

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert**

**Die Auswirkung der ADHS Erkrankung auf die Bearbeitung einer  
kognitiven „Set Shifting“ Aufgabe**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Stella Anneliese Hein, geb. Gienk**

**aus Hamburg**

**Würzburg, Mai 2021**



**Referent:**

Prof. Dr. Andreas Reif

**Korreferent:**

Prof. Dr. Marcel Romanos

**Dekan:**

Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 23.04.2021

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S. 1
1.1 Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung	S. 1
1.2 Ätiopathogenese	S. 4
1.2.1 Neurotransmittersysteme	S. 5
1.2.2 Genetik und Umweltfaktoren	S. 5
1.3 Frontostriataler Loop	S. 7
1.4 „Set Shifting“ Aufgabe	S. 9
1.5 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie	S. 10
1.5.1 fNIRS und ADHS	S. 12
1.6 Hypothese	S. 13
2. Material und Methoden	S. 16
2.1 Studiendesign	S. 16
2.2 Versuchsteilnehmer	S. 16
2.2.1 Rekrutierung	S. 16
2.2.2 Stichprobenbeschreibung	S. 17
2.3 Paradigma	S. 19
2.3.1 Aufgabe zum kognitiven „Set Shifting“	S. 19
2.4 fNIRS	S. 22
2.5 Datenanalyse	S. 23
2.5.1 Fragebögen	S. 23
2.5.2 Verhaltensdaten	S. 23
2.5.3 fNIRS Daten	S. 23
3. Ergebnisse	S. 25
3.1 Fragebögen	S. 25
3.1.1 BIS-11	S. 25
3.1.2 UPPS	S. 26
3.1.3 SPSRQ	S. 28

3.2 Verhaltensdaten	S. 29
3.2.1 Reaktionszeit	S. 29
3.2.2 Fehler	S. 31
3.2.3 fNIRS	S. 32
4. Diskussion	S. 34
4.1 Fragebögen	S. 34
4.2 Verhaltensdaten	S. 36
4.3 Funktionelle Daten	S. 41
5. Zusammenfassung	S. 44
6. Literaturverzeichnis	S. 46

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Optodenplatzierung am Probeset. S. 24
- Abbildung 2:** Vergleich der Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens BIS-11 zwischen den Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe. S. 26
- Abbildung 3:** Vergleich der Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens UPPS zwischen den Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe. S. 28
- Abbildung 4:** Vergleich der Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens SPSRQ zwischen den Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe. S. 29
- Abbildung 5:** Vergleich der Mittelwerte der Reaktionszeit zwischen den Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe in Abhängigkeit der Bedingung. S. 31
- Abbildung 6:** Hirnaktivität im Vergleich der ‚Diagnose‘ und der ‚Bedingung‘ mit signifikanter Aktivierung im DLPFC der Kontrollgruppe, farblich dargestellt sind hier die t-Werte. S. 33

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Übersicht über die Geschlechterverteilung der Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe.	S. 17
<b>Tabelle 2:</b>	Übersicht über das mittlere Alter der Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe.	S. 18
<b>Tabelle 3:</b>	Übersicht über die Verteilung der Schulabschlüsse Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe.	S. 18
<b>Tabelle 4:</b>	Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens BIS-11.	S. 25
<b>Tabelle 5:</b>	t-Tests für unabhängige Stichproben für den Fragebogen BIS-11.	S. 26
<b>Tabelle 6:</b>	Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens UPPS.	S. 27
<b>Tabelle 7:</b>	t-Tests für unabhängige Stichproben für den Fragebogen UPPS.	S. 27
<b>Tabelle 8:</b>	Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens SPSRQ.	S. 28
<b>Tabelle 9:</b>	t-Tests für unabhängige Stichproben für den Fragebogen SPSRQ.	S. 29
<b>Tabelle 10:</b>	Übersicht der mittleren Reaktionszeit in ms abhängig von der ‚Bedingung‘ und der ‚Diagnose‘.	S. 30
<b>Tabelle 11:</b>	Multivariate Analyse der Reaktionszeiten.	S. 30
<b>Tabelle 12:</b>	Mann-Whitney <i>U</i> -Test auf Gruppenunterschiede.	S. 31
<b>Tabelle 13:</b>	Wilcoxon-Test zur Unterscheidung der Fehleranzahl im Hinblick auf die Bedingung.	S. 32

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	Varianzanalyse
APA	American Psychological Association
BG	Basalganglien
BIS	Barratt Impulsiveness Scale
DAT	Dopamintransporter
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
DPF	Differentieller Pfadlängenfaktor
DRD-4	Dopaminrezeptor-D4
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
ROI	Region of Interest
SPSRQ	The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire
TAAR	Trace Amine-Associated Receptor
UPPS	Urgency Premeditation Perseverance and Sensation Seeking Impulsive Behavior Scale
VLPFC	Ventrolateraler Präfrontaler Kortex
VMAT	Vesikulärer Monoamin-Transporter
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

Allgemein im deutschen Sprachraum bekannte Abkürzungen werden hier nicht weiter erläutert.

# 1. Einleitung

## 1.1 Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

„Ob der Philipp heute still wohl bei Tische sitzen will?“ schrieb der in Frankfurt praktizierende Arzt Heinrich Hoffmann (1846), welcher 1851 die ärztliche Leitung der „Anstalt für Irre und Epileptische“ in Frankfurt am Main übernahm. Er hatte nicht die Absicht, in seinem Gedicht über den „Zappelphilipp“, welches er zunächst für seinen Sohn verfasste, ein bestimmtes Patientenkollektiv zu beschreiben, doch kommen der „Zappelphilipp“ und „Hans Guck-in-die-Luft“ der heutigen Auffassung der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) recht nahe.

1902 schrieb der englische Kinderarzt George Frederic Still (1902) im Lancet unter „Some abnormal psychical conditions in children“ als einer der Ersten über die Symptome der ADHS. Er beschrieb die Verhaltensauffälligkeiten von 20 Kindern, die zu Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und gestörter Selbstkontrolle neigten.

Im Jahre 1937 demonstrierte Charles Bradley die Wirkung des zentral stimulierenden Amphetamins Bazedrin. Bradley war als Zufallsbefund aufgefallen, dass bei einigen Kindern, die von ihm mit Bazedrin behandelt wurden, eine Steigerung ihrer Schulleistung und eine Abschwächung der Verhaltensauffälligkeiten erzielt werden konnte (Bradley, 1937). Zehn Jahre später untersuchte Hill die Wirkung von Amphetaminen auf Erwachsene, die Symptome der ADHS aufwiesen (Hill, 1947).

Ludwig von Strümpell beschrieb noch 1890 „Unruhe und Unaufmerksamkeit als konstituelle Charakterfehler“ (Seidler, 2004); seit vielen Jahren ist jedoch ADHS als Erkrankung anerkannt, stark verbreitet und erhält eine laufende Diskussion in der Presse und Bevölkerung.

ADHS gehört mit einer Prävalenz von ca. 5 % zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Kindesalter (Polanczyk & Rohde, 2007). Die Erkrankung remittiert bei der Hälfte der Kinder, bei der anderen Hälfte persistiert sie bis in das Erwachsenenalter (Lara et al., 2009). Kessler und Kollegen zeigten, dass die Schwere der Erkrankung im

Kindesalter mit der Persistenz bis in das Erwachsenenalter korreliert (Kessler et al., 2006). So sind rund 3 % der Erwachsenen von ADHS betroffen (Fayyad et al., 2017). Wobei, wie auch bei der Prävalenz, die Symptomatik mit zunehmendem Alter eher abnimmt (Simon et al., 2009).

Im Kindes- und Jugendalter wird die Erkrankung bei Jungen bis zu viermal häufiger diagnostiziert (Schlack et al., 2008). Bei den an ADHS erkrankten Erwachsenen gleicht sich das Geschlechterverhältnis in etwa an. Dies wird in der Arbeit von Wilens und Kollegen auf das fehlende Erkennen der Erkrankungen bei Mädchen aufgrund der untypischeren Symptomatik in der Kindheit zurückgeführt (Wilens et al., 2002).

Die drei Kernsymptome der ADHS sind die Aufmerksamkeitsstörung, die Impulsivität und die Hyperaktivität. Diese zählen in allen Altersklassen zu den führenden Symptomen. Viele Patienten sind ablenkbar, leiden an verstärkter Unaufmerksamkeit und Konzentrationsstörungen, auch wenn nicht zu jeder Zeit alle Symptome vorhanden sein müssen. So sind einige Patienten sehr wohl in der Lage, sie interessierende Themen zu bearbeiten, verlieren sich dann aber häufig im Detail. Die Hyperaktivität äußert sich nicht nur mit einer motorischen Unruhe, sondern auch in Rastlosigkeit und hohem Sprechbedarf. Die Impulsivität beschreibt eine gestörte Verhaltenssteuerung. Die Patienten neigen zu voreiligem Handeln und sind sehr ungeduldig.

Im Laufe des Lebens kommt es bei vielen Erkrankten zu einem Symptomwechsel von der in der Kindheit häufig im Mittelpunkt stehenden Hyperaktivität zu der im Erwachsenenalter führenden Störung der Aufmerksamkeit (Biederman et al., 2000) und des impulsiven Verhaltens mit verstärkter innerer Unruhe (Barkley et al., 2008). Die Patienten leiden an Vergesslichkeit, geringerer Ausdauer beim Erledigen von Aufgaben sowie verstärkt flüchtigem und fehlerhaftem Arbeiten. Ihr Verhalten ist vorrangig impulsiv, also sprunghaft und häufig auch unüberlegt. Zudem führen viele ein risikoreiches Leben. Durch ein zusätzlich häufig unangepasstes Sozialverhalten mit Emotionsregulationsstörungen, führen alle diese Störungen im Laufe des Lebens zu beruflichen und sozialen Komplikationen. So neigen ADHS-Patienten zum Beispiel eher zu häufigeren Arbeits- und Beziehungswechseln (Barkley et al., 1990; Barkley et al.,

1991; Weyandt & DuPaul, 2006). Insgesamt haben sie ebenso ein erhöhtes Risiko für Verkehrsunfälle (Ludolph et al., 2009), Drogenmissbrauch und dissoziale Entwicklungsstörungen (Mannuzza et al., 1991).

Hinsichtlich der Klassifikation der ADHS-Subtypen herrscht noch keine Einheit. Die Klassifikation kann über das DSM-5, den diagnostischen und statistischen Leitfaden psychischer Störungen, von der American Psychiatric Association (APA) erfolgen. Dort sind die Kriterien für das Vorhandensein einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung aufgeteilt in Symptome der Unaufmerksamkeit und Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität. Es müssen entweder von den Symptomen der Unaufmerksamkeit mindestens 6 von 9 oder von denen der Hyperaktivität und Impulsivität 6 von 9 vorliegen. Ab dem 17. Lebensjahr reichen jeweils 5 Symptome aus. Die APA teilt die Erkrankung in drei Subtypen. Den häufigsten Typus bildet der Mischtypus mit 78%. Den zweithäufigsten bildet der vorwiegend unaufmerksame Typus mit 15% und den dritthäufigsten mit 7% der vorwiegend hyperaktive-impulsive Typus (Lalonde et al., 1998).

Außerdem kann die Einteilung nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) der WHO 1993 erfolgen. Die ICD-10 zählt die „Hyperkinetischen Störungen“ (F90.-) zu den „Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ und unterteilt diese in „Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens, Sonstige hyperkinetische Störungen und nicht näher bezeichnete Hyperkinetische Störung“ (Graubner, 2016). In der ICD-10 wird zwischen Forschungs- und klinischen Kriterien unterschieden. Zu den Forschungskriterien zählen die Symptome der Unaufmerksamkeit von denen 6 von 9, der Überaktivität von denen 3 von 4 und der Impulsivität von denen 1 von 4 vorliegen müssen. Klinische Kriterien hingegen beziehen sich nur darauf, dass die Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität und der Aufmerksamkeitsstörung deutlich ausgeprägt sind. Die Symptome der ADHS müssen bereits vor dem 12. Lebensjahr (DSM-5) bzw. dem 7. Lebensjahr (ICD-10) begonnen haben und andauernd, also über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, bestehen. Zusätzlich muss die Erkrankung das Leben der

Patienten situationsübergreifend, z.B. in der Schule und Zuhause, und die Lebensqualität einschränkend beeinträchtigen.

Die hohe Bandbreite der Symptomatik führt häufig zur erschwerten Diagnostik. Die Diagnose ist immer eine klinische. Vor der Diagnosestellung muss sowohl der Ausschluss einer neurologischen oder internistischen Erkrankung sowie der Ausschluss einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, einer manischen oder depressiven Episode und einer Angststörung erfolgt sein.

Viele Erwachsene, die an ADHS leiden, fallen zunächst durch die Behandlung ihrer Komorbiditäten auf und erhalten dann erst die Diagnose ADHS. Bereits im Kindesalter liegen bei 50-80% aller an der Störung Erkrankten die diagnostischen Kriterien für eine zusätzliche psychische Erkrankung vor (Kadesjo & Gillberg, 2001). Auch Erwachsene, die an ADHS leiden, haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an einer weiteren psychischen Störung zu erkranken. So konnten Studien zeigen, dass um die 75% der Patienten an einer komorbiden Störung litten (Biederman et al., 1993; Secnik et al., 2005; De Zwaan et al., 2012). Zu ihnen zählen vor allem affektive Störungen mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 60 %, Substanzmittelmissbrauch mit bis zu 34 % und Angststörungen mit bis zu 30 % der Patienten (Jacob et al., 2007). Zusätzlich konnten Studien belegen, dass die Prävalenz der bipolaren Störung bei Patienten mit ADHS erhöht ist (Biederman et al., 1996). Die Wichtigkeit der Therapie von komorbiden Störungen konnten Kuhne und Kollegen herausheben (Kuhne et al., 1997; Pitts et al., 2015). Sie stellten fest, dass die Lebensqualität bei einer gleichzeitig bestehenden psychiatrischen Erkrankung deutlich reduziert ist.

## **1.2 Ätiopathogenese**

Die genaue Ätiologie der ADHS ist trotz intensiver Forschungen nicht sicher geklärt. Man geht heute von einer multifaktoriellen Genese aus. So wird ein Zusammenspiel von Genen und exogenen Risikofaktoren vermutet. Es sprechen viele Studien, die im Folgenden erläutert werden, in der Gesamtschau für eine Dysfunktion in

frontostriatalen Regelkreisen, welche sowohl die Aufmerksamkeit wie auch die Motorik kontrollieren. In diese frontostriatalen Regelkreise greifen die in der Pharmakotherapie eingesetzten Medikamente ein. Diese wirken durch eine Verbesserung des Angebotes von Neurotransmittern (Pietrzak et al., 2006) in diesen Bereichen. Welche Neurotransmitter in der Ätiologie der ADHS eine wichtige Funktion einnehmen, werden im Folgenden erläutert.

### **1.2.1 Neurotransmittersysteme**

Viele Neurotransmittersysteme werden im Zusammenhang mit ADHS diskutiert. Besonders Dopamin, Serotonin und Noradrenalin scheinen in der Pathologie der ADHS eine wichtige Rolle zu spielen (Pliszka et al., 1996). Das dopaminerge System reguliert Bewegungen sowie die Verarbeitung von Aufgaben, die Kognition, Aufmerksamkeit und zielgerichtetes Verhalten. Die Dopaminhypothese wird unterstützt durch die nachgewiesene Symptombesserung bei ADHS nach Stimulantientherapie mit Methylphenidat und Amphetamin. Diese Stimulantien wirken hauptsächlich durch die Wiederaufnahmehemmung des Dopamins aufgrund einer Hemmung der Dopamintransporter (DAT), Bindung an vesikuläre Monoamin-Transporter (VMAT) und als Agonist am Trace Amine-Associated Receptor (TAAR1). So führen sie zu einem Anstieg der Dopaminkonzentration (Krause et al., 2000; Volkow et al., 2005; Pei et al., 2016). Aber auch das in der Therapie genutzte Atomoxetin, als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, steigert die Konzentration von Noradrenalin und Dopamin im präfrontalen Kortex (Bymaster et al., 2002; Ratner et al., 2005). Die Funktion des präfrontalen Kortex wird wiederum entscheidend durch Schwankungen der Dopamin- und NoradrenalinKonzentrationen beeinflusst (Arnsten, 2009). Dopamin spielt zusätzlich zur ADHS unter anderem eine Rolle beim M. Parkinson, bei der Schizophrenie und beim Substanzmissbrauch.

