

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert

# **Impulsivität und Antwoorthemmung bei adulter Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Makito Bernhard Melber  
aus Schwäbisch Hall

Würzburg, Juni 2012

Referent: Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter

Korreferent: Prof. Dr. med. A. Warnke

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 2013

Der Promovend ist Arzt.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung .....	1
1.1.1 Einteilung und Diagnosekriterien .....	1
1.1.2 Prävalenz und Verlauf .....	2
1.1.3 Ätiopathogenese.....	3
1.1.4 Genetische Untersuchungen .....	4
1.2 Impulsivität bei ADHS.....	5
1.3 Endophänotypen der ADHS .....	6
1.4 Antwoorthemmung bei ADHS .....	7
1.4.1 Stoppsignal-Modell nach Logan .....	8
1.4.2 Studienlage.....	9
1.5 Catechol-O-Methyltransferase (COMT).....	10
1.5.1 Val <sup>158</sup> Met-COMT-Polymorphismus .....	11
1.5.2 Modell nach Tunbridge .....	12
1.5.3 Studienlage.....	13
1.6 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) .....	15
1.6.1 Validität und Reliabilität .....	17
1.6.2 Vergleich mit fMRT .....	18
1.7 Fragestellungen .....	18
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
2.1 Stichproben .....	27
2.2 Untersuchungsdurchführung .....	28
2.2.1 fNIRS.....	30
2.2.2 Stoppsignal-Aufgabe .....	32
2.3 Genotypisierung des Val <sup>158</sup> Met-COMT-Polymorphismus .....	33
2.4 Auswertungsmethoden.....	35
2.4.1 fNIRS.....	36
2.4.2 Stoppsignal-Aufgabe .....	38

<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
3.1 Verhaltensdaten .....	40
3.2 Funktionelle Daten .....	41
3.3 Zusammenhang zwischen Verhaltensdaten und funktionellen Daten .....	42
3.4 I7-Fragebogen.....	45
3.5 Zusammenhang zwischen Stoppsignal-Aufgabe und I7.....	46
3.6 Einfluss des Val <sup>158</sup> Met-COMT-Polymorphismus .....	49
3.6.1 Verhaltensdaten .....	49
3.6.2 I7-Impulsivitätsskala .....	50
3.6.3 Funktionelle Daten.....	51
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>53</b>
4.1 Verhaltensdaten .....	54
4.2 Funktionelle Daten .....	59
4.3 I7-Impulsivitätswerte.....	62
4.4 Korrelationen.....	64
4.5 Einfluss durch den Val <sup>158</sup> Met-COMT-Polymorphismus.....	69
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick .....	73
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>76</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>78</b>

Anhang

Danksagung

Curriculum vitae

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Stoppsignal-Modell nach Logan.....	8
<b>Abbildung 2:</b> Umgekehrt u-förmiger Zusammenhang von PFC-Funktion und kortikalem Dopamin-Niveau.....	12
<b>Abbildung 3:</b> Absorptionsspektren von O <sub>2</sub> Hb und HHb.....	16
<b>Abbildung 4:</b> Bananenförmiger Verlauf des nahinfraroten Lichts der Wellenlänge $\lambda = 650 - 950$ nm von Emitter zu Detektor.....	16
<b>Abbildung 5:</b> Schematische Darstellung der Ableitungskanäle der fNIRS.....	30
<b>Abbildung 6:</b> Probeset mit Emitter und Detektor von Hitachi Medical Co.....	31
<b>Abbildung 7:</b> Ablaufschema der Stoppsignal-Aufgabe.....	33
<b>Abbildung 8:</b> Zuordnung fNIRS-Kanäle zu ROIs.....	38
<b>Abbildung 9:</b> Vergleich der Verhaltensdaten zwischen den Stichproben.....	40
<b>Abbildung 10:</b> Vergleich der funktionellen Daten zwischen Patienten und Kontrollen.....	43
<b>Abbildung 11:</b> Vergleich der I7-Werte zwischen den Stichproben.....	45
<b>Abbildung 12:</b> Zusammenhang zwischen Go-RZ bzw. SSRZ und I7-Impulsivität bei Patienten mit ADHS.....	47
<b>Abbildung 13:</b> Vergleich der Verhaltensdaten Go-RZ und SSRZ zwischen den COMT-Genotypen.....	50
<b>Abbildung 14:</b> Vergleich der I7-Impulsivitätswerte zwischen den COMT-Genotypen.....	51

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Einteilung und Diagnosekriterien der ADHS nach DSM-IV und ICD-10.....	2
<b>Tabelle 2:</b> Deskriptive Beschreibung der Stichproben.....	28
<b>Tabelle 3:</b> Zusammenhang zwischen Verhaltensdaten und funktionellen Daten innerhalb und zwischen den Stichproben.....	44
<b>Tabelle 4:</b> Zusammenhang zwischen I7-Impulsivität und funktionellen Daten innerhalb und zwischen den Stichproben.....	48

## Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CPT	continuous performance test
PFC	Präfrontaler Kortex
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorders
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
Go-RZ	Go-Reaktionszeit
HHb	sauerstoffarmes / deoxygeniertes Hämoglobin
HRF	haemodynamic response function
I7	Impulsivitäts-Fragebogen nach Eysenck et al. (1978)
ICD	international classification of diseases
IFC	Inferiorer frontaler Kortex
IQ	Intelligenzquotient
MB-COMT	membrane-bound COMT
Met	Methionin
MPH	Methylphenidat
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
O <sub>2</sub> Hb	sauerstoffreiches / oxygeniertes Hämoglobin
ROIs	regions of interest
S-COMT	soluble COMT
SSRZ	Stoppsignal-Reaktionszeit
SOA	stimulus onset asynchrony
Val	Valin
WHO	world health organization

Abkürzungen von Maßeinheiten oder allgemein bekannte Abkürzungen werden wie im deutschen Sprachraum üblich verwendet und sind hier nicht aufgeführt.

# **1 Einleitung**

Zu Beginn werden in der vorliegenden Arbeit epidemiologische Daten, klinische Symptome, ätiologische Faktoren und relevante vorausgehende Studien der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) dargestellt. Anschließend wird detaillierter auf das Symptom der Impulsivität eingegangen, welches in dieser Arbeit anhand eines experimentellen Maßes und eines Fragebogenmaßes näher untersucht wird. Nach Einführung der verwendeten Methoden werden zum Ende der Einleitung die zentralen Fragestellungen der empirischen Forschungsarbeit formuliert und die diesbezüglich zu untersuchenden experimentellen Hypothesen abgeleitet.

## **1.1 Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung**

Die Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine psychische Erkrankung, welche durch die drei klinischen Hauptsymptome Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit definiert wird (Swanson & Volkow, 2003). Die Hyperaktivität äußert sich in exzessivem Sprechen, Ruhelosigkeit und Herumzappeln, die Unaufmerksamkeit in Tagträumen, Konzentrationsstörungen sowie leichter Ablenkbarkeit (Biederman, 2005). Die Impulsivität stellt eine unzureichende Verhaltenssteuerung dar und äußert sich in verbaler oder motorischer Ungeduld, voreiligen Antworten oder unangemessenen Konversationsunterbrechungen (Schecklmann, 2009).

### **1.1.1 Einteilung und Diagnosekriterien**

Entsprechend der Ausprägung der drei Hauptsymptome können Patienten mit ADHS nach dem Diagnostischen und Statistischen Handbuch psychischer Störungen (DSM-IV) drei Subtypen zugeteilt werden: einem kombinierten, einem vorwiegend unaufmerksamen und einem vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typ (Saß et al., 1996). Die Symptome Impulsivität und Hyperaktivität werden dabei zu einem Symptomenkomplex zusammengefasst und von der Unaufmerksamkeit abgegrenzt.



Die Diagnosestellung nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10; Weltgesundheitsorganisation; Dilling, 2004) erfolgt differenzierter, da hier Kriterien aus allen drei Hauptsymptomen vorliegen müssen. Zur Diagnostik einer ADHS wird zusätzlich ein Zeitkriterium berücksichtigt, nach dem die Symptomatik bereits vor dem 7. Lebensjahr vorliegen und über eine Dauer von mindestens 6 Monaten bestehen muss. Zudem müssen ADHS-Patienten subjektives Leiden bzw. Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens in mindestens zwei Funktionsbereichen (Familie, Schule, etc.) aufweisen (Dilling & Dittmann, 1990). Über die Einteilung und Diagnosekriterien der beiden Klassifikationen gibt Tabelle 1 einen Überblick.

**Tabelle 1: Einteilung und Diagnosekriterien der ADHS nach DSM-IV und ICD-10**

DSM-IV	ICD-10
<i>Typ 1</i> Kombinierter Typ	<i>F90.0</i> Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
<i>Typ 2</i> Vorwiegend unaufmerksamer Typ	<i>F90.1</i> Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens
<i>Typ 3</i> Vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typ	<i>F90.8</i> Sonstige hyperkinetische Störung
<i>Unaufmerksamkeit</i> 6 von 9 Symptome	<i>Unaufmerksamkeit</i> 6 von 9 Symptome
	<i>Hyperaktivität</i> 3 von 4 Symptome
<i>Hyperaktivität / Impulsivität</i> 6 von 9 Symptome	<i>Impulsivität</i> 1 von 3 Symptome

### 1.1.2 Prävalenz und Verlauf

ADHS stellt die häufigste psychische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter dar. Nach aktuellen Studien sind in Deutschland etwa 5% der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren betroffen (Polanczyk & Rohde, 2007). Dabei wird die Erkrankung bei Jungen etwa zwei- bis viermal häufiger diagnostiziert als bei Mädchen (Schlack & al., 2007). Bei etwa 60% der Betroffenen bleiben auch noch im Erwachsenenalter wesentliche Symptome bestehen, die Persistenz eines ADHS-Vollbildes wird auf bis zu 30% geschätzt (Hervey et al., 2004; Schöchlin & Engel, 2005; Wender & al., 2001).

Im Verlauf kann ADHS durch ausgeprägte Störungen im sozialen Umfeld und unangepasstes Sozialverhalten gekennzeichnet sein (Biederman, 2005) und zu weiteren Problemen in der schulischen, beruflichen, privaten und sozialen Entwicklung führen (Faraone et al., 2005). So weisen Patienten mit ADHS höhere Zahlen für Schul- und Arbeitsstellenwechsel, Beziehungsabbrüche oder Verkehrsunfälle auf. Häufig sind auch komorbide psychische Störungen wie Affektivitäts-, Angst-, Persönlichkeits- und Somatisierungsstörungen oder Drogenmissbrauch mit der ADHS-Symptomatik verbunden (Biederman, 2005; Gudjonsson et al., 2011; Miller et al., 2007). Während das Symptom der Hyperaktivität im Erwachsenenalter tendenziell abnimmt, bleibt die Unaufmerksamkeit eher unverändert. Für die Impulsivität werden bei adulten Patienten mit ADHS unterschiedliche Entwicklungen berichtet (Larsson et al., 2011). Neben dem klinischen und sozialen Erscheinungsbild zeigen adulte Patienten mit ADHS auch zunehmende Defizite in höheren kognitiven Leistungen (Schöchlin & Engel, 2005).

### **1.1.3 Ätiopathogenese**

Bezüglich der Ätiopathogenese der ADHS wird in der Literatur ein multifaktorielles und dynamisches Zusammenwirken biologischer, sozialer und psychischer Faktoren diskutiert. Als möglicher exogener Faktor gilt dabei z.B. ein Nikotinabusus der Mutter während der Schwangerschaft (Biederman et al., 2000). Hypothesen zu künstlichen Zusatz- und Farbstoffen in der Nahrung fanden zuletzt in der Literatur keine Unterstützung (Kanarek, 2011). Familien-, Adoptions- und genetische Assoziationsstudien weisen außerdem auf eine große erbliche Komponente der ADHS hin (Doyle et al., 2005a; Faraone et al., 2005). Untersuchungen zu genetischen Polymorphismen (Castellanos & Tannock, 2002) und pharmakologische Studien mit Methylphenidat und Atomoxetin (Pliszka, 2007) unterstützen zudem die Annahme einer grundlegenden Beteiligung bestimmter Neurotransmitter an der Ätiopathogenese der ADHS (Biederman, 2005). Um sich über einen längeren Zeitraum auf eine bestimmte Aufgabe oder Handlung ausreichend konzentrieren zu können, benötigen insbesondere der präfrontale Kortex (PFC) und das Striatum ein optimales Niveau an Dopamin (Nigg, 2005).

Da das dopaminerge System auf die Fortführung und Regulation von Bewegungen, das zielgerichtete Verhalten, die Kognition, die Aufmerksamkeitsfähigkeit sowie die Verarbeitung eine wichtige Rolle einnimmt (Schulz et al., 2004), kann ein Übermaß oder auch ein Mangel an bestimmten Neurotransmittern im Bereich der Synapsen zu einer verringerten Aufmerksamkeitslage bei ADHS-Patienten führen. Außerdem konnten bei Aufgaben zu Motivationsfähigkeit (Sonuga-Barke, 2005) und Informationsverarbeitung (Woods et al., 2002) bildgebende Verfahren bei Patienten mit ADHS anatomische und hirnfunktionelle Veränderungen in Bereichen des Frontallappens, Kleinhirns und Striatums aufzeigen (Bush et al., 2005; Durston, 2003; Schneider et al., 2006). Diese Befunde legen somit einen engen Zusammenhang zwischen Veränderungen des dopaminergen Systems und der ADHS nahe (Sagvolden & Johanson, 2005; Sonuga-Barke, 2005).

#### **1.1.4 Genetische Untersuchungen**

Während medikamentöse Therapieerfolge aufgrund ihrer dopaminergen Wirkungsweise auf eine neurobiologische Ätiologie der Erkrankung hinweisen (Pietrzak et al., 2006), konnten molekulargenetische Kopplungs- und Kandidatengenuntersuchungen bislang keine überzeugenden konsistenten Ergebnisse liefern, um die Grundlagen der neurobiologischen Funktionsstörung näher zu ergründen (Doyle et al., 2005a; Faraone et al., 2005; Waldman & Gizer, 2006). Eine Verbindung zwischen genetischen Varianten des dopaminergen Systems und der ADHS-Erkrankung stellt in aktuellen Studien einen möglichen Ansatz dar. Allerdings konnte ein konsistentes Kandidatengen bislang nicht gefunden werden (Gizer et al., 2009; Halleland et al., 2009; Johansson et al., 2008; Paloyelis et al., 2010). Ein im Rahmen der ADHS-Forschung sehr häufig untersuchtes Kandidatengen ist das Gen für die Synthese der Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Dieses Enzym tritt in unterschiedlichen, natürlich vorkommenden Genotyp-Varianten, sogenannten Polymorphismen, auf. Je nach genetischer Konstellation baut das COMT-Enzym Katecholamine wie Noradrenalin und Dopamin in unterschiedlicher Geschwindigkeit ab. Das daraus resultierende Katecholamin-Niveau zeigt wiederum Auswirkungen auf den Phänotypen in Form der Ausprägung der Störung (Tunbridge et al., 2006).

