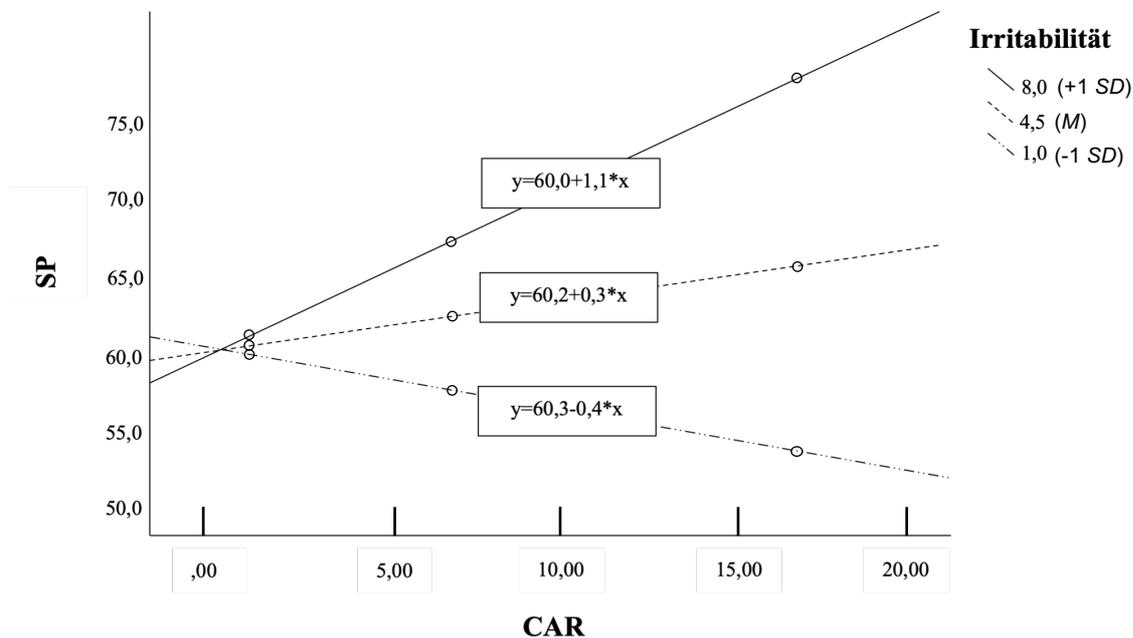
	R ²	F	b	t (22)	p
Konstante			60.38	18.92	< .001
Irritabilität			-.05	-.08	.939
CAR			-.59	-1.51	.144
Interaktion			.20	3.23	.004
Zusammenfassung	.79	11.82			< .001

Anmerkung: CAR = Cortisol Awakening Response, SP = soziale Probleme

Die Berechnungen zeigen signifikante Zusammenhänge, sowohl in der Modellzusammenfassung $F(3, 22) = 11,82$, $p < .001$, $R^2 = .62$ als auch in der Interaktion der einzelnen Faktoren $b = .20$, $t(22) = 3.23$, $p = .004$. Die Signifikanz dieser Beziehungen bezieht sich allerdings nicht auf die gänzliche Ausprägung der Irritabilität. Um die Johnson-Neyman Region der Signifikanz zu bestimmen, werden der Mittelwert der Irritabilität und jeweils eine Standardabweichung ($SD \pm 1$) herangezogen. So lässt sich ermitteln, ab welchem Grad der Irritabilität diese Zusammenhänge gelten. Für Probanden mit einer geringen Irritabilität und dem Punktwert 1 gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der CAR und SP $b = -.38$, $t(22) = -1.15$, $p = .263$. Anders verhält es sich bei den Untersuchten, die eine mittlere Irritabilität mit 4,7 Punkten aufwiesen. Bei denen zeigt sich eine signifikante Beziehung zwischen der CAR und SP $b = .38$, $t(22) = 2.07$, $p = .05$. Dieser Moderatorwert definiert die Johnson-Neyman Region der Signifikanz. Für Probanden, welche einen hohen Grad an Irritabilität aufweisen mit einem Score von 8, ergibt sich eine hoch signifikante Beziehung von CAR und SP $b = 1.05$, $t(22) = 4.36$, $p < .001$. Der signifikante Zusammenhang von CAR und SP fällt demnach umso positiver aus, je höher die Irritabilität der Probanden ist (s. Abbildung 6). Die höchste Varianzaufklärung dieser Beziehung ist mit Irritabilität gegeben ($R^2 = .79$). Die isolierte Korrelation von CAR und soziale Probleme ergab die schwächste Varianzaufklärung ($R^2 = .46$), wohingegen mit CBCL-DP als Moderator, eine mittlere Varianzaufklärung ($R^2 = .62$) ermittelt wurde.

Abbildung 6

Regressionsgeraden zum Moderationsmodell 2

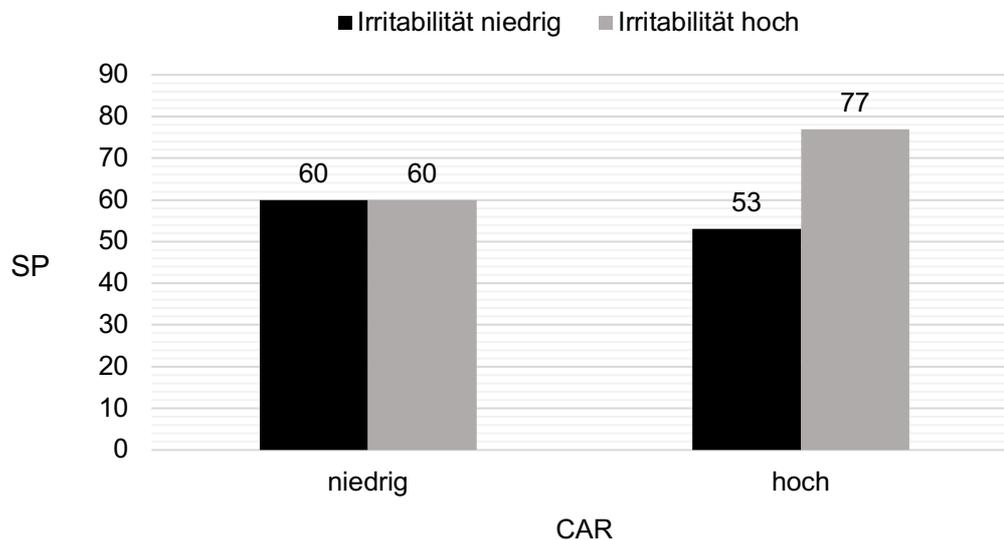


Anmerkung: SP = Soziale Probleme; CAR = Cortisol Awakening Response; SD = Standardabweichung; M = Mittelwert

Werden die Probanden anhand der Variablen jeweils in zwei Gruppen, mit einer hohen und einer niedrigen iritablen Ausprägung geteilt, so lässt sich zusammenfassen, dass die Probanden mit einer hohen Irritabilität, welche gleichzeitig die höchste CAR aufweisen, die meisten sozialen Probleme haben. Bei denjenigen, die eine niedrigere CAR haben, gibt es keinen Unterschied zwischen denjenigen mit einer niedrigen und einer hohen Irritabilität bezüglich sozialer Probleme (s. Grafik 4). Ausschlaggebender Faktor scheint wie in der ersten Moderation das Level des Cortisolspiegels zu sein.

Abbildung 7

Soziale Probleme bei Hoch-/ und Niedrigscorern bezüglich Irritabilität und der Cortisol Awakening Response



Anmerkung: CBCL-DP = Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile; CAR = Cortisol Awakening Response, SP = soziale Probleme

Modell 3: DIKJ als Moderator. Im dritten Modell wurde untersucht, ob der Zusammenhang von CAR mit SP (Kriterium) auch vom Grad der Depression, gemessen mittels DIKJ (Moderator), beeinflusst wird (s. Tabelle 15).

Tabelle 15

Moderierte Regressionsanalyse mit DIKJ als Moderator, CAR als Prädiktor und SP als Kriterium

	R^2	F	b	$t(23)$	p
Konstante			67.27	6.21	< .001
DIKJ			-.30	-.78	.442
CAR			-.1.47	-1.35	.188
Interaktion			.06	1.88	.072
Zusammenfassung	.38	4.75			.010

Anmerkung: DIKJ = Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche, CAR = Cortisol Awakening Response; SP= soziale Probleme

Die Modellzusammenfassung zeigt, dass das komplette Modell zwar signifikant ist $F(3, 23) = 4.750$, $p = .01$, $R^2 = .68$, die Interaktion der Variablen allerdings knapp nicht signifikant ausgefallen ist $b = .07$, $t(23) = 1.89$, $p = .072$. Daher ist die geprüfte Moderation als nicht gültig zu definieren. Somit hat der Grad der Depression den Ergebnissen zufolge keinen Einfluss auf die Beziehung zwischen CAR und SP.

5. Diskussion

Die übergeordnete Fragestellung, ob die CAR einen aussagekräftigen Biomarker für das mit der Diagnose DMDD im Zusammenhang stehende CBCL-DP bzw. chronischer Irritabilität darstellt, wurde analysiert, indem das CBCL-DP und Irritabilität mit der erhobenen CAR auf Korrelationen untersucht wurden. Zudem wurde die in der Literatur häufig nachgewiesene Beziehung von CAR und Depressivität (gemessen über den DIKJ) versucht zu replizieren. Drei moderierte Regressionsanalysen, anhand derer die Rollen des CBCL-DP, der Irritabilität und des DIKJ als Moderatoren auf die signifikante Korrelation von CAR als Prädiktor und SP als Kriterium analysiert wurde, bildeten den Abschluss der Ergebnispräsentation.

Im Folgenden werden die Hauptergebnisse kurz dargestellt und in Bezugnahme auf bereits berichtete Ergebnisse in der Literatur diskutiert. Daraufhin werden Limitationen der Arbeit präsentiert. Abschließend wird nach einer Zusammenfassung der Arbeit ein kurzer Ausblick auf mögliche weiterführende Studien zu diesem Thema gezeichnet.

5.1. Diskussion der Hauptergebnisse

Hinsichtlich der Haupthypothese, ob CAR als Biomarker für das mit DMDD assoziierte CBCL-DP (Leibenluft et al., 2011) in Betracht gezogen werden kann, mit Verweis auf Langzeitstudienresultate, dass Kinder und Jugendliche mit DMDD als Erwachsene signifikant häufiger an Depressionen erkranken (Copeland et al., 2009a; Stringaris et al., 2009a), ergab die Analyse keine signifikante Korrelation. Da die CAR als ein Biomarker für depressive Erkrankungen gilt, wäre es denkbar gewesen CAR als frühzeitigen Indikator für das bei DMDD typische Profil CBCL-DP anzuwenden. Es gibt keine vergleichbaren Studien, die diesen möglichen Zusammenhang untersucht haben, sodass keine Rückschlüsse auf andere Studiendesigns und -ergebnisse gemacht werden können [04.04.2022].

Die Prüfung einer Korrelation zwischen Irritabilität und der CAR ist ebenso nicht signifikant ausgefallen. Zu erwarten war hier eine positive Korrelation, wie sie auch andere Wissenschaftler berichten (Kessel et al., 2019; Valiengo et al., 2012). Darüber hinaus zeigte sich keine signifikante Beziehung von CAR und dem Depressionsscore DIKJ. Die Hypothese, dass es einen positiven signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der Depression bzw. der Irritabilität bei Jugendlichen und der Höhe des Cortisolspiegels gibt, sind anhand vorliegender Ergebnisse nicht zu verifizieren. Dies könnte folgende Gründe haben: Zum einen ist es fraglich, ob CAR ein guter Biomarker ist, um ausschließlich affektive Störungen, wie eine Depression, abzubilden. Zum anderen lassen die beiden vorangegangenen Ergebnisse daran zweifeln, ob CAR generell ein guter Indikator ist. Cortisol wird von vielen Determinanten

beeinflusst, welche innerhalb dieser Studie allerdings nicht berücksichtigt worden sind. Dies wird ausführlich an dementsprechender Stelle diskutiert (s. Kapitel 5.2).

Davon ausgehend, dass CAR tatsächlich ein geeigneter Biomarker ist, um Depressionen zu detektieren, könnte in Frage gestellt werden, ob der DIKJ und das CBCL-DP gute Instrumentarien darstellen, um Depressionen bzw. eine mögliche Vorläuferversion dessen im Jugendalter abzubilden. Einige Forscher äußern eine Unzufriedenheit mit den derzeitigen Methoden zur Detektion einer kindlichen bzw. jugendlichen Depression (z.B. Balsász et al., 2013). Die kindliche und adoleszente Depression unterscheidet sich grundlegend von der im Erwachsenenalter (Gadow et al., 2001). Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, dass bei Kindern und Jugendlichen teilweise unterschwellige depressive Symptome diagnostiziert werden, obwohl gleichzeitig eine akute Suizidalität besteht (Foley et al., 2006; Fergusson et al., 2005; Klein et al., 2009; Lewinsohn et al., 2000). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die jetzigen diagnostischen Mittel gegebenenfalls nicht ausreichen, um die Komplexität einer juvenilen Depression vollständig abzubilden. Sinnvoller erscheinen hier dimensionale Ansätze, mit Hilfe derer Erkrankungsbilder ganzheitlicher betrachtet und auch subklinische Erkrankungsformen eingeschlossen werden. Der Zusammenhang von adulten Depressionen und CAR scheint in der Literatur weitestgehend als gesichert. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass CAR bei den getesteten depressiven Jugendlichen kein Biomarker für die Detektion ihrer Erkrankung ist. Möglicherweise, weil anhand des DIKJ nicht die wahrhaft juvenile Depression abgebildet werden kann und diese vielschichtiger und komplexer ist, sodass sie nicht anhand eines einzigen Fragebogens dargestellt werden kann. Womöglich spielen neben affektiven Einschränkungen noch weitere Störungsebenen eine Rolle.