### **1.2.2 Genetik und Umweltfaktoren**

Unterschiedliche Studien, insbesondere mehrere Adoptions- und Zwillingsstudien, sprechen für eine Beteiligung der genetischen Faktoren in der Ätiologie der ADHS.

Es konnte früh eine familiäre Häufung der ADHS-Erkrankung belegt werden (Biederman et al., 1992). Die Heritabilität wird auf 60-80 % geschätzt (Smidt et al., 2003). So waren Geschwister von an ADHS erkrankten Kindern, die in anderen Familien aufwuchsen, signifikant häufiger auch an ADHS erkrankt als Kinder, die in einem gemeinsamen Umfeld aufwuchsen, aber nicht miteinander verwandt sind (Sprich et al., 2000). In allen von Smidt und Kollegen untersuchten Zwillingsstudien fand sich „eine höhere Konkordanzrate hinsichtlich einer ADHS für monozygote Zwillingspaare als für dizygote“ (Smidt et al., 2003). Auch Eltern erkrankter Kinder haben ein 18 % erhöhtes Risiko, selbst an ADHS zu leiden (Biederman et al., 1990). Adoptiveltern von betroffenen Kindern hingegen haben nur ein 3 %iges Risiko (Asherson et al., 2004; Sprich et al., 2000), welches in etwa der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung entspricht (Fayyad et al., 2017). Das Risiko, selbst betroffen zu sein, steigt ebenso um das zwei- bis sechsfache gegenüber Gesunden, wenn ein erstgradig verwandtes Familienmitglied an ADHS leidet (Möller et al., 2005).

Mithilfe von verschiedensten, molekulargenetischen Studien konnten mehrere potenzielle Kandidatengene, die hauptsächlich an der Regulation der dopaminergen, serotonergen und noradrenergen Transmitter beteiligt sind, als mit der Erkrankung assoziiert gefunden werden. Swanson und Kollegen beschäftigten sich 1998 mit einer Häufung von typischen Symptomen der ADHS und Mutationen im Dopaminrezeptor-D4 Gen (*DRD4*) (Swanson et al., 1998). Auch eine Metaanalyse von 2001 konnte eine Assoziation zwischen ADHS und einem Polymorphismus im *DRD4*-Gen bestätigen (Faraone et al., 2001). Unterstützend wirkt, dass das *DRD4*-Gen verstärkt im Bereich des präfrontalen Kortex exprimiert wird (Falzone et al., 2002), welcher, wie später erläutert, eine wichtige Rolle in der Ätiologie der ADHS spielt.

Ebenso sind Varianten im *DAT1*-Gen, dem Dopamintransporter-Gen, mit ADHS signifikant assoziiert (Friedel et al., 2007). Diskutiert wird eine erhöhte Dichte des Dopamintransporters und dadurch eine verminderte Verfügbarkeit von Dopamin am synaptischen Spalt bei Patienten mit ADHS. Bei der Behandlung mit Methylphenidat werden diese Dopamintransporter im Striatum gehemmt und dadurch die Konzentration des Dopamin im synaptischen Spalt erhöht (Krause et al., 2000).

Diskutiert wird außerdem der Zusammenhang zwischen genetischer Disposition und prädisponierenden Umwelteinflüssen. So führt der Nikotin- oder Alkoholabusus der Mutter während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für ADHS des Kindes (Milberger et al., 1997; Thapar et al., 2003), wobei hier auch genetische Korrelationen eine Rolle spielen. Unterstrichen wird dieses Zusammenspiel durch Studien, die zeigen konnten, dass das Risiko, an ADHS erkrankte Kinder zu bekommen, bei Müttern mit bestimmten genetischen Varianten im *DAT1*-Gen und pränatalem Nikotin- und Alkoholkonsum erhöht ist (Brookes et al., 2006; Neuman et al., 2007). Ebenso scheinen ein verringertes Geburtsgewicht, pränatale Toxine, Infekte und unter anderem daraus folgenden Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sowie auch kindliche Deprivation Risikofaktoren für ADHS zu sein (Laucht et al., 2004; Taylor et al., 2004; Stevens et al., 2008). Insgesamt führen also prä-, peri- und postnatale Komplikationen in Interaktion mit genetischen Faktoren zu einer erhöhten Prävalenz von ADHS (Zappitelli et al., 2001).

### **1.3 Frontostriataler Loop**

Wie bereits in der Beschreibung der potentiellen Kandidatengene erwähnt, findet sich eine Expression dieser Dopamin-regulierenden Gene häufig in Bereichen des frontostriatalen Loops. Auch die Wirkung der in der Therapie der ADHS eingesetzten Medikamente findet durch einen Anstieg der Noradrenalin- und Dopamin-Konzentrationen im präfrontalen Kortex statt (Bymaster et al., 2002). Aus diesen und weiteren Gründen, die im Folgenden erläutert werden, vermutet man eine Beteiligung des frontostriatalen Loops in der Ätiologie der ADHS.

Der entwicklungsbiologisch jüngste Bereich unseres Gehirns, der Frontallappen, lässt sich gliedern in den präfrontalen, den motorischen und prämotorischen Kortex sowie den angrenzenden Gyrus cinguli, welcher Anteil des limbischen Systems ist. Der präfrontale Kortex (PFC) nimmt mit seiner Regulationsfunktion von kognitiven Prozessen eine zentrale Rolle ein. Er verarbeitet Informationen des Sehens, Hörens und der Sensomotorik. Auch er wird hauptsächlich durch die Dopaminkonzentration

gesteuert (Arnsten, 2009). Eingeteilt wird er in den dorsolateralen PFC (DLPFC) und den ventrolateralen PFC (VLPFC). Auch der cinguläre Gyrus wird eingeteilt in den anterioren und posterioren Teil. Zwischen dem DLPFC und dem anterioren cingulären Cortex (ACC) bestehen außerdem wechselseitige Verbindungen. Insgesamt nennt man diese wechselseitigen Verbindungen der einzelnen Bereiche den frontostriatalen Loop. Luria (1973) beobachtete, dass verstärkt Patienten mit Verletzungen im Bereich des Frontallappens an besonders hohem impulsiven Verhalten litten. Auch nach frontaler Lobektomie folgte meist ein Anstieg der Impulsivität (Miller, 1992).

An ADHS leidende Patienten zeigen Auffälligkeiten im Bereich des frontostriatalen Loops. So zeigten Ernst und Kollegen eine signifikant niedrigere DOPA-Decarboxylase Aktivität bei an ADHS leidenden Patienten im medialen und links lateralen präfrontalen Bereich (Ernst et al., 1998). Eine verlangsamte Reaktionszeit und eine Minderaktivität im ACC in der Bearbeitung bestimmter Aufgaben konnten Bush und Kollegen bei Erkrankten feststellen (Bush et al., 1999). Auch Rubia und Kollegen zeigten im PFC eine Minderaktivierung bei ADHS-Patienten (Rubia et al., 1999).

Störungen der präfrontalen Hirnregionen gehen häufig mit Störungen der exekutiven Funktionen einher (Spreeen & Strauss, 1998). Unter der Bezeichnung der exekutiven Funktionen versteht man kognitive Fähigkeiten, die als Kontrollmechanismus für situationsangepasstes und zielorientiertes Handeln dienen. Sie koordinieren, steuern und kontrollieren verschiedene kognitive Prozesse zum Erreichen eines zuvor festgelegten Zieles. Wichtig sind die exekutiven Funktionen besonders beim Lösen von neuen Aufgaben und von nicht automatisierten Handlungsabläufen, da sie Folgen antizipieren, veränderte Situationen erkennen und auf diese eingehen können. Sie dienen somit dem Anpassen des Individuums an eine sich stetig verändernde Umwelt. In einigen Studien werden spezifische Bereiche der exekutiven Funktionen den unterschiedlichen Bereichen des präfrontalen Kortex zugeschrieben. So werden rein kognitive Aufgaben den exekutiven Funktionen (sog. „cool executive functions“) in dem dorsolateral gelegenen Anteil des PFC und Aufgaben, die die Emotionen und Motivationen (sog. „hot executive functions“) mit einbeziehen, in den medial und orbital gelegenen Bereichen bearbeitet (Castellanos et al., 2006; Zelazo et al., 2010).

Eine besondere Schwierigkeit haben ADHS-Patienten mit dem Bearbeiten dieser Aufgaben zur exekutiven Funktion (Barkley et al., 1997a; Barkley et al., 1997b; Barkley et al., 1997c; Brown, 2000). Eine Metaanalyse im Jahre 2006 von 16 funktionellen Magnetresonanztomographie-Studien, in denen Patienten mit ADHS Aufgaben zu exekutiven Funktionen bearbeiteten, ergab zusätzlich eine signifikante Hypoaktivierung im anterioren Cingulum, dorsolateralen präfrontalen und inferioren Kortex sowie in den Basalganglien, Thalamus und bestimmten Parietalkortexbereichen (Dickstein et al., 2006). Diese Bereiche, die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, die Bearbeitung von Aufgaben zur exekutiven Funktion und die Hypoaktivierung in Teilen des frontostriatalen Loops (Tamm et al., 2004), sind elementarer Bestandteil der vorliegenden Studie. Zur Messung der exekutiven Funktionen wurde eine „Set Shifting“ Aufgabe verwendet.

#### **1.4 „Set Shifting“ Aufgabe**

Für diese Art von Aufgaben sind unterschiedliche Bezeichnungen wie „Set Shifting“, „Set Switching“ oder „Task Switching“ verbreitet. Im Folgenden wird der Ausdruck des „Set Shifting“ verwendet.

Die Aufgabe zum „Set Shifting“ hilft, wie bereits erwähnt, exekutive Prozesse zu prüfen. Aufgaben zum „Set Shifting“ dienen der Messung der Flexibilität der Aufmerksamkeit, also der Fähigkeit, zwischen zwei Stimuli flexibel wechseln zu können. Ein Beispiel für einen solchen Test ist der Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Der WCST wird heute vorwiegend als Stimulationsparadigma für bildgebende Untersuchungen, wie zum Beispiel für funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)-Untersuchungen eingesetzt. Da Studien zeigten, dass es in der Bearbeitung des WCST zu einem Anstieg der Hirnaktivität bei gesunden Probanden im medialen und dorsolateralen PFC kam (Volz et al., 1997) und dies der Bereich ist, der in der vorliegenden Arbeit untersucht werden soll, wurde hier eine „Set Shifting“ Aufgabe

genutzt. Auch andere „Set Shifting“ Aufgaben führten bei gesunden Probanden zu einem Anstieg der Hirnaktivität in Bereichen des PFC (Dove et al., 2000).

Unterstützend sind Studien, die Beeinträchtigungen in der Bearbeitung einer „Set Shifting“ Aufgabe in Verbindung mit Störungen im PFC und den Basalganglien (BG) bringen (Ravizza & Ciranni, 2002).

Zusätzlich zeigte eine Arbeit von Spengler und Kollegen, dass es bei Patienten mit einer Frontalhirnschädigung zu signifikant mehr Fehlreaktionen in der Bearbeitung einer „Set Shifting“ Aufgabe kam als bei Patienten mit Schädigungen in posterioren Hirnregionen (Spengler et al., 2003). Bei an ADHS leidenden Patienten konnte ebenfalls in einer „Set Shifting“ Aufgabe eine inferiore präfrontale Dysfunktion festgestellt werden (Rubia et al., 2010). Insgesamt schließen ADHS-Patienten in der Bearbeitung von Aufgaben zur Anwerthemmung, zum Arbeitsgedächtnis und anderen exekutiven Funktionen schlechter ab, also benötigen mehr Zeit zum Reagieren und machen mehr Fehler, als gesunde Kontrollprobanden (Doyle et al., 2006; Toplak et al., 2009; Xiao et al., 2012; Schecklmann et al., 2013; Lijffijt et al., 2004; Lijffijt et al., 2005; Schecklmann, 2009).

Aufgrund der aufgeführten Studien ist eine „Set Shifting“ Aufgabe ein geeigneter Stimulusgeber, um in einer bildgebenden Untersuchung die Hirnaktivität von Probanden, die an ADHS leiden, messen zu können.

## **1.5 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie**

Als bildgebendes Verfahren zur Messung der Hirnaktivität während der Bearbeitung einer „Set Shifting“ Aufgabe wurde in dieser Studie die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) verwendet.

Die Nahinfrarotspektroskopie ist eine optische Methode, die nicht invasiv und schmerzlos zur Aktivitätsbestimmung von vor allem zerebralem Gewebe genutzt wird (Obrig & Villringer, 2003). Seit Villringer und Kollegen (1993) zeigen konnten, dass Veränderungen der Oxygenierung während der Durchführung kognitiver Aufgaben durch die fNIRS aufgezeichnet werden konnten, wird die fNIRS vermehrt als

Bildgebung von kognitiven Prozessen eingesetzt. Auch in Untersuchungen zu visuellen oder motorischen Arbeiten konnten neuronale Aktivierungen in den entsprechenden Hirnregionen gemessen werden (Plichta et al., 2006b). Die in Studien aufgefallenen Aktivierungen bestimmter Hirnregionen konnten in fMRT-Untersuchungen bestätigt werden (Cui et al., 2011). Seitdem zeigten viele Studien, dass die fNIRS eine valide Möglichkeit zur Messung von hämodynamischen Veränderungen in bestimmten Hirnregionen ist. Auch die Reproduzierbarkeit der fNIRS-Untersuchungen konnte bestätigt werden (Plichta et al., 2006a; Kono et al., 2007; Schecklmann et al., 2008). Der Nachteil der fNIRS-Untersuchung ist die eingeschränkte Beurteilbarkeit, da die fNIRS eine Eindringtiefe von ca. 2 cm nicht überschreiten kann und somit nur der oberflächliche Kortex betrachtet wird (Huppert et al., 2006). Außerdem hat die fNIRS den Nachteil einer geringeren räumlichen Auflösung aufgrund von Streuung und der Anordnung der Optoden (Obrig & Villringer, 2003). Die fNIRS wird zwar anhand eines standardisierten Systems angebracht, allerdings gibt es keine Rückschlüsse auf die Korrektheit der anatomischen Lokalisation (Lloyd-Fox et al., 2010). Die Vorteile ergeben sich unter anderem aus der hohen zeitlichen Auflösung, wodurch hämodynamische Veränderungen im Zusammenhang mit definierten Stimuli beurteilt werden können sowie den guten Untersuchungsbedingungen, da eine Untersuchung im Sitzen und ohne störende Geräusche durchführbar ist. Die fNIRS ist zusätzlich unempfindlicher gegenüber Bewegungsartefakten, was bei Patienten mit hyperaktiver Störung entscheidend sein kann (Strangman et al., 2002). Aufgrund dieser Vorteile wurde die fNIRS als Untersuchungsmethode zur Messung der Hirnaktivität in dieser Studie genutzt.