## 1.2 Impulsivität bei ADHS

Die Impulsivität stellt neben der Hyperaktivität und der Unaufmerksamkeit das dritte Hauptsymptom der ADHS dar (Swanson & Volkow, 2003). Sie ist eine Persönlichkeitseigenschaft, die auch bei gesunden Menschen in einzelnen Facetten vorliegen kann, allerdings bei Patienten mit ADHS in einer extremen Ausprägung auftritt. Sie wird durch eine Vielzahl von kognitiven und motorischen Verhaltensweisen definiert und kann sich beispielsweise in Form von verbaler und motorischer Ungeduld, unangemessenen Konversationsunterbrechungen, voreiligem Antworten und unzureichender Verhaltenssteuerung äußern (siehe 1.1.1). Patienten mit ADHS fallen häufig durch übermäßig exzessives Reden auf, ohne dabei angemessen auf soziale Beschränkungen zu reagieren. Teils platzen sie mit der Antwort heraus, bevor die Frage beendet ist oder mischen sich in Gespräche anderer ein. Aufgrund von Impulsivität entstehen bei Patienten mit ADHS viele Alltagsprobleme. Beispielsweise weisen Patienten mit ADHS im Straßenverkehr eine höhere Rate an Verkehrsdelikten und -unfällen auf, was auf den impulsiven Fahrstil der Patienten mit ADHS zurückzuführen ist (Ludolph et al., 2009). Im Vergleich zur Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität ist es insbesondere die Impulsivität, die im zwischenmenschlichen Bereich zu Interaktionsproblemen mit anderen führen kann. Aufgrund von erhöhter Impulsivität und daraus resultierendem unangepasstem Sozialverhalten können dabei besonders bei Patienten mit ADHS Probleme in schulischen, beruflichen oder privaten Bereichen auftreten (Biederman, 2005; Faraone et al., 2005). Einige Studien legen eine enge Verbindung von erhöhter Impulsivität bei Patienten mit ADHS und Veränderungen des dopaminergen Systems nahe (Sagvolden et al., 2005; Sonuga-Barke, 2002), worauf in 1.5 näher eingegangen wird.

Um Impulsivität zu operationalisieren, können verschiedene Methoden verwendet werden. Zum einen kann Impulsivität über Selbsteinschätzung der betroffenen Person erfasst werden. Ein häufig verwendetes Verfahren dieser Impulsivitätsmessung stellt der I7-Fragebogen nach Eysenck dar (Caci et al., 2003; J. L. Evenden, 1999; Eysenck & Eysenck, 1978; Eysenck & McGurk, 1980). Mit Hilfe dieses Fragebogens kann anhand der Selbsteinschätzung von Patienten mit ADHS die Ausprägung der Impulsivität bestimmt werden.

Zudem erfasst der I7-Fragebogen die Persönlichkeitsmerkmale Waghalsigkeit und Empathie. Studien haben gezeigt, dass der Fragebogen nach Eysenck ein geeignetes Instrument zur Beurteilung der Impulsivität bei Erwachsenen mit ADHS darstellt und über sehr gute Gütekriterien verfügt (Gross et al., 1999). Eine weitere Möglichkeit der Impulsivitätsmessung ist die experimentelle Erfassung der Antworthemmung in Form einer Stoppsignal-Aufgabe (siehe 1.4). Hierbei wird die Fähigkeit einer Versuchsperson untersucht, seine schon vorbereitete Antwort auf einen bestimmten Reiz zu unterdrücken. Die Antworthemmung stellt somit eine experimentelle Methode dar, mit der sich übermäßige Impulsivität erfassen lässt (Chamberlain & Sahakian, 2007; J. Evenden, 1999; J. L. Evenden, 1999). Eine Meta-Analyse von Lijffijt et al. (2004) legt nahe, dass mögliche Zusammenhänge zwischen Fragebogen und experimentellen Methoden vorliegen.

### **1.3 Endophänotypen der ADHS**

Die Studienlage zu genetischen Effekten bei ADHS weist bislang einen nur geringen Effekt zwischen dem Genotyp und der Ausprägung der Störung auf. Aufgrund dessen schlagen verschiedene Wissenschaftler die Untersuchung von sogenannten Endophänotypen vor (Almasy & Blangero, 2001; Castellanos & Tannock, 2002; Doyle et al., 2005a; Faraone et al., 2005). Diese Endophänotypen, auch intermediäre Phänotypen genannt, stellen Korrelate von psychischen Störungen dar, die sich auf einer ätiopathogenetischen Strecke zwischen Genotyp und Phänotyp einer Erkrankung befinden. Sie sollen somit näher an der biologischen Ätiopathogenese liegen und zu einer möglichen Definition alternativer Klassifikationssysteme und Subtypen beitragen. Als Voraussetzung sollten diese intermediären Phänotypen mit der Erkrankung assoziiert sein, eine genetische Komponente besitzen und anhand von Methoden aus der Neurophysiologie, Neuropsychologie oder der Bildgebung stabil und reliabel messbar sein. Des Weiteren sollten diese auch bei nicht betroffenen Familienangehörigen auffindbar sein (Doyle et al., 2005a; Gottesman & Gould, 2003; Zobel & Maier, 2004). Bei ADHS werden verschiedene exekutive Funktionen und Teilleistungen wie Antworthemmung, Arbeitsgedächtnis oder auch Zeitverarbeitung als mögliche Endophänotypen diskutiert (Castellanos & Tannock,

2002; Doyle et al., 2005b; Schecklmann, 2009). Wie viele und welche Endophänotypen der ADHS existieren und ob oder wie sie miteinander in Verbindung stehen, ist bislang nicht geklärt.

Die Suche nach Zusammenhängen zwischen Genen und der ADHS erbrachte bislang inkonsistente Ergebnisse. Da Endophänotypen näher an den biologischen Ursachen liegen und zudem durch Methoden der Neurophysiologie, Neuropsychologie und Bildgebung gut messbar sind, erscheint die genetische Untersuchung auf Basis dieser intermediären Phänotypen möglicherweise besser geeignet, um zur Entdeckung beteiligter Gene bei der Entstehung der ADHS beizutragen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem möglichen Endophänotyp der Antwoorthemmung bei Patienten mit ADHS im Erwachsenenalter.

#### **1.4 Antwoorthemmung bei ADHS**

Die experimentelle Erfassung der Antwoorthemmung in Form der Stoppsignal-Aufgabe stellt, wie bereits oben erläutert, eine Möglichkeit dar, um impulsives Verhalten zu messen (Chamberlain & Sahakian, 2007; J. Evenden, 1999; J. L. Evenden, 1999). Bei der Stoppsignal-Aufgabe wird die Versuchsperson instruiert, möglichst schnell auf bestimmte häufig auftretende Reize (sogenannte Go-Trials) zu reagieren. In den meisten Arbeiten werden zwei Go-Reize, z.B. die Buchstaben „A“ und „B“, verwendet. Auf diese soll die Versuchsperson mit jeweils unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten, z.B. das Drücken einer „rechten“ und einer „linken“ Taste, reagieren. In einer bestimmten (deutlich geringeren) Anzahl von Fällen folgen nach einem bestimmten zeitlichen Intervall akustische oder visuelle Stoppsignale (Ton oder Färbung des Reizsignals). Bei der Präsentation dieser Signale soll die Versuchsperson die bereits vorbereitete Reaktion unterdrücken. Mit Hilfe dieser Stoppsignal-Aufgaben wird demnach das Ausmaß der Inhibition bereits gebahnter Bewegungen (vorbereitete Antwort auf einen bestimmten Reiz) gemessen.

### 1.4.1 Stoppsignal-Modell nach Logan

In einem theoretischen Modell von Logan (Logan, 1994, 2003; Logan et al., 1997) hängt die Reaktion der Versuchsperson bei solchen Stoppsignal-Aufgaben von Go- und Stopp-Prozessen ab, welche parallel zueinander verlaufen. Je nachdem, welcher der beiden Prozesse als erstes beendet ist, kommt es zu einer Reaktion (Tastendruck) oder sie bleibt aus (kein Tastendruck).

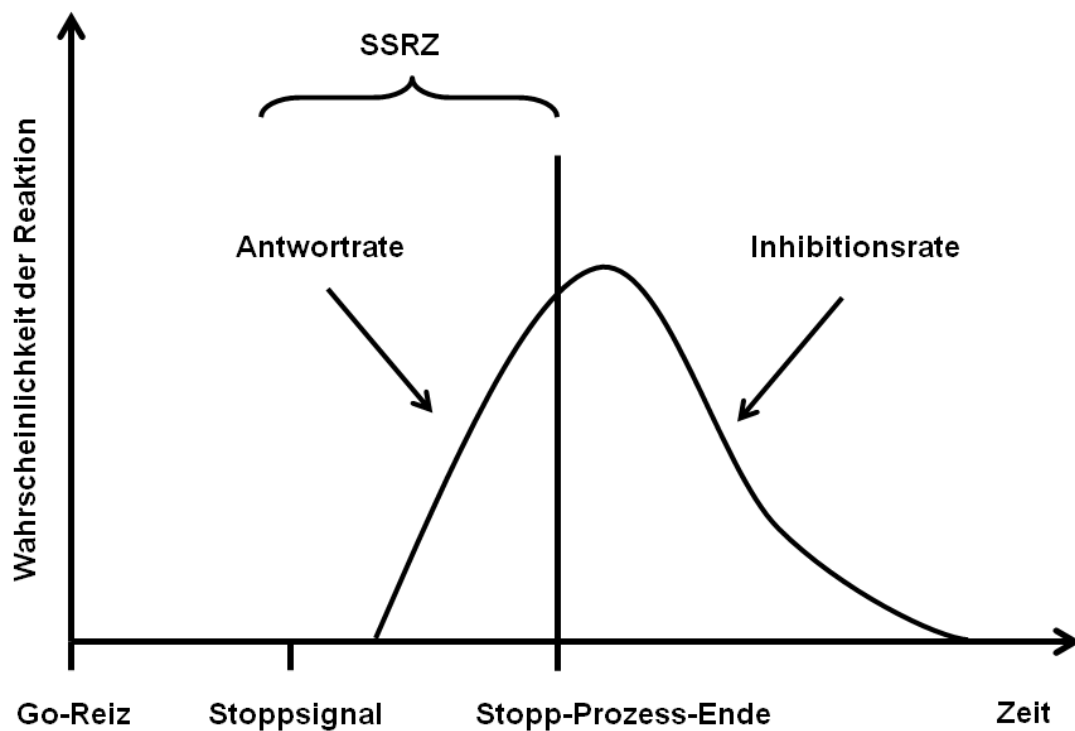


Abbildung 1: Stoppsignal-Modell nach Logan (2003)

Während Logan von einer festen Stoppsignal-Reaktionszeit (SSRZ) ausgeht, erscheint die Go-Reaktionszeit (Go-RZ), darstellbar in einer Dichtefunktion, variabel. Um die individuelle Stoppsignal-Reaktionszeit einer Versuchsperson zu ermitteln, kann die Präsentation des Stopp-Signals in Relation zur Präsentation des Go-Signals zeitlich variiert werden (SOA; engl. stimulus onset asynchrony). Anhand eines Schwellenalgorithmus, der die SOA entsprechend der Antworten der Versuchsperson anpasst, können sowohl die Antwortrate (Wahrscheinlichkeit einer Reaktion) als auch die Inhibitionsrate (Wahrscheinlichkeit keiner Reaktion) auf eine

annähernd 50-prozentige Wahrscheinlichkeit eingependelt werden. Durch den Algorithmus kommt es bei Antwort der Versuchsperson auf einen Go-Reiz zu einer Verkürzung der SOA, bei erfolgreicher Inhibition zu einer Verlängerung. Somit fällt das Ende des Stopp-Prozesses bei einer Antwort- und Inhibitionsrate von 50% auf die mittlere Go-RZ. Die Differenz aus mittlerer Go-RZ und SOA dieser Raten ergibt schließlich die SSRZ (siehe Abbildung 1).

#### **1.4.2 Studienlage**

In verschiedenen Meta-Analysen zu Untersuchungen der Antworthemmung bei Patienten mit ADHS zeigen sich Defizite mittlerer Effektstärken für die SSRZ (Hervey et al., 2004; Lijffijt et al., 2005). Kinder und Jugendliche mit ADHS zeigen dabei längere Go- und Stoppsignal-Reaktionszeiten. Im Gegensatz dazu weisen erwachsene Patienten mit ADHS lediglich signifikante Unterschiede für die SSRZ auf, die Go-RZ erscheint normal. Nach Lijffijt et al. (2005) scheint demnach ein spezifisches Antworthemmungsdefizit bei erwachsenen Patienten mit ADHS vorzuliegen, wohingegen bei Kindern eher von einem generellen Reaktionsdefizit auszugehen ist. In einer Studie von Schecklmann et al. (2011, in press) zeigen erwachsene Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sowohl in der SSRZ als auch in der Go-RZ signifikante Unterschiede auf.

In bildgebenden Untersuchungen zeigt sich in der Mehrheit der Studien der inferiore frontale Kortex (IFC) als eine entscheidende Struktur der Antworthemmung (Aron & Poldrack, 2005; Rubia et al., 2010; Rubia et al., 2003). In weiteren Arbeiten werden Aktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), superioren präfrontalen Kortex, inferioren parietalen Kortex, Cingulum und Basalganglien beschrieben (Chevrier et al., 2007; Li et al., 2006; Rubia et al., 2003). Als problematisch sind visuelle und motorische Verarbeitungs- und Kognitionsprozesse anzusehen, die derartige Stoppsignal-Aufgaben zwangsläufig immer beinhalten (Rubia et al., 2003). Durch Kontrastierung von erfolglosen und erfolgreichen Inhibitions-Trials können die unerwünschten Variablen herausgefiltert werden. Dennoch werden diese Messungen neben Inhibition auch weitere mögliche Kontraste wie kognitiv emotionale Fehlerverarbeitungsprozesse oder Häufigkeitseffekte enthalten (Chevrier et al., 2007; Li et al., 2006; Rubia et al., 2003).



Aufgrund dessen befasst sich die vorliegende Arbeit lediglich mit den Hirnarealen, die in bisherigen Studien signifikant im Kontrast erfolgreicher Stoppsignale gegen Go-Trials erschienen (Scheckmann, 2009). Als neuronales Korrelat für Inhibition gilt dabei der Nachweis von Aktivität dieser Hirnareale während erfolgreicher Stopp-Trials im Vergleich zu Go-Trials.

In klinischen Studien werden Veränderungen des Aktivierungsmusters in den Hirnarealen der Antworthemmung beschrieben (Bush et al., 2005; Durston, 2003; Roth & Saykin, 2004). Bei Patienten mit ADHS treten dabei in der Mehrzahl der Fälle, insbesondere im Bereich des IFC, verminderte Aktivierungen auf, die als defizitäre Hirnfunktionen interpretiert werden. Nur selten zeigen sich hier auch erhöhte Aktivierungen, die in diesem Zusammenhang auf eine höhere kognitive Beanspruchung der Patienten mit ADHS zurückgeführt werden (Dickstein et al., 2006; Heinz & Smolka, 2006; Paloyelis et al., 2007; Schneider et al., 2006). Auch im Bereich des Striatums werden Veränderungen des Aktivierungsmusters berichtet. Das Striatum spielt für die Inhibition von Bewegungsabläufen eine wichtige Rolle und steht mit dem PFC durch die sogenannte fronto-striatale Schleife in einem engen neuroanatomischen Zusammenhang (Sonuga-Barke, 2005). Die genannten Befunde sowie die Verknüpfung von PFC und Striatum legen einen möglichen Zusammenhang zwischen der ADHS-Erkrankung und einem fronto-striatalen Defizit nahe.

## **1.5 Catechol-O-Methyltransferase (COMT)**

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist ein Enzym, das den Abbau der Katecholamine (d.h. der Transmitter Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) im gesamten zentralen Nervensystem katalysiert (Axelrod & Tomchick, 1958; Tenhunen et al., 1994). Sie nimmt dabei besonders im PFC bei der Regulation der extrazellulären dopaminergen Konzentration und somit der synaptischen Kommunikation eine wichtige Rolle ein (Chen et al., 2004; Seamans & Yang, 2004). Beim Menschen liegt das COMT-Enzym in zwei unterschiedlichen Isoformen vor (Reenila & Mannisto, 2001; Tenhunen et al., 1994): In einer an die Zellmembran

gebundenen Form (engl.: membrane-bound, MB-COMT), die hauptsächlich in Neuronen gefunden werden konnte (Matsumoto et al., 2003), sowie in einer im Zellplasma gelösten Form (engl.: soluble, S-COMT), die insbesondere in Gliazellen vorkommt (Rivett & Francis, 1983). MB-COMT weist im Gegensatz zur S-COMT eine höhere Affinität zu Dopamin auf, ihre katalytische Aktivität ist dabei allerdings geringer (Lotta & Vidgren, 1995). Das Verhältnis der beiden Isoformen im menschlichen Gehirn liegt bei 30% zu 70%. Aufgrund ihrer Lokalisation und höheren Affinität zu Dopamin, beziehen sich die folgenden Zusammenhänge vorwiegend auf die membrangebundene Form der COMT.