Sowohl Jugendliche mit Depressionen als auch jene, welche den Hauptmerkmalen von DMDD entsprechen, haben Schwierigkeiten sich in die Gesellschaft einzugliedern und weisen dadurch einen gewissen Grad an sozialen Problemen auf (Kim et al., 2012; Verboom et al., 2014). Dies zeigt sich auch in der hiesigen Untersuchung: Je depressiver der Jugendliche, desto mehr soziale Probleme hat er. Und je ausgeprägter das CBCL-DP bzw. die Irritabilität bei einem Jugendlichen, desto mehr soziale Probleme treten bei ihm auf. Diese Hypothesen konnten bestätigt werden. Die Ausprägung sozialer Probleme ist eine gemeinsame Konsequenz beider Störungsbilder. Auf Seiten der Depression basieren diese vermutlich auf der damit einhergehenden Passivität und den sozialen Rückzug; bei Jugendlichen, die dem CBCL-DP entsprechen, am ehesten auf Impulsivität, Reizbarkeit, aggressivem Verhalten und dem Brechen sozialer Regeln – demnach aktivem Fehlverhalten. Der Faktor SP integriert internalisierende und externalisierende Verhaltensauffälligkeiten und kombiniert beide Störungsformen. Das vermehrte Auftreten von SP spiegelt eine dysfunktionale Stressregulation wider, an welcher Kinder und Jugendliche sowohl mit DMDD als auch Depressivität leiden. Die CAR gilt in der Literatur als ein Maß für die Stressanfälligkeit eines

Individuums. So korreliert auch CAR mit SP, obgleich sich die Richtung der Kausalität nicht klären lässt. So wäre es denkbar, dass Individuen mit einem erhöhten Cortisolspiegel bestimmte Verhaltensweisen zeigen, welche zu sozialen Problemen führt. Oder erhöhte soziale Probleme führen zu erhöhtem emotionalem Stress, der sich in einer Steigerung des Glukokortikoids äußert. Um zu überprüfen, ob sich rein affektive Elemente, wie eine Depression, oder gemischte Störungen auf emotional-behavioralen Ebene, wie übermäßige Irritabilität bzw. das CBCL-DP, auf das Verhältnis von CAR und SP auswirken, wurden in einem zweiten Schritt explorativ moderierte Regressionsanalysen durchgeführt, welche neue Erkenntnisse erbracht haben.

Im ersten Modell konnte ein Einfluss des CBCL-DP als Moderator auf die Beziehung von CAR und SP nachgewiesen werden. Es zeigt sich, dass ab einem Summenscore der *t*-Werte von 195 im CBCL-DP der Einfluss auf die Beziehung von CAR auf SP signifikant ist. Dies deckt sich mit dem Grenzwert (≥ 180), den einige Wissenschaftler in ihren Studien für das Entsprechen des Profils verwendet haben (Carlson et al., 2016; Kim et al., 2012; Meyer et al., 2009). Somit kann bei depressiven Jugendlichen, die die Voraussetzungen für das CBCL-DP erfüllen, von der CAR auf die Ausprägung von SP geschlossen werden, bzw. wird der Effekt der CAR auf SP durch die Höhe des CBCL-DP beeinflusst und besser erklärt. Ein ebenso positives Ergebnis erbrachte die Regressionsanalyse mit Irritabilität als Moderator bei der Beziehung von CAR und SP. Bei depressiven Jugendlichen mit erhöhter Irritabilität gilt CAR als Prädiktor für das Ausmaß sozialer Probleme. Folgende Aussage ist somit verifiziert worden: Je höher das CBCL-DP bzw. Irritabilität, desto stärker ist der Effekt von CAR auf die SP des Individuums.

Die Analyse mit dem Ausmaß der Depression, gemessen anhand des DIKJ, als Moderator bei der Beziehung zwischen CAR und SP, ergab kein signifikantes Ergebnis. Allerdings kann bei einer Wahrscheinlichkeit von $p = .072$ ein Einfluss des Moderators Depressivität nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Am ehesten scheint hier die aktuelle Stichprobengröße im Rahmen dieser Pilotstudie nicht ausgereicht zu haben, um eine signifikante Beziehung hervorzubringen (s. Kapitel 5.2).

Die Ergebnisse der moderierten Regressionsanalysen zeigen, dass die Hauptmerkmale von DMDD die Beziehung zwischen CAR und SP verstärkt. Der signifikante positive Zusammenhang zwischen CAR und SP fällt umso positiver aus je höher der CBCL-DP Wert, bzw. die Irritabilität ist. Das Ausmaß des Einflusses einer durch den DIKJ detektierten Depression konnte nicht direkt nachgewiesen, allerdings auch nicht vollends widerlegt werden. Eine Überlegung zu diesen Ergebnissen wäre, ob die neue Diagnose DMDD mit dem zentralen Symptom Irritabilität, die Einschränkungen auf kognitiver, affektiver und behavioraler Ebene postuliert, eine Vorläuferform der adulten Depression repräsentiert. Die Depression des Jugendalters äußert sich in vielschichtigen Symptomen, sodass die Hauptmerkmale von

DMDD dieser breiten Variation an Symptomausprägungen möglicherweise besser entspricht als die jetzigen diagnostischen Elemente einer klassischen jugendlichen Depression. Tatsächlich konzentrieren sich die Fragen im DIKJ fast ausschließlich auf die affektive Komponente einer Depression und ähneln sehr den Instrumentarien zur Diagnostik adulter Depressionen. Allerdings zeigen Kinder und Jugendliche andere Ausdrucksformen der Depression, obgleich die Auslöser ähnliche sind. Es scheint, dass eine Diagnose, welche behaviorale, affektive und kognitive Einschränkungen in sich vereint diese gut widerspiegeln könnte. Die CAR, welche in der Literatur häufig mit affektiven Störungen in Verbindung gebracht wird, ist laut den Ergebnissen dieser Pilotstudie ein besserer Marker um kombinierte Störungen auf mehreren Ebenen (affektiv, behavioral und kognitiv) vorherzusagen. Irritabilität und das CBCL-DP vereinen Auffälligkeiten auf ebendiesen Störungsebenen. Soziale Probleme, mit denen CAR signifikant korreliert, sind Ausdrucksformen und ein Resultat kombinierter emotionaler und verhaltensbasierender Störungen. Diese Beziehung zu Cortisol, die durch Irritabilität und nicht Depressivität noch verstärkt bzw. besser erklärt wird, unterstreicht diesen Zusammenhang auf behavioral-emotionaler Ebene. Eindrucksvoll wird dies durch die höhere Varianzaufklärung der Beziehung von CAR und SP durch Irritabilität bzw. CBCL-DP verdeutlicht. CAR allein sagt weniger aus, sodass Reizbarkeit den Zusammenhang zu sozialen Problemen besser erklärt. Bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhter Irritabilität gibt die Höhe der CAR Aufschluss auf das Ausmaß sozialer Probleme – ein Resultat gestörter Stressregulation. Dieser Zusammenhang scheint demnach eher auf dem Boden einer kombinierten Störung zu resultieren als auf rein affektiver Ebene.

5.2. Limitationen der Arbeit

Als eine Limitation der Arbeit kann ein Teil der Methodik angesehen werden. Der Grad der Depressivität wurde im Zuge dieses Forschungsvorhabens lediglich anhand des Fragebogens DIKJ eingeschätzt, welches einem dimensionalen Ansatz entspricht. Dies ist keines in der klinischen Realität praktikables Vorgehen, da kategoriale Ansätze die Bandbreite psychiatrischer Störungen besser abbilden. Eine Depression ist vielschichtiger als das Erreichen eines Punktwertes eines Fragebogens. Ebenso lässt sich anhand des CBCL-DP nicht gänzlich auf die Diagnose DMDD schließen. Für die wissenschaftliche Praxis allerdings scheint dieses Profil die Betroffenen gut zu charakterisieren. Leibenluft und Kollegen (2013), die Begründer des Symptomkomplexes SMD, auf dessen Grundzügen die neue Diagnose DMDD aufgebaut wurde, verwenden selbst dieses Profil in ihren wissenschaftlichen Arbeiten. Aufgrund der pulsatilen, tageszeitabhängigen Ausschüttung des Cortisols ist zur Wahrung der intra- und interindividuellen Vergleichbarkeit der Ergebnisse die zeitlich exakte Abnahme des Salivacortisols erforderlich. Abnahmefehler der CAR konnten im Rahmen dieser Pilotstudie

dank des stationären Settings minimiert werden, da die geschulten Mitarbeiter minutengenau die Proben abnahmen und gleichzeitig die Einhaltung aller Verhaltensregeln kontrollierten. Die Autoren anderer Studien, in denen die Kinder und Jugendlichen im häuslichen Rahmen eigenständig die Salivaproben sammelten oder deren Eltern dies übernahmen, könnten Abnahmefehler aufgrund des Handlings oder eine Missachtung der genauen Abnahmezeiten demnach nicht gänzlich ausschließen (Rickard et al., 2016).

Auch wenn das Risiko von Abnahmefehlern in dieser Arbeit minimiert wurde, gibt es dennoch geschlechts-, alters-, und erkrankungsspezifische Besonderheiten beim Cortisol. Es ist ein Hormon, das große interindividuelle Schwankungen aufweist. Ebenso lassen sich in der Literatur kaum Normwerte ausmachen. Die Grundgesamtheit dieser Studie setzt sich zusammen aus Jugendlichen, die eine depressive Symptomatik vorweisen. Es haben aber auch andere Komorbiditäten, wie eine zusätzliche Angststörung, einen Einfluss auf den Cortisolspiegel. Diese sind in dieser Pilotstudie jedoch nicht berücksichtigt worden. Außerdem wirkt sich das Zusammenspiel aus Alltagsstress und Ruhephasen auf das Stresshormon Cortisol aus (Powell et al., 2013). Krankheitsphasen, die Schlafqualität, Lichteinfluss und die Jahreszeit sind weitere Variablen, die eine Konzentrationsänderung des Kortikosteroids bedingen (Widmer et al., 2005; Bassett et al., 2015; Jung et al., 2010; Hadlow et al. 2014). Zukünftige Studien sollten diese Störfaktoren so gering wie möglich halten und mitberücksichtigen.

Der Übergang in die Pubertät wird von Wissenschaftlern oft als ‚Turning Point‘ (Oskis et al. 2009) bei der Cortisolausschüttung angesehen. Die Konzentrationen des Cortisols steigen, sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen (Kiess et al., 1995). Die individuellen Unterschiede im pubertären Verlauf wurden in dieser Pilotstudie nicht berücksichtigt. Hier ermöglicht die Einteilung der pubertären Entwicklung hinsichtlich der Tanner-Stadien eine differenziertere Einordnung des Ergebnisses. Mithilfe dieser Klassifizierung lassen sich die erreichten Pubertätsstufen anhand morphologischer Gegebenheiten einteilen, sodass diese in Beziehung mit der gemessenen CAR betrachtet werden können. Außerdem hätte das Wissen um den Zeitpunkt der Menarche, sowie die Einnahme von Kontrazeptiva weitere Stützen bei der Beurteilung der erhobenen Zusammenhänge dargestellt. Denn Studien zufolge haben beide Aspekte einen signifikanten Einfluss auf den Cortisolspiegel (Bouma et al., 2009; Meulenberg et al., 1987; Kuhlmann & Wolf, 2005; Norman & Spies, 1981; Trépanier et al., 2013). Zudem hat der Zeitpunkt im Menstruationszyklus der Frau eine Auswirkung auf die Höhe des Cortisols (Bouma et al., 2009; Pluchino et al., 2009).

Trotz dieser zahlreichen Einflussgrößen ist das Cortisol dennoch einer der am besten untersuchten und validesten Biomarker im Hinblick auf Stress und psychiatrische Erkrankungen (Staufenbiel et al., 2013), sodass eine weitere wissenschaftliche Auseinandersetzung mit diesem Hormon gerechtfertigt und notwendig ist.

Eine ausschlaggebende Limitation dieser Arbeit ist die niedrige Fallzahl, sodass die Ergebnisse dieser Studie insgesamt nur eingeschränkt beurteilbar sind. Zudem ließen sich so keine validen Subgruppenunterschiede, wie des Alters oder Geschlechts, oder komplexere statistische Verfahren anwenden. Eine Kumulierung des alpha-Fehlers hätte korrigiert werden müssen. Es wird allerdings an dieser Stelle an den explorativen Charakter der Studie hingewiesen.