Mit der Nahinfrarotspektroskopie ist es möglich, die relativen Konzentrationsänderungen von de- und oxygeniertem sowie absolutem Hämoglobin im Blut des zerebralen Kortex zu messen. Im nahinfraroten Wellenlängenbereich von 650 bis 950 nm kann das Licht mit nur minimaler Absorption biologisches Material, wie zum Beispiel Haut, Knochen und Hirngewebe, durchdringen. Aufgrund der hohen Absorption durch das Hämoglobin ist die Eindringtiefe jedoch begrenzt. Dieses grundlegende Prinzip der NIRS beschreibt das „optische Fenster“ (Strangman et al.,

2002). Das zweite wichtige Prinzip ist die neurovaskuläre Kopplung. Roy und Sherrington zeigten, dass sich im Gehirn ein Mechanismus zur Anpassung der Blutversorgung abspielt (Roy & Sherrington, 1890). Lokale, neuronale Aktivitätsänderungen gehen mit regionalen Änderungen der Durchblutung einher. Durch eine hohe Aktivität der Zellen, wird der Metabolismus hochgefahren und der Sauerstoff-, Glukose-, Glutamat- und Laktatverbrauch gesteigert. Während der vermehrten Neuronenaktivität kommt es insgesamt zu einem starken Anstieg des oxygenierten Hämoglobins (Buxton et al., 2004). Durch anfallendes Stickstoffmonoxid, Adenosin und Änderungen des pH-Wertes kommt es zur Vasodilatation der Gefäße und einer gesteigerten Durchblutung. Hohe neuronale Aktivität wird also mit einer Steigerung des Blutflusses und Blutvolumens angezeigt. Diesen „Perfusions overshoot“ mit Anstieg des oxygenierten und Abfall des deoxygenierten Hämoglobins beschrieben Fox und Raichle (1986). Diese Konzentrationsänderung der Chromophoren dauert auch bei derselben Person immer verschieden lang (Fox et al., 2006; Huppert et al., 2006). Als ein weiterer Grundbaustein der Nahinfrarotspektroskopie erwies sich die Tatsache, dass die zwei Chromophoren, oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin, unterschiedlich Licht absorbieren. Ihre Absorptionsmaxima liegen im Wellenlängenbereich des „Optischen Fensters“. Die Absorptionsspektren liegen beim oxygenierten Hämoglobin bei 910 nm und bei deoxygeniertem bei 760 nm. Durch diese unterschiedlichen Absorptionsspektren der Chromophoren können die Konzentrationsänderungen anhand des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes berechnet werden. In Gewebe einfallendes Licht wird durch Absorption und Streuung abgeschwächt. Das Lambert-Beersche Gesetz beschreibt die Tatsache, dass bei fehlender Absorption die Konzentration eines bestimmten Stoffes über den Streukoeffizienten bestimmt werden kann. Dies gilt auch andersherum. Da dies in biologischem Gewebe nicht möglich ist, wird das Gesetz modifiziert.

### **1.5.1 fNIRS und ADHS**

Wie oben bereits erwähnt, haben an ADHS erkrankte Probanden Defizite in der Bearbeitung von Aufgaben zu exekutiven Funktionen. Als bildgebendes Verfahren zur

Untersuchung der neuronalen Aktivitätsunterschiede von gesunden und an psychiatrischen Erkrankungen leidenden Probanden, während der Durchführung von kognitiven Aufgaben, ist die fNIRS gut geeignet (Ehlis et al., 2014; Ehlis et al., 2005; Jourdan Moser et al., 2009). Bei gesunden Probanden konnte in der fNIRS gezeigt werden, dass diese einen Anstieg von oxygeniertem Hämoglobin im PFC hatten während sie Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis bearbeiteten (Kopf et al., 2011; Sumitani et al., 2005). Eine Studie von Koike und Kollegen ergab einen Anstieg der Aktivierung bei gesunden Probanden im VLPFC und gleichzeitig einen Abfall im DLPFC, was durch die verstärkte kognitive Anforderung in der Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis erklärt werden konnte (Koike et al., 2013). Auch bei Kindern mit ADHS zeigte sich eine verringerte Aktivierung in der fMRT in frontalen und parietalen Hirnarealen in einer N-back Aufgabe (Kobel et al., 2008). Auffällig war eine präfrontale Hypoaktivierung ebenfalls in der Durchführung einer Go-No-Go-Aufgabe bei an ADHS erkrankten Kindern bildgebend durch die fNIRS (Inoue et al., 2012; Monden et al., 2015). Zusätzlich zu einer Inaktivierung im rechten PFC hatten Kinder mit ADHS in der Go-No-Go-Aufgabe eine verlängerte Reaktionszeit und begingen mehr Fehler als ihre gesunden Kontrollen (Xiao et al., 2012). Jourdan Moser und Kollegen (2009) stellten ebenfalls eine Funktionsbeeinträchtigung des DLPFC im fNIRS während einer „Stroop-Aufgabe“ fest. Unterstützt wird dies durch die Arbeit von Silk, die auch eine geringere Aktivierung bei adulten ADHS-Patienten feststellte (Silk et al., 2005). In einer Studie von Ehlis und Kollegen konnte in der fNIRS während der Durchführung einer N-Back Aufgabe eine reduzierte Aktivität im VLPFC bei an ADHS erkrankten Patienten gefunden werden (Ehlis et al., 2008).

## **1.6 Hypothese**

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der exekutiven Funktionen bei gesunden Erwachsenen im Vergleich zu Patienten mit ADHS. In dieser Studie soll verglichen werden, wie sich die Gruppen im Lösen der kognitiven „Set Shifting“ Aufgabe und in

der mit der fNIRS gemessenen Hirnaktivität während dieser Untersuchung unterscheiden.

Die Forschungsergebnisse, auf welche die Hypothesen gestützt werden, können folgendermaßen zusammengefasst werden:

ADHS wird unter anderem durch eine Störung der exekutiven Funktionen gekennzeichnet (vgl. 1.3). In vielen bildgebenden Studien mittels fMRT oder auch fNIRS konnten Unterschiede des Hirnaktivitätsmusters bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufgezeigt werden. Auffällig waren hier Hypoaktivierungen im Bereich des DLPFC (vgl. 1.6). Zusätzlich dazu konnten Defizite in der Bearbeitung von Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis, der Antworthemmung oder anderen exekutiven Funktionen erkannt werden (vgl. 1.4). Aufgrund dieser Forschungen und unterschiedlichen bildgebenden Untersuchungen wird ADHS charakterisiert als eine Störung des frontostriatalen Loops (vgl. 1.3).

Das Ziel dieser Arbeit ist es Patienten, die an ADHS leiden, mit einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Verglichen werden soll die Hirnaktivität im Bereich des frontostriatalen Loops mithilfe des bildgebenden Verfahrens der fNIRS, um dysfunktionale Strukturen in den oberflächlichen kortikalen Arealen aufdecken zu können. Außerdem soll diese Arbeit die Leistungen der Probanden, bezogen auf die Geschwindigkeit zum Lösen der Aufgaben und ihre Fehleranzahl, überprüfen.

Daher befasst sich diese mit dem Überprüfen der folgenden Hypothesen:

### 1. Bearbeitung der „Set Shifting“ Aufgabe - Abhängige Variablen

1.1. Die ADHS-Patienten weisen eine signifikant **längere Reaktionszeit während der Bearbeitung der „Set Shifting“ Aufgabe („No Shift“ und „Shift“ Aufgaben)** im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. Im Vergleich zum „No Shift“ braucht ein ADHS-Patient während eines „Shift“ signifikant länger.

1.2. Die ADHS-Patienten weisen eine signifikant **höhere Fehlerquote** bei der Bearbeitung der „Set Shifting“ Aufgabe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. Die Anzahl der Fehler erhöht sich bei ADHS-Patienten während der Bearbeitung eines „Shift“.

## 2. fNIRS-Untersuchung während der Bearbeitung der „Set Shifting“ Aufgabe

2.1. Bei der Gruppe der ADHS-Patienten wird im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe während der Bearbeitung der „Set Shifting“ Aufgabe ein **verändertes Hirnaktivierungsmuster** im präfrontalen Kortex gemessen (DLPFC). Dieser Effekt wird während der Bearbeitung eines „Shift“ verstärkt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden ADHS-Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Messung in stationärer oder ambulanter Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Würzburg befanden, und die Kontrollprobanden untersucht. Die Messung fand jeweils zu einem Zeitpunkt statt und wurde nicht wiederholt. Die Kontrollgruppe wurde anhand ihres Geschlechts, Alters und Schulabschlusses ausgewählt.

Die Durchführung dieser Studie erfolgte nach der Zustimmung der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Würzburg. Zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung wurde sich an die aktuellste Version der Deklaration von Helsinki gehalten. Alle Probanden waren nach ausführlicher Aufklärung mit der Teilnahme an der Studie einverstanden und willigten schriftlich ein.

### **2.2 Versuchsteilnehmer**

#### **2.2.1 Rekrutierung**

Untersucht wurden in dieser Studie ADHS-Patienten und eine möglichst zum Alter, Geschlecht und Bildungsstand passende Kontrollgruppe. Die Teilnehmer beider Gruppen waren zum Zeitpunkt der Messung zwischen 18 und 60 Jahre alt und frei von jeglichen relevanten Vorerkrankungen, die die zerebralen Funktionen einschränken und dadurch die Erhebung der fNIRS-Daten beeinflussen konnten.

Bei den ADHS-Patienten galt als Einschlusskriterium die vollständig erhobene Diagnose der ADHS nach den Kriterien des DSM-5.

Rekrutiert wurden die Patienten hauptsächlich durch die ADHS-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Würzburg. Einige Patienten befanden sich zum Zeitpunkt ihrer Rekrutierung auch dort zur stationären Behandlung.

Alle Patienten waren während der Messung frei von einer ADHS-Medikation. Die Einnahme der Medikamente der Probanden wurde nach Absprache mit dem behandelnden Arzt am Tag vor der Messung und am Tag der Messung pausiert, um sicherzustellen, dass zum Zeitpunkt der Messung kein klinischer Effekt von der Medikation mehr ausging (Swanson & Volkow, 2003). Auch die Kontrollen nahmen zum Zeitpunkt der Messung keine die Messung beeinflussende Medikation zu sich.

Als Ausschlusskriterium in der Kontrollgruppe galt die Diagnose einer Achse-I-Störung. Diesbezüglich wurde basierend auf dem DSM-IV eine deutsche Version des „Mini-International Neuropsychiatric Interview“ (Sheehan et al., 1998) durchgeführt.

Die Kontrollgruppe konnte zum größten Teil in Anzeigen im Internet gewonnen werden.

### 2.2.2 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt konnten 19 ADHS-Patienten und 20 Probanden der Kontrollgruppe gemessen werden.

		ADHS	Kontrolle	Gesamtsumme
<b>Geschlecht</b>	männlich	7	9	16
	weiblich	12	11	23
<b>Gesamtsumme</b>		19	20	39

**Tabelle 1.** Übersicht über die Geschlechterverteilung der Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe.

Die Patienten unterschieden sich nicht signifikant im Geschlecht ( $\chi^2=.27, p=.61$ ), im Alter ( $t(38)=.59, p=.56$ ) und im Schulabschluss ( $\chi^2=.70, p=.87$ ) von den Kontrollen.

	Alter (Mittelwert)	Standardabweichung
<b>ADHS</b>	31.1	11.2
<b>Kontrolle</b>	29	10.7

**Tabelle 2.** Übersicht über das mittlere Alter der Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe.

Schulabschluss	1 Haupt-	2 Real-	3 Abitur	4 Hochschulabschluss
<b>ADHS</b>	9	6	2	1
<b>Kontrolle</b>	8	7	4	1

**Tabelle 3.** Übersicht über die Verteilung der Schulabschlüsse der Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe.

Alle Probanden erhielten vor der Messung die Einverständniserklärung, einen Aufklärungsbogen sowie einen Fragebogen zur Person und die folgenden Fragebögen zur Selbsterfassung der Impulsivität.

Unter diesen war unter anderem die „Barratt Impulsiveness Skala“ (BIS-11) (Patton et al., 1995). Diese behandelt Fragen zu den drei Dimensionen „Aufmerksamkeitsstörung“, „Motorische Impulsivität“ und „Nicht-planende Impulsivität“. Aus der Summe der beantworteten Fragen erhält man den Impulsivitätsscore.

Die UPPS („Urgency Premeditation Perseverance And Sensation Seeking Impulsive Behavior Scale“) wurde 2001 von Whiteside und Lynam entwickelt. Als Maß der Impulsivität werden hier 4 Unterskalen definiert: „Dringlichkeit“ und „Risikobereitschaft“ sowie „(Mangel an) Absicht“ und „(Mangel an) Ausdauer“ (Whiteside et al., 2001). Hohe Werte in den Faktoren „Absicht“ und „Ausdauer“ gehen mit einem niedrigen Maß an Impulsivität einher. Umgekehrt gilt dies bei „Dringlichkeit“ und „Risikobereitschaft“.

Ein weiterer Fragebogen zur Selbsterfassung der Impulsivität „The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire“ (SPSRQ) wurde von Torrubia und

Kollegen entwickelt (Torrubia et al., 2001) entwickelt. Er wird aufgeteilt in die zwei Unterskalen „Sensitivity to Punishment“ und „Sensitivity to Reward“.

Bei zwei Probanden konnten die Fragebögen nicht ausgewertet werden und drei Probanden wurden im Nachhinein aufgrund von Überlagerungsartefakten von den Messungen der fNIRS ausgeschlossen.

## **2.3 Paradigma**

### **2.3.1 Aufgabe zum kognitiven „Set Shifting“**

Am Tag der Messung fand sich der Proband im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg ein. Die Studie nutzte die „Set Shifting“ Aufgabe auf Grundlage der Arbeit von Hayes und Kollegen, modifiziert von J. Kopf (Hayes et al., 1998).

Der Proband nahm in einer licht- und geräuschisolierten Kabine vor dem Computer Platz und wurde aufgefordert eine Hand, abhängig von der Händigkeit die linke oder rechte, auf die Tastatur zu legen und die Aufgabe mithilfe des jeweiligen Zeigefingers durch Drücken der rechten oder linken Pfeiltaste zu bewältigen. Während der Aufgaben ruhte der Zeigefinger auf der Pfeiltaste nach unten. Eine abwechselnde Nutzung des Zeige- und Mittelfingers war nicht erlaubt. Zunächst wurde die Aufgabe mit dem Probanden besprochen und die richtige Beantwortung der Aufgaben mündlich erklärt. Eventuelle Fragen wurden ebenfalls beantwortet. Anschließend erfolgte ein Übungsdurchgang, bei dem der Proband auf seine Fehler hingewiesen wurde. Während der Durchführung der eigentlichen Aufgabe erhielt der Proband kein Feedback.

In der Aufgabe wurden dem Probanden zwei unterschiedliche Dimensionen geboten, auf die dieser spezifisch reagieren sollte. Die zwei Dimensionen wurden als unterschiedliche Farben und Formen präsentiert. So wurden dem Probanden in der

Dimension „Farbe“ Kreise mit der Farbe rot, blau oder grün, in der Dimension „Form“ ein Dreieck, ein Rechteck oder ein Sechseck geboten.

Der Proband sollte bei Erscheinen der roten Farbe oder dem Dreieck mit dem Drücken der linken Pfeiltaste reagieren, bei der blauen Farbe oder dem Rechteck mit der rechten Pfeiltaste. Für die grüne Farbe oder das Sechseck gab es keine Tastenkombination. Sie galten also als neutraler Stimulus.

#### Dimension Farbe



#### Dimension Form

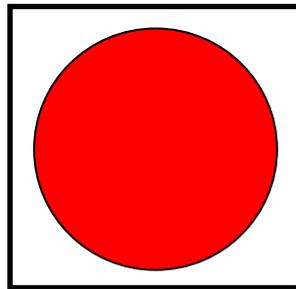


Der Versuch bestand aus 288 Stimuli, wobei immer zwei Stimuli präsentiert wurden bevor eine kurze Pause eingebaut wurde. Die Darbietungsdauer der einzelnen Stimuli war abhängig von der Bearbeitungsdauer. So erschien der nächste Stimulus nach dem Reagieren auf den vorherigen Stimulus durch das Drücken einer Taste.

Die Dimensionen wurden während der Aufgabe alleine, mit der entsprechenden neutralen oder jeweils inkongruenten Dimension präsentiert.

Über jeder Kombination stand der jeweilige Befehl auf den reagiert werden sollte. Als Befehl erschien entweder „Farbe“ oder „Form“. Erschien nun das unten aufgeführte

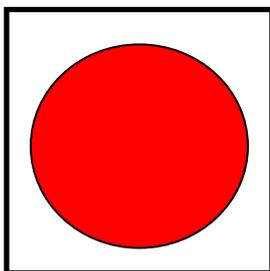
Beispiel, war die richtige Beantwortung der Aufgabe abhängig von dem Befehl. Dieses Beispiel ist mit einem inkongruenten Stimulus gekoppelt:



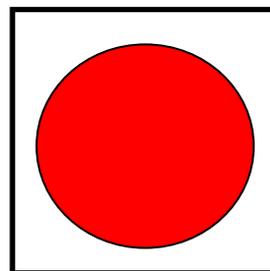
In den jeweils 144 Aufgaben ist dabei jeder Stimulus einmal vor und einmal nach jedem anderen Stimulus präsentiert worden. Daraus ergaben sich 72 „Shift“ und 72 „No Shift“ Aufgaben. In den 2 aufeinander folgenden Stimuli wurden die Dimensionen unterschiedlich dargestellt.

Findet in 2 aufeinander folgenden Stimuli ein Wechsel der Aufgabe statt, handelte es sich um einen „Shift“.