### **1.5.1 Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus**

Die Expression des COMT-Enzyms wird durch eine natürlich vorkommende Genvariante, dem sogenannten Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus, beeinflusst (Eley & Craig, 2005; Goldberg & Weinberger, 2004). Ein Basenaustausch von Guanin zu Adenin im vierten Exon (Codon 158) des COMT-Gens, das sich auf der elften Bande des langen q-Arms von Chromosom 22 (22q11) befindet, hat einen Austausch der Aminosäuren Valin (Val) zu Methionin (Met) zur Folge (Goldberg & Weinberger, 2004). Aufgrund der damit assoziierten Proteinkonformationsänderung lässt sich eine veränderte Umsatzrate der COMT in Bezug auf den Katecholamin-Metabolismus erklären (Lotta & Vidgren, 1995). Der Einbau einer Methionin-Aminosäure zum sogenannten „Met-Allel“ führt unter physiologischen Temperaturen zu einer bis zu vierfachen Verlangsamung der COMT-Enzymaktivität. Durch den verringerten Abbau des Transmitters Dopamin kommt es zu einem höheren Dopamin-Niveau. Im Gegensatz dazu repräsentiert das „Val-Allel“ eine beschleunigte Enzymaktivität und ein daraus resultierendes niedrigeres Dopamin (Egan et al., 2001; Tunbridge et al., 2006). Somit ist das Val-Allel mit einer geringeren, das Met-Allel mit einer höheren Verfügbarkeit von Dopamin in kortikalen Arealen assoziiert. Letzteres scheint schließlich die Funktion präfrontaler Hirnareale zu optimieren. Bezüglich der Vererbung verhalten sich die beiden Genotypen gleichwertig (Tunbridge et al., 2006). Neben den homozygoten Val/Val- und Met/Met-Trägern existieren auch heterozygote Val/Met-Individuen, deren Enzymaktivität und das daraus resultierende Dopamin-Niveau in einem Zwischenbereich liegt (Weinshilboum et al., 1999).

### 1.5.2 Modell nach Tunbridge

Das Dopamin-Niveau im menschlichen Körper und die daraus resultierende PFC-Funktion scheinen zu einem gewissen Anteil vom COMT-Polymorphismus abzuhängen (Chen et al., 2004; Seamans & Yang, 2004; Tunbridge et al., 2006). In einem Modell von Tunbridge et al. (2006) nehmen die Autoren einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang zwischen der Dopamin-Aktivität und der präfrontalen Hirnfunktion an. Im Vergleich zu niedrigen und hohen Dopamin-Spiegeln erscheint die PFC-Funktion bei mittlerem Dopamin-Niveau optimal. Ehliis et al. (2007) fanden bei Patienten mit Schizophrenie einen linearen Zusammenhang zwischen der PFC-Funktion und der Anzahl an Met-Allelen. In Bezug auf das Modell von Tunbridge bezieht sich der COMT-Polymorphismus somit auf den linken Schenkel der Verteilungskurve. Während homozygote Val-Träger mit dem niedrigsten Dopamin-Niveau auf der linken Seite der Kurve liegen, befinden sich Met/Met-Träger mittig auf optimalem Dopamin-Niveau (siehe Abbildung 2).

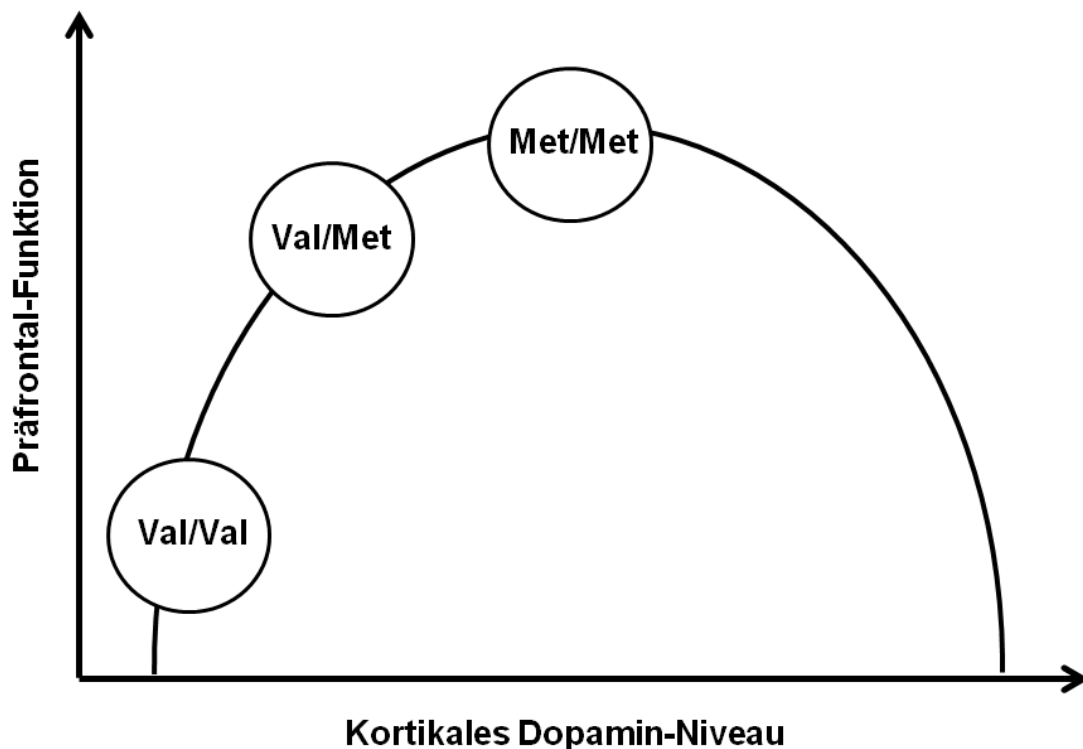


Abbildung 2: Umgekehrt u-förmiger Zusammenhang von PFC-Funktion und kortikalem Dopamin-Niveau (modifiziert nach Tunbridge et al., 2006)

### 1.5.3 Studienlage

Untersuchungen mit COMT-Inhibitoren, In-Situ-Hybridisierung und Knock-out-Tieren konnten die Annahme eines u-förmigen Zusammenhangs zwischen PFC-Funktion und kortikalem Dopamin-Niveau weitgehend unterstützen (Tunbridge et al., 2006; Winterer et al., 2006). Heinz & Smolka (2006) fanden bei Val/Val-Trägern mit relativ verringertem Dopamin-Niveau eine schlechtere Leistung in selektiver Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen, die präfrontale Hirnaktivität stellte sich dabei erhöht dar. Diese reaktive Erhöhung wurde als ineffiziente PFC-Funktion, bedingt durch das niedrige Dopamin-Niveau der homozygoten Val-Träger, interpretiert (Heinz & Smolka, 2006; Tunbridge et al., 2006). In einer Studie zum Arbeitsgedächtnis von Mattay et al. (2003) zeigten homozygote Val-Träger nach Gabe von Amphetamin, einem Dopamin-Agonisten, eine verbesserte kognitive Funktion unter verringerter reaktiver Aktivierung. Bei homozygoten Met-Trägern erhöhte sich unter gleichen Bedingungen die Aktivierung. In der Theorie verschiebt sich durch die Gabe des Dopamin-Agonisten die Verteilung der COMT-Genotypen nach rechts. Val/Val-Genotypen verbessern dadurch ihre PFC-Funktion. Met/Met-Genotypen verlagern sich auf den rechten Schenkel der Verteilungskurve und verschlechtern somit ihre präfrontale Hirnfunktion (Meyer-Lindenberg et al., 2005). Diese Befunde unterstützen somit die These von Tunbridge et al. (2006).

Während Tunbridge et al. (2006) grundsätzlich von einer besseren Verarbeitung bei Arbeitsgedächtnis-Aufgaben der Met-Träger ausgehen, findet sich bei Bilder et al. (2004) eine differenziertere Sichtweise. So beschreiben Bilder et al. (2004) in ihrer Arbeit Vorteile für die Met-Träger in Arbeitsgedächtnis-Aufgaben zur Aufrechterhaltung von Informationen. Im Gegensatz dazu wiesen Val-Träger Vorteile für das Aktualisieren von kognitiven Zuständen auf. Boonstra et al. (2005) sprechen in ihrer Studie über erwachsene Patienten mit ADHS von einer Überlegenheit der Met-Träger gegenüber den Val/Val-Genotypen in visuokonstruktiven Fertigkeiten und der CPT-Reaktionszeit (engl.; continuous performance test). In der Studie von Wahlstrom et al. (2007) zeigten jugendliche Heterozygote (Val/Met) im Vergleich zu jugendlichen Homozygoten (Val/Val und Met/Met) in Aufgaben zu Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Feinmotorik die besten Ergebnisse. Dabei verweisen die Autoren auch auf das veränderte Dopamin-Niveau im Jugendalter.

In der Vergangenheit wurden bereits Zusammenhänge zwischen verschiedenen genetischen Polymorphismen und kognitiven Funktionen bzw. psychischen Störungen gefunden (Goldberg & Weinberger, 2004; Zobel & Maier, 2004). Einen möglichen Zusammenhang zwischen dem COMT-Polymorphismus und Aufgaben zur Antworthemmung bei Patienten mit ADHS fanden bislang nur wenige Untersuchungen. In einem Continuous Performance Test (CPT) zu Dauer- aufmerksamkeit von Caldu et al. (2007) zeigten Val/Val-Träger eine erhöhte Anzahl an Kommissionsfehlern (falscher Tastendruck). Krämer et al. (2007) fanden in ihrer Studie eine erhöhte reaktive präfrontale Aktivierung bei homozygoten Val-Trägern in erfolgreichen Stopp-Trials, die sich in den Stoppsignal-Komponenten N2 und P3a widerspiegelte. Andere Studien konnten keine Unterschiede aufzeigen (Aguilera et al., 2008; Goldberg et al., 2003).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nimmt die COMT eine wichtige Rolle ein, da unter anderem die Befunde zur positiven Wirkung des Dopamin-Agonisten Methylphenidat (MPH) auf Symptome und kognitive Defizite von Patienten mit ADHS eine zentrale Rolle des dopaminergen Systems in der Ätiopathogenese dieser Störung nahelegen (Pietrzak et al., 2006). In zahlreichen Studien werden neuropsychische Dysregulationen, wie z.B. die erhöhte Impulsivität bei ADHS-Patienten, mit Veränderungen des dopaminergen Systems in Verbindung gebracht (Sagvolden & Johanson, 2005; Sonuga-Barke, 2005). Der Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus hat einen unmittelbaren Einfluss auf das zerebrale Dopamin-Niveau. Dieses scheint die präfrontale Hirnfunktion zu beeinflussen. Die vorliegende Studie zu Impulsivität und ADHS befasst sich mit dem Endophänotyp der Antworthemmung. Inwieweit der Val<sup>158</sup>Met-COMT- Polymorphismus hierbei einen Einfluss hat, soll mit Hilfe dieser Studie untersucht werden.

## 1.6 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)

Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Messung der Absorption nahinfraroten Lichts durch Gewebe. Sie gehört wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zu den bildgebenden Verfahren, die auf dem Konzept hämodynamischer Antwort bei funktioneller Aktivität zerebraler Strukturen beruhen. Die neurovaskuläre Kopplung (Heeger & Ress, 2002) und das optische Fenster (Strangman et al., 2002) stellen die beiden grundlegenden Prinzipien der fNIRS dar. Während die neurovaskuläre Kopplung räumlich und zeitlich mit neuronaler Aktivität assoziierte Blutfluss- und Blutoxygenierungsveränderungen beschreibt (Logothetis & Wandell, 2004), bezeichnet das optische Fenster den nahinfraroten Wellenlängenbereich von 650 bis 950 Nanometer (nm), in dem Licht biologisches Material mit nur sehr geringer Absorption durchdringen kann (Strangman et al., 2002).

Aufgrund der neurovaskulären Kopplung kommt es durch neuronale Aktivierung zu einem lokal angeregten Blutfluss (Buxton et al., 2004). Die Folge ist ein Überangebot an sauerstoffreichem, oxygeniertem Blut ( $O_2Hb$ ) an der Stelle der Aktivierung. Begleitet wird der Anstieg des  $O_2Hb$  von einem Abfall an sauerstoffarmem, desoxygeniertem Blut (HHb) (Fallgatter et al., 2004; Logothetis & Wandell, 2004; Obrig et al., 2000). Die Gesamtdauer der hämodynamischen Antwort kann dabei innerhalb einer Person, zwischen Individuen und zwischen den Chromophoren, den Farbstoffträgern  $O_2Hb$  und HHb im Blut, variieren (Fox et al., 2006; Huppert et al., 2006).  $O_2Hb$  und HHb besitzen unterschiedliche Absorptionsspektren und sind aufgrund derer differenzierbar (Obrig, 2003). Die unterschiedlichen Absorptionsspektren sind in Abbildung 3 dargestellt.

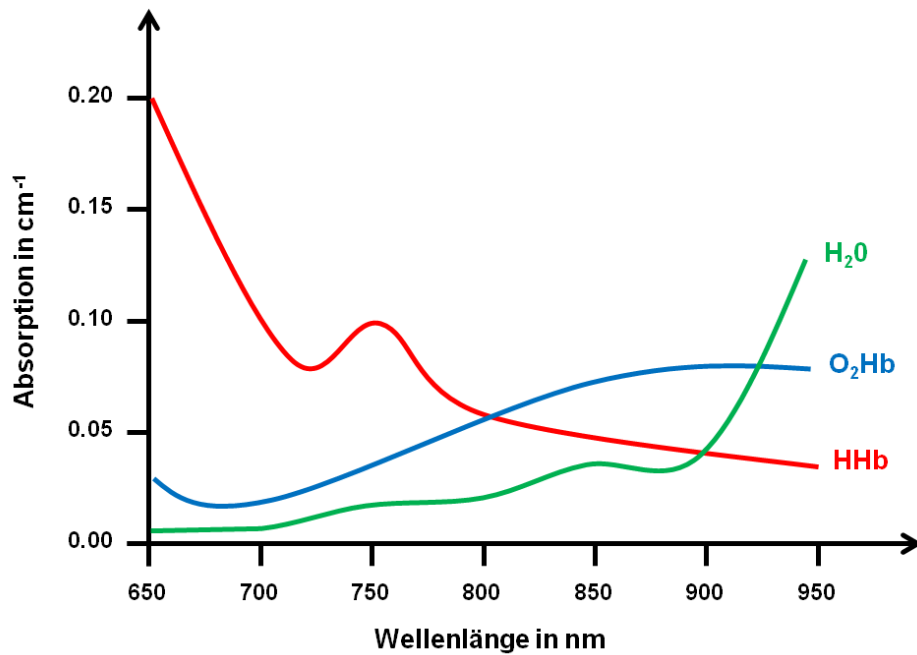


Abbildung 3: Absorptionsspektren von O<sub>2</sub>Hb und HHb (modifiziert nach Obrig, 2003)

Um die Veränderungen der Chromophoren mit der fNIRS ermitteln zu können, werden der Versuchsperson optische Dioden (Optoden) auf dem Kopf angebracht. Mit Hilfe derer wird Licht der Wellenlänge 650 bis 950 nm durch Haut, Schädelkalotte, Liquor und Gehirn gesendet (Emitter) bzw. empfangen (Detektoren). Wie in Abbildung 4 dargestellt ist der Verlauf des nahinfraroten Lichts von Emitter zu Detektor durch die unterschiedlichen Gewebe bananenförmig (Bunce et al., 2006).