Die Repräsentativität der Stichprobe ist in dem Maße eingeschränkt, sodass nur depressive Jugendliche mit einem Mindestscore im Fragebogen DIKJ eingeschlossen worden sind. Bezüglich Irritabilität bedeutet dies, dass die Probanden eine depressive Symptomatik hatten, welche aber nicht der übergeordneten Diagnose für den stationären Aufenthalt entsprechen musste, sodass keine allgemeingültigen Aussagen über Kinder und Jugendliche als solche getroffen werden können. Jugendliche, die irritable aber keine depressiven Symptome aufwiesen, wurden nicht erfasst und somit nicht eingeschlossen. Vielmehr zeigen die Ergebnisse, dass ein beträchtlicher Teil der Kinder und Jugendlichen mit depressiver Symptomatik Auffälligkeiten im Bereich des CBCL-DP bzw. Irritabilität zeigen.

Die Gefahr einer hypothesengenerierenden Arbeitsweise besteht darin, dass unter Zuhilfenahme vieler Variablen am Ende signifikante Zusammenhänge hervortreten. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache, lässt sich über die Zuverlässigkeit der präsentierten Moderationen diskutieren. Eine Replikation mit einer größeren Gruppe an Probanden würde diesbezüglich mehr Klarheit schaffen

Die eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse bezieht sich auf Aspekte sowohl der internen als auch externen Validität, wobei der Anteil Letzteres überwiegt.

5.3. Ausblick

Wie schon erwähnt sind die berichteten Ergebnisse aufgrund der niedrigen Fallzahl nur eingeschränkt beurteilbar, ermutigen allerdings auch gleichzeitig zu einer weiteren wissenschaftlichen Betrachtung dieser Beziehungen. Diese Pilotstudie gibt somit eine mögliche Richtung für weitere Forschungsbereiche vor. Die Forschung zu DMDD und dessen charakteristischen Hauptsymptome als mögliche kindliche bzw. juvenile Erstmanifestation einer adulten Depression ist noch sehr jung. Außerdem sollte die Möglichkeit CAR als einen Biomarker für die grundlegenden Symptome dieser Störung zu nutzen, als Chance angesehen werden. Elementar in diesem Zusammenhang wäre, sich noch tiefergehend mit chronischer Irritabilität im Kindes- und Jugendalter zu beschäftigen, da Irritabilität ein Ausdruck dysfunktionaler Stressregulation sein kann. Hierzu wäre zu empfehlen, noch andere

diagnostische Mittel, wie den Fragebogen ARI hinzuzuziehen, um bessere Grundlagen für weitere statistische Zusammenhänge zu schaffen.

Trotz der kleinen Fallzahl zeigen die Ergebnisse dieser Pilotstudie insgesamt, dass ein beträchtlicher Teil der in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ansässigen Patienten mit einer depressiven Störung zumindest pathologische Auffälligkeiten im CBCL-DP hat. Dies ist mit weitreichenden Risiken für weitere Psychopathologien im Erwachsenenalter verbunden (Althoff et al., 2010a, Holtmann et al., 2008; Volk & Todd, 2007). Die Ausprägung des Profils und einschlägige Irritabilität stehen nach den Ergebnissen dieser Pilotstudie indirekt in Verbindung mit Cortisol, das im Zusammenhang steht mit depressiven Erkrankungen im Erwachsenenalter (Zorn et al., 2017). Der Effekt von Depressivität auf die Beziehung von CAR und sozialer Probleme sollte im Rahmen weiterer Studie mit größerer Teilnehmerzahl wiederholt werden, um einen Einfluss dessen entweder zu bestätigen oder auszuschließen. So ließe sich auch herausfinden, ob CAR ein Biomarker für rein affektive Störungen oder kombinierter Störungen ist. Zudem sollte in zukünftigen Arbeiten zu diesem Thema das Altersspektrum weiter gefasst werden. In dieser Pilotstudie wurden Jugendliche zwischen 13 und 17 Jahren rekrutiert. Da sich allerdings die Depression des Kindes von der des Erwachsenen unterscheidet, würde eine Untersuchung von Kindern jüngerer Alters vermutlich weitere gewinnbringende Erkenntnisse liefern.

Eine neue Diagnose, die auf Grundlage planvoller Klinikbeobachtungen renommierter Forschungsgruppen gewachsen ist und in dessen Zentrum bisher unbeachtete Hauptsymptome eingeschlossen sind (Leibenluft et al., 2003, Stringaris et al., 2009a), birgt einerseits die Gefahr von zunehmender Unübersichtlichkeit durch eine zusätzliche Diagnosemöglichkeit. Dadurch werden etablierte Arbeits- und Denkweisen zum Teil in Frage gestellt. Andererseits eröffnet sie neue Behandlungsansätze für diejenigen, die in den bisherigen Strukturen und Klassifikation keinen Platz gefunden haben – jene Kinder und Jugendliche mit chronischer Irritabilität und rezidivierenden Wutausbrüchen. Aufgrund der Brisanz von psychiatrischen Erkrankungen in unserer Gesellschaft in allen Altersgruppen und den damit verbundenen Einbußen für die gesellschaftliche, ökonomische und humanitäre Entwicklung, ist eine weitere wissenschaftliche Betrachtung dieser Zusammenhänge unabdingbar.

6. Literaturverzeichnis

ABELA, J. R., & Hankin, B. L. (Eds.). (2008). Handbook of depression in children and adolescents. Guilford Press.

ACHENBACH, T. M. (1991a). Child behavior checklist for ages 4-18.

ACHENBACH, T. M. (1991b). Manual for the youth self-report and 1991 profile.

ACHENBACH, T. M. (1991c). Manual for the Teacher's Report Form and 1991 profile. Univ Vermont/Department Psychiatry.

ADAM, E. K., Doane, L. D., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Craske, M. G., & Griffith, J. W. (2010). Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6), 921-931.

ADELSON, J. (1980). Handbook of adolescent psychology. Wiley.

ADLEMAN, N. E., Kayser, R., Dickstein, D., Blair, R. J. R., Pine, D., & Leibenluft, E. (2011). Neural correlates of reversal learning in severe mood dysregulation and pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(11), 1173-1185.

AEBI, M., Plattner, B., Metzke, C. W., Bessler, C., & Steinhausen, H. C. (2013). Parent-and self-reported dimensions of oppositionality in youth: Construct validity, concurrent validity, and the prediction of criminal outcomes in adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(9), 941-949.

ALINK, L. R., van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Mesman, J., Juffer, F., & Koot, H. M. (2008). Cortisol and externalizing behavior in children and adolescents: Mixed meta-analytic evidence for the inverse relation of basal cortisol and cortisol reactivity with externalizing behavior. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 50(5), 427-450.

ALLEN, M. G. (1976). Twin studies of affective illness. *Archives of General Psychiatry*, 33(12), 1476-1478.

ALLWOOD, M. A., Handwerger, K., Kivlighan, K. T., Granger, D. A., & Stroud, L. R. (2011). Direct and moderating links of salivary alpha-amylase and cortisol stress-reactivity to youth behavioral and emotional adjustment. *Biological psychology*, 88(1), 57-64.

ALTHOFF, R. R., Verhulst, F. C., Rettew, D. C., Hudziak, J. J., & van der Ende, J. (2010a). Adult outcomes of childhood dysregulation: a 14-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(11), 1105-1116.

ALTHOFF, R. R., Rettew, D. C., Ayer, L. A., & Hudziak, J. J. (2010b). Cross-informant agreement of the Dysregulation Profile of the Child Behavior Checklist. *Psychiatry research*, 178(3), 550-555.

ALTHOFF, R. R., Crehan, E. T., He, J. P., Burstein, M., Hudziak, J. J., & Merikangas, K. R. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder at ages 13–18: results from the national comorbidity survey—adolescent supplement. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(2), 107-113.

- AMBADE, V., Arora, M. M., Singh, P., Somani, B. L., & Basannar, D. (2009). Adrenaline, noradrenaline and dopamine level estimation in depression: does it help?. *Medical Journal Armed Forces India*, 65(3), 216-220.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC.
- AMSEL, A. (1958). The role of frustrative nonreward in noncontinuous reward situations. *Psychological bulletin*, 55(2), 102.
- ANDERSON, C. A., & Bushman, B. J. (2001). Effects of violent video games on aggressive behavior, aggressive cognition, aggressive affect, physiological arousal, and prosocial behavior: A meta-analytic review of the scientific literature. *Psychological science*, 12(5), 353-359.
- ANDERSON, C. A., & Bushman, B. J. (2002). Human aggression. *Annual review of psychology*, 53.
- ANGOLD, A., & Rutter, M. (1992). Effects of age and pubertal status on depression in a large clinical sample. *Development and psychopathology*, 4(1), 5-28.
- AUGSBURGER, M., Dohrmann, K., Schauer, M., & Elbert, T. (2017). Relations between traumatic stress, dimensions of impulsivity, and reactive and appetitive aggression in individuals with refugee status. *Psychological trauma: theory, research, practice, and policy*, 9(S1), 137.
- AXELSON, D. A., Birmaher, B., Findling, R. L., Fristad, M. A., Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Arnold, L. E., Goldstein, B. I., Goldstein, T. R., Chang, K. D., DelBello, M. P., Ryan, N. D., & Diller, R. S. (2011). Concerns regarding the inclusion of temper dysregulation disorder with dysphoria in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(9), 1257.
- AXELSON, D., Findling, R. L., Fristad, M. A., Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Horwitz, S. M., Arnold, L. E., Frazier, T. W., Ryan, N., Demeter, C., Gill, M. K., Hauser-Harrington, J. C., Depew, J., Kennedy, S. M., Gron, B. A., Rowles, B. M., & Birmaher, B. (2012). Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms study. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(10), 1342.
- AYER, L., Althoff, R., Ivanova, M., Rettew, D., Waxler, E., Sulman, J., & Hudziak, J. (2009). Child Behavior Checklist Juvenile Bipolar Disorder (CBCL-JBD) and CBCL Posttraumatic Stress Problems (CBCL-PTSP) scales are measures of a single dysregulatory syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(10), 1291-1300.
- BAJBOUJ, M., & Heuser, I. (2019). Depressionen. Von der Melancholie zur affektiven Störung. In *Emotionen* (pp. 119-122). JB Metzler, Stuttgart.
- BALÁZS, J., Miklósi, M., Keresztény, Á., Hoven, C. W., Carli, V., Wasserman, C., Apter, A., Bobes, J., Brunner, R., Cosman, D., Cotter, P., Haring, C., Iosue, M., Kaess, M., Kahn, J. P., Keeley, H., Marusic, D., Postuvan, V., Resch, F., Saiz, P. A., Sisask, M., Snir, A., Tubiana, A., Varnik, A., Sarchiapone, M., & Wasserman, D. (2013). Adolescent subthreshold-depression and anxiety: Psychopathology, functional impairment and increased suicide risk. *Journal of child psychology and psychiatry*, 54(6), 670-677.

- BALDESSARINI, R. J. (2000). A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar disorders*, 2(1), 3-7.
- BANDURA, A. (1978). Social learning theory of aggression. *Journal of communication*, 28(3), 12-29.
- BARTELS, M., de Geus, E. J., Kirschbaum, C., Sluyter, F., & Boomsma, D. I. (2003). Heritability of daytime cortisol levels in children. *Behavior genetics*, 33(4), 421-433.
- BEESDO, K., Lau, J. Y., Guyer, A. E., McClure-Tone, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Fromm, S. J., Goldwin, M. A., Wittchen, H. U., Leibenluft, E., Ernst, M., & Pine, D. S. (2009). Common and distinct amygdala-function perturbations in depressed vs anxious adolescents. *Archives of general psychiatry*, 66(3), 275-285.
- BEESDO-BAUM, K., & Wittchen, H. U. (2011). Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie. In *Klinische Psychologie & Psychotherapie* (pp. 879-914). Springer, Berlin, Heidelberg.
- BELMAKER, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, 358(1), 55-68.
- BENAROUS, X., Consoli, A., Guilé, J. M., de La Rivière, S. G., Cohen, D., & Olliac, B. (2017). Evidence-based treatments for youths with severely dysregulated mood: a qualitative systematic review of trials for SMD and DMDD. *European child & adolescent psychiatry*, 26(1), 5-23.
- BENAROUS, X., Bury, V., Lahaye, H., Desrosiers, L., Cohen, D., & Guilé, J. M. (2020). Sensory processing difficulties in youths with disruptive mood dysregulation disorder. *Frontiers in psychiatry*, 11.
- BERGER, M. (1999). *Affektive Erkrankungen. Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 483-566.
- BERKOWITZ L. (1983): Aversively stimulated aggression: Some parallels and differences in research with animals and humans. *American Psychologist*, 38(11), 1135.
- BERKOWITZ, L. (1993). *Aggression: Its causes, consequences, and control*. McGraw-Hill Book Company.
- BIEDERMAN, J., Faraone, S., Wozniak, J., Mick, E., Kwon, A., & Alardi, M. (2004). Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *Journal of affective disorders*, 82, S45-S58.
- BIEDERMAN, J., Petty, C., Monuteaux, M. C., Evans, M., Parcell, T., Faraone, S. V., & Wozniak, J. (2009). The CBCL-pediatric bipolar disorder profile predicts a subsequent diagnosis of bipolar disorder and associated impairments in ADHD youth growing up: a longitudinal analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(5), 732.
- BIEDERMAN, J., Petty, C. R., Day, H., Goldin, R. L., Spencer, T., Faraone, S. V., Surman, C. B. H., & Wozniak, J. (2012). Severity of the aggression/anxiety-depression/attention (AAA) CBCL profile discriminates between different levels of deficits in emotional regulation in youth with ADHD. *Journal of developmental and behavioral pediatrics*, 33(3), 236.
- BIRMAHER, B., Arbelaez, C., & Brent, D. (2002). Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*.