**„Shift“**



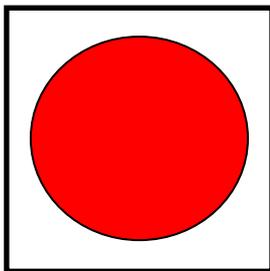
**Farbe**



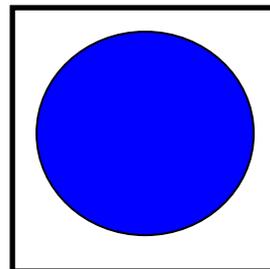
**Form**

Findet kein Wechsel statt, handelt es sich nicht um einen „Shift“.

**„No Shift“**



**Farbe**



**Farbe**

Die Aufgabe dauerte je nach Bearbeitungszeit der einzelnen Aufgaben zwischen 15 und 20 Minuten. Insgesamt dauerte der Versuchsablauf pro Proband ungefähr 1,5 Stunden.

## **2.4 fNIRS**

Das NIRS-Gerät (ETG-4000 Hitachi Medical Co, Japan) stellt Licht mit einer definierten Wellenlänge ( $695 \pm 20$  nm und  $830 \pm 20$  nm) im Bereich des nahinfraroten Spektrums und einer zeitlichen Auflösung von 10Hz her. Dieses Licht wird durch flexible elektrooptische Kabel zu den Optoden geführt, die mit Hilfe einer Haube auf der Kopfoberfläche des Probanden befestigt werden konnten. Die Emitter senden das nahinfrarote Licht aus. Durch die Detektoren wird das von den Emittlern ausgestrahlte und nicht durch Gewebe absorbierte Licht gemessen und anschließend wieder in die Steuereinheit zurückgeschickt.

Diese NIRS-Messung arbeitete mit einem Multi-Kanal-System aus 52 Kanälen von denen 17 Emitter und 16 Detektoren waren. Der Messpunkt zwischen einem Emitter und Detektor beschreibt einen Kanal. Die 33 Optoden sind im Abstand von 3 cm an einem standardisierten Gerüst, dem Probeset, angebracht. Insgesamt deckt das Gerät eine Fläche von 30 x 6 cm ab.

Um das Aufsetzen der NIRS-Haube bei allen Probanden vergleichbar zu machen, wurden zur Orientierung auf bestimmten Höhen Landmarken mit einem Rotstift eingezeichnet. Die zentrale Optode der untersten Reihe (Optode 26) wurde auf Höhe der Fpz-Stelle angelegt. Diese wurde anhand des internationalen 10/20-Systems für EEG-Elektroden nach Jasper 1958 ermittelt. Danach wurde eine gedachte sagittale Linie vom Nasion zum Inion gezogen und ausgemessen. Auf der Hälfte der Sagittalen wurde der Abstand zwischen den Ohren vermessen und auch hier wiederum die Hälfte ermittelt. Der Abstand zwischen Nasion und Inion galt als 100%. Die Fpz wird definiert als der Abstand Nasion + 10%.

Diese Anordnung erlaubt eine Zuordnung der fNIRS-Daten zu einem bestimmten Hirnareal. Durch diese Positionierung können die meisten Bereiche des frontalen

Kortex aufgezeichnet werden (Okamoto et al., 2004). Anschließend wurde die Haube mit elastischen Bändern am Hinterkopf gesichert und der Proband nach eventuellen Druckstellen befragt, um diese zu verhindern.

Um Bewegungsartefakte weitestgehend zu vermeiden, wurde der Proband angehalten sich während der Messung so ruhig wie möglich zu verhalten und vor allem Bewegungen der mimischen Muskulatur zu minimieren.

## **2.5 Datenanalyse**

Zur statistischen Auswertung der gewonnenen Daten wurde SPSS, Version 21 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows. Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.), und MatLab 7.0 (The Mathworks Inc., USA) genutzt.

### **2.5.1 Fragebögen**

Die Testergebnisse der Fragebögen BIS-11, UPPS und SPSRQ wurden mit einem t-Test für unabhängige Stichproben auf Unterschiede in den Gruppenmittelwerten überprüft.

### **2.5.2 Verhaltensdaten**

2X2 Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) Reaktionszeit und Anzahl der Fehler sowie Bedingung („Shift“ oder „No Shift“) und Diagnose (ADHS oder Kontrolle).

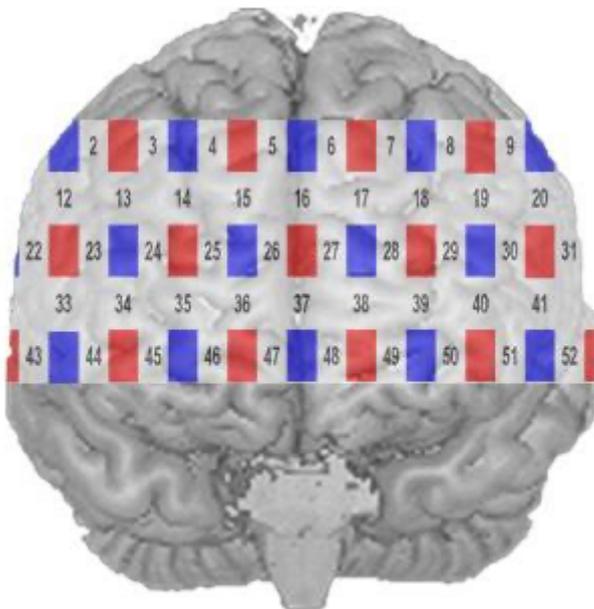
### **2.5.3 fNIRS Daten**

Zu Beginn wurden vor der statistischen Auswertung störende Signale der fNIRS-Daten bearbeitet. Hierfür wurden die höheren Frequenzanteile mit einem Filter im „Moving-Average-Verfahren“ und einem Zeitfenster von 5 Sekunden geglättet. Die langsameren Anteile konnten zusätzlich durch einen Hochpassfilter mit 9 diskreten Kosinus-Basis-Funktionen bearbeitet werden.

Die Auswertung erfolgte ereigniskorreliert (event-related). Also anhand der zeitlichen Korrelation zwischen dem Stimulus und der gemessenen Änderungen der Oxygenierung des Hämoglobins. Die Grundlage dieser weiteren statistischen Analyse

bildete das Allgemeine Lineare Modell. Die genaue Erläuterung der statistischen Auswertung wird in der Publikation von Kopf beschrieben (Kopf et al., 2011).

Tsuzuki und Kollegen zeigten 2007, dass die einzelnen fNIRS-Kanäle mit jeweils spezifischen Hirnbereichen korrelieren (Tsuzuki et al., 2007). Unter dieser Annahme und der Kenntnis von früheren Studien konnten als ROI (Region of Interest) die dorsolateralen präfrontalen Kortices beidseits definiert werden (Kopf et al., 2012; Schecklmann et al., 2010).



**Abbildung 1.** Optodenplatzierung am Probeset.

Korrespondierend zu dem linken DLPFC sind die fNIRS-Kanäle 7, 8, 17, 18, 19, 28, 29, 38, 39, 49 und zu dem rechten die Kanäle 3, 4, 13, 14, 15, 24, 25, 35, 36, 46. Zur statistischen Auswertung der ROI wurden 2x2 ANOVAs berechnet. Beachtet wurden hier der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe die ‚Bedingung‘ („Shift“ oder „No Shift“) und die ‚Diagnose‘ (ADHS oder Kontrolle).

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Fragebögen

Die Mittelwerte der Gruppen der Testergebnisse der Fragebögen BIS-11, UPPS und SPSRQ wurden mit einem t-Test für unabhängige Stichproben auf ihre Unterschiede überprüft. Bei Verletzung der Varianzhomogenität werden im Folgenden die korrigierten p-Werte berichtet.

#### **3.1.1 BIS-11**

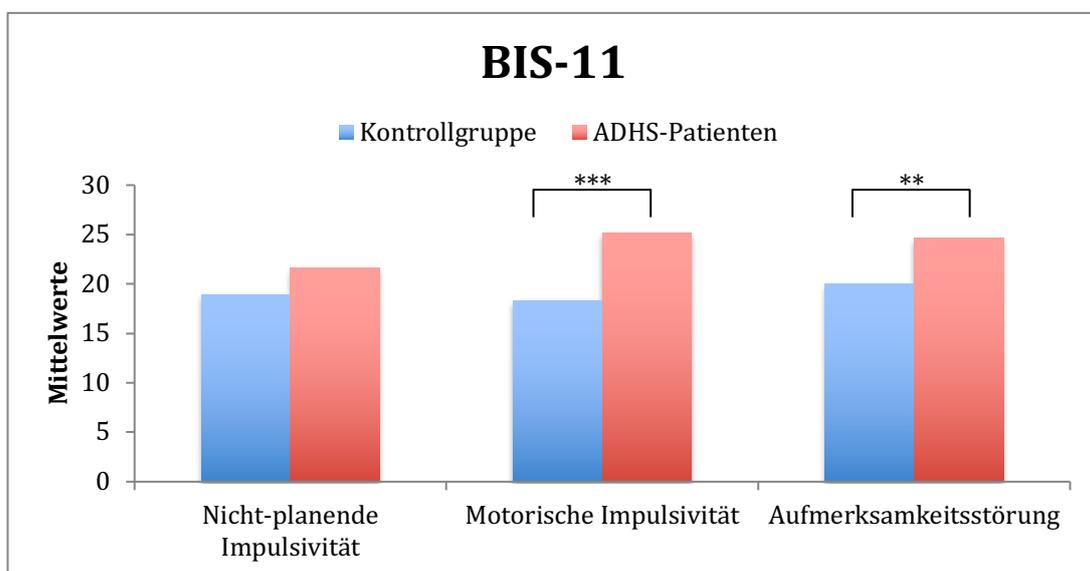
Im Fragebogen BIS-11 zeigte der Vergleich der Werte zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollen einen signifikanten Unterschied in den Unterskalen ‚Motorische Impulsivität‘ ( $t(37)=3.68$ ,  $p=.001$ ) und ‚Aufmerksamkeitsstörung‘ ( $t(37)=2.71$ ,  $p=.010$ ). Der Vergleich der Unterskala ‚Nicht-planende Impulsivität‘ zwischen den beiden Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied ( $t(37)=1.45$ ,  $p=.156$ ).

BIS-11	Diagnose	Mittelwert
Nicht-planende Impulsivität	ADHS	21.63
	Kontrolle	18.95
Motorische Impulsivität	ADHS	25.16
	Kontrolle	18.35
Aufmerksamkeitsstörung	ADHS	24.63
	Kontrolle	20.00

**Tabelle 4.** Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens BIS-11. Unterteilung in die Unterskalen.

BIS-11	t-Test		
	t	df	Sig. (2-seitig)
Nicht-planende Impulsivität	1.45	37	.156
Motorische Impulsivität	3.68	37	<u>.001</u>
Aufmerksamkeitsstörung	2.71	37	<u>.010</u>

**Tabelle 5.** t-Tests für unabhängige Stichproben für den Fragebogen BIS-11. Signifikante Unterschiede sind unterstrichen.



**Abbildung 2.** Vergleich der Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens BIS-11 zwischen den Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede sind mit \*\* ( $p < 0.01$ ) und \*\*\* ( $p < 0.001$ ) gekennzeichnet.

### 3.1.2 UPPS

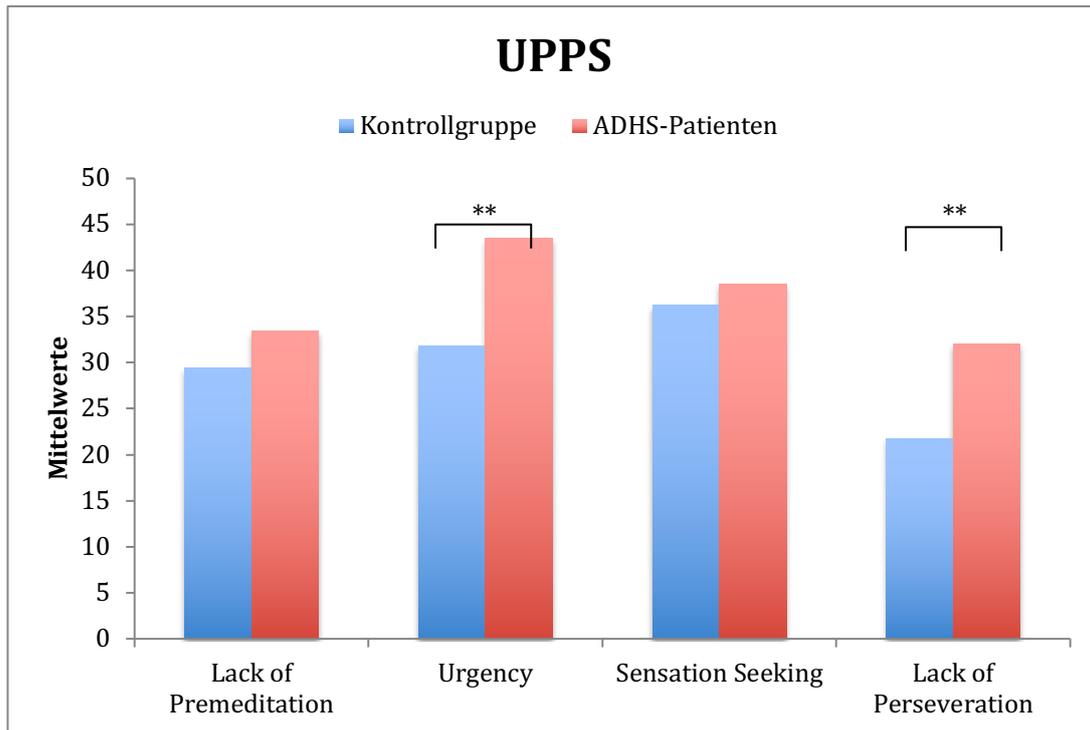
Im Fragebogen UPPS zeigte der Vergleich der Werte zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollen einen signifikanten Unterschied in den Unterskalen ‚Urgency‘ ( $t(37)=3.07, p=.004$ ) und ‚Lack of Perseveration‘ ( $t(37)=3.23, p=.003$ ). Der Vergleich der Unterskalen ‚Lack of Premeditation‘ ( $t(27)=1.27, p=.215$ ) und ‚Sensation Seeking‘ ( $t(29)=0,57, p=.572$ ) zwischen den beiden Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied.

	Diagnose	Mittelwert
<b>Lack of Premeditation</b>	ADHS	33.42
	Kontrolle	29.40
<b>Urgency</b>	ADHS	43.53
	Kontrolle	31.85
<b>Sensation Seeking</b>	ADHS	38.53
	Kontrolle	36.20
<b>Lack of Perseveration</b>	ADHS	32.00
	Kontrolle	21.75

**Tabelle 6.** Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens UPPS. Unterteilung in die Unterskalen.

UPPS	t-Test		
	t	df	Sig. (2-seitig)
<b>Lack of Premeditation</b>	1.29	27	.215
<b>Urgency</b>	3.07	37	<u>.004</u>
<b>Sensation Seeking</b>	0.58	29	.572
<b>Lack of Perseveration</b>	3.23	37	<u>.003</u>

**Tabelle 7.** t-Tests für unabhängige Stichproben für den Fragebogen UPPS. Signifikante Unterschiede sind unterstrichen.



**Abbildung 3.** Vergleich der Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens UPPS zwischen den Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede sind mit \*\* gekennzeichnet ( $p < 0.01$ ).