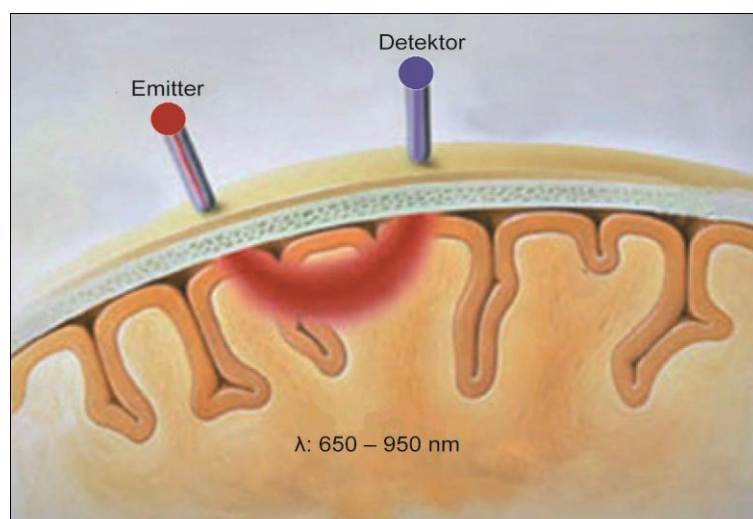


Abbildung 4: Bananenförmiger Verlauf des nahinfraroten Lichts der Wellenlänge  $\lambda = 650 - 950 \text{ nm}$  von Emitter (rot) zu Detektor (blau) (modifiziert nach Bunce et al., 2006)

Physikalisch lassen sich die von den Detektoren verzeichneten Veränderungen der Absorption anhand des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes bestimmen:

$$A_{\lambda} = c * \alpha_{\lambda} * d * DPF_{\lambda} + G$$

( $A_{\lambda}$ : Absorption des Lichts der Wellenlänge  $\lambda$ ;  $c$ : Konzentration des Chromophors;  $\alpha_{\lambda}$ : spezifischer Extinktionskoeffizient des Chromophors bei der Wellenlänge  $\lambda$ ;  $d$ : Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor;  $DPF_{\lambda}$ : „differential pathlength factor“ bei  $\lambda$ ;  $G$ : geometrischer Korrekturfaktor für den Verlust an Licht durch Streuung).

Bei grundlegender Annahme der Konstanz der Parameter  $\alpha_{\lambda}$ ,  $DPF_{\lambda}$ ,  $d$  und  $G$  ist die Berechnung der Konzentrationsveränderung der Chromophoren durch die Absorptionsveränderung möglich (Obrig et al., 2000).

### **1.6.1 Validität und Reliabilität**

Die fNIRS wurde bereits in zahlreichen Untersuchungen bei psychischen Störungen wie ADHS eingesetzt (Ehlis et al., 2008; Schecklmann et al., 2008b; Weber et al., 2007). Dabei zeigte sich, dass die fNIRS eine valide Möglichkeit darstellt, um hämodynamische Veränderungen in unterschiedlichen Hirnregionen zu messen (Plichta, Herrmann, Baehne, et al., 2006; Schecklmann et al., 2008a). In Untersuchungen zu einfachen visuellen bzw. motorischen Leistungen fanden sich Hirnaktivitäten in entsprechenden visuellen bzw. motorischen Kortex-Arealen (Jaszewski et al., 2003; Plichta, Herrmann, Bähne, et al., 2006). Auch in Studien zu Antwoorthemmung (Böcker et al., 2005; Herrmann et al., 2005), Arbeitsgedächtnis (Ehlis et al., 2008; Tsujii et al., 2007) und Wortflüssigkeit (Herrmann et al., 2005; Quaresima et al., 2005) konnten Aktivierungen entsprechender aufgabenrelevanter Hirnregionen in der fNIRS gefunden werden. Diese stimmten mit Befunden aus anderen Untersuchungen mit der fMRT überein (Chevrier et al., 2007; Steinbrink et al., 2006). Bezüglich der Reliabilität der fNIRS konnten weitere Studien eine gute Reproduzierbarkeit der gemessenen Hirnaktivitäten aufweisen (Kono et al., 2007; Plichta, Herrmann, Bähne, et al., 2007; Sato et al., 2006; Schecklmann et al., 2008a).



### **1.6.2 Vergleich mit fMRT**

Die fNIRS stellt im Vergleich zur fMRT eine einfache, schnelle und ökonomisch günstige Messmethode dar (Fallgatter et al., 2004; Schecklmann, 2009). Sie kann nahezu geräuschfrei und ohne große Anfälligkeit für Bewegungsartefakte durchgeführt werden und besitzt zudem gegenüber der fMRT eine höhere zeitliche Aufzeichnungsrate (ca. 20-fach höher). Die Eindringtiefe der fNIRS beträgt ca. zwei Zentimeter (Ferrari et al., 2004; Huppert et al., 2006), daher reicht ihr Messbereich im Gegensatz zur fMRT nur bis in den äußeren Bereich der grauen Substanz (Hoshi, 2007). Zur Erfassung der frontalen kortikalen Aktivierung ist diese Eindringtiefe allerdings ausreichend. Die fNIRS ist eine valide und gut reproduzierbare Möglichkeit, um exekutive Funktionen wie die Antworthemmung zu erfassen (Böcker et al., 2005; Herrmann et al., 2005). Daher eignet sie sich für die vorliegende Arbeit zu Impulsivität und Patienten mit ADHS.

## **1.7 Fragestellungen**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Persönlichkeitseigenschaft Impulsivität bei adulten Patienten mit ADHS. Es soll untersucht werden, inwieweit sich adulte Patienten mit ADHS von gesunden Kontrollpersonen zum einen in der experimentellen Stoppsignal-Aufgabe zur Erfassung der Antworthemmung und zum anderen im Fragebogenmaß I7 nach Eysenck unterscheiden. Zudem sind der mögliche Zusammenhang zwischen den beobachteten Ergebnissen dieser Impulsivitätsmessungen sowie die Untersuchung des fNIRS-Hirnaktivierungsmusters während der Stoppsignal-Aufgabe Teil dieser Studie. Da Veränderungen im dopaminergen System mit der ADHS assoziiert zu sein scheinen, untersucht die vorliegende Arbeit außerdem den möglichen Einfluss des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus auf die verschiedenen Impulsivitätsmessungen.

Unter Berücksichtigung der in 1.1 bis 1.6 dargestellten Überlegungen, resultieren für die vorliegende Untersuchung folgende Fragestellungen und daraus abgeleitete Hypothesen:

## 1] Unterscheiden sich ADHS-Patienten von vergleichbaren Kontrollpersonen in einer Aufgabe, die Antworthemmung erfasst?

Wie in 1.4 erläutert, zeigten sich in den bisher veröffentlichten Studien zu Antworthemmung signifikante Unterschiede zwischen adulten Patienten mit ADHS und vergleichbaren Kontrollpersonen. Während in der Meta-Analyse von Lijffit et al. (2005) Patienten mit ADHS lediglich eine signifikant längere SSRZ aufwiesen, was als spezifisches Antworthemmungsdefizit interpretiert wurde, konnten Scheckmann et al. (2011, in press) für die Gruppe der ADHS-Patienten signifikant höhere Werte sowohl für die SSRZ als auch für die Go-RZ aufzeigen. Patienten mit ADHS weisen aufgrund ihrer erhöhten Impulsivität Beeinträchtigungen in verschiedenen exekutiven Funktionen auf (siehe 1.2). Eine Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit bei Patienten mit ADHS kann daher angenommen werden. Aufgrund dieser Überlegungen lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

**Hypothese 1a:** Patienten mit ADHS weisen in einer Stoppsignal-Aufgabe zur Erfassung der Antworthemmung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine längere Go-RZ auf.

Nullhypothese  $H_0$  (1a): Go-RZ (Patienten mit ADHS) = Go-RZ (Kontrollen)

Alternativhypothese  $H_A$  (1a): Go-RZ (Patienten mit ADHS) > Go-RZ (Kontrollen)

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für eine längere Go-RZ bei Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe sprechen.

**Hypothese 1b:** Patienten mit ADHS weisen in einer Stoppsignal-Aufgabe zur Erfassung der Antworthemmung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine längere SSRZ auf.

$H_0$  (1b): SSRZ (Patienten mit ADHS) = SSRZ (Kontrollen)

$H_A$  (1b): SSRZ (Patienten mit ADHS) > SSRZ (Kontrollen)

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für eine längere SSRZ bei Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe sprechen.

## 2] Unterscheiden sich Patienten mit ADHS von gesunden Kontrollpersonen in ihrem fNIRS-Hirnaktivierungsmuster während einer Aufgabe, die Antworthemmung erfasst?

Wie in 1.4 dargestellt, beschreiben vorausgehende Studien zu fNIRS und Antworthemmung Veränderungen der Aktivierung in mehreren Hirnarealen. Dabei scheint der IFC eine entscheidende Rolle für die Antworthemmung einzunehmen. Während die meisten Studien von verminderten Hirnaktivierungen bei Patienten mit ADHS berichten, die auf defizitäre Hirnfunktionen schließen lassen, zeigen sich in wenigen Studien auch Überaktivierungen, die als mögliche höhere kognitive Beanspruchung interpretiert werden. Nach Schecklmann et al. (2011, in press) zeigen Patienten mit ADHS in der Stoppsignal-Aufgabe langsamere Reaktionszeiten. Bei Annahme eines Zusammenhangs von Hirnaktivierung, Oxygenierung und exekutiver Funktion könnte eine Minderaktivierung der entsprechenden Hirnareale bei Patienten mit ADHS als mögliches Korrelat angenommen werden. Aufgrund dessen lässt sich folgende Hypothese ableiten:

**Hypothese 2:** Patienten mit ADHS weisen in der fNIRS während einer Stoppsignal-Aufgabe im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine verminderte Oxygenierung des IFC auf.

$H_0$  (2):  $O_2Hb$  IFC (Patienten mit ADHS) =  $O_2Hb$  IFC (Kontrollen)

$H_A$  (2):  $O_2Hb$  IFC (Patienten mit ADHS) <  $O_2Hb$  IFC (Kontrollen)

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für eine geringere Oxygenierung des IFC bei Patienten mit ADHS während einer Stoppsignal-Aufgabe sprechen.

### 3] Besteht ein Zusammenhang zwischen Verhaltensdaten und funktionellen Daten während einer Aufgabe, die Antwoorthemmung erfasst?

Patienten mit ADHS weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen längere Reaktionszeiten während einer Stoppsignal-Aufgabe auf (Lijffijt et al., 2004; Rubia et al., 2003; Schecklmann et al., 2011, in press). Zudem wird bei Patienten mit ADHS ein verändertes fNIRS-Hirnaktivierungsmuster, insbesondere des IFC, während einer Stoppsignal-Aufgabe beschrieben (Böcker et al., 2005; Herrmann et al., 2005). Wenn erhöhte Impulsivität als Ursache für die Veränderungen der Verhaltensdaten und der funktionellen Daten bei Patienten mit ADHS angenommen wird, könnte ein Zusammenhang zwischen den beobachteten Daten angenommen werden. Langsame Reaktionszeiten bei Patienten mit ADHS sollten demnach mit einem erhöhten oder erniedrigten Aktivierungsmuster des IFC einhergehen. Ob und inwieweit in der vorliegenden Studie ein derartiger Zusammenhang besteht, soll anhand der folgenden Hypothesen untersucht werden:

**Hypothese 3a:** Während einer Stoppsignal-Aufgabe korreliert die Go-RZ der Patienten mit ADHS mit der Oxygenierung des IFC.

$$H_0 (3a): r (\text{Go-RZ}, \text{O}_2\text{Hb IFC})_{\text{Patienten mit ADHS}} = 0$$

$$H_A (3a): r (\text{Go-RZ}, \text{O}_2\text{Hb IFC})_{\text{Patienten mit ADHS}} \neq 0$$

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für einen Zusammenhang der Go-RZ bei Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe mit der Oxygenierung des IFC sprechen.

**Hypothese 3b:** Während einer Stoppsignal-Aufgabe korreliert die SSRZ der Patienten mit ADHS mit der Oxygenierung des IFC.

$$H_0 (3b): r (\text{SSRZ}, \text{O}_2\text{Hb IFC})_{\text{Patienten mit ADHS}} = 0$$

$$H_A (3b): r (\text{SSRZ}, \text{O}_2\text{Hb IFC})_{\text{Patienten mit ADHS}} \neq 0$$

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für einen Zusammenhang der SSRZ bei Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe mit der Oxygenierung des IFC sprechen.

Ziel der ersten Fragestellungen war somit die Replikation und Erweiterung von Ergebnissen aus vorhergehenden Studien zu Verhaltensdaten und fNIRS-Aktivierung (z.B. Schecklmann et al., 2011, in press; Rubia et al., 2010) während der Stoppsignal-Aufgabe anhand größerer Stichproben. Über mögliche Zusammenhänge zwischen diesen Befunden und weiteren Impulsivitätsmessungen gibt es bislang nur wenige Erkenntnisse. Aufgrund dessen befassen sich die folgenden Fragestellungen zusätzlich mit selbstbewerteter Impulsivität, die mit Hilfe des I7-Impulsivitätsfragebogens nach Eysenck erfasst werden kann. Ob und inwieweit eine mögliche Relation zwischen diesem Impulsivitätsfragebogen und der experimentellen Stoppsignal-Aufgabe besteht, soll hierbei untersucht werden. Zudem ist die Ätiopathogenese der erhöhten Impulsivität bei adulten Patienten mit ADHS bis heute noch nicht geklärt. Da einige Studien den Einfluss von Dopamin auf die Ätiopathogenese der ADHS nahe legen, soll anhand der letzten Fragestellung die Wirkung des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus auf die Ergebnisse dieser Studie untersucht werden.

#### **4] Unterscheiden sich Patienten mit ADHS von vergleichbaren Kontrollpersonen in einem Fragebogenmaß zur Erfassung von Impulsivität?**

Wie in 1.2 beschrieben, kann das Persönlichkeitsmerkmal Impulsivität mit Hilfe des I7-Fragebogens nach Eysenck erfasst werden. Patienten mit ADHS weisen aufgrund ihrer erhöhten Impulsivität Beeinträchtigungen im Alltag auf und leiden insbesondere an den resultierenden sozialen Folgen (siehe Diagnosekriterien). Da der Fragebogen auf der Selbsteinschätzung der betroffenen Personen beruht, sollten Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen höhere I7-Impulsivitätswerte aufweisen.

Im Gegensatz dazu ist eine Differenz in den anderen Skalen des I7-Fragebogens nicht zu erwarten. Aufgrund dieser Überlegungen lässt sich folgende Hypothese ableiten:

**Hypothese 4:** Patienten mit ADHS weisen im I7-Fragebogen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine höhere Impulsivität auf.

$H_0$  (4): I7 (Patienten mit ADHS) = I7 (Kontrollen)

$H_A$  (4): I7 (Patienten mit ADHS) > I7 (Kontrollen)

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für eine höhere Impulsivität der Patienten mit ADHS im Fragebogenmaß I7 sprechen.