- BIRMAHER, B., Williamson, D. E., Dahl, R. E., Axelson, D. A., Kaufman, J., Dorn, L. D., & Ryan, N. D. (2004). Clinical presentation and course of depression in youth: does onset in childhood differ from onset in adolescence?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(1), 63-70.
- BLADER, J. C., & Carlson, G. A. (2007). Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996–2004. *Biological Psychiatry*, 62, 107–114.
- BLAKEMORE, S. J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 267-277.
- BLAIR, R. J. R., Colledge, E., & Mitchell, D. G. V. (2001). Somatic markers and response reversal: Is there orbitofrontal cortex dysfunction in boys with psychopathic tendencies?. *Journal of abnormal child psychology*, 29(6), 499-511.
- BLAIR, R. J. R. (2010). Psychopathy, frustration, and reactive aggression: the role of ventromedial prefrontal cortex. *British journal of psychology*, 101(3), 383-399.
- BÖHM, S. (2016). Serotonerge Systeme. In *Pharmakologie und Toxikologie* (pp. 141-145). Springer, Berlin, Heidelberg.
- BOUMA, E. M., Riese, H., Ormel, J., Verhulst, F. C., & Oldehinkel, A. J. (2009). Adolescents' cortisol responses to awakening and social stress; effects of gender, menstrual phase and oral contraceptives. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), 884-893.
- BOZOVIC, D., Racic, M., & Ivkovic, N. (2013). Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. *Med Arch*, 67(5), 374-377.
- BRAKEMEIER, E. L., Normann, C., & Berger, M. (2008). Ätiopathogenese der unipolaren Depression. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 51(4), 379-391.
- BROTMAN, M. A., Schmajuk, M., Rich, B. A., Dickstein, D. P., Guyer, A. E., Costello, E. J., Egger, H. L., Angold, A., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological Psychiatry*, 60, 991–997.
- BROTMAN, M. A., Kassem, K., Reising, M. M., Guyer, A. E., Dickstein, D. P., Rich, B. A., Towbin, K. E., Pine, D. S., McMahon, F. J., & Leibenluft, E. (2007). Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1238–1241.
- BROTMAN, M. A., Rich, B. A., Guyer, A. E., Lunsford, J. R., Horsey, S. E., Reising, M. M., Thomas, L. A., Fromm, S. J., Towbin, K., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2010). Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(1), 61-69.
- BUNNEY, W. E., Davis, J. M., Weil-Malherbe, H., & Smith, E. R. (1967). Biochemical Changes in Psychotic Depression: High Norepinephrine Levels in Psychotic Vs Neurotic Depression. *Archives of general psychiatry*, 16(4), 448-460.
- BURKE, J. D., Loeber, R., & Birmaher, B. (2002). Oppositional defiant disorder and conduct disorder: a review of the past 10 years, part II. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(11), 1275-1293.

- BURT, S. A., Mikolajewski, A. J., & Larson, C. L. (2009). Do aggression and rule-breaking have different interpersonal correlates? A study of antisocial behavior subtypes, negative affect, and hostile perceptions of others. *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*, 35(6), 453-461.
- BURT, S. A. (2012). How do we optimally conceptualize the heterogeneity within antisocial behavior? An argument for aggressive versus non-aggressive behavioral dimensions. *Clinical psychology review*, 32(4), 263-279.
- CARLSON, G. A., Potegal, M., Margulies, D., Basile, J., & Gutkovich, Z. (2010). Liquid risperidone in the treatment of rages in psychiatrically hospitalized children with possible bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 12(2), 205-212.
- CARLSON, G. A., Danzig, A. P., Dougherty, L. R., Bufferd, S. J., & Klein, D. N. (2016). Loss of temper and irritability: The relationship to tantrums in a community and clinical sample. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(2), 114-122.
- CARNEGIE, R., Araya, R., Ben-Shlomo, Y., Glover, V., O'Connor, T. G., O'Donnell, K. J., Pearson, & Lewis, G. (2014). Cortisol awakening response and subsequent depression: prospective longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry*, 204(2), 137-143.
- CARROLL, B. J., Curtis, G. C., & Mendels, J. (1976). Neuroendocrine regulation in depression: II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 33(9), 1051-1058.
- CASE, B. G., Olfson, M., Marcus, S. C., & Siegel, C. (2007). Trends in the inpatient mental health treatment of children and adolescents in US community hospitals between 1990 and 2000. *Archives of General Psychiatry*, 64, 89-96.
- CASPI, A., Elder, G. H., & Bem, D. J. (1987). Moving against the world: Life-course patterns of explosive children. *Developmental psychology*, 23(2), 308.
- CHEN, F. R., Raine, A., Rudo-Hutt, A. S., Glenn, A. L., Soyfer, L., & Granger, D. A. (2015). Harsh discipline and behavior problems: The moderating effects of cortisol and alpha-amylase. *Biological Psychology*, 104, 19-27.
- COHEN, J. (1988). Set correlation and contingency tables. *Applied psychological measurement*, 12(4), 425-434.
- COLICH, N. L., Kircanski, K., Foland-Ross, L. C., & Gotlib, I. H. (2015). HPA-axis reactivity interacts with stage of pubertal development to predict the onset of depression. *Psychoneuroendocrinology*, 55, 94-101.
- COLLISHAW, S., Maughan, B., Natarajan, L., & Pickles, A. (2010). Trends in adolescent emotional problems in England: a comparison of two national cohorts twenty years apart. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(8), 885-894.
- COMER, J. S., Olfson, M., & Mojtabai, R. (2010). National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996-2007. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(10), 1001-1010.
- COPELAND, W. E., Shanahan, L., Costello, E. J., & Angold, A. (2009a). Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Archives of general psychiatry*, 66(7), 764-772.

COPELAND, W., Shanahan, L., Jane Costello, E., & Angold, A. (2009b). Configurations of common childhood psychosocial risk factors. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(4), 451-459.

COPELAND, W. E., Angold, A., Costello, E. J., & Egger, H. (2013). Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *American Journal of Psychiatry*, 170(2), 173-179.

COPELAND, W. E., Brotman, M. A., & Costello, E. J. (2015). Normative irritability in youth: developmental findings from the Great Smoky Mountains Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(8), 635-642.

COSTELLO, E. J., Egger, H., & Angold, A. (2005). 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(10), 972-986.

CRICK, N. R., & Dodge, K. A. (1996). Social information-processing mechanisms in reactive and proactive aggression. *Child Development*, 67(3), 993-1002.

CULPEPPER, L., Muskin, P. R., & Stahl, S. M. (2015). Major depressive disorder: understanding the significance of residual symptoms and balancing efficacy with tolerability. *The American Journal of Medicine*, 128(9), S1-S15.

DEDOVIC, K., D'Aguiar, C., & Pruessner, J. C. (2009). What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(1), 6-15.

DESTATIS, Statistisches Bundesamt (2018, 13. März). Immer mehr Kinder und Jugendliche leiden an Depressionen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/depression-kinder-jugendliche-imfokus.html> (Zuletzt angerufen am 30.09.2021). **Fehler! Linkreferenz ungültig.**

DESTATIS, Statistisches Bundesamt (2020, 14. Januar). Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10), Geschlecht, Altersgruppen. [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erg ebnis&levelid=1579002338882&acceptcookies=false](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erg%20ebnis&levelid=1579002338882&acceptcookies=false) (Zuletzt abgerufen am 14.01.2020).

DEUTSCHE DEPRESSIONSHILFE (2019). Depression im Kindes- und Jugendalter. Wie zeigt sich eine Depression bei Kindern? <https://www.deutsche-depressionshilfe.de/depression-infos-und-hilfe/depression-in-verschiedenen-facetten/depression-im-kindes-und-jugendalter> (Zuletzt abgerufen am 25.02.2020)

DEVENEY, C. M., Connolly, M. E., Haring, C. T., Bones, B. L., Reynolds, R. C., Kim, P., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2013). Neural mechanisms of frustration in chronically irritable children. *American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1186-1194.

DEVENEY, C. M., Briggs-Gowan, M. J., Pagliaccio, D., Estabrook, C. R., Zobel, E., Burns, J. L., ... & Wakschlag, L. S. (2019). Temporally sensitive neural measures of inhibition in preschool children across a spectrum of irritability. *Developmental Psychobiology*, 61(2), 216-227.

DICKSTEIN, D. P., Nelson, E. E., McClure, E. B., Grimley, M. E., Knopf, L., Brotman, M. A., Rich, B. A., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2007). Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(3), 341-355.

DICKSTEIN, D. P., Towbin, K. E., Van Der Veen, J. W., Rich, B. A., Brotman, M. A., Knopf, L., Onelio, L., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2009). Randomized double-blind placebo-controlled

trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 19(1), 61-73.

DILER, R. S., Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Gill, M., Strober, M., Kolko, D. J., Goldstein, T. R., Hunt, J., Yang, M., Ryan, N. D., Iyengar, S., Dahl, R. E., Dorn, L. D., & Keller, M. B. (2009). The Child Behavior Checklist (CBCL) and the CBCL-bipolar phenotype are not useful in diagnosing pediatric bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 19(1), 23-30.

DODGE, K. A., Lochman, J. E., Harnish, J. D., Bates, J. E., & Pettit, G. S. (1997). Reactive and proactive aggression in school children and psychiatrically impaired chronically assaultive youth. *Journal of abnormal psychology*, 106(1), 37.

DÖLITZSCH, C., Kölch, M., Fegert, J. M., Schmeck, K., & Schmid, M. (2016). Ability of the Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile and the Youth Self Report-Dysregulation Profile to identify serious psychopathology and association with correlated problems in high-risk children and adolescents. *Journal of affective disorders*, 205, 327-334.

DÖPFNER, M., Plück, J., & Kinnen, C. für die Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist.(2014). CBCL Handbuch-Schulalter. Manual zum Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen,(CBCL 4-18), zum Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (TRF) und zum Fragebogen für Jugendliche (YSR). Göttingen: Hogrefe.

DOUGHERTY, L. R., Smith, V. C., Bufferd, S. J., Carlson, G. A., Stringaris, A., Leibenluft, E., & Klein, D. N. (2014). DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder: correlates and predictors in young children. *Psychological Medicine*, 44(11), 2339-2350.

DSM-5 CHILDHOOD AND ADOLESCENT DISORDERS WORK GROUP (2010). Justification for temper dysregulation disorder with dysphoria. Retrieved from: <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=397>.

DVIR, Y., Ford, J. D., Hill, M., & Frazier, J. A. (2014). Childhood maltreatment, emotional dysregulation, and psychiatric comorbidities. *Harvard review of psychiatry*, 22(3), 149.

EDWARDS, V. J., Holden, G. W., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2003). Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: results from the adverse childhood experiences study. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), 1453-1460.

ELIA, Josephine (2017). Oppositionelle Verhaltensstörung (ODD). MSD Manual. <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/pädiatrie/psychiatrische-störungen-im-kindes-und-jugendalter/oppositionelle-verhaltensstörung-odd> (Zuletzt abgerufen am 10.01.2020).

EGGER, H. L., & Angold, A. (2006). Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *Journal of child psychology and psychiatry*, 47(3-4), 313-337.

ESPEJO, E. P., Hammen, C. L., Connolly, N. P., Brennan, P. A., Najman, J. M., & Bor, W. (2007). Stress sensitization and adolescent depressive severity as a function of childhood adversity: a link to anxiety disorders. *Journal of abnormal child psychology*, 35(2), 287-299.

EVANS, S.C., Burke, J.D., Roberts, M.C., Fite, P.J., Kochman, J.E., De la Pena, F.R., & Reed, G.M. (2017): Irritability in child and adolescent psychopathology: A review for ICD-11. *Clinical Psychology Review* 53 (2017) 29–45.

- EYRE, O., Langley, K., Stringaris, A., Leibenluft, E., Collishaw, S., & Thapar, A. (2017). Irritability in ADHD: associations with depression liability. *Journal of affective disorders*, 215, 281-287.
- FAIRCHILD, G., Baker, E., & Eaton, S. (2018). Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis function in children and adults with severe antisocial behavior and the impact of early adversity. *Current psychiatry reports*, 20(10), 84.
- FARAONE, S. V., Althoff, R. R., Hudziak, J. J., Monuteaux, M., & Biederman, J. (2005). The CBCL predicts DSM bipolar disorder in children: a receiver operating characteristic curve analysis. *Bipolar disorders*, 7(6), 518-524.
- FELDMAN, S., & Weidenfeld, J. (1998). The excitatory effects of the amygdala on hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses are mediated by hypothalamic norepinephrine, serotonin, and CRF-41. *Brain research bulletin*, 45(4), 389-393.
- FERGUSON, D. M., Horwood, L. J., Ridder, E. M., & Beautrais, A. L. (2005). Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Archives of general psychiatry*, 62(1), 66-72.
- FITE, P. J., Raine, A., Stouthamer-Loeber, M., Loeber, R., & Pardini, D. A. (2010). Reactive and proactive aggression in adolescent males: Examining differential outcomes 10 years later in early adulthood. *Criminal Justice and Behavior*, 37(2), 141-157.
- FLAMENT, M. F., Cohen, D., Choquet, M., Jeammet, P., & Ledoux, S. (2001). Phenomenology, psychosocial correlates, and treatment seeking in major depression and dysthymia of adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(9), 1070-1078.
- FOLEY, D. L., Goldston, D. B., Costello, E. J., & Angold, A. (2006). Proximal psychiatric risk factors for suicidality in youth: the Great Smoky Mountains Study. *Archives of general psychiatry*, 63(9), 1017-1024.
- FRAZIER, J. A., Wood, M. E., Ware, J., Joseph, R. M., Kuban, K. C., O'Shea, M., Allred, E. N., Leviton, A. & ELGAN Study Investigators (2015). Antecedents of the Child Behavior Checklist–Dysregulation Profile in Children Born Extremely Preterm. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(10), 816-823.
- FREEMAN, A. J., Youngstrom, E. A., Youngstrom, J. K., & Findling, R. L. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder in a community mental health clinic: Prevalence, co-morbidity and correlates. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26, 123–130.
- FRICK, P. J. (1995). Callous-unemotional traits and conduct problems: A two-factor model of psychopathy in children. *Issues in Criminological & Legal Psychology*.
- GADOW, K. D., Sprafkin, J., & Nolan, E. E. (2001). DSM-IV symptoms in community and clinic preschool children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(12), 1383-1392.
- GATZKE-KOPP, L. M., Willner, C. J., Jetha, M. K., Abenavoli, R. M., DuPuis, D., & Segalowitz, S. J. (2015). How does reactivity to frustrative non-reward increase risk for externalizing symptoms?. *International Journal of Psychophysiology*, 98(2), 300-309.
- GE, X., Conger, R. D., & Elder Jr, G. H. (2001). Pubertal transition, stressful life events, and the emergence of gender differences in adolescent depressive symptoms. *Developmental psychology*, 37(3), 404.