### 3.1.3 SPSRQ

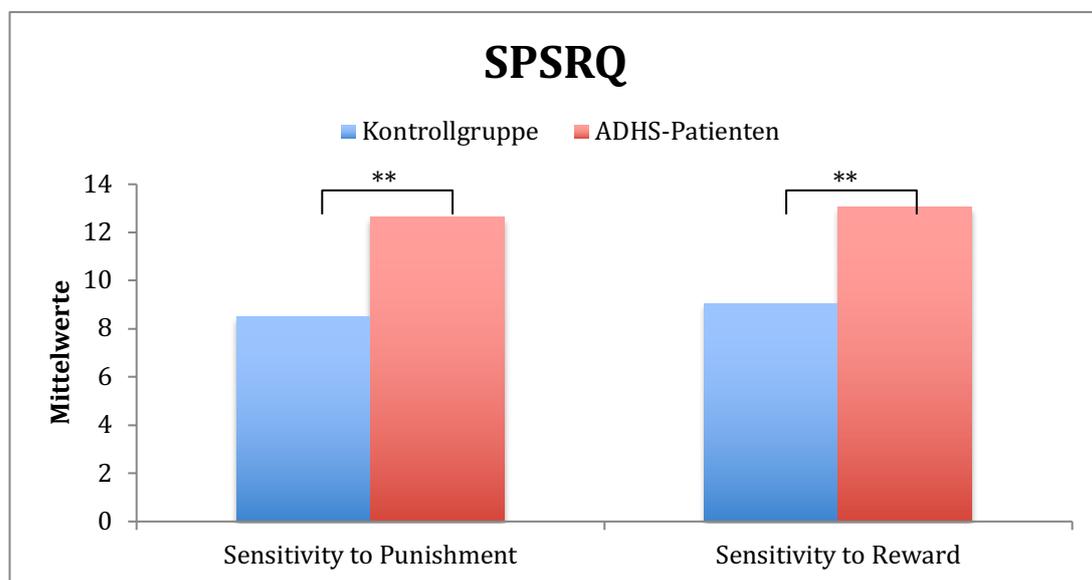
Im Fragebogen SPSRQ zeigte der Vergleich der Werte zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollen einen signifikanten Unterschied in den Unterskalen ‚Sensitivity to Punishment‘ ( $t(37)=2.34, p=.025$ ) und ‚Sensitivity to Reward‘ ( $t(37)=2.68, p=.011$ ).

	Diagnose	Mittelwert	SD
<b>Sensitivity to Punishment</b>	ADHS	12.63	6.34
	Kontrolle	8.50	4.62
<b>Sensitivity to Reward</b>	ADHS	13.05	5.03
	Kontrolle	9.05	4.27

**Tabelle 8.** Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens SPSRQ. Unterteilung in die Unterskalen.

SPSRQ	t-Test		
	t	df	Sig. (2-seitig)
„Sensitivity to Punishment“	2.34	37	<u>.025</u>
„Sensitivity to Reward“	2.68	37	<u>.011</u>

**Tabelle 9.** t-Tests für unabhängige Stichproben für den Fragebogen SPSRQ. Signifikante Unterschiede sind unterstrichen.



**Abbildung 4.** Vergleich der Mittelwerte für die Ergebnisse des Fragebogens SPSRQ zwischen den Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede sind mit \*\* gekennzeichnet ( $p < 0.01$ ).

## 3.2 Verhaltensdaten „Set Shifting“

### 3.2.1 Reaktionszeit

In den errechneten 2x2 ANOVA mit den unabhängigen Variablen ‚Bedingung‘ („Shift“ oder „No Shift“) und ‚Diagnose‘ (Patient oder Kontrolle) und der abhängigen Variable Reaktionszeit ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor ‚Bedingung‘

( $F(1,36)=91.57, p<.001$ ) und ‚Diagnose‘ ( $F(1,36)=690.2, p=.004$ ). Der Interaktionseffekt zwischen Bedingung und Diagnose ( $F(1,36)=2.4, p>0.05$ ) war nicht signifikant.

Bedingung	Diagnose	Mittlere Reaktionszeit in ms
„Shift“	ADHS	1080.7 (±309.8)
	Kontrolle	848.2 (±117.3)
	Gesamt	964.5 (±259.4)
„No Shift“	ADHS	913.4 (±263.2)
	Kontrolle	727.5 (±70.9)
	Gesamt	820.5 (±212.2)

**Tabelle 10.** Übersicht der mittleren Reaktionszeit in ms abhängig von ‚Bedingung‘ und ‚Diagnose‘.

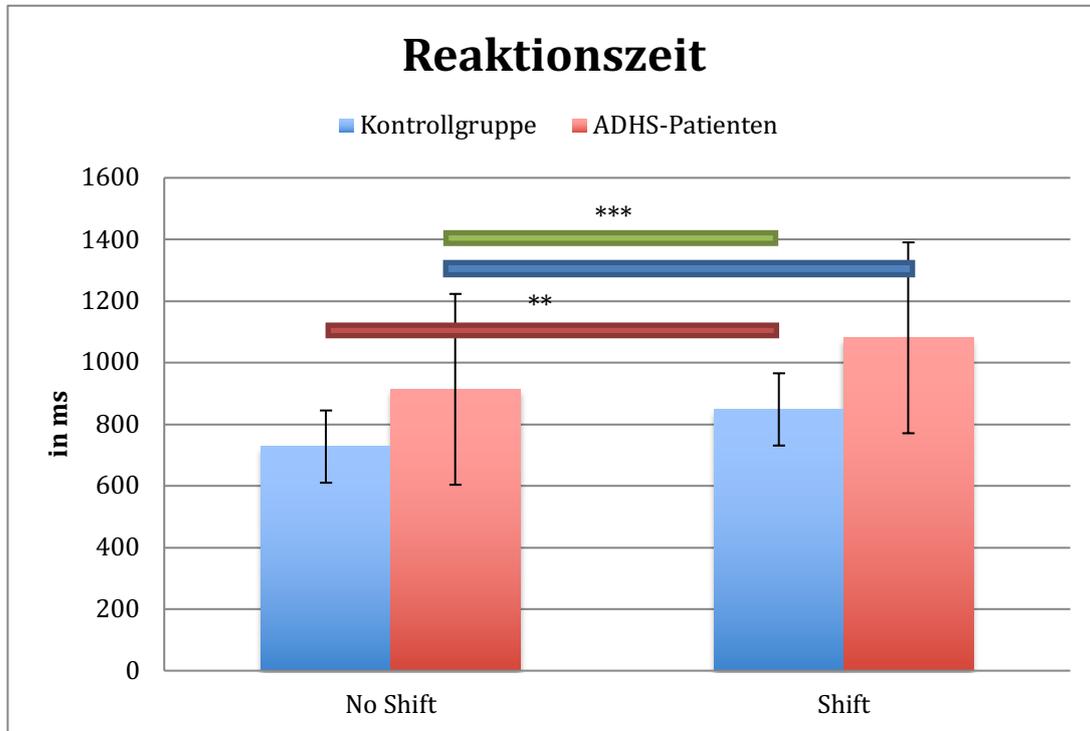
Reaktionszeit	Multivariate Analyse		
	F	df	Sig. (2-seitig)
Bedingung	91.57	1,36	<u>&lt;.001</u>
Diagnose	690.2	1,36	<u>.004</u>
Bedingung * Diagnose	2.4	1,36	0.131

**Tabelle 11.** Multivariate Analyse der Reaktionszeiten. Signifikante Unterschiede sind unterstrichen.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich also signifikant in der Reaktionszeit. Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Reaktionszeit abhängig von der ‚Bedingung‘. Die mittlere Reaktionszeit bei den ADHS-Patienten betrug 1080,7 ms („Shift“) und 913,4 ms („No Shift“). Bei den Kontrollen lag die mittlere Reaktionszeit bei 848,2ms („Shift“) und 727,5 ms („No Shift“).

Aufgrund des nicht signifikanten Interaktionseffekts kann nicht von einer gegenseitigen Beeinflussung der ‚Diagnose‘ und der ‚Bedingung‘ ausgegangen werden.

Dies bedeutet, dass die ADHS-Patienten unabhängig von der ‚Bedingung‘ im Mittel stets langsamer sind als die Kontrollen. Hier zeigt sich also keine Abhängigkeit von der Dimension.



**Abbildung 5.** Vergleich der Mittelwerte der Reaktionszeit zwischen den Patienten mit ADHS und der Kontrollgruppe in Abhängigkeit der Bedingung „Shift“ und „No Shift“. Signifikante Unterschiede sind anhand des Balkens mit \*\* ( $p < 0.01$ ) und \*\*\* ( $p < 0.001$ ) gekennzeichnet.

### 3.2.2 Fehler

Zunächst wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt, um zu testen, ob die Fehler normalverteilt sind. Dieser zeigte sich signifikant ( $p < 0.001$ ), so dass die Annahme einer Normalverteilung nicht gegeben war. Daher erfolgte die weitere Auswertung mit dem non-parametrischen Mann-Whitney *U*-Test.

	<b>U- Wert</b>	<b>p- Wert</b>
„Shift“	-0.801	0.435
„No Shift“	0.947	0.385

**Tabelle 12.** Mann-Whitney *U*-Test auf Gruppenunterschiede

	<b>U- Wert</b>	<b>p- Wert</b>
<b>,Bedingung'</b>	-4.147	<0.001

**Tabelle 13.** Wilcoxon-Test zur Unterscheidung der Fehleranzahl im Hinblick auf die Bedingung.

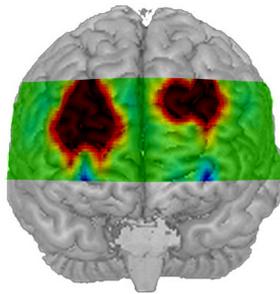
Der durchgeführte *U*-Test auf Gruppenunterschiede weist mit einem  $U = -0.801$ ;  $p = 0.435$  („Shift“) und  $U = -0.947$ ;  $p = 0.385$  („No Shift“) keinen signifikanten Unterschied auf. Dies bedeutet, dass Patienten mit ADHS und die Kontrollgruppe sich nicht signifikant in der Anzahl der Fehler unterscheiden.

Der Unterschied zwischen der ‚Bedingung‘ („Shift“ und „No Shift“) wurde im Wilcoxon-Test gemessen ( $U = -4.147$ ,  $p < 0.001$ ) und war signifikant. Hier zeigte sich also ein signifikanter Unterschied in der Fehleranzahl abhängig von der ‚Bedingung‘.

### 3.2.3 fNIRS

In der Untersuchung der fNIRS zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Variable ‚Diagnose‘ ( $F(1,36) = 9.63$ ,  $p = 0.037$ ). Es ergab sich jedoch kein signifikanter Haupteffekt für die Variable ‚Bedingung‘ ( $F(1,36) = 1.12$ ,  $p = 0.297$ ) sowie den Interaktionseffekt zwischen Diagnose und Bedingung ( $F(1,36) = 0.70$ ,  $p = 0.41$ ). Dies zeigt, dass die Auswertung der festgelegten ROI für die Oxygenierungs- und Deoxygenierungswerte eine signifikant höhere mittlere Aktivierung bei den Kontrollen im DLPFC fand, welche unabhängig jedoch von der ‚Bedingung‘ war.

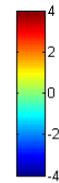
### Kontrolle vs. Patient



„No Shift“

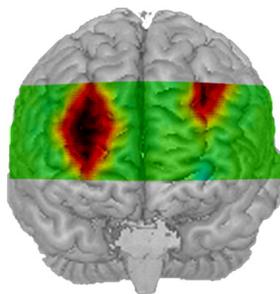


„Shift“

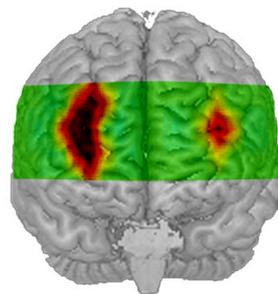


t-Werte

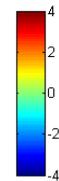
### Kontrolle



„No Shift“

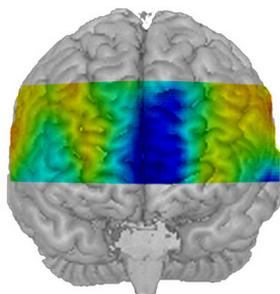


„Shift“

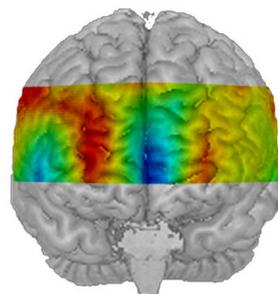


t-Werte

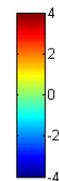
### ADHS



„No Shift“



„Shift“



t-Werte

**Abbildung 6.** Hirnaktivität im Vergleich der ‚Diagnose‘ und der ‚Bedingung‘ mit signifikanter Aktivierung im DLPFC der Kontrollgruppe, farblich dargestellt sind hier die t-Werte.

## **4. Diskussion**

Im Folgenden werden die beobachteten Ergebnisse der Fragebögen, der Verhaltensdaten und der funktionellen Daten erläutert, mit bereits bestehenden Studien verglichen und diskutiert. Abschließend erfolgt eine kurze Zusammenfassung.

### **4.1 Fragebögen**

Zu Beginn der Untersuchung erhielt jeder Proband 3 Fragebögen zur Erfassung der Ausprägung der Impulsivität. Alle Fragebögen (BIS-11, SPSRQ und der UPPS) sind zur subjektiven Messung der Impulsivität geeignet und wurden bereits als Messinstrument in vorangegangenen Studien genutzt (Torrubia et al., 2001; Preuss et al., 2008; Bader, 2009). Die Ergebnisse der Fragebögen zur Erhebung der Impulsivität fielen wie erwartet aus. So ergaben diese in den meisten Abschnitten erhöhte Impulsivitätswerte bei der Gruppe der ADHS-Patienten (siehe 3.1).

In der Varianzanalyse für die BIS-11 stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und Kontrollen in den Unterskalen ‚motorische Impulsivität‘ und ‚Aufmerksamkeitsstörung‘ dar. Auch die Analyse des SPSRQ Fragebogen ergab einen signifikanten Gruppenunterschied in beiden seiner 2 Unterskalen ‚Sensitivity to Punishment‘ und ‚Sensitivity to Reward‘. In dem UPPS Fragebogen zeigten 2 der 4 Unterskalen einen signifikanten Gruppenunterschied. Die signifikanten Gruppenunterschiede fanden sich in den Unterskalen ‚Urgency‘ und ‚Lack of Perseveration‘, die beschreiben, dass Patienten gehäuft zu starken, schwer von ihnen zu kontrollierenden Impulsen sowie an fehlendem Durchhaltevermögen bei der Bearbeitung von wenig fordernden oder zu schwierigen Aufgaben neigen. Somit konnten insgesamt erhöhte Impulsivitätswerte bei ADHS-Patienten in den meisten dieser Fragebögen bestätigt werden. Interessant war zu sehen, dass sich die Gruppe der ADHS-Patienten in einzelnen Bereichen der Fragebögen nicht von der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet.

Die Beantwortung der Fragebögen verlief rein subjektiv und spiegelt eine Selbsteinschätzung der Probanden wider. Da die Ergebnisse insgesamt den Erwartungen entsprachen und die Testergebnisse in der Gesamtheit für eine erhöhte Impulsivität bei den ADHS-Patienten sprachen, wird dieser Einfluss als gering eingestuft.

Für die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten spricht zum Beispiel, dass die ADHS-Patienten in der ‚nicht-planenden‘ Unterskala, die ein problemorientiertes sowie zukunftsorientiertes Handeln abfragt, keinen signifikanten Unterschied aufwiesen. Diese Unterskala soll der Unterskala des UPPS ‚Lack of Premeditation‘ entsprechen, welche in unserer Studie ebenfalls keinen Gruppenunterschied ergab. ‚Urgency‘ und ‚Lack of Perseveration‘, die den beiden anderen Unterskalen im BIS-11 entsprechen, zeigen passend dazu wie diese einen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich (Liebe, 2014). Die Ergebnisse der unterschiedlichen Tests widersprechen sich also nicht.

Eine Unterskala in der es keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen gab, war die Unterskala ‚Sensation Seeking‘, die die Neigung zu aufregenden, unbekanntem Aktivitäten beschreibt. Da es heutzutage in der Gesellschaft angesehen und weit verbreitet ist, zum Beispiel offen für neue, extreme Sportarten zu sein, besteht die Möglichkeit, dass sich hier die Normen in Richtung eines risikoreichen Verhaltens verschoben haben. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass die Gruppe der Kontrollprobanden sich nicht von denen der ADHS-Patienten unterscheidet.

Es ist auch zu beachten, dass in dieser Studie keine Aufteilung bzw. Unterscheidung der Patienten in die Subtypen der ADHS erfolgte. So könnte hier der vorwiegend hyperaktive-impulsive Subtyp dominiert und dadurch die Erhebung der Impulsivitätsdaten beeinflusst haben (siehe 1.1).

Insgesamt entsprechen die Ergebnisse anderen Studien, die das Maß der Impulsivität der ADHS-Patienten anhand von Fragebögen objektivierte (Bader, 2009; Forbes et al., 2009; Simon et al., 2010).