## **5] Besteht ein Zusammenhang zwischen experimentellen Maßen und Fragebogenmaßen der Impulsivität?**

Bezüglich einer möglichen Korrelation zwischen der experimentellen Stoppsignal-Aufgabe und dem I7-Fragebogen gibt es bislang nur wenige Arbeiten. In einer Meta-Analyse von Lijffijt et al. (2004) wird für Patienten mit ADHS ein geringer Effekt zwischen den beiden Impulsivitätsmessungen beschrieben. Patienten mit ADHS weisen eine erhöhte klinische Impulsivität auf, die sich z.B. in verbaler oder motorischer Ungeduld äußern kann (siehe 1.2). In der Selbsteinschätzung sind aufgrund des Leidensdrucks höhere Impulsivitätswerte zu erwarten. In Aufgaben zur Antworthemmung zeigen Patienten mit ADHS schlechtere Reaktionszeiten (Lijffijt et al., 2005; Rubia et al., 2010; Rubia et al., 2003). Ein möglicher Zusammenhang zwischen erhöhter Impulsivität und Beeinträchtigung exekutiver Funktionen wie Antworthemmung könnte demnach bei Patienten mit ADHS angenommen werden. Bezüglich der Befunde in der Stoppsignal-Aufgabe und der I7-Impulsivitätswerte lassen sich somit folgende Hypothesen ableiten:

**Hypothese 5a:** Die Go-RZ von Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe korreliert mit der Impulsivitätsskala des I7- Fragebogens.

$H_0$  (5a):  $r(\text{Go-RZ}, I7)_{\text{Patienten mit ADHS}} = 0$

$H_A$  (5a):  $r(\text{Go-RZ}, I7)_{\text{Patienten mit ADHS}} \neq 0$

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für einen Zusammenhang der Go-RZ bei Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe mit der Impulsivitätsskala des I7 sprechen.

**Hypothese 5b:** Die SSRZ von Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe korreliert mit der Impulsivitätsskala des I7- Fragebogens.

$H_0$  (5b):  $r(\text{SSRZ}, I7)_{\text{Patienten mit ADHS}} = 0$

$H_A$  (5b):  $r(\text{SSRZ}, I7)_{\text{Patienten mit ADHS}} \neq 0$

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für einen Zusammenhang der SSRZ bei Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe mit der Impulsivitätsskala des I7 sprechen.

**Hypothese 5c:** Die Oxygenierung des IFC von Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe korreliert mit der Impulsivitätsskala des I7- Fragebogens.

$H_0$  (5b):  $r(\text{O}_2\text{Hb IFC}, I7)_{\text{Patienten mit ADHS}} = 0$

$H_A$  (5b):  $r(\text{O}_2\text{Hb IFC}, I7)_{\text{Patienten mit ADHS}} \neq 0$

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für einen Zusammenhang der Oxygenierung des IFC bei Patienten mit ADHS in einer Stoppsignal-Aufgabe mit der Impulsivitätsskala des I7 sprechen.

## 6] Beeinflussen genetische Varianten des dopaminergen Systems die Zusammenhänge der verschiedenen Impulsivitätsmessungen?

Wie in 1.5 dargelegt, konnten Kopplungs- und Kandidatengenuntersuchungen bislang keine überzeugenden konsistenten Ergebnisse liefern. Einige Studien legen allerdings eine enge Verbindung zwischen erhöhter Impulsivität bei Patienten mit ADHS und Veränderungen des dopaminergen Systems nahe. Da die PFC-Funktion vom kortikalen Dopamin-Niveau abhängt, kann eine Modulation der präfrontalen Hirnfunktion durch den Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus angenommen werden. In vorausgehenden Studien konnten für Val/Val-Träger die niedrigste, für Met/Met-Träger die höchste PFC-Funktion gemessen werden. Aufgrund dessen wurden die Hypothesen dieser Fragestellung in Bezug auf diese beiden Extremgruppen formuliert. Bei Annahme eines Zusammenhangs zwischen der PFC-Funktion und der COMT-Ausprägung und unter Berücksichtigung der genannten Gegebenheiten lassen sich somit folgende Hypothesen ableiten:

**Hypothese 6a:** In der Gruppe der Patienten mit ADHS weisen Val/Val-Träger im Vergleich zu Met/Met-Trägern eine längere Go-RZ in der Stoppsignal-Aufgabe auf.

$H_0$  (6a):  $\text{Go-RZ (Val/Val)}_{\text{Patienten mit ADHS}} = \text{Go-RZ (Met/Met)}_{\text{Patienten mit ADHS}}$

$H_A$  (6a):  $\text{Go-RZ (Val/Val)}_{\text{Patienten mit ADHS}} > \text{Go-RZ (Met/Met)}_{\text{Patienten mit ADHS}}$

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für eine längere Go-RZ der Val/Val-Träger in einer Stoppsignal-Aufgabe sprechen.

**Hypothese 6b:** In der Gruppe der Patienten mit ADHS weisen Val/Val-Träger im Vergleich zu Met/Met-Trägern eine längere SSRZ in der Stoppsignal-Aufgabe auf.

$H_0$  (6b):  $\text{SSRZ (Val/Val)}_{\text{Patienten mit ADHS}} = \text{SSRZ (Met/Met)}_{\text{Patienten mit ADHS}}$

$H_A$  (6b):  $\text{SSRZ (Val/Val)}_{\text{Patienten mit ADHS}} > \text{SSRZ (Met/Met)}_{\text{Patienten mit ADHS}}$

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für eine längere SSRZ der Val/Val-Träger in einer Stoppsignal-Aufgabe sprechen.



**Hypothese 6c:** In der Gruppe der Patienten mit ADHS weisen Val/Val-Träger im Vergleich zu Met/Met-Trägern eine höhere Impulsivität im I7-Fragebogen auf.

$H_0$  (6c):  $I7_{\text{Val/Val}} \text{ Patienten mit ADHS} = I7_{\text{Met/Met}} \text{ Patienten mit ADHS}$

$H_A$  (6c):  $I7_{\text{Val/Val}} \text{ Patienten mit ADHS} > I7_{\text{Met/Met}} \text{ Patienten mit ADHS}$

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für eine höhere Impulsivität der Val/Val-Träger im Fragebogenmaß des I7 sprechen.

**Hypothese 6d:** In der Gruppe der Patienten mit ADHS weisen Val/Val-Träger im Vergleich zu Met/Met-Trägern eine geringere Oxygenierung des IFC auf.

$H_0$  (6d):  $O_2Hb_{\text{IFC}} \text{ (Val/Val)} \text{ Patienten mit ADHS} = O_2Hb_{\text{IFC}} \text{ (Met/Met)} \text{ Patienten mit ADHS}$

$H_A$  (6d):  $O_2Hb_{\text{IFC}} \text{ (Val/Val)} \text{ Patienten mit ADHS} < O_2Hb_{\text{IFC}} \text{ (Met/Met)} \text{ Patienten mit ADHS}$

Eine Ablehnung der Nullhypothese würde für eine niedrigere Oxygenierung des IFC bei Val/Val-Trägern während einer Stoppsignal-Aufgabe sprechen.

## 2 Material und Methoden

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die beiden Stichproben der empirischen Arbeit beschrieben. Anschließend erfolgt die Darstellung des Versuchsablaufs. Nach Erläuterung der verwendeten Untersuchungsmethode zur Impulsivitätsmessung wird zum Ende dieses Abschnitts näher auf die Analyse der erhobenen Daten eingegangen.

### 2.1 Stichproben

Die Rekrutierung der Versuchspersonen erfolgte per Telefon durch den Versuchsleiter. Die Patienten mit ADHS wurden zuvor in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg diagnostiziert. Die Diagnosestellung der ADHS erfolgte dabei mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews (Wittchen et al., 1996) nach Kriterien von DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Handbuch psychischer Störungen; American Psychiatric Association; Saß et al., 2003). Nach Ausschluss aller ungeeigneten Versuchspersonen konnten von ursprünglich 159 gemessenen adulten Patienten mit ADHS und 87 vergleichbaren Kontrollpersonen insgesamt 71 Patienten und 54 Kontrollpersonen in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, waren die beiden Stichproben bezüglich Alter, Geschlecht, verbalem Intelligenzquotient (IQ), Kopfumfang und Händigkeit vergleichbar. Der verbale IQ wurde dabei anhand des Mehrfachwahl-Wortschatz-Tests Version B (MWT-B)<sup>1</sup> geschätzt (Lehrl et al., 1995). In den Bereichen Bildungsniveau, Nikotinkonsum und Anzahl der DSM-IV-Kriterien für Hyperaktivität und Impulsivität wiesen die beiden Stichproben Unterschiede auf, die allerdings durch die ADHS-Erkrankung erklärt werden können (siehe Diskussion). Als Ausschlusskriterien galten neurologische und schwere internistische Erkrankungen sowie andere Achse I-Störungen.

---

<sup>1</sup> Der MWT-B (Lehrl et al., 1995) beinhaltet 37 Wortreihen, bestehend aus einem Zielwort und vier Distraktoren. Ziel des Tests ist es, in jeder Reihe das Zielwort zu markieren. Aus der Anzahl der richtigen Markierungen lässt sich ein zugehöriger verbaler Intelligenzwert bestimmen.

Diese wurden anhand von Screening-Fragebögen erfasst. Versuchspersonen wurden außerdem ausgeschlossen, wenn die erfassten funktionellen Daten bei visueller Inspektion starke Artefakte aufwiesen. Bei wenigen Versuchspersonen wurden dabei auch einzelne Kanäle ausgeschlossen. Weiterhin wurden Versuchspersonen nicht in die Studie aufgenommen, wenn Daten zu Stoppsignal-Aufgabe, I7-Fragebogen oder Genotyp fehlten. Patienten, die Methylphenidat nahmen, setzten die Medikation am Vortag ab, um sicherzustellen, dass mindestens fünf Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme kein klinisch relevanter Effekt mehr zu erwarten war (Swanson & Volkow, 2003).

**Tabelle 2: Deskriptive Beschreibung der Stichproben**

	Patienten (n = 71)	Kontrollen (n = 54)	Statistische Kennwerte
<i>Alter</i> (Jahre)	36.75 ± 8.84	34.26 ± 10.32	t(104.1) = 1.419, p = .159
<i>Geschlecht</i> (weiblich/männlich)	35 / 36	27 / 27	$\chi^2$ (1) = .006, p = .938
<i>Intelligenzquotient</i> (IQ nach MWT-B)	115.33 ± 14.90 (n = 66)	117.49 ± 13.14 (n = 45)	t(109) = -.784, p = .435
<i>Kopfumfang</i> (cm)	57.13 ± 2.15 (n = 68)	56.86 ± 2.20 (n = 51)	t(117) = .670, p = .504
<i>Händigkeit</i> (rechts/links/ambidext)	59 / 7 / 5	47 / 4 / 3	$\chi^2$ (2) = .372, p = .869 <sup>a</sup>
<i>Bildungsniveau</i> (kein Abitur/Abitur)	42 / 29	23 / 31	$\chi^2$ (1) = 3.371, p = .066
<i>Nikotinkonsum</i> (Nichtraucher/Raucher)	40 / 31	47 / 7	$\chi^2$ (1) = 13.662, p < .001
<i>DSM-IV</i> (Impulsivität/Hyperaktivität)	6.23 ± 2.14 (n = 70)	1.42 ± 1.10 (n = 45)	t(108.5) = 15.824, p < .001

**Anmerkung:** <sup>a</sup> Exakter Wert nach Fisher (Freemann-Halton-Erweiterung, Freemann & Halton, 1951) bei Zellbesetzung der erwarteten Häufigkeit < 5. Wenn nicht für alle Versuchspersonen Werte vorlagen, ist dies in Klammern angegeben.

## 2.2 Untersuchungsdurchführung

Nach Aufklärung über den theoretischen Hintergrund der Untersuchung und die Funktion des fNIRS-Gerätes gaben die Versuchspersonen eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Anschließend erhielten sie Fragebögen zu demografischen Daten, Suchtverhalten und Krankheitsanamnese.

Zur Erfassung der Impulsivität wurde das Fragebogenmaß I7<sup>2</sup> nach Eysenck vorgelegt (Caci et al., 2003; Eysenck & Eysenck, 1978; Eysenck & McGurk, 1980). Vor Beginn der Studie wurden alle Prozeduren durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg genehmigt und waren im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

Um das Verständnis und die korrekte Bearbeitung der einzelnen Aufgabenteile (Paradigmen) sicherstellen zu können, wurden diese zunächst genau erklärt und ein Übungsdurchgang durchgeführt. Insgesamt bearbeiteten die Versuchspersonen bis zu vier unterschiedliche Paradigmen (Go/Nogo-, Stoppsignal-, Zeitverarbeitungs- und N-Back-Aufgabe), wobei für die vorliegende Arbeit lediglich die Stoppsignal-Aufgabe berücksichtigt wurde. Um mögliche Zeitreiheneffekte kontrollieren zu können, wurde die Reihenfolge der Paradigmen während der Untersuchung pro Versuchsperson zufällig variiert. Die Go/Nogo- und N-Back-Aufgabe dauerten jeweils ca. 6 Minuten, das Paradigma zur Zeitverarbeitung ca. 12 Minuten, die Stoppsignal-Aufgabe ca. 18 Minuten. Zwischen den einzelnen Aufgabenteilen hatten die Versuchspersonen die Möglichkeit einer kleinen Pause. Für die gesamte Sitzung betrug die Gesamtzeit für Aufklärung, Fragebögen und Durchführung aller vier Paradigmen somit ca. 90 Minuten.

Die Untersuchung fand in einem ruhigen, fensterlosen Raum statt. Die Versuchspersonen saßen in ca. einem Meter Abstand vor einem 17-Zoll-Bildschirm. Zwischen Versuchsperson und Bildschirm befand sich ein Tisch mit Tastatur, über die die Versuchsperson auf die unterschiedlichen Trials reagieren konnte. Während der gesamten Sitzung war der Versuchsleiter anwesend, der getrennt durch eine Stellwand seitlich zur Versuchsperson saß. Um die Versuchsdurchführung nicht zu irritieren und eine möglichst reizarme Umgebung zu schaffen, wurde vor Beginn jeder Messung das Raumlicht gelöscht.

---

<sup>2</sup> Das Fragebogenmaß I7 nach Eysenck (Caci et al., 2003; Eysenck & Eysenck, 1978; Eysenck & McGurk, 1980) besteht aus 54 Fragen im Ja/Nein-Stil. 19 Fragen erfassen das Persönlichkeitsmerkmal der Impulsivität (z.B. „Tun und sagen Sie im Allgemeinen Dinge, ohne vorher zu überlegen?“), 19 Fragen Waghalsigkeit (z.B. „Macht es Ihnen Spaß, schon mal ein Risiko einzugehen?“) und 16 Fragen Empathie (z.B. „Hätten Sie mit einem einsamen Fremden Mitleid?“).

### 2.2.1 fNIRS

Die Aufzeichnung der funktionellen Daten wurde anhand eines ETG-4000 Optical Topography Systems von Hitachi Medical Co. (Japan) mit den Wellenlängenbereichen  $695 \pm 20$  nm und  $830 \pm 20$  nm sowie einer zeitlichen Auflösung von 10 Hz durchgeführt. Mit Hilfe dieses Systems war es möglich, relative Änderungen des absorbierten nahinfraroten Lichts aufzuzeichnen. Ein Emitter-Detektoren-Paar stellte dabei einen Messkanal dar.

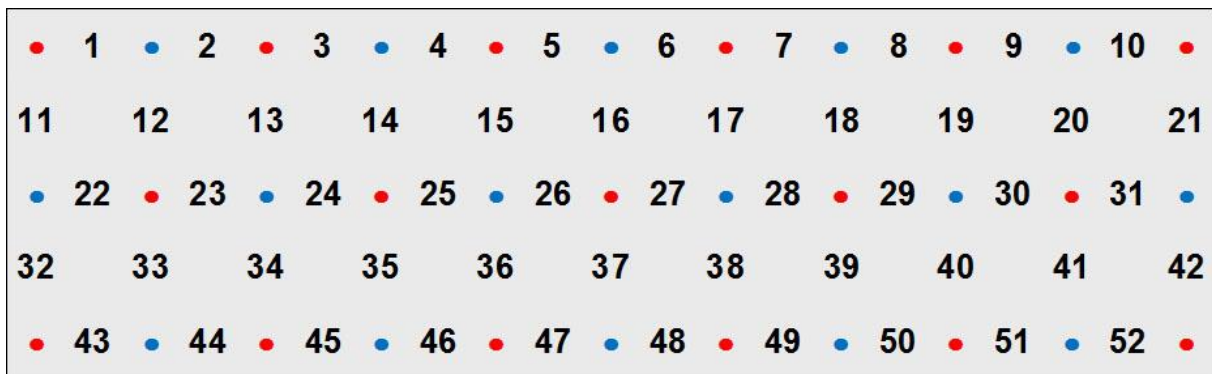


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Ableitungskanäle der fNIRS

Wie bereits vorausgehende Studien zu fNIRS verwendete auch die vorliegende Arbeit ein Multi-Kanal-System mit 52 Kanälen. Hierbei waren insgesamt 33 Optoden (3 x 11 optische Leuchtdioden, 16 Detektoren, 17 Emitter) in einem Abstand von 3 cm auf einem Plastikgerüst (einem sogenannten Probeset) fixiert (siehe Abbildungen 6 und 7). Das Probeset wurde anhand des internationalen 10-20-Systems nach Jasper ausgerichtet (Jasper, 1958; Klem et al., 1999; Okamoto et al., 2004), das bei der Elektroenzephalographie (EEG) zur Ableitung elektrischer Gehirnpotenziale gebräuchlich ist.