- GE, X., Brody, G. H., Conger, R. D., Simons, R. L., & Murray, V. M. (2002). Contextual amplification of pubertal transition effects on deviant peer affiliation and externalizing behavior among African American children. *Developmental psychology*, 38(1), 42.
- GELLER, B., & Cook Jr, E. H. (2000). Ultradian rapid cycling in prepubertal and early adolescent bipolarity is not in transmission disequilibrium with val/met COMT alleles. *Biological psychiatry*, 47(7), 605-609.
- GELLER, B., Craney, J. L., Bolhofner, K., Nickelsburg, M. J., Williams, M., & Zimmerman, B. (2002). Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *American Journal of Psychiatry*, 159(6), 927-933.
- GERRA, G., Avanzini, P., Zaimovic, A., Fertoni, G., Caccavari, R., Delsignore, R., Gardini, F., Talarico, E., Lecchini, R., Maestri, D., & Brambilla, F. (1996). Neurotransmitter and endocrine modulation of aggressive behavior and its components in normal humans. *Behavioural brain research*, 81(1-2), 19-24.
- GOODYER, I. M., Herbert, J., Tamplin, A., & Altham, P. M. E. (2000). Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *The British Journal of Psychiatry*, 177(6), 499-504.
- GORDIS, E. B., Granger, D. A., Susman, E. J., & Trickett, P. K. (2006). Asymmetry between salivary cortisol and α -amylase reactivity to stress: Relation to aggressive behavior in adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, 31(8), 976-987.
- VAN GOOZEN, S. H., Matthys, W., Snoek, H., van de Wiel, N., & van Engeland, H. (2004). Cortisol and treatment effect in children with disruptive behavior disorders: A preliminary study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(8), 1011-1018.
- GRANGER, D. A., Weisz, J. R., & Kauneckis, D. (1994). Neuroendocrine reactivity, internalizing behavior problems, and control-related cognitions in clinic-referred children and adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 103(2), 267.
- GRIGORENKO, E. L., Geiser, C., Slobodskaya, H. R., & Francis, D. J. (2010). Cross-informant symptoms from CBCL, TRF, and YSR: trait and method variance in a normative sample of Russian youths. *Psychological assessment*, 22(4), 893.
- GROSS, J. J., & Thompson, R. A. (2007). *Emotion regulation: Conceptual foundations*.
- GUERRY, J. D., & Hastings, P. D. (2011). In search of HPA axis dysregulation in child and adolescent depression. *Clinical child and family psychology review*, 14(2), 135-160.
- GUNNAR, M. R., Bruce, J., & Hickman, S. E. (2001). Salivary cortisol response to stress in children. In *Everyday Biological Stress Mechanisms* (Vol. 22, pp. 52-60). Karger Publishers.
- GUNNAR, M. R., Sebanc, A. M., Tout, K., Donzella, B., & Van Dulmen, M. M. (2003). Peer rejection, temperament, and cortisol activity in preschoolers. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 43(4), 346-368.
- GUPTA, S., Mukherjee, A., Biswas, S., Bose, S., Nath, S. Das, H. N. (2017): Evaluation of Endocrine Parameters as Predictor of Major Depressive Disorder. In: *Indian J Psychol Med*; 39;766-769.
- GUYER, A. E., McClure, E. B., Adler, A. D., Brotman, M. A., Rich, B. A., Kimes, A. S., Pine, D. S., Ernst, M., & Leibenluft, E. (2007). Specificity of facial expression labeling deficits in childhood psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(9), 863-871.

- HA, E. H., Lee, S. J., Oh, K. J., & Hong, K. E. (1998). Parent-adolescent agreement in the assessment of behavior problems of adolescents: comparison of factor structures of K-CBCL and YSR. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 9(1), 3-12.
- HADLOW, N. C., Brown, S., Wardrop, R., & Henley, D. (2014). The effects of season, daylight saving and time of sunrise on serum cortisol in a large population. *Chronobiology international*, 31(2), 243-251.
- HALLIGAN, S. L., Herbert, J., Goodyer, I., & Murray, L. (2007). Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. *Biological psychiatry*, 62(1), 40-46.
- HALPERIN, J. M., Rucklidge, J. J., Powers, R. L., Miller, C. J., & Newcorn, J. H. (2011). Childhood CBCL bipolar profile and adolescent/young adult personality disorders: a 9-year follow-up. *Journal of affective disorders*, 130(1-2), 155-161.
- HAMMEN, C., Shih, J. H., & Brennan, P. A. (2004). Intergenerational transmission of depression: test of an interpersonal stress model in a community sample. *Journal of consulting and clinical psychology*, 72(3), 511.
- HAMMEN, C. (2005). Stress and depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 293-319.
- HANRAHAN, K., McCarthy, A. M., Kleiber, C., Lutgendorf, S., & Tsalikian, E. (2006). Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children. *Applied Nursing Research*, 19(2), 95-101.
- HARVEY, E. A., Breaux, R. P., & Lugo-Candelas, C. I. (2016). Early development of comorbidity between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of abnormal psychology*, 125(2), 154.
- HAUTZINGER, M., & Petermann, F. (2003). Depression im Kindes-und Jugendalter-Einführung in den Themenschwerpunkt. *Kindheit und Entwicklung*, 12(3), 127-132.
- HAYES, A. F. (2013). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. 2013. New York. Guilford.
- HAYES, A. F. (2018). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach*.
- HE, J., Jin, X., Zhang, M., Huang, X., Shui, R., & Shen, M. (2013). Anger and selective attention to reward and punishment in children. *Journal of experimental child psychology*, 115(3), 389-404.
- HECHT, H., van Calker, D., Spraul, G., Bonus, M., Wark, H. J., Berger, M., & von Zerssen, D. (1997). Premorbid personality in patients with uni-and bipolar affective disorders and controls: assessment by the Biographical Personality Interview (BPI). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 247(1), 23-30.
- HERBERT, J. (1997). Fortnightly review: Stress, the brain, and mental illness. *Bmj*, 315(7107), 530-535.
- HIRSCHFELD, R. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of clinical psychiatry*.

- HOFFMANN, F., Petermann, F., Glaeske, G., & Bachmann, C. J. (2012). Prevalence and comorbidities of adolescent depression in Germany. *Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*.
- HOLSBOER, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501.
- HOLTMANN, M., Goth, K., Wöckel, L., Poustka, F., & Bölte, S. (2008). CBCL-pediatric bipolar disorder phenotype: severe ADHD or bipolar disorder?. *Journal of neural transmission*, 115(2), 155-161.
- HOLTMANN, M., Buchmann, A. F., Esser, G., Schmidt, M. H., Banaschewski, T., & Laucht, M. (2011). The Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile predicts substance use, suicidality, and functional impairment: A longitudinal analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(2), 139-147.
- HOMMER, R. E., Meyer, A., Stoddard, J., Connolly, M. E., Mogg, K., Bradley, B. P., Pine, D. S., Leibenluft, E., & Brotman, M. A. (2014). Attention bias to threat faces in severe mood dysregulation. *Depression and Anxiety*, 31(7), 559-565.
- HUBBARD, J. A., Smithmyer, C. M., Ramsden, S. R., Parker, E. H., Flanagan, K. D., Dearing, K. F., Relyea, N., & Simons, R. F. (2002). Observational, physiological, and self-report measures of children's anger: Relations to reactive versus proactive aggression. *Child development*, 73(4), 1101-1118.
- HUDZIAK, J. J., Althoff, R. R., Derks, E. M., Faraone, S. V., & Boomsma, D. I. (2005). Prevalence and genetic architecture of Child Behavior Checklist-juvenile bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 58(7), 562-568.
- JUNG, C. M., Khalsa, S. B. S., Scheer, F. A., Cajochen, C., Lockley, S. W., Czeisler, C. A., & Wright Jr, K. P. (2010). Acute effects of bright light exposure on cortisol levels. *Journal of biological rhythms*, 25(3), 208-216.
- KALIA, M. (2005). Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism*, 54(5), 24-27.
- KASHANI, J. H., McGee, R. O., Clarkson, S. E., Anderson, J. C., Walton, L. A., Williams, S., Silva, P. A., Robin, A. J., Cytryn, L., & McKnew, D. H. (1983). Depression in a sample of 9-year-old children: Prevalence and associated characteristics. *Archives of general psychiatry*, 40(11), 1217-1223.
- KASHIF, S. S., Siddiq, A., & Baig, S. G. (2019). Depression Review: Factors and Perspectives.
- KAUFMAN, J., & Charney, D. S. (1999). Neurobiological correlates of child abuse. *Biological psychiatry*, 45(10), 1235-1236.
- KELLER, F., Grieb, J., Ernst, M., Spröber, N., Fegert, J. M., & Kölch, M. (2011). Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). *Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*.
- KENDLER, K. S. (1993). Twin studies of psychiatric illness: current status and future directions. *Archives of general psychiatry*, 50(11), 905-915.
- KENDLER, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156(6), 837-841.

- KENNIS, M., Gerritsen, L., van Dalen, M., Williams, A., Cuijpers, P., & Bockting, C. (2019). Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 1-18.
- KESSEL, E. M., Frost, A., Goldstein, B. L., Black, S. R., Dougherty, L. R., Carlson, G. A., & Klein, D. N. (2019). Developmental pathways from preschool irritability to multifinality in early adolescence: the role of diurnal cortisol. *Psychological Medicine*, 1-9.
- KESSLER, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*, 289(23), 3095-3105.
- KIESS, W., Meidert, A., Dressendörfer, R. A., Schriever, K., Kessler, U., Köunig, A., Schwarz, H. P. & Strasburger, C. J. (1995). Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatric research*, 37(4), 502-506.
- KIM, J., Carlson, G. A., Meyer, S. E., Bufferd, S. J., Dougherty, L. R., Dyson, M. W., Laptook, R. S., Olino, T. M., & Klein, D. N. (2012). Correlates of the CBCL-dysregulation profile in preschool-aged children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(9), 918-926.
- KIM-COHEN, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of general psychiatry*, 60(7), 709-717.
- KLEIN, R. G., Pine, D. S., & Klein, D. F. (1998). Resolved: Mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.
- KLEIN, D.N., Shankman, S.A., Lewinsohn, P.M., & Seeley, J.R. (2009). Subthreshold depressive disorder in adolescents: Predictors of escalation to full-syndrome depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 703–710.
- KLEE, S. H., & Garfinkel, B. D. (1984). Identification of depression in children and adolescents: The role of the dexamethasone suppression test. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 23(4), 410-415.
- KREIBIG, S. D. (2010). Autonomic nervous system activity in emotion: A review. *Biological psychology*, 84(3), 394-421.
- KRIEGER, F. V., Pheula, G. F., Coelho, R., Zeni, T., Tramontina, S., Zeni, C. P., & Rohde, L. A. (2011). An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 21(3), 237-243.
- KRIEGER, F. V., Leibenluft, E., Stringaris, A., & Polanczyk, G. V. (2013). Irritability in children and adolescents: past concepts, current debates, and future opportunities. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35, S32-S39.
- KUHLMANN, S., & Wolf, O. T. (2005). Cortisol and memory retrieval in women: influence of menstrual cycle and oral contraceptives. *Psychopharmacology*, 183(1), 65-71.
- LEIBENLUFT, E., Charney, D. S., Towbin, K. E., Bhangoo, R. K., & Pine, D. S. (2003). Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *American Journal of Psychiatry*, 160(3), 430-437.
- LEIBENLUFT, E., Cohen, P., Gorrindo, T., Brook, J. S., & Pine, D. S. (2006). Chronic versus episodic irritability in youth: A community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associations. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 456–466.