## **4.2 Verhaltensdaten**

Zum Vergleich der Leistungen zwischen den ADHS-Patienten und den gesunden Kontrollen in der Bearbeitung der kognitiven „Set Shifting“ Aufgabe wurden in dieser Arbeit die unterschiedlichen Reaktionszeiten sowie die Anzahl der falsch beantworteten Aufgaben untersucht. Dies erfolgte in Abhängigkeit der Bedingungen „Shift“ oder „No Shift“. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Schwierigkeitsgrad der Bearbeitung einer „Shift“ Aufgabe höher ist als der einer „No Shift“ Aufgabe. Anschließend wurde der Interaktionseffekt zwischen der Diagnose und der Bedingung überprüft.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Probandengruppen in der mittleren Reaktionszeit. Patienten, die an ADHS leiden, brauchten wie erwartet signifikant länger in der Bearbeitung der einzelnen Aufgaben. Die mittlere Reaktionszeit in Abhängigkeit der ‚Bedingung‘ war ebenfalls unterschiedlich. Während einer „Shift“ Aufgabe betrug die Reaktionszeit wie erwartet signifikant länger als bei einer „No Shift“ Aufgabe. Da sich der Interaktionseffekt zwischen ‚Bedingung und Diagnose‘ als nicht signifikant darstellte, kann allerdings nicht von einer gegenseitigen Beeinflussung von ‚Bedingung und Diagnose‘ ausgegangen werden.

In der Auswertung der Anzahl der Fehler ergab sich kein signifikanter Unterschied in der ‚Diagnose‘. Patienten mit ADHS und die Kontrollgruppe unterschieden sich hier also nicht signifikant in der Zahl der falschen Antworten. Die ‚Bedingung‘ zeigte jedoch einen signifikanten Unterschied. Während der Bearbeitung einer „Shift“ Aufgabe wurden von den Probanden signifikant mehr Fehler gemacht.

Auch in vorangegangene Studien (siehe 1.4) gab es keine einheitlichen Ergebnisse. Einige Studien mit an ADHS erkrankten Kindern zeigten eine erhöhte Fehlerzahl bei normaler Reaktionszeit (Wiersema et al., 2005; Jonkman et al., 2007; Lawrence et al., 2005). Andere Studien ergaben eine eher insgesamt längere Reaktionszeit und erhöhte Fehlerzahl bei ADHS-Patienten im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen (Doyle et al., 2006; Toplak et al., 2009; Xiao et al., 2012; Schecklmann et al., 2013; Lijffijt et al., 2004; Lijffijt et al., 2005; Schecklmann, 2009). Wieder andere Studien konnten keine

Unterschiede in den Verhaltensdaten zwischen den Gruppen ausmachen (Rapport et al., 2001).

Die vorliegende Studie zeigte, dass ADHS-Patienten insgesamt in der Bearbeitung einer Aufgabe zur exekutiven Funktion verlangsamt sind, ohne dass sie signifikant länger in der Bearbeitung einer kognitiven „Set Shifting“ Aufgabe benötigen. Dieses Ergebnis bezüglich der generellen verlängerten Bearbeitungszeit deckt sich mit vorangegangenen Studien (Doyle et al., 2006; Toplak et al., 2009; Xiao et al., 2012; Schecklmann et al., 2013). Die generelle Verlangsamung könnte ursächlich auf eine Störung in der Bearbeitung von exekutiven Funktionen zurückzuführen sein. Wie in der Einleitung bereits erläutert wird die Bearbeitung der exekutiven Funktionen dem präfrontalen Kortex zugeschrieben (Doyle et al., 2006). Während der Bearbeitung einer Aufgabe zur exekutiven Funktion zeigten gesunde Probanden einen Anstieg von oxygeniertem Hämoglobin im PFC (Kopf et al., 2011; Sumitani et al., 2005). Bei ADHS-Patienten konnte in einer PET-Untersuchung ein verminderter Metabolismus unter anderem im medialen PFC (Zametkin et al., 1990), eine präfrontale Hypoaktivierung während einer Go-No-Go-Aufgabe (Inoue et al., 2012; Monden et al., 2015) sowie ein verringertes Volumen im MRT nachgewiesen werden (Castellanos et al., 1996; Hill et al., 2003). Eine mögliche Ursache für die verlängerte Reaktionszeit, als Zeichen der eingeschränkten Bearbeitung einer Aufgabe zur exekutiven Funktion, könnte also eine Veränderung im Bereich des PFC der Patienten mit ADHS sein. Außerdem wirken Schwankungen der Dopamin- und NoradrenalinKonzentrationen auf die Funktion des präfrontalen Kortex ein (Arnsten, 2009). Eine Dysregulation der Dopaminkonzentration ist in der Pathogenese der ADHS beteiligt und möglicherweise auf genetische Varianten in diesem Pathway zurückzuführen (siehe 1.2.1), die auch der verlängerten Reaktionszeit zugrunde liegen. So zeigten Boonstra und Kollegen, dass bestimmte genetische Veränderungen, die unter anderem die Dopamin- und NoradrenalinKonzentrationen beeinflussen, zu Unterschieden im IQ sowie in der Reaktionszeit bei Patienten mit ADHS führen (Boonstra et al., 2008). Zusammen betrachtet sind mögliche Faktoren, die zu Defiziten in den exekutiven Funktionen führen können, eine Dysfunktion des präfrontalen Kortex aufgrund einer Dysregulation

von neuronalen Transmittern auf dem Boden von genetischen Veränderungen (Castellanos et al., 2002).

Auffällig ist, dass die Gruppe der Patienten unabhängig von der ‚Bedingung‘ in der Bearbeitung verlangsamt war. Ursächlich hierfür könnte die bei ADHS-Patienten bekannte Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen gewesen sein (siehe 1.1). Es ist bekannt, dass insgesamt eine erhöhte Ablenkbarkeit bei ADHS-Patienten besteht (van Mourik et al., 2007). Trotz aller Bemühungen eine reizfreie Umgebung während der Messungen durch eine schallisolierte Kabine zu schaffen, kann diese einen möglichen Einfluss auf die Messung gehabt haben.

Auch die gestörte Daueraufmerksamkeit bei den ADHS-Patienten ist bekannt (Tucha et al., 2008) und muss als Einflussfaktor in Betracht gezogen werden. Die Dauer der gesamten Aufgabe betrug ungefähr 20 Minuten. Die in einer Studie von Schecklmann (2009) erhobenen Verhaltensdaten zeigten keinen Gruppenunterschied während der Bearbeitung einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis. Die Dauer der Aufgabe lag bei deren Arbeit bei 18 Minuten, so dass in der vorliegenden Studie die Aufgabendauer von 20 min akzeptiert wurde, da nicht von einem starken Einfluss auszugehen ist.

Als ein möglicher Einflussfaktor auf die Erhebung der Daten sollte die unterschiedliche Medikation der ADHS-Patienten diskutiert werden. Bei allen an ADHS erkrankten Patienten wurde am Tag vor und am Tag der Messung die Medikation pausiert. Dies gilt als ausreichende Pause, um keinen kurzfristigen Effekt der Medikation auf die Datenerhebung zu haben (Swanson & Volkow, 2003). Abgesehen von den Stimulantien erhielten einige ADHS-Patienten eine Medikation für bestehende Komorbiditäten wie Depressionen, die für die Messung nicht pausiert wurden.

Insgesamt wurde in dieser Studie keine Differenzierung zwischen Art, Dauer und Dosis der Medikation vorgenommen, weshalb ein Einfluss der Medikation auf die Erhebung der Daten nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Vorangegangene Studien zeigten eine Veränderung der Hirnfunktion nach dauerhafter Einnahme von Methylphenidat (Lee et al., 2005; Pliszka, 2005; Kim et al., 2009). Auch die positive Wirkung von Methylphenidat auf das Arbeitsgedächtnis konnte nachgewiesen werden (Arnsten, 2006; Kobel et al., 2009). Eine Studie von Bretscher erbrachte wiederum

keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen an ADHS erkrankten Kindern mit oder ohne Dauermedikation im Vergleich der Verhaltensdaten (Bretscher, 2011). Nicht zu vernachlässigen sind auch bestimmte Medikamentennebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Müdigkeit, die einen Einfluss gehabt haben könnten. In nachfolgenden Studien sollte daher eine genauere Differenzierung in Bezug auf vorhergehende Medikation erfolgen. Hier könnten dann auch Langzeiteffekte der Medikamente auf die Bearbeitung von kognitiven „Shift“ Aufgaben festgestellt werden.

Wie oben bereits erwähnt, litten einige Patienten mit ADHS zum Zeitpunkt der Messung ebenfalls an Komorbiditäten wie Depressionen. In der Kontrollgruppe hingegen fand zu Beginn jeder Messung ein Ausschluss relevanter Komorbiditäten anhand eines Fragebogens statt, die die Messungen beeinflussen konnten. Eine Differenzierung zwischen ADHS-Patienten mit und ohne Komorbiditäten war aufgrund der Heterogenität und nur geringer Fallzahl nicht möglich. Da die ADHS nur eine von vielen Erkrankungen ist, die Einfluss auf exekutive Funktionen haben können (Reichenberg, Harvey 2007; Rogers 2004), könnten bestehende Komorbiditäten auch einen Einfluss auf die erhobenen Messwerte gehabt haben.

Zusätzlich wurden die Patienten wie in 4.1 beschrieben nicht anhand der ADHS-Subtypen (DSM-5 oder ICD-10) oder der Schwere ihrer Erkrankung aufgeteilt. So gab es zwar in Studien keine eindeutigen Ergebnisse, aber es wurde schon des Öfteren diskutiert, ob Verhaltensunterschiede und Subtypen voneinander abhängig sind (Schmitz et al., 2002; Geurts et al., 2005). Auch hier könnte in zukünftigen Studien eine Einteilung hilfreich sein, um einen Einfluss ausschließen zu können.

Möglichweise war das Paradigma nicht ausreichend schwierig, um einen Interaktionseffekt zwischen Bedingung und Diagnose zu detektieren. Diskutiert werden muss, ob die ‚Bedingung‘ „Shift“ ausreichte, um exekutive Funktionen dahingehend zu überprüfen und Unterschiede in Verhalten und Aktivierung zu provozieren. „Set Shifting“ ist in anderen Studien bereits als eine geeignete Aufgabe zur Überprüfung der exekutiven Funktionen bei ADHS-Patienten bestätigt worden (Rohlf et al., 2012; Clark et al., 2000). Gegen ein unzureichendes Paradigma sprechen

jedoch die von uns gemessenen verlängerten Reaktionszeiten und die erhöhte Anzahl der Fehler der Probanden während eines „Shift“, so dass das Paradigma als geeignet betrachtet wurde.

Einen Einfluss auf die Erhebung der statistischen Daten kann auch die Anzahl der von uns untersuchten Probanden gehabt haben, da die Power der untersuchten Stichprobe wohl nicht ausreichte, um kleine Effekte zu detektieren.

Ursächlich könnte auch gewesen sein, dass die Gruppen sich neben der Erkrankung auch in anderen Faktoren unterschieden. Die Auswertung der Daten ergab zwar keinen signifikanten Unterschied im Alter, Geschlecht oder Schulabschluss, dennoch ist ein Unterschied in den kognitiven Fähigkeiten nicht letztendlich untersucht und muss als Einflussfaktor auf die Erhebung der Daten in Betracht gezogen werden.

Ein weiterer möglicher Grund für die Unterschiede in den Verhaltensdaten könnte gewesen sein, dass die ADHS-Patienten sich mehr Zeit zum Lösen der Aufgaben ließen, obwohl in der Aufgabenstellung darauf hingewiesen wurde, so schnell wie möglich auf die Aufgaben zu reagieren. Durch diese zusätzliche Bearbeitungszeit der Aufgaben könnten kognitive Defizite ausgeglichen worden sein. Im Hinblick auf die oben erwähnten Studien mit den an ADHS erkrankten Kindern wäre es möglich, dass den Kindern die Ergebnisse der Tests nicht von Bedeutung waren, sie sich der Konsequenzen nicht bewusst waren, daher so schnell wie möglich reagiert und eventuelle Fehler akzeptiert haben.

Dies wird gedeckt durch Studien, die zeigten, dass die Probanden insgesamt mehr Fehler machten, wenn sie schneller auf die Aufgabenstellung reagierten (Meel et al., 2007; Mader, 2010; Wiersema et al., 2005; Herrmann et al., 2004; Pailing et al., 2002). Eine weitere potentielle Ursache für die verlängerte Reaktionszeit der ADHS-Patienten könnte die fehlende Motivation gewesen sein. ADHS-Patienten leiden im Alltag häufiger an Motivationsproblemen (Sonuga-Barke et al., 2005).

So wäre es für zukünftige Studien interessant, den Einfluss der Reaktionszeit auf die Höhe der Fehler zu analysieren. Wahrscheinlich ist eine Korrelation zwischen verlängerter Reaktionszeit und niedriger Fehleranzahl, was auch in der vorliegenden Studie eine Rolle gespielt haben könnte. Um diesen Effekt zu minimieren, könnte ein

Bearbeitungszeitraum definiert werden. So müssten Aufgaben in diesem bearbeitet und bei Ablauf als falsch gewertet werden. Der Anreiz einer möglichst schnellen Bearbeitung würde dadurch ebenfalls gesteigert. Ergänzend hierzu könnte man den Probanden Anreize zur Bearbeitung der Aufgaben geben. Positive Anreize sollen bei ADHS-Patienten für eine gesteigerte Motivation und eine verbesserte Leistung sorgen. Dies zeigte bereits Shiels bei Kindern (Shiels et al., 2008). In der Folge könnte untersucht werden, ob sich die Bearbeitung der Aufgaben mit dem Anreiz auf eine positive Belohnung ändern würde. Eventuell haben diese ebenfalls einen Einfluss auf die funktionellen Daten.

### **4.3 Funktionelle Daten**

Die Auswertung der funktionellen Daten erfolgte anhand der Ergebnisse bisheriger Studien (siehe 1.6). Diese zusammenfassend kann man sagen, dass gesunde Kontrollen bei der Bearbeitung von Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis eine Aktivierung im PFC zeigten (Kopf et al., 2011; Sumitani et al., 2005; Volz et al., 1997; Dove et al., 2000), wohingegen sich eine Minderaktivierung bei an ADHS erkrankten Probanden darstellte (Ehlis et al., 2008; Silk et al., 2005; Kobel et al., 2008; Monden et al., 2015; Inoue et al., 2010; Monden et al., 2015).

In dieser Studie wurde als ROI der DLPFC festgelegt (Kopf et al., 2012; Schecklmann et al., 2010; Moser et al., 2009) und angenommen, dass es zu einem veränderten Hirnaktivierungsmuster zwischen den Probandengruppen kommt, welches während eines „Shift“ verstärkt werde.

In der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich eine signifikant höhere mittlere Aktivierung bei den gesunden Kontrollen im Vergleich zu den ADHS-Patienten im Bereich des DLPFC. Die Auswertung ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied in der Variable ‚Bedingung‘ sowie dem Interaktionseffekt, so dass dieser Unterschied in der Hirnaktivität entgegen unserer Erwartung unabhängig von der ‚Bedingung‘ ausfiel. Die Hypothese, dass während der Bearbeitung der „Set Shifting“ Aufgabe bei Patienten

mit ADHS ein verändertes Hirnaktivierungsmuster gemessen werden kann, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Die Gründe hierfür sind nicht klar.

Die Ergebnisse der insgesamt verminderten mittleren Aktivierung bei den ADHS-Patienten im Bereich des DLPFC decken sich mit denen bereits vorangegangener Studien (siehe 1.5). Von uns konnte außerdem bestätigt werden, dass die verminderte Aktivierung des DLPFC mit einer erhöhten Reaktionszeit der ADHS-Patienten bei der Bearbeitung einer Aufgabe zur exekutiven Funktion einherging und als zugrundeliegende Veränderung bei der ADHS in Betracht gezogen werden muss.

Die generelle Verlangsamung kann Ursache für die fehlende Signifikanz der von uns erwarteten erhöhten Reaktionszeit abhängig von der ‚Bedingung‘ gewesen sein.