Nach Vermessung der Punkte Fpz, T3 und T4 wurden diese mit einem Rotstift auf der Kopfhaut markiert. Anhand der Markierungen konnte das Probeset über der Stirn und den darunterliegenden fronto-temporalen Kortexarealen fixiert werden.

Die zentrale Optode der unteren Optodenreihe (Detektor 26) wurde dabei über der Fpz-Stelle angebracht. Die untere Reihe der Optoden orientierte sich in Richtung der T3- und T4-Positionen. Nach Okamoto et al. (2004) kann mit Hilfe dieser Anordnung ein Großteil des frontalen Kortex erfasst werden und anhand der Elektrodenpositionen eine Zuordnung der fNIRS-Messdaten zu einem entsprechenden Hirnareal erfolgen (Okamoto et al., 2004).



**Abbildung 6: Probeset mit Emittlern (rot) und Detektoren (blau) von Hitachi Medical Co. (Japan)**

Um das Probeset zu fixieren und Bewegungsartefakte bei der Aufzeichnung der funktionellen Daten weitgehend auszuschließen, wurde dieses mit elastischen Bändern kompakt am Hinterkopf der Versuchspersonen befestigt. Zudem wurden alle Versuchspersonen vor Beginn der Untersuchung nochmals darüber aufgeklärt, dass sie möglichst ruhig sitzen sollten, da Bewegungen des Körpers und des Kopfes, insbesondere der mimischen Muskulatur bei Kau- und Schluckbewegungen, die Datenqualität beeinträchtigen könnten.

### **2.2.2 Stoppsignal-Aufgabe**

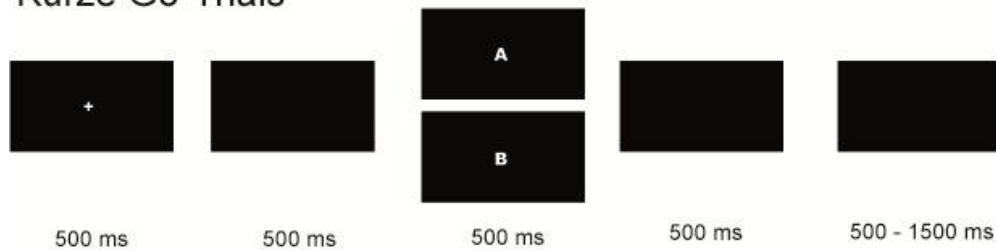
Die Stoppsignal-Aufgabe wurde mit Hilfe des Präsentationsprogramms Presentation (Neurobehavioral Systems, Incorporation, USA) gezeigt und mittels Buchstaben und visuellen Stoppsignalen im Event-Related-Design durchgeführt.

Als Stimuli wurden die Buchstaben „A“ und „B“ (in den Farben weiß bzw. rot) sowie ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund verwendet. Die Versuchspersonen sollten bei Erscheinen des weißen Buchstabens „A“ so schnell wie möglich die linke Pfeiltaste, bei Erscheinen des weißen Buchstabens „B“ die rechte Pfeiltaste drücken (Go-Trials). In einigen Trials färbten sich die zunächst weißen Buchstaben rot. Dann sollten die Versuchspersonen nach Möglichkeit ihre Reaktion unterdrücken (Stopp-Trials).

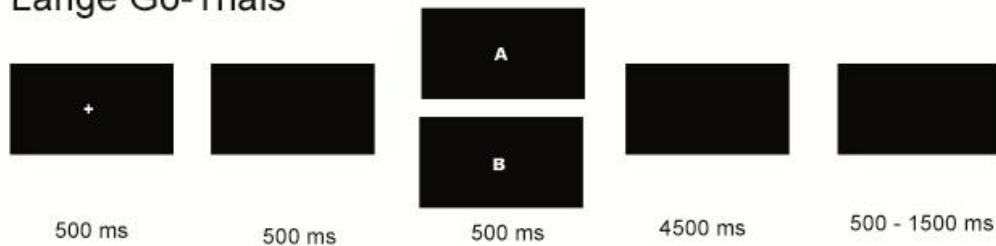
Wie in Abbildung 7 dargestellt, betrug die Präsentationsdauer der einzelnen Stimuli zwischen 25 und 500 ms. Bei den Stopp-Trials wurde die Präsentation der Rotfärbung in Abhängigkeit des Verhaltens der Versuchsperson variiert (SOA). Anfänglich war der Beginn der Rotfärbung auf 200 ms festgelegt. Reagierte die Versuchsperson auf ein Stoppsignal (erfolgloser Stopp-Trial), wurde der Beginn des nächsten Stoppsignals und damit der Rotfärbung um 25 ms verkürzt (bis maximal 25 ms). Erfolgte keine Reaktion auf das Stoppsignal (erfolgreicher Stopp-Trial), wurde der Beginn der nächsten Rotfärbung um 25 ms verzögert (bis maximal 475 ms).

Vor jedem Trial wurde ein weißes Fixationskreuz für die Dauer von 500 ms präsentiert, gefolgt von einem leeren Bildschirm für ebenfalls 500 ms. Danach folgte die Präsentation des Stimulus. Beendet wurde ein Trial durch einen leeren Bildschirm, dessen Dauer je nach Aufgabentyp variierte. In der Stoppsignal-Aufgabe wurden kurze und lange Go-Trials sowie Stopp-Trials unterschieden. Für die kurzen Go-Trials betrug das variable Intervall 500 ms, für die langen Go- und alle Stopp-Trials 4500 ms. Anschließend folgte ein variables Inter-Trial-Intervall. Dieses bestand aus einem leeren Bildschirm für eine zufällige Dauer zwischen 500 ms und 1500 ms. Insgesamt wurden in einer Stoppsignal-Aufgabe 100 kurze Go-Trials (50%), 50 lange Go-Trials (25%) sowie 50 Stopp-Trials (25%) präsentiert. Die Reihenfolge der Trials wurde dabei mit Hilfe des Präsentationsprogramms zufällig dargeboten.

### Kurze Go-Trials



### Lange Go-Trials



### Stoppsignal-Trials

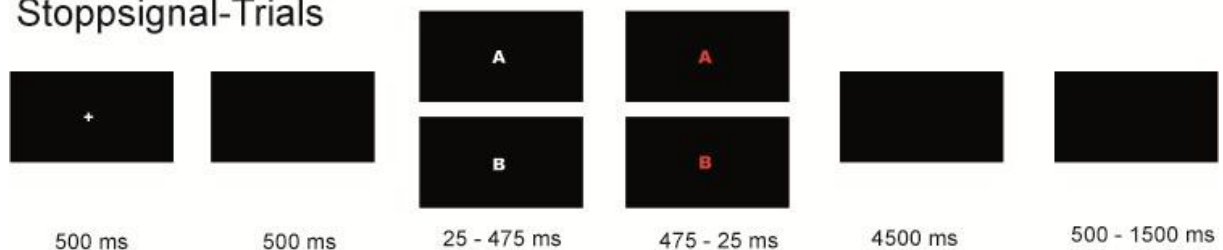


Abbildung 7: Ablaufschema der Stoppsignal-Aufgabe (modifiziert nach Schecklmann, 2009)

## 2.3 Genotypisierung des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus

Die Blutentnahmen erfolgten teils vor Beginn der Untersuchung durch den Versuchsleiter und teils im Rahmen der diagnostischen Einschätzung in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg. Die DNA-Extraktion und Genotypisierung wurden im Labor für Klinische und Molekulare Psychobiologie der Universität Würzburg durchgeführt. Hierbei wurde ein Standard-Protokoll des Labors verwendet, das bereits in der vorausgehenden Studie von Ehli et al. (2007) zur Untersuchung des COMT-Polymorphismus bei Schizophrenen Verwendung fand. Anhand der Genotypisierung war es möglich, die Versuchspersonen als Val/Val-, Val/Met- oder Met/Met-Träger zu klassifizieren.



Zu Beginn wurde die Desoxyribonukleinsäure (DNA, engl.: deoxyribonucleic acid) aus dem Vollblut der Versuchspersonen extrahiert. Hierfür wurde das entnommene Blut mehrfach in Peptidasen und Natriumlaurylsulfat (SDS) lysiert, zentrifugiert und die DNA durch Isopropanol ausgefällt. Anschließend wurde der zu untersuchende DNA-Abschnitt mittels einer Polymeraseketten-Reaktion (PCR) vervielfältigt. Eine Probe beinhaltete dabei 3 µl DNA, 0.2 µl DNA-Polymerase zur Katalysierung der DNA-Synthese, 1µl Primer (10 pmol/µl) zur Bestimmung des Anfangs und Endes der Vervielfältigungsstrecke, 1 µl Nukleotide (2.5 mM) als Bausteine der DNA, 1 µl MgCl<sub>2</sub> (7.5mM) als Ko-Faktoren der enzymatischen Reaktion sowie 16.3 µl dH<sub>2</sub>O.

Die PCR umfasste insgesamt 35 Zyklen à drei Arbeitsschritten. Im ersten Schritt wurde der DNA-Doppelstrang durch Erhitzen auf 95°C über eine Dauer von 45 Sekunden denaturiert. Im zweiten Schritt lagerten sich über 45 Sekunden bei 58.4°C spezifische DNA-Primer (Anfangsprimer 5'-GGGGCCTACTGTGGCTACTC-3', Endprimer 5'-TTTTTCCAGGTCTGACAACG-3') an die aufgetrennten DNA-Einzelstränge an. Die Polymerisierung des relevanten DNA-Abschnitts (174 Basenpaare) erfolgte im dritten Schritt über 45 Sekunden bei 72°C unter Verwendung einer hitzestabilen Taq-DNA-Polymerase. Vor der Wiederholung jedes Zyklus erfolgte eine Denaturierungsphase von 5 Minuten. Am Ende stand ein letzter Vervielfältigungsschritt von 5 Minuten mit anschließender Kühlung bei 10 °C.

Wie in 1.5 beschrieben, resultiert der Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus aus einer Guanin (G) - Adenin (A) - Basensubstitution. Um das Vorliegen der jeweiligen Basen unterscheiden zu können, wurden die DNA-Abschnitte mit Hilfe eines Restriktionsenzym (NLAIII) geschnitten. Restriktionsenzyme sind hochspezifische Enzyme, die bestimmte Basenreihenfolgen eines DNA-Doppelstrangs erkennen und diesen an definierten Stellen schneiden können. In der vorliegenden Studie wurden 17 µl PCR-Produkt mit 2 µl NE-Puffer (Nr. 4) und 1 µl NLAIII gemischt und für zweieinhalb Stunden bei 37°C inkubiert. Um ein Schneiden von NLAIII auszulösen, mussten acht Basenpaare (bp) in einer definierten Anordnung vorliegen. NLAIII schnitt sowohl bei Vorliegen von Adenin an der polymorphen Stelle des Fragments sowie an einer weiteren Stelle innerhalb des Fragments. So entstanden bei Vorliegen eines A-Allels 3 Fragmentstücke (114 bp, 27 bp und 33 bp), bei einem G-Allel 2 Fragmente (141 bp und 33 bp).

Anhand der Länge der einzelnen Fragmente konnten die unterschiedlichen Allele in einer Agarose-Gel-Elektrophorese differenziert werden. Die Elektrophorese bezeichnet dabei die Bewegung einer elektrisch geladenen Substanz durch ein elektrisches Feld und nutzt die Eigenschaft der negativ geladenen DNA, unter elektrischer Spannung zum positiven Pol des elektrischen Feldes zu wandern. Die Strecke der DNA-Fragmente durch die netzartige Agarose-Gel-Matrix hängt dabei wesentlich von der Molekülgröße und damit der Fragmentlänge der einzelnen DNA-Abschnitte ab.

In der vorliegenden Studie durchliefen die DNA-Fragmente während einer Stunde ein 4%-Agarose-Gel unter 120 V Spannung. Durch die Zugabe des Fluoreszenzfarbstoffes Ethidiumbromid konnte der Fortlauf der DNA-Banden unter UV-Licht sichtbar gemacht werden. Da die G-Allel-Fragmente (Val, 141 bp) im Vergleich zu den A-Allel-Fragmenten (Met, 114 bp) größer waren, zeigten sie eine kürzere Wegstrecke durch das Gel. Korrespondierende Banden bei 114 bp bzw. 141 bp entsprachen somit den Met- bzw. Val-Banden. Lag eine Bande vor, war die Versuchsperson homozygot für das jeweilige Allel der korrespondierenden Bande, lagen beide Banden vor, war sie heterozygot. Zur Kontrolle wurden die Fragmentlängen anhand einer DNA-Referenzleiter mit definierten DNA-Fragmenten von 100 bp bis 1000 bp verglichen.

## **2.4 Auswertungsmethoden**

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurden die Computerprogramme Microsoft Office 2007 (Microsoft Corp., Deutschland), Matlab (The MathWorks Inc., USA) und SPSS (IBM, USA) verwendet. Die Verhaltensdaten wurden von Presentation aufgezeichnet. Die während der fNIRS-Messung erfassten funktionellen Daten wurden zunächst aus dem fNIRS-Gerät exportiert und mit Hilfe von Matlab weiter bearbeitet (siehe 2.6.2). Anschließend wurden die Daten in SPSS übertragen und nach Ausschluss von Versuchspersonen, die bestimmte Kriterien nicht erfüllten (z.B. große Artefakte, Komorbidität, etc., siehe 2.1), mittels Varianzanalysen (ANOVA) und t-Tests ausgewertet.

Für die Korrelationsanalyse zwischen der experimentellen Stoppsignal-Aufgabe und dem Fragebogenmaß I7 wurden Pearson-Korrelationskoeffizienten verwendet. Die Untersuchung des Einflusses des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus auf die verschiedenen Impulsivitätsmessungen wurde mittels 3x2 ANOVA mit den Faktoren Genotyp (Val/Val, Val/Met und Met/Met) und Gruppenzugehörigkeit (Patienten mit ADHS und Kontrollen) gerechnet. Alle in der vorliegenden Studie angegebenen Signifikanzwerte wurden zweiseitig angegeben. Ein Ergebnis wurde als signifikant betrachtet, wenn  $p < .05$  war, eine Tendenz entsprach  $.05 < p < .10$ . Bei Varianzgleichheit wurden die Freiheitsgrade korrigiert.

Zur grafischen Darstellung und Bearbeitung der Abbildungen wurden die Programme Matlab (The MathWorks Inc., USA) und Adobe Photoshop (Adobe Systems Inc., USA) verwendet. Um die erhaltenen Aktivierungsdaten grafisch darzustellen, wurden die resultierenden t-Werte in Form von t-Maps visualisiert. Je nach Signifikanzwert wurden hierbei die einzelnen Messpunkte der Aktivierung farblich kodiert. Dadurch ergab sich eine bildliche Darstellung des Aktivierungsmusters im erfassten Kortexareal. Die erstellten t-Maps wurden anschließend auf die Vorlage eines Standardgehirns projiziert.