- LEIBENLUFT, E. (2011). Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *American Journal of Psychiatry*, 168(2), 129-142.
- LEIBENLUFT, E., & Stoddard, J. (2013). The developmental psychopathology of irritability. *Development and psychopathology*, 25(4pt2), 1473-1487.
- LEMOULT, J., Ordaz, S. J., Kircanski, K., Singh, M. K., & Gotlib, I. H. (2015). Predicting first onset of depression in young girls: Interaction of diurnal cortisol and negative life events. *Journal of abnormal psychology*, 124(4), 850.
- LEWINSOHN, P. M., Rohde, P., & Seeley, J. R. (1998). Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical psychology review*, 18(7), 765-794
- LEWINSOHN, P. M., Rohde, P., Klein, D. N., & Seeley, J. R. (1999). Natural course of adolescent major depressive disorder: I. Continuity into young adulthood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 38(1), 56-63.
- LEWINSOHN, P.M., Solomon, A., Seeley, J.R., & Zeiss, A. (2000). Clinical implications of "subthreshold" depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 345–351.
- LI, Y., Grabell, A. S., Wakschlag, L. S., Huppert, T. J., & Perlman, S. B. (2017). The neural substrates of cognitive flexibility are related to individual differences in preschool irritability: a fNIRS investigation. *Developmental cognitive neuroscience*, 25, 138-144.
- LIEB, R., Isensee, B., Höfler, M., Pfister, H., & Wittchen, H. U. (2002). Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Archives of general psychiatry*, 59(4), 365-374.
- LOCHMAN, J. E., Evans, S. C., Burke, J. D., Roberts, M. C., Fite, P. J., Reed, G. M., de la Peña, F. R., Matthys, W. Ezepeleta, L., Siddiqui, S., & Garralda, M. E. (2015). An empirically based alternative to DSM-5's disruptive mood dysregulation disorder for ICD-11. *World Psychiatry*, 14(1), 30-33.
- LOEBER, R., & Schmaling, K. B. (1985). Empirical evidence for overt and covert patterns of antisocial conduct problems: A metaanalysis. *Journal of abnormal child psychology*, 13(2), 337-353.
- LOEBER, R., Burke, J. D., Lahey, B. B., Winters, A., & Zera, M. (2000). Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(12), 1468-1484.
- LOPEZ-DURAN, N.L., Kovacs, M., & George, C.J. (2009). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1272–1283.
- MARGULIES, D. M., Weintraub, S., Basile, J., Grover, P. J., & Carlson, G. A. (2012). Will disruptive mood dysregulation disorder reduce false diagnosis of bipolar disorder in children? *Bipolar Disorders*, 14(5), 488-496.
- MARSHALL, W. A., & Tanner, J. M. (1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*, 44(235), 291.
- MASI, G., Pisano, S., Milone, A., & Muratori, P. (2015). Child behavior checklist dysregulation profile in children with disruptive behavior disorders: A longitudinal study. *Journal of affective disorders*, 186, 249-253.

- MASSELINK, M., Van Roekel, E., & Oldehinkel, A. J. (2018). Self-esteem in early adolescence as predictor of depressive symptoms in late adolescence and early adulthood: the mediating role of motivational and social factors. *Journal of youth and adolescence*, 47(5), 932-946.
- MATHIAS, C. W., Stanford, M. S., Marsh, D. M., Frick, P. J., Moeller, F. G., Swann, A. C., & Dougherty, D. M. (2007). Characterizing aggressive behavior with the Impulsive/Premeditated Aggression Scale among adolescents with conduct disorder. *Psychiatry research*, 151(3), 231-242.
- MAYES, S. D., Mathiowetz, C., Kokotovich, C., Waxmonsky, J., Baweja, R., Calhoun, S. L., & Bixler, E. O. (2015). Stability of disruptive mood dysregulation disorder symptoms (irritable-angry mood and temper outbursts) throughout childhood and adolescence in a general population sample. *Journal of abnormal child psychology*, 43(8), 1543-1549.
- MAYES, S. D., Waxmonsky, J. D., Calhoun, S. L., & Bixler, E. O. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder symptoms and association with oppositional defiant and other disorders in a general population child sample. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(2), 101-106.
- MAZURE, C. M. (1998). Life stressors as risk factors in depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 5(3), 291-313.
- MCBURNETT, K., Lahey, B. B., Rathouz, P. J., & Loeber, R. (2000). Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Archives of general psychiatry*, 57(1), 38-43.
- MCGEE, R., Feehan, M., Williams, S., & Anderson, J. (1992). DSM-III disorders from age 11 to age 15 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(1), 50-59.
- MCGONAGLE, K. A., & Kessler, R. C. (1990). Chronic stress, acute stress, and depressive symptoms. *American journal of community psychology*, 18(5), 681-706.
- MCGOUGH, J. J., Loo, S. K., McCracken, J. T., Dang, J., Clark, S., Nelson, S. F., & Smalley, S. L. (2008). CBCL pediatric bipolar disorder profile and ADHD: comorbidity and quantitative trait loci analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(10), 1151-1157.
- MCRAE, K., Hughes, B., Chopra, S., Gabrieli, J. D., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2010). The neural bases of distraction and reappraisal. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(2), 248-262.
- MESMAN, J., & Koot, H. M. (2000). Child-reported depression and anxiety in preadolescence: I. Associations with parent-and teacher-reported problems. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1371-1378.
- MEULENBERG, P. M. M., Ross, H. A., Swinkels, L. M. J. W., & Benraad, T. (1987). The effect of oral contraceptives on plasma-free and salivary cortisol and cortisone. *Clinica chimica acta*, 165(2-3), 379-385.
- MEYER, S. E., Carlson, G. A., Youngstrom, E., Ronsaville, D. S., Martinez, P. E., Gold, P. W., Hakak, R., & Radke-Yarrow, M. (2009). Long-term outcomes of youth who manifested the CBCL-Pediatric Bipolar Disorder phenotype during childhood and/or adolescence. *Journal of affective disorders*, 113(3), 227-235.
- MEYERS, E., DeSerisy, M., & Roy, A. K. (2017). Disruptive mood dysregulation disorder (DMDD): An RDoC perspective. *Journal of affective disorders*, 216, 117-122.

- MICK, E., Biederman, J., Pandina, G., & Faraone, S. V. (2003). A preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 53(11), 1021-1027.
- MILLER, R., Plessow, F., Kirschbaum, C., & Stalder, T. (2013). Classification criteria for distinguishing cortisol responders from nonresponders to psychosocial stress: evaluation of salivary cortisol pulse detection in panel designs. *Psychosomatic medicine*, 75(9), 832-840.
- MONK, C. S., Klein, R. G., Telzer, E. H., Schroth, E. A., Mannuzza, S., Moulton III, Ph D, J. L., ... & Ernst, M. (2008). Amygdala and nucleus accumbens activation to emotional facial expressions in children and adolescents at risk for major depression. *American Journal of Psychiatry*, 165(1), 90-98.
- MONROE, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychological bulletin*, 110(3), 406.
- MONROE, S. M., & Hadjiyannakis, K. (2002). The social environment and depression: Focusing on severe life stress. In: Gotlib IH, Hammen CL. *Handbook of Depression*. New York: Guilford. 314-340.
- MOORE, A. A., Lapato, D. M., Brotman, M. A., Leibenluft, E., Aggen, S. H., Hettema, J. M., ... & Roberson-Nay, R. (2019). Heritability, stability, and prevalence of tonic and phasic irritability as indicators of disruptive mood dysregulation disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 60(9), 1032-1041.
- MORRIS, M. C., Kouros, C. D., Mielock, A. S., & Rao, U. (2017). Depressive symptom composites associated with cortisol stress reactivity in adolescents. *Journal of affective disorders*, 210, 181-188.
- MUDRA, S., & SCHULTE-MARKWORT, M. (2020). Depressive Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *PSYCH up2date*, 14(02), 131-145.
- MULRANEY, M., Melvin, G., & Tonge, B. (2014). Brief report: Can irritability act as a marker of psychopathology?. *Journal of adolescence*, 37(4), 419-423.
- MULRANEY, M., Schilpzand, E. J., Hazell, P., Nicholson, J. M., Anderson, V., Efron, D., Silk, T. J., & Sciberras, E. (2016). Comorbidity and correlates of disruptive mood dysregulation disorder in 6–8-year-old children with ADHD. *European child & adolescent psychiatry*, 25(3), 321-330.
- MULRANEY, M., Zendarski, N., Mensah, F., Hiscock, H., & Sciberras, E. (2017). Do early internalizing and externalizing problems predict later irritability in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder?. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(4), 393-402.
- MULRANEY, M., Stringaris, A., Taylor, E. (2018). Irritability, disruptive Mood, and ADHD. In Banaschewski, T., Coghill, D., & Zuddas, A. (Eds.). *Oxford Textbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. p. 200-205. Oxford University Press.
- NESTLER, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. In: *Neuron*, 34(1), 13–25.
- NOCK, M. K., Kazdin, A. E., Hiripi, E., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime prevalence, correlates, and persistence of oppositional defiant disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(7), 703-713.

- NORMAN, R. L., & Spies, H. G. (1981). Brain lesions in infant female rhesus monkeys: effects on menarche and first ovulation and on diurnal rhythms of prolactin and cortisol. *Endocrinology*, 108(5), 1723-1729.
- O'CARROLL, P. W., Potter, L. B., & Mercy, J. A. (1994). Programs for the prevention of suicide among adolescents and young adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 1-7.
- OLFSON, M., Crystal, S., Huang, C., & Gerhard, T. (2010). Trends in antipsychotic drug use by very young, privately insured children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49(1):13–23.
- ORRI, M., Galera, C., Turecki, G., Forte, A., Renaud, J., Boivin, M., Tremblay, R. E., Côté, S. M., & Geoffroy, M. C. (2018). Association of childhood irritability and depressive/anxious mood profiles with adolescent suicidal ideation and attempts. *JAMA psychiatry*, 75(5), 465-473.
- OSKIS, A., Loveday, C., Hucklebridge, F., Thorn, L., & Clow, A. (2009). Diurnal patterns of salivary cortisol across the adolescent period in healthy females. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 307-316.
- OUELLET-MORIN, I., Odgers, C. L., Danese, A., Bowes, L., Shakoor, S., Papadopoulos, A. S., Caspi, A., Moffitt, T. E., & Arseneault, L. (2011). Blunted cortisol responses to stress signal social and behavioral problems among maltreated/bullied 12-year-old children. *Biological psychiatry*, 70(11), 1016-1023.
- OWENS, M., Herbert, J., Jones, P. B., Sahakian, B. J., Wilkinson, P. O., Dunn, V. J., Croudace, T. J., & Goodyer, I. M. (2014). Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(9), 3638-3643.
- PAN, P. Y., & Yeh, C. B. (2019). Irritability and maladaptation among children: the utility of Chinese versions of the Affective Reactivity Index and Aberrant Behavior Checklist-Irritability Subscale. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 29(3), 213-219.
- PANIER, L. T., Juster, R. P., Marin, M. F., Plusquellec, P., Francois, N., Sindi, S., ... & Corbo, V. (2013). Early menarche predicts increased depressive symptoms and cortisol levels in Quebec girls ages 11 to 13. *Development and psychopathology*, 25, 1017-1027.
- PARENS, E., Johnston, J., & Carlson, G. A. (2010). Pediatric mental health care dysfunction disorder?. *New England Journal of Medicine*, 362(20), 1853-1855.
- PARIANTE, C. M. (2004). Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression. *The International Journal in the Biology of Stress* 7(4); 209-219.
- PARKER, K. J., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and behavior*, 43(1), 60-66.
- PERLMAN, S. B., Jones, B. M., Wakschlag, L. S., Axelson, D., Birmaher, B., & Phillips, M. L. (2015). Neural substrates of child irritability in typically developing and psychiatric populations. *Developmental cognitive neuroscience*, 14, 71-80.
- PICKLES, A., Aglan, A., Collishaw, S., Messer, J., Rutter, M., & Maughan, B. (2010). Predictors of suicidality across the life span: the Isle of Wight study. *Psychological medicine*, 40(9), 1453-1466.