Auch der bereits oben beschriebene mögliche längerfristige Effekt der Dauermedikation auf das Verhalten und die Hirnfunktion oder die Unterschiede in der Erkrankung wie unterschiedliche Subtypen oder Ausprägungen, könnten Einfluss auf die Erhebung der fNIRS-Daten gehabt haben (siehe 4.2). So konnte eine Studie von Bretscher (2011) zwar keinen Unterschied in den Verhaltensdaten von Kindern mit oder ohne ADHS und mit oder ohne dauerhafter Methylphenidateinnahme zeigen, die Oxygenierung in den ROI zeigte allerdings einen signifikanten Unterschied sowohl in Abhängigkeit der Diagnose als auch der Medikamenteneinnahme.

Insgesamt ist zu sagen, dass vorangegangene Studien, die zeigten, dass die fNIRS gut geeignet ist, um die Hirnaktivität von ADHS-Patienten zu messen, durch diese Studie gestützt werden konnten (Ehlig et al., 2014; Ehlig et al., 2005; Jourdan Moser et al., 2009). Trotz der motorischen Unruhe vieler Patienten konnten auch in unserer Studie gute Ergebnisse erzielt werden (Strangman et al., 2002), so dass es fast keine Ausschlüsse der erhobenen Daten gab.

Ein limitierender Faktor der fNIRS ist, dass die Eindringtiefe beschränkt ist (Huppert et al., 2006). So könnte eine tieferliegende Dysfunktion, wie zum Beispiel im Striatum, ursächlich für die präfrontale Hypoaktivierung sein, die jedoch mit der fNIRS nicht zu erfassen ist. Außerdem ist eine exakte Zuordnung zu einem Kortexareal nicht möglich. Die Positionen des 10/20 EEG-Systems wurden abhängig von den einzelnen knöchernen Strukturen festgelegt. Eine Abweichung beim Anlegen von einigen

Zentimetern ist möglich (Steinmetz et al., 1989), wenn auch insgesamt eher unwahrscheinlich (Tsuzuki et al., 2007; Okomato et al., 2004).

## **5. Zusammenfassung**

Diese Studie befasste sich mit dem Vergleich der Impulsivität und deren Einfluss auf die Bearbeitung von einer Aufgabe zur exekutiven Funktion zwischen an ADHS erkrankten Patienten und gesunden Kontrollen. Die Ätiologie der erhöhten Impulsivität bei ADHS-Patienten ist nicht endgültig geklärt. Somit wurden die Fragen behandelt, ob ADHS-Patienten ein Defizit in der Bearbeitung einer kognitiven „Shift“ Aufgabe aufzeigen und ob dies mit einer Änderung der corticalen Oxygenierung, gemessen mit fNIRS, korreliert werden kann.

Hierfür wurden ADHS-Patienten und eine ihrem Alter, Geschlecht und Schulabschluss vergleichbare gesunde Kontrollgruppe untersucht und die Hypothese aufgestellt, dass die an ADHS erkrankten Probanden eine längere Reaktionszeit und eine erhöhte Fehlerzahl in der Bearbeitung der kognitiven „Shift“ Aufgabe insbesondere bei der Bedingung eines „Shift“ aufweisen. Außerdem wurde angenommen, dass die ADHS-Patienten gemessen in der fNIRS-Untersuchung eine veränderte Hirnaktivität zeigten, die sich im Bereich unseres festgelegten ROI, dem DLPFC, befand. Zusätzlich erhielten die Probanden Fragebögen zur subjektiven Messung der Impulsivität.

Die Auswertung ergab bei den ADHS-Patienten insgesamt eine erhöhte Impulsivität sowie in der Bearbeitung der kognitiven „Set Shifting“ Aufgabe eine signifikant längere Reaktionszeit sowohl während der „Shift“ als auch der „No Shift“ Bedingung. Wie erwartet, folgte auch der „Shift“ Bedingung eine längere Reaktionszeit im Vergleich zu der „No Shift“ Bedingung. Ein Interaktionseffekt zwischen der ‚Diagnose‘ und der ‚Bedingung‘ konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Die Auswertung der Fehler ergab ebenfalls keinen signifikanten Gruppenunterschied. Hier zeigte sich allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen der Bedingung eines „Shift“ und „No Shift“. Der Bedingung „Shift“ folgten signifikant mehr Fehler als dem „No Shift“.

Die Hirnaktivität, die durch eine fNIRS-Untersuchung gemessen wurde, zeigte hypothesenkonform eine im Vergleich erhöhte Aktivität bei der gesunden Kontrollgruppe im Bereich des DLPFC. Allerdings konnte hier, wie in der Auswertung

der Reaktionszeit, kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der ‚Bedingung‘ gezeigt werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass sich die Gruppe der ADHS-Patienten in dieser Studie bezüglich ihrer Erkrankungsschwere und –dauer sowie Subtypen unterschieden und keine dahingehende Differenzierung stattfand. Auch mögliche Begleiterkrankungen oder Unterschiede in der Medikation wurden in der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt. In zukünftigen Studien sollte dies genauer betrachtet werden, um eventuelle Einflüsse auf die Datenerhebung zu minimieren.

## 6. Literaturverzeichnis

- Arnsten, A.F (2009). Toward a New Understanding of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Pathophysiology . An Important Role for Prefrontal Cortex Dysfunction. CNS Drugs 23(1): 33-41.
- Arnsten, A.F. (2006). Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. Neuropsychopharmacology 31(11): 2376-83.
- Asherson, P. & IMAGE-Consortium (2004). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the post-genomic era. Eur Child Adolesc Psychiatry 13(1): 150-70.
- Bader, K. (2009). Emotionale Modulation von Impulsivität bei Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung. [Dissertation]. Dresden: Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universität Dresden.
- Barkley R. (1997a). ADHD, self-regulation, and time: Towards a more comprehensive theory of ADHD. J Dev Behav Pediatr 18: 271–279.
- Barkley R. (1997b). Inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. Psychological Bulletin 121: 65–94.
- Barkley, R. (1997c). ADHD and the nature of self-control. New York: Guilford.
- Barkley, R., Fischer, M., Edelbrock, C., & Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. Journal of the American Academy of child an adolescent psychiatry 29: 546-557.
- Barkley, R., Fischer, M., Edelbrock, C., & Smallish, L. (1991). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: III. Mother-Child Interactions, family conflicts and maternal psychopathology. Journal of Child Psychology and Psychiatry 32: 233-256.
- Barkley, R., Murphy, K., & Fischer, M. (2008). ADHD in Adults. What the science says. New York: Guilford.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Knee, D., & Tsuang, M.T. (1990). Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder.

Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 29(4): 526-533.

Biederman, J., Faraone, S., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., ... & Steingard, R. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives of psychiatrically and pediatrically referred samples. Archives of General Psychiatry 49: 728-738.

Biederman, J., Faraone, S.V., Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, K.A., ... & Doyle, A. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 150: 1792-98.

Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Guite, J., Mick, E., Chen, L., ... & Perrin, J. (1996). A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. Archives of general psychiatry 53(5): 437-446.

Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. (2000). Age-dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. Am J Psychiatry 157: 816-818.

Boonstra, A.M., Kooij, J.J., Buitelaar, J.K., Oosterlaan, J., Sergeant JA, Heister JG & Franke, B. (2008). An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. Am J Med Genet B 147: 397-402.

Böcker, M., Buecheler, M., Schröter, M. L. & Gauggel, S. (2005). Prefrontal brain activation during stopping of ongoing responses: An event-related functional near-infrared spectroscopy study. Behavioral Brain Research 176 (2): 259-266.

Bradley, C. (1937). The behaviour of children receiving Bensedrine. American Journal of Psychiatry 94: 577-85.

Bretscher, F. (2011). Präfrontale Aktivierung während einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis bei Kindern mit ADHS. [Dissertation]. Würzburg: Medizinische Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

- Brookes, K. J., Mill, J., Guindalini, C., Curran, S., Xu, X., Knight, J., ... & Asherson, P. (2006). A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. Arch Gen Psychiatry 63(1): 74-81.
- Brown, T.E. (2000). Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents, and adults. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Bush, G., Frazier, J.A., Rauch, S.L., Seidman, L.J., Whalen, P.J., Jenike, M.A., ... & Biederman, J. (1999). Anterior Cingulate Cortex Dysfunction in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Revealed by fMRI and the Counting Stroop. Biol Psychiatry 45: 1542–1552.
- Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D. J. & Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. Neuroimage 23(1): 220-233.
- Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., ... & Perry, K. W. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology 27(5): 699-711.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., ... & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. Archives of General Psychiatry 53(7): 607-16.
- Castellanos, F.X., Sonuga-Barke, E.J., Milham, M.P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. Trends Cogn Sci. 10(3): 117-23.
- Clark, C., Prior, M., & Kinsella, G.J. (2000). Do executive function deficits differentiate between adolescents with ADHD and oppositional defiant/conduct disorder? A neuropsychological study using the Six Elements Test and Hayling Sentence Completion Test. J Abnorm Child Psychol 28(5): 403-414.

- Cole, W. R., Mostofsky, S. H., Larson, J. C., Denckla, M. B., & Mahone, E. M. (2008). Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD. Neurology 71 (19): 1514-1520.
- Cui, X., Bray, S., Bryant, D.M., Glover, G.H., & Reiss, A.L. (2011). A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. Neuroimage 4(4): 2808-21.
- De Zwaan, M., Gruss, B., Müller, A., Graap, H., Martin, A., Glaesmer, H., Hilbert, A., & Philipsen, A. (2012). The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 262(1): 79-86.
- Desman, C., Petermann, F., & Hampel, P. (2008). Deficit in Response Inhibition in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Impact of Motivation? Child Neuropsychol 14 (6): 483-503.
- Dickstein, S.G., Bannon, K., Castellanos, F.X., & Milham, M.P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. J Child Psychol Psychiatry 47(10): 1051-62.
- Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C. J., & von Cramon, D. Y. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. Brain Res Cogn Brain Res 9(1): 103-109.
- Doyle, A. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 150: 1792-98.
- Doyle, A. E. (2006). Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 67(8): 21-26.
- during response inhibition tasks. Hum Brain Mapp 33(11): 2561-71.
- Ehlis, A. C., Bahne, C. G., Jacob, C. P., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J. (2008). Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. J Psychiatr Res 42 (13): 1060-1067.

- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wagener, A. & Fallgatter, A. J. (2005). Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. Biol Psychol 69(3): 315-331.
- Ehlis, A. C., Schneider, S., Dresler, T., & Fallgatter, A. J. (2014). Application of functional near-infrared spectroscopy in psychiatry. Neuroimage 85 (1): 478-488.
- Ernst, M., Zametkin, A.J., Matochik, J.A., Jons, P.H., & Cohen, R.M. (1998). DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. The Journal of Neuroscience 18(15): 5901-7.
- Falzone, T. L., Gelman, D. M., Young, J. I., Grandy, D. K., Low, M. J., & Rubinstein, M. (2002). Absence of dopamine D4 receptors results in enhanced reactivity to unconditioned, but not conditioned, fear. Eur J Neurosci 15(1): 158-164.
- Faraone, S. V., Doyle, A. E., Mick, E., & Biederman, J. (2001). Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 158(7): 1052-1057.
- Fayyad, J., Sampson, N.A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., ... & Kessler, R.C. (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. Atten Defic Hyperact Disord 9: 47-65.
- Forbes, E.E., Brown, S.M., Kimak, M., Ferrell, R.E., Manuck, S.B., & Hariri, A.R. (2009). Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity. Molecular Psychiatry 14: 60–70.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Zacks, J. M., & Raichle, M. E. (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. Nat Neurosci 9 (1): 23-25.
- Fox, R. M. (1986). Focal Physiological Uncoupling of Cerebral Blood Flow and Oxidative Metabolism during Somatosensory Stimulation in Human Subjects. Proc Natl Acad Sci 83: 1140–1144.

- Friedel, S., Saar, K., Sauer, S., Dempfle, A., Walitza, S., Renner, T., ... & Hebebrand, J. (2007). Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. Mol Psychiatry 12(10): 923-933.
- Germon, T.J., Evans, P.D., Barnett, N.J., Wall, P., Manara, A.R., & Nelson, R.J. (1999). Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. Br J Anaesth 82: 831-837.
- Geurts, H.M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J.A. (2005). ADHD subtypes: do they differ in their executive functioning profile? Archives of Clinical Neuropsychology 20(4): 457-477.
- Graubner, B. (2016). ICD-10-GM 2017 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - German Modification Version 2017. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
- Hayes, A.E., Davidson, M.C., Keele, S.W. & Rafal, R.D. (1998). Toward a functional analysis of the basal ganglia. J Cogn Neurosci 10 (2): 178-98.
- Herrmann M. J., Römmler J., Ehlis A. C., Heidrich A., & Fallgatter A.J. (2004). Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). Cognitive Brain Research 20: 294-299.
- Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Ehlis, A. C. & Fallgatter, A. J. (2005). Optical topography during a Go-NoGo task assessed with multi-channel near-infrared spectroscopy. Behav Brain Res 160 (1): 135-140.
- Hill, D. (1947). Amphetamine in psychopathic states. Br J Addict Alcohol Other Drugs 44(2): 50-54.
- Hill, D. E., Yeo, R. A., Campbell, R. A., Hart, B., Vigil, J. & Brooks, W. (2003). Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Neuropsychology 17(3): 496-506.
- Hoffmann, H. (1846). Der Struwwelpeter oder lustige Geschichten und drollige Bilder. 2.Aufl. Frankfurt am Main: Literarische Anstalt J. Rütten.

- Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. Neuroimage 29(2): 368-382.
- Inoue, Y., Sakihara, K., Gunji, A., Ozawa, H., Kimiya, S., Shinoda, H., ..., & Inagaki, M. (2012). Reduced prefrontal hemodynamic response in children with ADHD during the Go/NoGo task: a NIRS study. Neuroreport 23(2): 55-60.
- Jacob, C.P., Romanos, J., Dempfle, A., Heine, M., Windemuth-Kieselbach, C., Kruse, A., ..., & Lesch, K.P. (2007). Comorbidity of adult attention- deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 257: 309–317.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalography and clinical neurophysiology 10(2): 371-375.
- Jonkman, L.M., van Melis, J.J., Kemner C., & Markus C.R. (2007). Methylphenidate improves deficient error evaluation in children with ADHD: An event-related brain potential study. Biological Psychology 76: 217-229
- Jourdan Moser, S., Cutini, S., Weber, P., & Schroeter, M. L. (2009). Right prefrontal brain activation due to Stroop interference is altered in attention-deficit hyperactivity disorder - A functional near-infrared spectroscopy study. Psychiatry Res 173(3): 190-195.
- Kadesjo, B., & Gillberg, C. (2001). The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. J Child Psychol Psychiatry 42(4): 487-492.
- Kessler, R.C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C.K., Demler, O., ..., & Zaslavsky, A.M. (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry 163(3): 716-23.
- Kim, Y., Teylan, M.A., Baron, M., Sands, A., Nairn, A.C., & Greengard, P. (2009). Methylphenidate-induced dendritic spine firmation and DeltaFosB expression in nucleus accumbens. Proc Natl Acad Sci U S A 106(8): 2915-20.

- Kobel, M., Bechtel, N., Weber, P., Specht, K., Klarhofer, M., Scheffler, K., ..., & Penner, I. K. (2008). Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Eur J Paediatr Neurol 13(6): 516-523.
- Kobel, M., Bechtel, N., Weber, P., Specht, K., Klarhöfer, M., Scheffler, K., ..., & Penner, I.K. (2009). Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Eur J Paediatr Neurol 13(6): 516-23.
- Koike, S., Takizawa, R., Nishimura, Y., Kinou, M., Kawasaki, S., & Kasai, K. (2013). Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. J Psychiatr Res 47(9): 1240-1246.
- Kono, T., Matsuo, K., Tsunashima, K., Kasai, K., Takizawa, R., Rogers, M. A., ..., & Kato, N. (2007). Multiple-time replicability of near- infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men. Neuroscience Research 57(4): 504-512.
- Kopf, J., Schecklmann, M., Hahn, T., Dieler, A. C., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J., & Reif, A. (2012). NOS1 ex1f-VNTR polymorphism affects prefrontal oxygenation. Human Brain Map 33(11): 2561-71.
- Kopf, J., Schecklmann, M., Hahn, T., Dresler, T., Dieler, A. C., Herrmann, M. J., ..., & Reif, A. (2011). NOS1 ex1f-VNTR polymorphism influences prefrontal brain oxygenation during a working memory task. NeuroImage 57(4): 1617-1623.
- Kopf, J., Volkert, J., Gienk, S., Kittel-Schneider, S., Heupel, J., Dresler, T., & Reif, A. (2015). Altered task switching as a marker for dysfunctional cortico-striatal pathways in ADHD. Clinical Neurophysiology 126: e63–e170.
- Krause, K.L., Dresel, S.H, Krause, J., Kung, H.F., & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder, effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. Neuroscience Letters 285: 107-10.