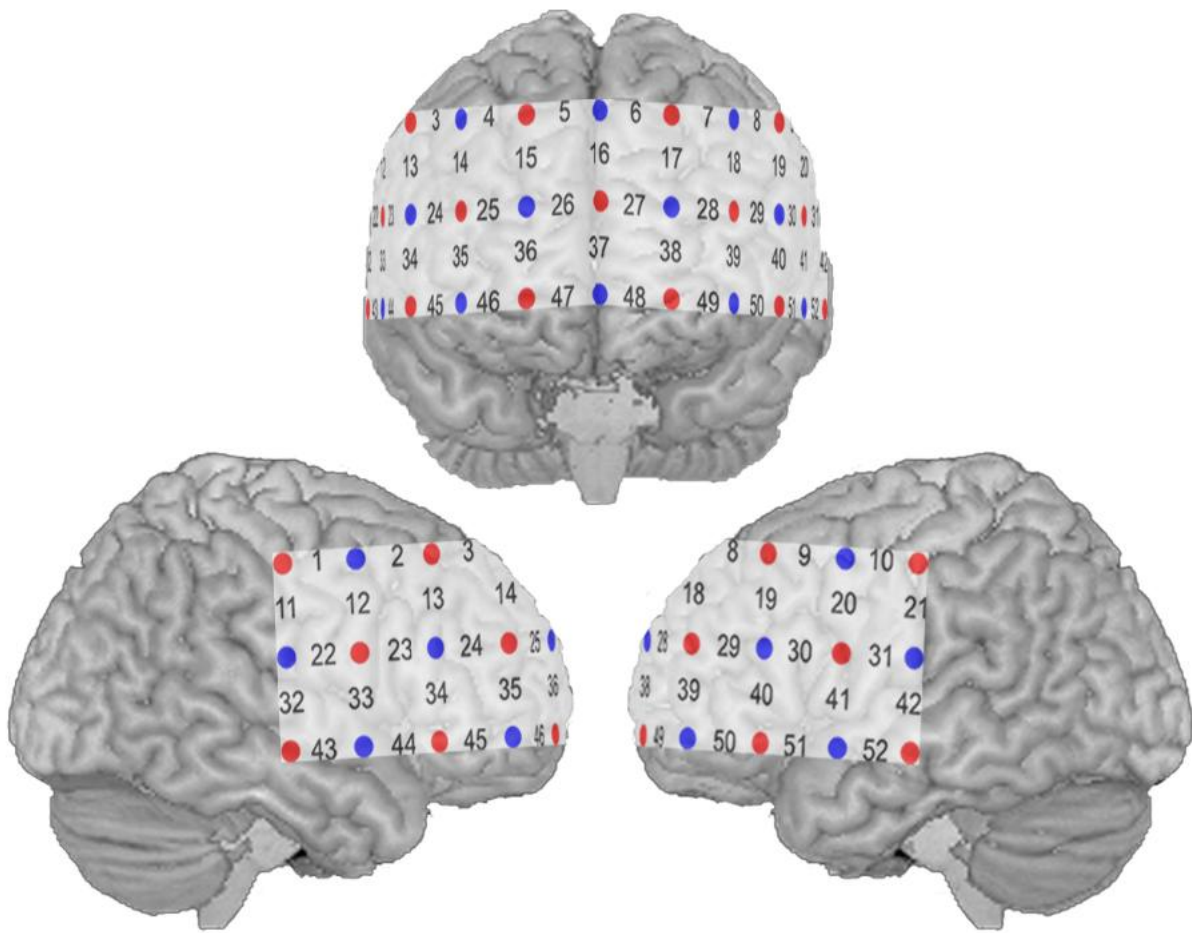
#### **2.4.1 fNIRS**

Zur Auswertung der funktionellen Daten wurde das Signal zunächst durch ein Moving-Average-Verfahren mit einem Zeitfenster von 5 Sekunden geglättet. Durch diesen Schritt konnten hohe Frequenzanteile aus den Daten herausgefiltert werden. Mit einem Hochpassfilter mit 9 diskreten Cosinus-Basis-Funktionen wurden aus den Daten zusätzlich langsame Anteile herausgefiltert (Holmes & Friston, 1997). Anschließend wurden die Zeitreihen der Stoppsignal-Aufgabe anhand eines statistischen Modells ausgewertet. Dieses verwendet die Schätzmethode der „Kleinste Quadrate“, die auch bereits in vorausgehenden Arbeiten zu fMRT und fNIRS Verwendung fand (Bullmore et al., 1996; Friston et al., 1995; Plichta, Herrmann, Baehne, et al., 2007).

Eine Gamma-Funktion mit zwei Parametern definierte den zeitlichen Verlauf der hämodynamischen Antwort (HRF, engl. haemodynamic response function) der beiden Chromophoren O<sub>2</sub>Hb und HHb. Für O<sub>2</sub>Hb wurde dabei ein Maximum zum Zeitpunkt 7,5 Sekunden, für HHb unter Berücksichtigung der zeitlichen Verschiebung ein Maximum zum Zeitpunkt 8,5 Sekunden angenommen (Huppert et al., 2006). Die Standardabweichung der HRF beider Chromophoren betrug 2,5 Sekunden. Eine Delta-Funktion (Stick-Funktion) stellte den Beginn jedes Trials (Anfang der Buchstaben) dar und wurde im Anschluss mit der HRF gefaltet.

Für die Stoppsignal-Aufgabe konnten fünf Prädiktoren aufgenommen werden: kurze und lange Go-Trials, erfolgreiche und erfolglose Stopp-Trials sowie Fehler während der Go- und Stopp-Trials. Um die gemessenen Rohdaten mit dem Modell zu vergleichen, wurden nach dem Verfahren der Kleinsten Quadrate Beta-Gewichte für jeden Kanal geschätzt, um den Zusammenhang zwischen Modell und Daten anzugeben. Die Beta-Gewichte dienten somit als Maß für die Gehirnaktivität und als Basis für die anschließenden statistischen Analysen auf Gruppenebene. Für die Auswertung auf Gruppenebene wurden nur die Beta-Gewichte der Prädiktoren für lange Go-Trials und erfolgreiche Stopp-Trials verwendet.

Die Definition der Regions of Interest (ROIs) bezüglich der Zuordnung von Messkanälen zu Hirnarealen der beiden Hemisphären wurde basierend auf bisherigen fNIRS- und fMRT-Studien gewählt (Baddeley, 2003; Courtney et al., 1996; Haxby et al., 2000; Schecklmann et al., 2010; Suda et al., 2009; Ventre-Dominey et al., 2005). Hierbei konnten während Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis in bestimmten fNIRS-Kanälen signifikante Veränderungen der Hirnoxxygenierung festgestellt und repliziert werden. Dadurch war eine Zuordnung der Messkanäle zu den korrespondierenden Hirnarealen des Arbeitsgedächtnisses möglich. Über die Zuordnung der Messkanäle zu den relevanten Hirnregionen gibt Abbildung 9 einen Überblick.



ROI	Messkanäle
IFC re	34, 35, 45, 46
IFC li	39, 40, 49, 50
DLPFC re	7, 8, 17, 18, 19, 28, 29
DLPFC li	3, 4, 13, 14, 15, 24, 25

**Abbildung 8: Zuordnung fNIRS-Kanäle zu ROIs**

### 2.4.2 Stoppsignal-Aufgabe

In die Auswertung der Stoppsignal-Aufgabe gingen die langen Go- und die erfolgreichen Stopp-Trials ein. Die kurzen Go-Trials wurden verwendet, um den Anteil der Go-Signale auf 75% zu setzen und wurden nicht weiter ausgewertet. Die mittlere Reaktionszeit für die richtigen Antworten während der langen Go-Trials sowie der SSRZ stellten die abhängigen Variablen auf Verhaltensebene dar.

Die SSRZ berechnete sich aus der Differenz von mittlerer Reaktionszeit für die langen Go-Trials und der mittleren SOA. Da es Ziel der Aufgabe war, eine annähernd 50-prozentige Wahrscheinlichkeit für die Antwort- und Inhibitionsrate zu erreichen und damit die individuelle Reaktionszeit einer jeden Versuchsperson zu ermitteln, wurde ein Schwellenalgorithmus dann als akzeptabel und verwertbar bewertet, wenn der Anteil der erfolgreichen Stopp-Trials an allen Stopp-Trials zwischen 40% und 60% betrug (Schecklmann et al., 2011, in press). Im Vergleich der beiden resultierenden Stichproben zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die SOA (Patienten:  $224.83 \pm 71.34$ ; Kontrollen:  $208.53 \pm 70.10$ ;  $t(123) = 1.275$ ,  $p = .205$ ) bzw. den Anteil der erfolgreichen Stopp-Trials (Patienten:  $51.61 \pm 4.9\%$ ; Kontrollen:  $51.14 \pm 3.9\%$ ;  $t(123) = 0.671$ ,  $p = .503$ ). Somit waren die beiden Stichproben bezüglich des Schwellenalgorithmus miteinander vergleichbar.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Verhaltensdaten

In der Stoppsignal-Aufgabe zur Erfassung der Antworthemmung zeigte der Vergleich der Go-RZ zwischen der Patientengruppe mit ADHS und den gesunden Kontrollpersonen einen signifikanten Unterschied ( $t(123) = 2.671$ ,  $p = .009$ ). Im Vergleich der SSRZ zwischen den beiden Stichproben konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $t(123) = 2.513$ ,  $p = .013$ ).

Patienten mit ADHS wiesen somit im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe sowohl für die Go-RZ als auch für die SSRZ signifikant höhere Werte in der Stoppsignal-Aufgabe auf (vgl. Abbildung 9; deskriptive Daten, siehe Anhang).

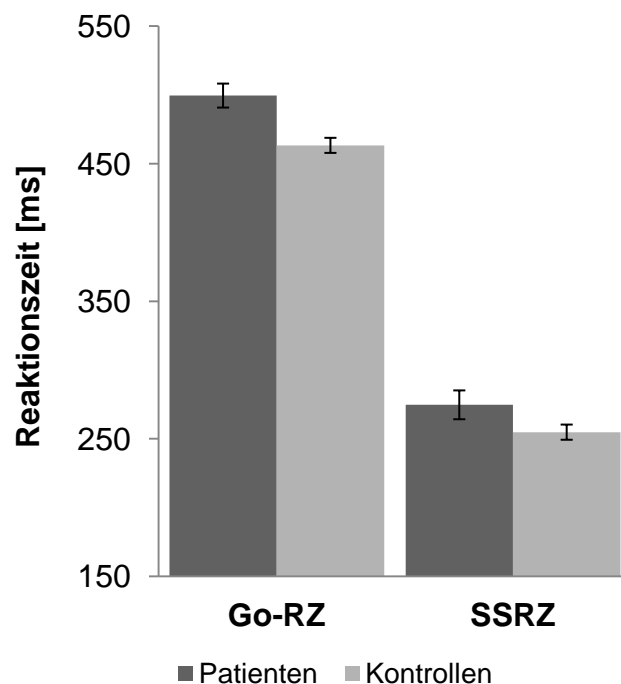


Abbildung 9: Vergleich der Verhaltensdaten zwischen den Stichproben

## 3.2 Funktionelle Daten

Die Analyse der verwendeten ROIs (siehe 2.6.2) für die Oxygenierungs- ( $O_2Hb$ ) und Deoxygenierungswerte ( $HHb$ ) während der langen Go-Trials zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit ADHS und den gesunden Kontrollen.

Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit ADHS im Vergleich zu den Kontrollen während erfolgreicher Stopp-Trials eine signifikant niedrigere Oxygenierung im IFC auf. Dabei zeigte die Patientengruppe sowohl am rechten ( $t(123) = -2.280$ ,  $p = .024$ ) als auch am linken IFC ( $t(123) = -2.723$ ,  $p = .007$ ) signifikant niedrigere Werte. Zudem konnte bei den Patienten mit ADHS während erfolgreicher Stopp-Trials im Bereich des rechten ( $t(123) = -1.700$ ,  $p = .092$ ) sowie linken DLPFC ( $t(123) = -1.831$ ,  $p = .070$ ) eine tendenziell niedrigere Oxygenierung festgestellt werden. Die Untersuchung der Deoxygenierungswerte während erfolgreicher Stopp-Trials ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Um mögliche Unterschiede zwischen der Aufgabe (Stopp-Trials) und der Kontrollaufgabe (lange Go-Trials) und somit das Maß an Inhibition zu erfassen, wurden für die beiden Stichproben Kontraste der Oxygenierung ( $O_2Hb_{\text{Stopperfolg}} - O_2Hb_{\text{Go}}$ ) und Deoxygenierung ( $HHb_{\text{Stopperfolg}} - HHb_{\text{Go}}$ ) untersucht. Dabei konnten für die Oxygenierungskontraste ebenfalls Unterschiede in denselben Hirnarealen festgestellt werden. Im linken IFC ( $t(123) = -3.000$ ,  $p = .003$ ) sowie rechten DLPFC ( $t(123) = -2.025$ ,  $p = .045$ ) und linken DLPFC ( $t(123) = -2.048$ ,  $p = .043$ ) zeigten sich signifikant niedrigere Werte der Patientengruppe. Im rechten IFC ( $t(123) = -1.971$ ,  $p = .051$ ) ergab sich ein tendenzieller Unterschied. In der Untersuchung der Deoxygenierungskontraste wiesen die Patienten mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe zudem tendenziell niedrigere Werte in denselben Hirnregionen auf (IFC<sub>rechts</sub>:  $t(123) = 1.686$ ,  $p = .094$ , IFC<sub>links</sub>:  $t(123) = 1.769$ ,  $p = .079$ , DLPFC<sub>rechts</sub>:  $t(123) = 1.698$ ,  $p = .092$ , DLPFC<sub>links</sub>:  $t(123) = 1.827$ ,  $p = .070$ ).

Patienten mit ADHS zeigten somit im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe während erfolgreicher Stopp-Trials in den Hirnregionen des rechten und linken IFC eine signifikant niedrigere, im Bereich des rechten und linken DLPFC eine tendenziell



niedrigere Oxygenierung. Zudem wies die Patientengruppe signifikant niedrigere Oxygenierungskontraste im linken IFC sowie im rechten und linken DLPFC auf. Über die einzelnen Untersuchungen gibt Abbildung 11 eine Übersicht (deskriptive Daten, siehe Anhang).

### **3.3 Zusammenhang zwischen Verhaltensdaten und funktionellen Daten**

In der vorliegenden Studie wurden zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Verhaltensdaten und funktionellen fNIRS-Daten in einer Stoppsignal-Aufgabe die Veränderungen des Aktivierungsmusters während der langen Go-Trials bzw. der Stopp-Trials mit der Go-RZ bzw. der SSRZ analysiert.

Für die Gruppe der Patienten ergab sich dabei ein tendenzieller Zusammenhang zwischen der Go-RZ und der Deoxygenierung des linken DLPFC ( $r(71) = .233$ ,  $p = .050$ ). Zudem konnte für Patienten mit ADHS ein signifikant negativer Zusammenhang der SSRZ mit der Oxygenierung des rechten IFC während der Stopp-Trials festgestellt werden ( $r(71) = -.282$ ,  $p = .017$ ).

Für die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Go-RZ und der Deoxygenierung des rechten DLPFC ( $r(54) = .311$ ,  $p = .022$ ) sowie des rechten IFC ( $r(54) = .342$ ,  $p = .011$ ) und des linken IFC ( $r(54) = .371$ ,  $p = .006$ ). Der linke DLPFC wies zudem einen tendenziellen Zusammenhang mit der Go-RZ auf ( $r(54) = .255$ ,  $p = .063$ ). Ein Zusammenhang zwischen der SSRZ und den funktionellen Daten während der Stopp-Trials konnte für die Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden.