- PINE, D. S., Cohen, E., Cohen, P., & Brook, J. (1999). Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder?. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 133-135.
- PITCHOT, W., Herrera, C., Ansseau, M. (2001). HPA axis dysfunction in major depression: Relationship to 5-HT (1A) receptor activity. *Neuropsychobiologie*; 44; 74-77.
- PLATJE, E., Jansen, L. M., Raine, A., Branje, S. J., Doreleijers, T. A., de Vries-Bouw, M., Popma, A., van Lier, P. A. C., Koot, H. M., Meeus, W. H. J. & Vermeiren, R. R. J. M. (2013a). Longitudinal associations in adolescence between cortisol and persistent aggressive or rule-breaking behavior. *Biological psychology*, 93(1), 132-137.
- PLATJE, E., Vermeiren, R. R., Branje, S. J., Doreleijers, T. A., Meeus, W. H., Koot, H. M., ... & Jansen, L. M. (2013b). Long-term stability of the cortisol awakening response over adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 38(2), 271-280.
- PLENER, P.L., Witt, A., Straub, J., Fegert, J. M. (2013). Disruptive Mood Dysregulation Disorder. *Neues Störungsbild im DSM-5. Kinder- und Jugendmedizin*; 13(05): 354-361.
- PLUCHINO, N., Cubeddu, A., Begliuomini, S., Merlini, S., Giannini, Bucci, F., Casarosa, E., Luisi, M., Cela, V., & Genazzani, A. R. (2009). Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Human Reproduction*, 24(9), 2303-2309.
- POPMA, A., Vermeiren, R., Geluk, C. A., Rinne, T., van den Brink, W., Knol, D. L., Jansen, L. M. C., van Engeland, H., & Doreleijers, T. A. H. (2007). Cortisol moderates the relationship between testosterone and aggression in delinquent male adolescents. *Biological psychiatry*, 61(3), 405-411.
- PORTNOY, J., Raine, A., Glenn, A. L., Chen, F. R., Choy, O., & Granger, D. A. (2015). Digit ratio (2D: 4D) moderates the relationship between cortisol reactivity and self-reported externalizing behavior in young adolescent males. *Biological psychology*, 112, 94-106.
- POTEGAL, M., & Davidson, R. J. (2003). Temper tantrums in young children: 1. Behavioral composition. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 24(3), 140-147.
- POTEGAL, M., & Stemmler, G. (2010). Constructing a neurology of anger. In *International handbook of anger* (pp. 39-59). Springer, New York, NY.
- POWELL, D. J., & Schlotz, W. (2012). Daily life stress and the cortisol awakening response: testing the anticipation hypothesis. *PloS one*, 7(12).
- POWELL, D. J., Liossi, C., Moss-Morris, R., & Schlotz, W. (2013). Unstimulated cortisol secretory activity in everyday life and its relationship with fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review and subset meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), 2405-2422.
- POZNANSKI, E. O., & Mokros, H. B. (1996). *Children's depression rating scale revised (CDRS-R)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- PREIß, M., & Remschmidt, H. (2007). Depressive störungen im Kindes- und jugendalter-Eine übersicht. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 35(6), 385-397.
- PUIG-ANTICH, J., Chambers, W. J., & Ryan, N. D. (1986). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (6–18 years) Kiddie-SADS-present episode (K-SADS-

P), fourth working draft. Pittsburgh, PA: Western Psychiatric Institute and Clinic, University of Pittsburgh School of Medicine, 1986.

RADTKE, R. (2021). Depressionen und Burn-Out – Zahlen und Statistiken. 08.09.2021. In: <https://de.statista.com/themen/161/burnout-syndrom/#dossierKeyfigures> (zuletzt abgerufen am 16.01.2021).

RAINE, A., Dodge, K., Loeber, R., Gatzke-Kopp, L., Lynam, D., Reynolds, C., Stouthamer-Loeber, M., & Liu, J. (2006). The reactive–proactive aggression questionnaire: Differential correlates of reactive and proactive aggression in adolescent boys. *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*, 32(2), 159-171.

RAO, U., Hammen, C., Ortiz, L. R., Chen, L. A., & Poland, R. E. (2008). Effects of early and recent adverse experiences on adrenal response to psychosocial stress in depressed adolescents. *Biological psychiatry*, 64(6), 521-526.

RAVENS-SIEBERER, U., Wille, N., Bettge, S., & Erhart, M. (2007). Psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 50(5-6), 871-878.

REMSCHMIDT, H., & Becker, K. (Eds.). (2011). *Kinder-und Jugendpsychiatrie: eine praktische Einführung*. Georg Thieme Verlag.

RICH, B. A., Schmajuk, M., Perez-Edgar, K. E., Fox, N. A., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2007). Different psychophysiological and behavioral responses elicited by frustration in pediatric bipolar disorder and severe mood dysregulation. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 309-317.

RICH, B. A., Carver, F. W., Holroyd, T., Rosen, H. R., Mendoza, J. K., Cornwell, B. R., Fox, N. A., Pine, D. S., Coppola, R., & Leibenluft, E. (2011). Different neural pathways to negative affect in youth with pediatric bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Journal of psychiatric research*, 45(10), 1283-1294.

RICKARD, N. S., Chin, T. C., & Vella-Brodrick, D. A. (2016). Cortisol awakening response as an index of mental health and well-being in adolescents. *Journal of Happiness Studies*, 17(6), 2555-2568.

RIEFFE, C., Broekhof, E., Kouwenberg, M., Faber, J., Tsutsui, M. M., & Güroğlu, B. (2016). Disentangling proactive and reactive aggression in children using self-report. *European journal of developmental psychology*, 13(4), 439-451.

ROBERSON-NAY, R., Leibenluft, E., Brotman, M. A., Myers, J., Larsson, H., Lichtenstein, P., & Kendler, K. S. (2015). Longitudinal stability of genetic and environmental influences on irritability: from childhood to young adulthood. *American Journal of Psychiatry*, 172(7), 657-664.

ROBINS, L. N. (1991). Conduct disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32(1), 193-212.

ROSMALEN, J. G. M., Oldehinkel, A. J., Ormel, J., De Winter, A. F., Buitelaar, J. K., & Verhulst, F. C. (2005). Determinants of salivary cortisol levels in 10–12 year old children; a population-based study of individual differences. *Psychoneuroendocrinology*, 30(5), 483-495.

VAN ROSSUM, E. F., Binder, E. B., Majer, M., Koper, J. W., Ising, M., Modell, S., Salyakina, D., Lamberts, S. W. J., & Holsboer, F. (2006). Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biological psychiatry*, 59(8), 681-688.

- ROWE, R., Costello, E. J., Angold, A., Copeland, W. E., & Maughan, B. (2010). Developmental pathways in oppositional defiant disorder and conduct disorder. *Journal of abnormal psychology*, 119(4), 726.
- ROY, A. K., Lopes, V., & Klein, R. G. (2014). Disruptive mood dysregulation disorder: a new diagnostic approach to chronic irritability in youth. *American Journal of Psychiatry*, 171(9), 918-924.
- ROY, A. K., Brotman, M. A., & Leibenluft, E. (Eds.). (2019). *Irritability in Pediatric Psychopathology*. Oxford University Press.
- ROYALL, D. R., & Klemm, W. R. (1981). Dopaminergic mediation of reward: Evidence gained using a natural reinforcer in a behavioral contrast paradigm. *Neuroscience Letters*, 21(2), 223-229.
- SALIS, K. L., Bernard, K., Black, S. R., Dougherty, L. R., & Klein, D. (2016). Examining the concurrent and longitudinal relationship between diurnal cortisol rhythms and conduct problems during childhood. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 147–154.
- SARIÑANA-GONZÁLEZ, P., Vitoria-Estruch, S., Romero-Martínez, Á., & Moya-Albiol, L. (2015). Aggression predicts Cortisol Awakening Response in healthy young adults. *Anales de Psicología/Annals of Psychology*, 31(3), 1044-1051.
- SAVAGE, J., Verhulst, B., Copeland, W., Althoff, R. R., Lichtenstein, P., & Roberson-Nay, R. (2015). A genetically informed study of the longitudinal relation between irritability and anxious/depressed symptoms. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(5), 377-384.
- SATO, T. (1997). Situations and the personality predisposing affective disorders. *Affective Disorder: The Basic and the Clinical Aspects*.
- SCHILDKRAUT, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522.
- SCHILDKRAUT, J. J., Green, A. I., & Mooney, J. J. (1989). Mood disorders: Biochemical aspects. *Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 1, 868-879.
- SCHMIDT, U., Laessle, R., & Hellhammer, D. (2013). Major depression in young girls is related to altered cortisol awakening response. *European child & adolescent psychiatry*, 22(6), 379-384.
- SCHOEMAKER, K., Mulder, H., Deković, M., & Matthys, W. (2013). Executive functions in preschool children with externalizing behavior problems: A meta-analysis. *Journal of abnormal child psychology*, 41(3), 457-471.
- SCHULER, K. L., Ruggero, C. J., Goldstein, B. L., Perlman, G., Klein, D. N., & Kotov, R. (2017). Diurnal cortisol interacts with stressful events to prospectively predict depressive symptoms in adolescent girls. *Journal of Adolescent Health*, 61(6), 767-772.
- SCHULTZ, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599.
- SCHULTZ, W. (2016). Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(3), 183.

- SCOTT, S., & O'Connor, T. G. (2012). An experimental test of differential susceptibility to parenting among emotionally-dysregulated children in a randomized controlled trial for oppositional behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(11), 1184-1193.
- SEIFFGE-KRENKE, I. (2007). Depression in children and adolescents: prevalence, diagnosis, etiology, gender differences and therapeutic approaches. *Praxis der kinderpsychologie und kinderpsychiatrie*, 56(3), 185-205.
- SHAIN, B. (2016). Suicide and suicide attempts in adolescents. *Pediatrics*, 138(1).
- SHAW, P., Stringaris, A., Nigg, J., & Leibenluft, E. (2016). Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Focus*, 14(1), 127-144.
- SHIRTCLIFF, E. A., Granger, D. A., Booth, A., & Johnson, D. (2005). Low salivary cortisol levels and externalizing behavior problems in youth. *Development and Psychopathology*, 17(1), 167–184.
- SHOAL, G. D., Giancola, P. R., & Kirillova, G. P. (2003). Salivary cortisol, personality, and aggressive behavior in adolescent boys: a 5-year longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(9), 1101-1107.
- SIEGLE, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological psychiatry*, 61(2), 198-209.
- SIEGRIST, J., Menrath, I., Stöcker, T., Klein, M., Kellermann, T., Shah, N. J., Zilles, K., & Schneider, F. (2005). Differential brain activation according to chronic social reward frustration. *Neuroreport*, 16(17), 1899-1903.
- SONDEIJKER, F. E., Ferdinand, R. F., Oldehinkel, A. J., Veenstra, R., Tiemeier, H., Ormel, J., & Verhulst, F. C. (2007). Disruptive behaviors and HPA-axis activity in young adolescent boys and girls from the general population. *Journal of Psychiatric Research*, 41(7), 570-578.
- SOUTHWICK, S. M., Vythilingam, M., & Charney, D. S. (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 255-291.
- SPENCER, T., Biederman, J., & Wilens, T. (1999). Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity. *Pediatric Clinics of North America*, 46(5), 915-927.
- SPENCER, T. J., Faraone, S. V., Surman, C. B., Petty, C., Clarke, A., Batchelder, H., Wozniak, J., & Biederman, J. (2011). Toward defining deficient emotional self-regulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder using the Child Behavior Checklist: a controlled study. *Postgraduate medicine* 123 (5), 50-59.
- STADLER, C. (2014). Störung des Sozialverhaltens. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 42, 177-184.
- STADLER, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Adam, E. K., Pruessner, J. C., Wüst, S., Dockray, S., Smyth, N., Evans, P., Hellhammer, D. H., Miller, R., Wetherell, M. A., Lupien, S. J., & Clow, A. (2016). Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 414-432.
- STEFFEN, A., Akmatov, M. K., Holstiege, J., Bätzing, J. (2019) Diagnoseprävalenz psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: eine Analyse bundesweiter vertragärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2017.

https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/93/VA_18-07_Bericht_PsychStoerungen_KinderJugendl_V2_2019-01-15.pdf (Zuletzt abgerufen am 11.05.2020). **Fehler! Linkreferenz ungültig.**

STETLER, Cinnamon, and Gregory E. Miller. "Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research." *Psychosomatic medicine* 73.2 (2011): 114-126.

STEVENSON, J. I. M., & Goodman, R. (2001). Association between behaviour at age 3 years and adult criminality. *The British Journal of Psychiatry*, 179(3), 197-202.

STIENSMEIER-PELSTER, J., Schürmann, M., & Duda, K. (1989). *Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ)* (Testmappe und Handanweisung). Hogrefe-Verlag für Psychologie, Göttingen.

STOOLMILLER, M. (2001). Synergistic interaction of child manageability problems and parent-discipline tactics in predicting future growth in externalizing behavior for boys. *Developmental Psychology*, 37(6), 814.

STODDARD, J., Sharif-Askary, B., Harkins, E. A., Frank, H. R., Brotman, M. A., Penton-Voak, I. S., Maoz, K., Bar-Haim, Y., Munafò, M., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2016). An open pilot study of training hostile interpretation bias to treat disruptive mood dysregulation disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(1), 49-57.

STRINGARIS, A., Cohen, P., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2009a). Adult outcomes of youth irritability: A 20-year prospective community-based study. *American Journal of Psychiatry*, 166, 1048–1054.

STRINGARIS, A., & Goodman, R. (2009b). Longitudinal outcome of youth oppositionality: irritable, headstrong, and hurtful behaviors have distinctive predictions. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(4), 404-412.

STRINGARIS, A., & Goodman, R. (2009c). Three dimensions of oppositionality in youth. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(3), 216-223.

STRINGARIS, A., Baroni, A., Haimm, C., Brotman, M., Lowe, C. H., Myers, F., Rustgi, E., Wheeler, W., Kayser, R., Towbin, K., & Leibenluft, E. (2010). Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: risk for manic episodes on follow-up. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(4), 397-405.

STRINGARIS, A. (2011). Irritability in children and adolescents: a challenge for DSM-5. *European child & adolescent psychiatry*, 20(2), 61-66.

STRINGARIS, A., Goodman, R., Ferdinando, S., Razdan, V., Muhrer, E., Leibenluft, E., & Brotman, M. A. (2012a). The affective reactivity index: A concise irritability scale for clinical and research settings. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 1109–1117.

STRINGARIS, A., Zavos, H., Leibenluft, E., Maughan, B., & Eley, T. C. (2012b). Adolescent irritability: phenotypic associations and genetic links with depressed mood. *American Journal of Psychiatry*, 169(1), 47-54.