- Kuhne, M., Schachar, R., & Tannock, R. (1997). Impact of comorbid oppositional or conduct problems on attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 36(12): 1715-1725.
- Kupka, T.A (2006). Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie in den kognitiven Neurowissenschaften – multimodale Bildgebung und ereigniskorrelierte Stimulationsdesigns. [Dissertation]. Leipzig: Universität Leipzig.
- Lalonde, J., Turgay, A., & Hudson, J. I. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder subtypes and comorbid disruptive behavior disorders in a child and adolescent mental health clinic. Can J Psychiatry 43(6): 623-628.
- Lara, C.F.J., de Graaf, R., Kessler, R.C., Aguilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., ..., & Sampson, N. (2009). Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. Biol Psychiatry 65(1): 46-54.
- Laucht, M. & Schmidt, M.H. (2004). Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft. Risikofaktor für eine ADHS des Kindes? Monatsschrift Kinderheilkd 152: 1286–1294.
- Lawrence, C.A., Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J., McCarthy, R., Selikowitz M., Broyd, S.J. (2005). Methylphenidate effects in attention deficit/hyperactivity disorder: electrodermal and ERP measures during a continuous performance task. Psychopharmacology 183: 81-91.
- Lee, J.S., Kim, B.N., Kang, E., Lee, D.S., Kim, Y.K., Chung, J.-K., ..., & Cho, S.C. (2005). Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: Comparison before and after methylphenidate treatment. Human Brain Mapping 24(3): 157-164.
- Liebe, N. (2014). Wie impulsiv ist ein Sensation Seeker? Eine theoretische Analyse und eine empirische Studie zur diskriminanten Validität von Impulsivität und Sensation Seeking im Kontext von Stressreaktionen. [Dissertation]. Duisburg: der Fakultät für Bildungswissenschaften an der Universität Duisburg-Essen.

- Lijffijt, M., Bekker, E. M., Quik, E. H., Bakker, J., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2004). Differences between low and high trait impulsivity are not associated with differences in inhibitory motor control. J Atten Disord 8(1): 25-32.
- Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? J Abnorm Psychol 114(2): 216-222.
- Lloyd-Fox, S., Blasi, A., & Elwell, C.E. (2010). Illuminating the developing brain: the past, present and future of functional near infrared spectroscopy. Neurosci Biobehav Rev 34(3): 269-84.
- Ludolph, A. G., Kolch, M., Plener, P. L., Schulze, U. M., Sprober, N. & Fegert, J. M. (2009). Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Straßenverkehr. Was gibt es in der Behandlung Jugendlicher mit ADHS zu beachten? Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 37(5): 405-411.
- Luria, A.R. (1973). The working brain. London: Penguin Books.
- Mader, Kathrin (2010). Neuronale Korrelate der Handlungsevaluation bei erwachsenen Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). [Dissertation]. Würzburg: Medizinische Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bonagura, N., Malloy, P., Giampino, T. L., & Addalli, K. A. (1991). Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. Arch Gen Psychiatry 48(1): 77-83.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Guite, J., & Tsuang, M.T. (1997). Pregnancy, Delivery and Infancy Complications and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Issues of Gene-Environment Interaction. Biol Psychiatry 41(1): 65-75.
- Miller, L. (1992). Impulsivity, risk-taking, and the ability to synthesize fragmented information after frontal lobectomy. Neuropsychologia 30: 69-79.
- Möller, H.J., Laux, G., & Kapfhammer, H.P. (2005). Psychiatrie und Psychotherapie (3. Aufl.). Band 2 Spezielle Psychiatrie. Heidelberg, Springer-Verlag GmbH.

- Monden, Y., Dan, I., Nagashima, M., Dan, H., Uga, M., Ikeda, T., ..., & Yamagata, T. (2015). Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS. Neuroimage Clin 9: 1-12.
- Neuman, R. J., Lobos, E., Reich, W., Henderson, C. A., Sun, L. W., & Todd, R. D. (2007). Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. Biol Psychiatry 61(12): 1320-1328.
- Obrig, H. & Villringer A. (2003). Beyond the Visible—Imaging the Human Brain With Light. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 23: 1-18.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., ..., & Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10–20 system oriented for transcranial functional brain mapping. Neuroimage 21(1): 99-111.
- Pailing, P.E., Segalowitz S.J., Dywan J., & Davies P.L. (2002). Error negativity and response control. Psychophysiology 39: 198-206.
- Patton JH, Stanford MS, & Barratt ES (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. J Clin Psychol 51: 768–774.
- Pei, Y., Asif-Malik, A., & Canales, J. J. (2016). Trace Amines and the Trace Amine-Associated Receptor 1: Pharmacology, Neurochemistry, and Clinical Implications. Frontiers in Neuroscience 10: 148.
- Pietrzak, R. H., Mollica, C. M., Maruff, P. & Synder, P. J. (2006). Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neurosci Biobehav Rev 30(8): 1225-1245.
- Pitts, M., Mangle, L., & Asherson, P. (2015). Impairments, diagnosis and treatments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in UK adults: results from the lifetime impairment survey. Arch Psychiatr Nurs 29(1): 56-63.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., & Fallgatter, A. J. (2006a). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Are the measurements reliable? Neuroimage 31(1): 116-124.

- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Baehne, C. G., Richter, M. M., & Fallgatter, A. J. (2006b). Event-Related Visual versus Blocked Motor Task: Detection of Specific Cortical Activation Patterns with Functional Near-Infrared Spectroscopy. Neuropsychobiology 53(2): 77–82.
- Pliszka, S. R., McCracken, J. T., & Maas, J. W. (1996). Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35(3): 264-272.
- Pliszka, S.R. (2005). The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Biol Psychiatry 57(11): 1385-1390.
- Polanczyk, G. & Rohde, L.A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Curr Opin Psychiatry 20(4): 386-392.
- Rapport, L.J., Van Voorhis, A., Tzelepis, A., & Friedman, S.R. (2001). Executive functioning in adult attention-deficit hyperactivity disorder. Clin Neuropsychol 15(4): 479-91.
- Ratner, S., Laor, N., Bronstein, Y., Weizman, A., & Toren, P. (2005). Six- week open-label reboxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 44: 428-433.
- Ravizza, S. M. & Ciranni, M. A. (2002). Contributions of the prefrontal cortex and basal ganglia to set shifting. J Cogn Neurosci 14(3): 472-483.
- Reichenberg, A. & Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. Psychol Bull 133 (5): 833-858.
- Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., ..., & Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. Neurosci Res 50 (1): 1-11.
- Rohlf, H., Jucksch, V., Gawrilow, C., Huss, M., Hein, J., Lehmkuhl, U., & Salbach-Andrae, H. (2012). Set shifting and working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Neural Transm 119: 95-106.
- Roy, C. S. & Sherrington, C. S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. J Physiol 11(1-2): 85-158.17.

- Rubia, K., Cubillo, A., Smith, A. B., Woolley, J., Heyman, I., & Brammer, M. J. (2010). Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. Hum Brain Mapp 31(2): 287-299.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S.C., Simmons, A., & Bullmore, E.T. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. Am J Psychiatry 156(6): 891-6.
- Schecklmann, M. (2009). Behavioraler und hirnhysiologischer Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und Anworthemmung bei adulter Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung [Dissertation]. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Schecklmann, M., Ehli, A. C., Plichta, M. M., Dresler, T., Heine, M., Boreatti-Hummer, A., ... & Fallgatter, A. J. (2013). Working memory and response inhibition as one integral phenotype of adult ADHD? A behavioral and imaging correlational investigation. J Atten Disord 17(6): 470-482.
- Schecklmann, M., Ehli, A.C., Plichta M.M., & Fallgatter, A.J. (2008). Functional near-infrared spectroscopy: A long term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. NeuroImage 43: 147-155.
- Schecklmann, M., Romanos, M., Bretscher, F., Plichta, M. M., Warnke, A., & Fallgatter, A. J. (2010). Prefrontal oxygenation during working memory in ADHD. Journal of Psychiatric Research 44(10): 621-628.
- Schlack, R., Kurth, B.M., & Hölling, H. (2008). Die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland - Daten aus dem bundesweit repräsentativen Kinder- und Jugendgesundheitsurvey. Umweltmed Forsch Prax 13(4): 245-260.
- Schmitz, M., Cadore, L., Paczko, M., Kipper, L., Chaves, M., Rohde, L.A., ... & Knijnik, M. (2002). Neuropsychological performance in DSM-IV ADHS subtypes: an exploratory study with untreated adolescents. Can J Psychiatry 47(9): 863-9.

- Secnik, K., Swensen, A., & Lage, M.J. (2005). Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. Pharmacoeconomics. 23(1): 93-102.
- Seidler, E. (2004). „Zappelphilipp“ und ADHS: Von der Unart zur Krankheit. Dtsch Arztebl 101(5): A 239–243.
- Shanahan, M. A., Pennington, B. F., & Willcutt, E. W. (2008). Do motivational incentives reduce the inhibition deficit in ADHD? Dev Neuropsychol 33(2):137-159.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., ... & Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. Journal of Clinical Psychiatry 59: 34-57.
- Shiels, K., Hawk, L.W. Jr, Lysczek, C.L., Tannock, R., Pelham, W.E. Jr, Spencer, S.V., ... & Waschbusch, D.A. (2008). The effects of incentives on visual-spatial working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Abnorm Child Psychol 36(6): 903-13.
- Silk, T., Vance, A., Rinehart, N., Egan, G., O'Boyle, M., Bradshaw, J. L., & Cunnington, R. (2005). Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 187: 282-283.
- Simon, J.J., Walther, S., Fiebach, C.J., Friederich, H.C., Stippich, C., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2010). Neural reward processing is modulated by approach- and avoidance- related personality traits. Neuroimage 49: 1868–1874.
- Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry 194: 204-211.
- Smidt, J., Heiser, P., Dempfle, A., Konrad, K., Hemminger, U., Kathöfer, A., ..., & Hebebrand, J. (2003). Formalgenetische Befunde zur Aufmerksamkeitsdefizit/-Hyperaktivitätsstörung. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 71(7): 366–377.

- Sonuga-Barke, E.J. (2005). Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. Biol Psychiatry 57(11): 1231-8.
- Spengler, S., Quiske, A., & Zimmermann, P. (2003). Die Rolle des Frontalkortex beim „set-shifting“: eine Läsionsstudie. Klin Neurophysiol: 34 - 136.
- Spree, O. & Strauss, E. (1998). A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms and Commentary. (2nd ed). New York: Oxford University Press.
- Sprich, S., Biederman, J., Harding Crawford, M., Mundy, E., & Faraone, S.V. (2000). Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 39(11): 1432-37.
- Steinmetz, H., Fürst, G., & Meyer, B.U. (1989). Craniocerebral topography within the international 10-20 system. Electroenc clinic neurophysiol 72: 499-506.
- Stevens, S.E., Sonuga-Barke, E.J., Kreppner, J.M., Beckett, C., Castle, J., Colvert, E., ..., & Rutter, M. (2008). Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. J Abnorm Child Psychol 36(3): 385-98.
- Still, G.F. (1902). The Coulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lancet 1:1008-12, 1077-82, 1163-8.
- Strangman, G., Boas, D. A., & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. Biol Psychiatry 52 (7): 679-693.
- Sumitani, S., Tanaka, T., Tayoshi, S., Ota, K., Kameoka, N., Mormune, M., ... & Ohmori, T. (2005). Hemodynamic changes in the prefrontal cortex during mental works as measured by multi channel near-infrared spectroscopy (NIRS). The Journal of Medical Investigation 52: 302-303.
- Swanson, J. M. & Volkow, N.D. (2003). Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 27(7): 615-621.
- Swanson, J. M., Sunohara, G. A., Kennedy, J. L., Regino, R., Fineberg, E., Wigal, T., ..., & Wigal, S. (1998). Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with

- a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. Molecular psychiatry 3(1): 38–41.
- Tamm, L., Menon, V., Ringel, J. & Reiss, A.L. (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43(11): 1430-40.
- Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., ... & Zuddas, A. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. Eur Child Adolesc Psychiatry 13(1): 1/7-1/30.
- Thapar, A., Fowler, T., Rice, F., Scourfield, J., van den Bree, M., Thomas, H., ..., & Hay, D. (2003). Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. Am J Psychiatry 160(11): 1985-9.
- Toplak, M. E., Bucciarelli, S. M., Jain, U., & Tannock, R. (2009). Executive functions: performance-based measures and the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Child Neuropsychol 15(1): 53-72.
- Torrubia, R., Avila, C., Molto, J., & Caseras, X. (2001). The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. Personality and Individual Differences 31(6): 837-862.
- Tsuang, M.T. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives of psychiatrically and pediatrically referred samples. Archives of General Psychiatry 49: 728-738.
- Tsuzuki, D., Jurcak, V., Singh, A. K., Okamoto, M., Watanabe, E., & Dan, I. (2007). Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. NeuroImage 34(4): 1506-1518.
- Tucha, L., Tucha, O., Walitza, S., Sontag, T. A., Laufkotter, R., Linder, M., & Lange, K. W. (2008). Vigilance and Sustained Attention in Children and Adults With ADHD. J Atten Disord 12(5): 410-21.

- Van Meel, C.S., Heslenfeld, D.J., Oosterlaan, J., & Sergeant J.A. (2007). Adaptive control deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the role of error processing. Neuroscience Letters 419: 236-241.
- Van Mourik, R., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D. J., Konig, C. E., & Sergeant, J. A. (2007). When distraction is not distracting: a behavioral and ERP study on distraction in ADHD. Clin Neurophysiol 118 (8): 1855-1865.
- Villringer, A. & Chance, B. (1997). Non- invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. TINS 20: 435-442.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., & Ding Y.S. (2005). Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 57(11): 1410-5.
- Volz, H. P., Gaser, C., Hager, F., Rzanny, R., Mentzel, H. J.,... & Sauer, H. (1997). Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test--a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. Psychiatry Res 75(3): 145-157.
- Weyandt, L.L. & DuPaul, G. J. (2006). ADHD in college students. Journal of Attention Disorders 10: 9-19.
- Whiteside, S. P. & Lynam, D. R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. Pers. Individ. Dif. 30: 669–689.
- Wiersema, J.R., van der Meere, J.J., & Roeyers, H. (2005). ERP correlates of impaired error monitoring in children with ADHD. Journal of Neural Transmission 112: 1417- 1430.
- Wilens, T., Biederman, J., & Spencer, T. (2002). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Across the Lifespan. Annual Review of Medicine 53: 113-131.
- Xiao, T., Xiao, Z., Ke, X., Hong, S., Yang, H., Su, Y. ..., & Yijun, L. (2012). Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. PLoS One 7(10).

Zappitelli, M., Pinto, T., & Grizenko, N. (2001). Pre-, peri-, and postnatal trauma in subjects with attention-deficit hyperactivity disorder. Can J Psychiatry 46(6): 542-548.

Zelazo, P. D. & Müller, U. (2010). Executive Function in Typical and Atypical Development. In U. Goswami (Hrsg.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Childhood Cognitive Development* (2nd ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. A. Reif für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit. Danke für die schnelle Bearbeitung und stets konstruktive Kritik.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. M. Romanos, der sich ohne zu zögern als Zweitgutachter dieser Arbeit bereitgestellt hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. J. Kopf für die gute Betreuung und den allzeit geduldigen Einsatz bedanken. Ohne ihre Hilfe wäre ich so manches Mal verzweifelt.

Ich möchte mich auch bei den Probanden bedanken, da sie mit der Aufwendung ihrer Zeit diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Meiner Familie und meinem Ehemann möchte ich einen besonderen Dank aussprechen. Sie haben mich jederzeit bei der Durchführung dieser Arbeit, auch ohne medizinisches Verständnis, unterstützt und mich durch ständiges Fragen nach dem Stand dieser Arbeit dazu ermutigt sie zu vollenden.

Meinem Ehemann danke ich außerdem für seine Ruhe und Geduld, mit der er stets an meiner Seite ist und mich auch in schwierigeren Phasen erträgt.