STROUD, L. R., Papandonatos, G. D., Williamson, D. E., & Dahl, R. E. (2004). Sex differences in the effects of pubertal development on responses to a corticotropin-releasing hormone challenge: The Pittsburgh psychobiologic studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), 348-351.

- STROUD, L. R., Papandonatos, G. D., Williamson, D. E., & Dahl, R. E. (2011). Sex differences in cortisol response to corticotropin releasing hormone challenge over puberty: Pittsburgh Pediatric Neurobehavioral Studies. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), 1226-1238.
- STROUD, C. B., Vrshek-Shallhorn, S., Norkett, E. M., & Doane, L. D. (2019). The cortisol awakening response (CAR) interacts with acute interpersonal stress to prospectively predict depressive symptoms among early adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*, 107, 9-18.
- SURMAN, C. B., Biederman, J., Spencer, T., Miller, C. A., McDermott, K. M., & Faraone, S. V. (2013). Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 5(3), 273-281.
- SUSMAN, E. J., Dockray, S., Granger, D. A., Blades, K. T., Randazzo, W., Heaton, J. A., & Dorn, L. D. (2010). Cortisol and alpha amylase reactivity and timing of puberty: Vulnerabilities for antisocial behaviour in young adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, 35(4), 557-569.
- SUSMAN, E. J., Peckins, M. K., Bowes, J. L., & Dorn, L. D. (2017). Longitudinal synergies between cortisol reactivity and diurnal testosterone and antisocial behavior in young adolescents. *Development and psychopathology*, 29(4), 1353-1369.
- TARTER, R. E., Blackson, T., Brigham, J., Moss, H., & Caprara, G. V. (1995). The association between childhood irritability and liability to substance use in early adolescence: a 2-year follow-up study of boys at risk for substance abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 39(3), 253-261.
- TELLENBACH, H. (1961). *Melancholie* (4. Aufl., 1983). Springer. Berlin.
- TENNANT, C. (2002). Life events, stress and depression: a review of recent findings. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 36(2), 173-182.
- THAPAR, A., & Rice, F. (2006). Twin studies in pediatric depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 15(4), 869-881.
- THAPAR, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012). Depression in adolescence. *The Lancet*, 379(9820), 1056-1067.
- THIELS, C., & Schmitz, G. S. (2008). Selbst-und Fremdbeurteilung von Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen: Zur Validität von Eltern-und Lehrerurteilen. *Kindheit und Entwicklung*, 17(2), 118-125.
- THOMPSON, C. (2002). Onset of action of antidepressants: results of different analyses. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 17(S1), S27-S32.
- TOURIAN L, LeBoeuf A, Breton JJ, Cohen D, Gignac M, Labelle R, Guile JM, Renaud J (2015) Treatment options for the cardinal symptoms of disruptive mood dysregulation disorder. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 24(1):41–54.
- TOWBIN, K., Axelson, D., Leibenluft, E., & Birmaher, B. (2013). Differentiating bipolar disorder— not otherwise specified and severe mood dysregulation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(5), 466-481.
- TREMBLAY, R. E. (2010). Developmental origins of disruptive behaviour problems: the 'original sin' hypothesis, epigenetics and their consequences for prevention. *Journal of child psychology and psychiatry*, 51(4), 341-367.

- TRÉPANIÉ, L., Juster, R. P., Marin, M. F., Plusquellec, P., Francois, N., Sindi, S., Wan, N., Findlay, H., Schramek, T., Andrews, J., Corbo, V., Dedovic, K., & Lupien, S. (2013). Early menarche predicts increased depressive symptoms and cortisol levels in Quebec girls ages 11 to 13. *Development and psychopathology*, 25(4pt1), 1017-1027.
- TSENG, W. L., Deveney, C. M., Stoddard, J., Kircanski, K., Frackman, A. E., Yi, J. Y., ... & Leibenluft, E. (2019). Brain mechanisms of attention orienting following frustration: associations with irritability and age in youths. *American Journal of Psychiatry*, 176(1), 67-76
- TUFAN, E., Topal, Z., Demir, N., Taskiran, S., Savci, U., Cansiz, M. A., & Semerci, B. (2016). Sociodemographic and clinical features of disruptive mood dysregulation disorder: A chart review. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(2), 94-100.
- TYRKA, A. R., Kelly, M. M., Graber, J. A., DeRose, L., Lee, J. K., Warren, M. P., & Brooks-Gunn, J. (2010). Behavioral adjustment in a community sample of boys: Links with basal and stress-induced salivary cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 35(8), 1167-1177.
- URAN, P., & Kılıç, B. G. (2015). Family functioning, comorbidities, and behavioral profiles of children with ADHD and disruptive mood dysregulation disorder. *Journal of attention disorders*, 1087054715588949.
- VALIENGO, L. L., Soeiro-de-Souza, M. G., Marques, A. H., Moreno, D. H., Juruena, M. F., Andreazza, A. C., Gattaz, W. F., & Machado-Vieira, R. (2012). Plasma cortisol in first episode drug-naïve mania: Differential levels in euphoric versus irritable mood. *Journal of affective disorders*, 138(1-2), 149-152.
- VERBOOM, C. E., Sijtsma, J. J., Verhulst, F. C., Penninx, B. W., & Ormel, J. (2014). Longitudinal associations between depressive problems, academic performance, and social functioning in adolescent boys and girls. *Developmental psychology*, 50(1), 247.
- VIDAL-RIBAS, P., Brotman, M. A., Valdivieso, I., Leibenluft, E., & Stringaris, A. (2016). The status of irritability in psychiatry: a conceptual and quantitative review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(7), 556-570.
- VOLK, H. E., & Todd, R. D. (2007). Does the Child Behavior Checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder?. *Biological psychiatry*, 62(2), 115-120.
- VRSHEK-SCHALLHORN, S., Doane, L. D., Mineka, S., Zinbarg, R. E., Craske, M. G., & Adam, E. K. (2013). The cortisol awakening response predicts major depression: predictive stability over a 4-year follow-up and effect of depression history. *Psychological medicine*, 43(3), 483-493.
- WAKSCHLAG, L. S., Perlman, S. B., Blair, R. J., Leibenluft, E., Briggs-Gowan, M. J., & Pine, D. S. (2018). The neurodevelopmental basis of early childhood disruptive behavior: Irritable and callous phenotypes as exemplars. *American journal of psychiatry*, 175(2), 114-130.
- WAXMONSKY, J. G., Wymbs, F. A., Pariseau, M. E., Belin, P. J., Waschbusch, D. A., Babocsai, L., Fabiano, G. A., Akinnusi, O. O., Haak, J. L., & Pelham, W. E. (2013). A novel group therapy for children with ADHD and severe mood dysregulation. *Journal of attention disorders*, 17(6), 527-541.
- WHITE, S. F., & Frick, P. J. (2010). Callous-unemotional traits and their importance to causal models of severe antisocial behavior in youth. *Handbook of child and adolescent psychopathy*, 135-155.

- WIDMER, I. E., Puder, J. J., König, C., Pargger, H., Zerkowski, H. R., Girard, J., & Müller, B. (2005). Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4579-4586.
- WIGGINS, J. L., Mitchell, C., Stringaris, A., & Leibenluft, E. (2014). Developmental trajectories of irritability and bidirectional associations with maternal depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(11), 1191-1205.
- WITTCHEN, H. U., Jacobi, F., Klose, M., Ryl, L., & Ziese, T. (2010). *Depressive Erkrankungen*. Robert-Koch-Institut.
- WOLTERING, S., Lishak, V., Hodgson, N., Granic, I., & Zelazo, P. D. (2016). Executive function in children with externalizing and comorbid internalizing behavior problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(1), 30-38.
- WORLD HEALTH ORGANISATION. (2018). International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). In: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (Zuletzt abgerufen am 17.01.2020).
- WORLD HEALTH ORGANISATION (2021, 13. September). Depression. In: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (Zuletzt abgerufen am 30.09.2021).
- WÜST, S., Federenko, I., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2000). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 25(7), 707-720.
- YANG, T. T., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Tapert, S. F., Frank, G. K., Max, J. E., ... & Paulus, M. P. (2010). Adolescents with major depression demonstrate increased amygdala activation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(1), 42-51.
- YARIBEYGI, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2017). The impact of stress on body function: A review. *EXCLI journal*, 16, 1057.
- YOUNGSTROM, E. A., Genzlinger, J. E., Egerton, G. A., & Van Meter, A. R. (2015). Multivariate meta-analysis of the discriminative validity of caregiver, youth, and teacher rating scales for pediatric bipolar disorder: Mother knows best about mania. *Archives of Scientific Psychology*, 3, 112–137.
- ZEPF, F. D., & Holtmann, M. (2012). Disruptive mood dysregulation disorder. *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva, Switzerland: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 1(11).
- ZEPF, F.D., Biskup, C.S., Holtmann, M., & Runions, K. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder. In Rey JM (ed), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
- VON ZERSSEN, D., Asukai, N., Tsuda, H., Ono, Y., Kizaki, Y., & Cho, Y. (1997). Personality traits of Japanese patients in remission from an episode of primary unipolar depression. *Journal of affective disorders*, 44(2-3), 145-152.
- ZORN, J. V., Schür, R. R., Boks, M. P., Kahn, R. S., Joëls, M., & Vinkers, C. H. (2017). Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 25-36.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Moderationsmodell 1	47
Abbildung 2	Moderationsmodell 2	48
Abbildung 3	Moderationsmodell 3	48
Abbildung 4	Regressionsgeraden zum Moderationsmodell 1	62
Abbildung 5	Soziale Probleme bei Hoch-/ und Niedrigscorern bezüglich des Child Behavior Check List-Dysregulation Profile und der Cortisol Awakening Response	63
Abbildung 6	Regressionsgeraden zum Moderationsmodell 2	65
Abbildung 7	Soziale Probleme bei Hoch-/ und Niedrigscorern bezüglich Irritabilität und der Cortisol Awakening Response	66

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Kriterien zur Vergabe einer Major Depression nach DSM-5 (APA, 2013)	15
Tabelle 2	Alters- und entwicklungsspezifische Symptome einer Depression	18
Tabelle 3	Diagnosekriterien einer manischen Episode (APA, 2013)	21
Tabelle 4	Phänotypen der Bipolarität nach Leibenluft und Stoddard (2013)	22
Tabelle 5	Ein- und Ausschlusskriterien für die Vergabe von Severe Mood Dysregulation nach Leibenluft et al. (2003)	28
Tabelle 6	Vergabekriterien für Disruptive Mood Dysregulation Disorder nach DSM-5 (APA, 2013)	30

Tabelle 7	Gegenüberstellung von Severe Mood Dysregulation und Disruptive Mood Dysregulation Disorder	31
Tabelle 8	Irritabilität nach Roy et al. (2019)	51
Tabelle 9	Normwerte Cortisol Awakening Response nach Platje et al. (2013b)	54
Tabelle 10	Ein- und Ausschlusskriterien für die Probandenrekrutierung	56
Tabelle 11	Deskriptive Statistiken	58
Tabelle 12a	Interkorrelationen der Untersuchungsvariablen Teil 1	59
Tabelle 12b	Interkorrelationen der Untersuchungsvariablen Teil 2	59
Tabelle 13	Moderierte Regressionsanalyse mit CBCL-DP als Moderator, CAR als Prädiktor und SP als Kriterium	61
Tabelle 14	Moderierte Regressionsanalyse mit Irritabilität als Moderator, CAR als Prädiktor und SP als Kriterium	63
Tabelle 15	Moderierte Regressionsanalyse mit DIKJ als Moderator, CAR als Prädiktor und SP als Kriterium	66

7.3. Lebenslauf

<i>Persönliche Daten</i>	Maria Juliana Sciabica geboren am 31.01.1987 in Wuppertal
<hr/>	
<i>Schulbildung</i>	
1993 – 1996	Katholische Grundschule Kyffhäuserstraße Wuppertal
1996 – 2006	Erzbischöfliche St.-Anna-Schule, Staatl. genehmigtes Gymnasium in Wuppertal (Abschluss: Allgemeine Hochschulreife; Note 2,0)
<hr/>	
<i>Berufsausbildung</i>	
2006 – 2009	Berufsausbildung zur Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin, Uniklinik Köln (Abschluss: Kinderkrankenpflegediplom; Note 2,0)
<hr/>	
<i>Hochschulstudium</i>	
2009 – 2013	Studium der Publizistik- und Kommunikationswissenschaft, Universität Wien und Sapienza Universität Rom (Abschluss: Bachelor der Philosophie; Note 2,0)
2013 – 2019	Studium der Humanmedizin, Universität zu Köln (Abschluss: Staatsexamen; Note 2,0)
<hr/>	
<i>Promotion</i>	
2017 – 2023	Titel: „Cortisol Awakening Response (CAR) und dimensionale klinische Verhaltensauffälligkeiten in Bezug auf Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD): Eine Pilotstudie bei depressiven Jugendlichen“ im Rahmen des Projekts ‚Balancing Vibrations‘, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln Direktor und Betreuer: Prof. Dr. Bender promoviert am 20.01.2023, magna cum laude
<hr/>	
<i>Praktische Tätigkeit</i>	
2013 – 2019	Teilzeitbeschäftigung als Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin in der Klinik und Poliklinik

für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
der Universität zu Köln

2020 – dato

Ärztin in Weiterbildung im Fach Pädiatrie, Sana
Klinikum Remscheid (seit 02.2022 in Elternzeit)