Ein Vergleich von Korrelationen aus unabhängigen Stichproben ergab einen signifikanten Unterschied der Korrelationen Go-RZ und Deoxygenierung des rechten IFC zwischen der Patientengruppe und den gesunden Kontrollen sowie einen tendenziellen Unterschied der Korrelationen SSRZ und Deoxygenierung des linken DLPFC. Alle anderen Korrelationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Stichproben ( $p > .103$ ).

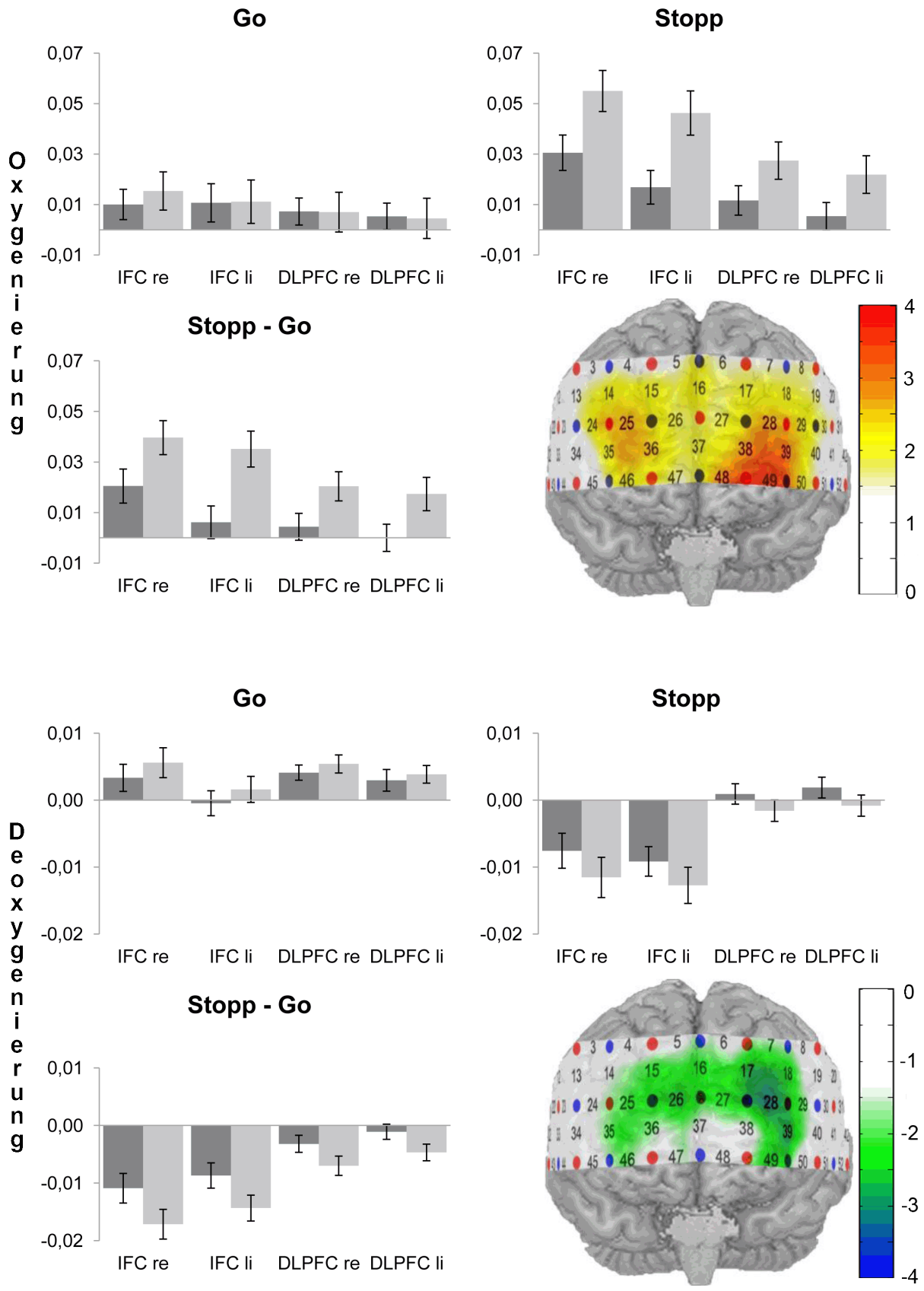


Abbildung 10: Vergleich der funktionellen Daten zwischen Patienten (dunkel) und Kontrollen (hell): Die Gehirnbilder zeigen die Differenz der Kontraste Patienten minus Kontrollen.

Somit zeigten Patienten mit ADHS in der vorliegenden Studie einen signifikant negativen Zusammenhang der SSRZ mit der Oxygenierung des rechten IFC. Für gesunde Kontrollpersonen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Go-RZ und der Deoxygenierung des rechten und linken IFC gefunden werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stichproben wurde für die Korrelation Go-RZ und Deoxygenierung des rechten IFC festgestellt. Über die Korrelationen bezüglich der Verhaltensdaten und funktionellen Daten während der Stoppsignal-Aufgabe innerhalb und zwischen den beiden Stichproben gibt Tabelle 3 eine Übersicht.

**Tabelle 3: Zusammenhang zwischen Verhaltensdaten und funktionellen Daten innerhalb und zwischen den Stichproben**

		Go-RZ			SSRZ		
		Patienten (n = 71)	Kontrollen (n = 54)	Gruppen- Vergleich	Patienten (n = 71)	Kontrollen (n = 54)	Gruppen- Vergleich
IFC re	O <sub>2</sub> Hb	r = -.121, p = .314	r = -.146, p = .291	z = .14, p = .889	r = -.282, p = .017*	r = -.143, p = .303	z = -.79, p = .430
	HHb	r = -.031, p = .800	r = .342, p = .011*	z = -2.09, p = .037*	r = .010, p = .936	r = .125, p = .368	z = -.62, p = .535
IFC li	O <sub>2</sub> Hb	r = -.150, p = .211	r = -.126, p = .356	z = -.13, p = .897	r = -.094, p = .438	r = -.157, p = .256	z = .35, p = .726
	HHb	r = .087, p = .471	r = .371, p = .006*	z = -1.63, p = .103	r = .107, p = .373	r = .065, p = .642	z = .23, p = .818
DLPFC re	O <sub>2</sub> Hb	r = -.139, p = .249	r = -.149, p = .282	z = .06, p = .952	r = -.128, p = .287	r = -.111, p = .424	z = -.09, p = .928
	HHb	r = .058, p = .628	r = .311, p = .022*	z = -1.42, p = .156	r = .002, p = .986	r = -.093, p = .505	z = .51, p = .610
DLPFC li	O <sub>2</sub> Hb	r = -.227, p = .227	r = -.051, p = .741	z = -.97, p = .332	r = -.186, p = .121	r = -.124, p = .373	z = -.34, p = .734
	HHb	r = .233, p = .050 <sup>†</sup>	r = .255, p = .063 <sup>†</sup>	z = -.13, p = .897	r = .170, p = .157	r = -.170, p = .218	z = 1.85, p = .064 <sup>†</sup>

**Anmerkung:** Die in der Tabelle grau unterlegten Werte kennzeichnen signifikante (\* p < .05) bzw. tendenzielle (<sup>†</sup> p < .1) Werte. Die Gruppenunterschiede wurden dabei mittels <http://faculty.vassar.edu/lowry/rdiff.html> berechnet.

### 3.4 I7-Fragebogen

Im Fragebogenmaß I7 nach Eysenck zur Erfassung der Impulsivität zeigte der Vergleich der Impulsivitätswerte zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollpersonen erwartungsgemäß einen signifikanten Unterschied ( $t(121.3) = 7.662, p < .001$ ).

Zudem zeigten Patienten mit ADHS bezüglich der Empathie signifikant höhere Werte als die gesunden Kontrollen ( $t(123) = 2.409, p = .017$ ). Der Vergleich der I7-Subskala Waghalsigkeit zwischen den beiden Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied ( $t(123) = -.520, p = .604$ ).

Patienten mit ADHS wiesen somit bezüglich des I7-Fragebogens im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sowohl für Impulsivität als auch für Empathie signifikant höhere Werte auf.

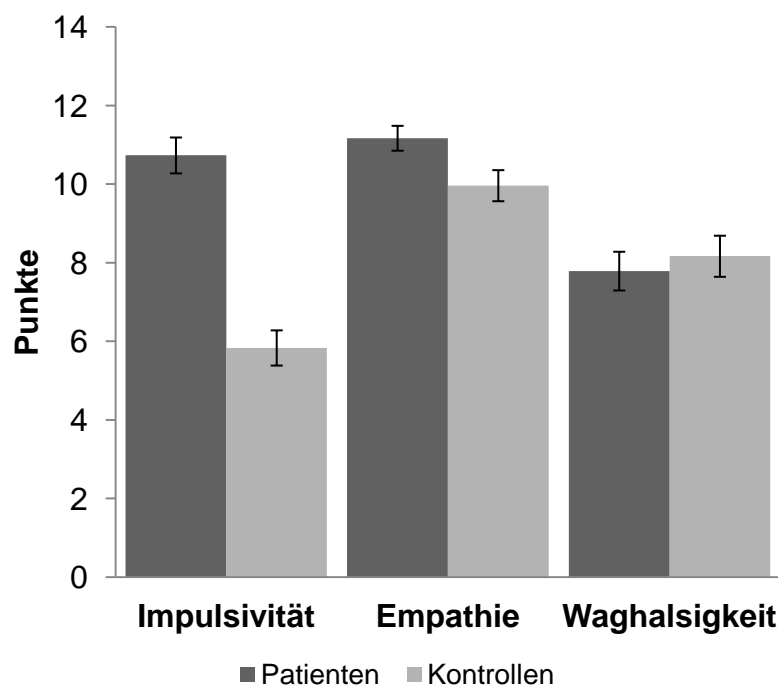


Abbildung 11: Vergleich der I7-Werte zwischen den Stichproben

### 3.5 Zusammenhang zwischen Stoppsignal-Aufgabe und I7

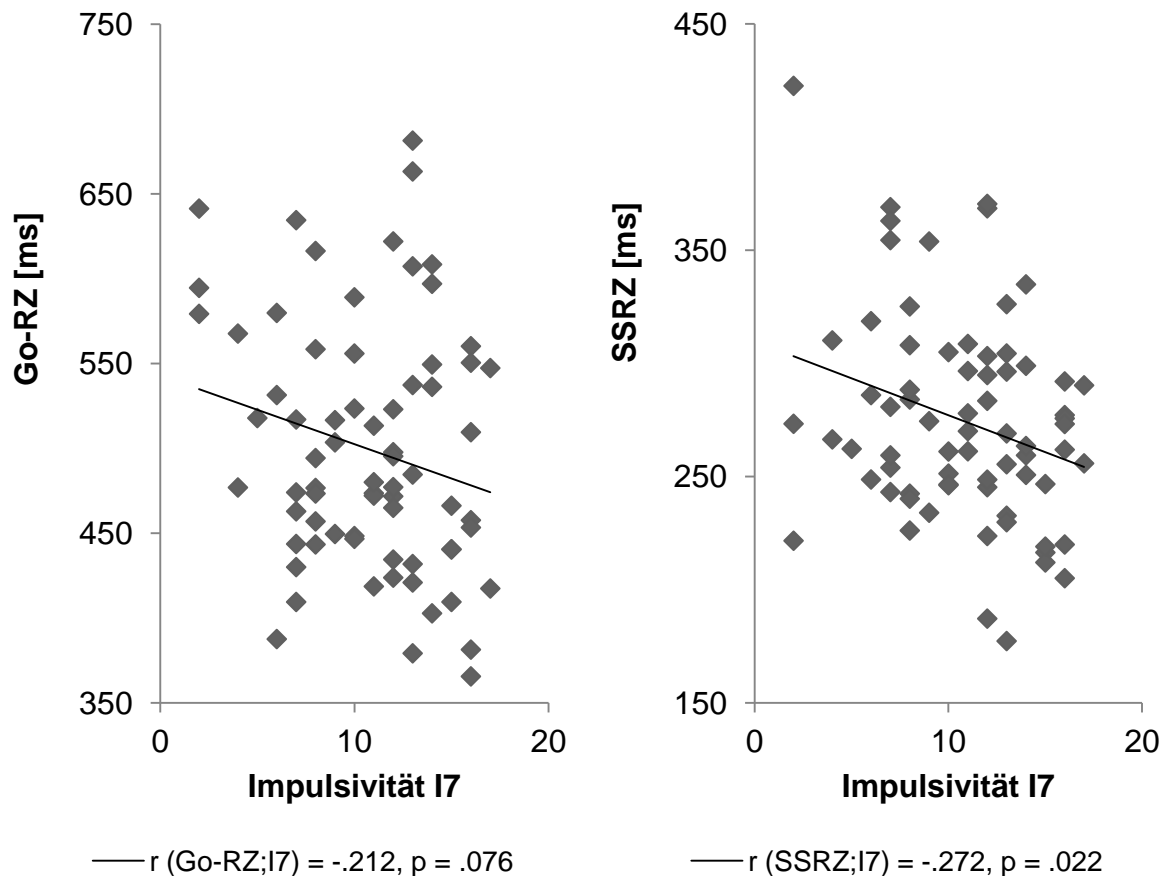
In der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der experimentellen Stoppsignal-Aufgabe und dem Fragebogenmaß I7 zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit ADHS eine tendenziell negative Korrelation zwischen Go-RZ und I7-Impulsivitätswerten ( $r(71) = -.212$ ,  $p = .076$ ). Höhere Impulsivitätswerte gingen demnach mit einer tendenziell geringeren Go-RZ einher.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen SSRZ und I7-Impulsivitätswert ergab sich für die Patientengruppe zudem eine signifikant negative Korrelation ( $r(71) = -.272$ ,  $p = .022$ ).

In der Gruppe der gesunden Vergleichspersonen konnte weder für die SSRZ ( $r(54) = .110$ ,  $p = .429$ ) noch für die Go-RZ ( $r(54) = -.091$ ,  $p = .513$ ) eine Korrelation mit der Impulsivitätsskala des I7 gefunden werden.

Ein Vergleich von Korrelationen aus unabhängigen Stichproben ergab einen signifikanten Unterschied der Korrelationen SSRZ und I7 zwischen der Patientengruppe und den gesunden Kontrollen. Die Korrelationen zwischen Go-RZ und I7 der beiden Stichproben unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Go-RZ:  $p = .503$ ; SSRZ:  $p = .036$ ).

Somit ging bei Patienten mit ADHS ein höher werdender Impulsivitätswert im I7 mit einer geringer werdenden SSRZ bzw. einer tendenziell geringer werdenden Go-RZ in der Antworthemmungsaufgabe einher (siehe Abbildung 13). Im Gegensatz dazu konnte für die gesunden Kontrollen keine signifikante Korrelation zwischen experimentellem Maß und I7-Impulsivitätsskala gefunden werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Stichproben zeigte sich für die Korrelation SSRZ und I7.



**Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Go-RZ (links) bzw. SSRZ (rechts) und I7-Impulsivität bei Patienten mit ADHS**

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen funktionellen fNIRS-Daten während der Stoppsignal-Aufgabe und I7-Impulsivitätsskala zeigte für die Gruppe der Patienten mit ADHS eine tendenzielle Korrelation der I7-Impulsivität mit der Oxygenierung im rechten IFC ( $r(71) = .208, p = .082$ ) sowie im linken IFC ( $r(71) = .201, p = .093$ ) während der langen Go-Trials. Für die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen konnte zudem eine signifikante Korrelation der I7-Impulsivität mit der Deoxygenierung im rechten IFC während der langen Go-Trials festgestellt werden ( $r(54) = -.309, p = .023$ ). Ein Vergleich von Korrelationen aus unabhängigen Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied der Korrelationen zwischen den beiden Stichproben ( $p > .110$ ).

Über die Korrelationen bezüglich der I7-Impulsivitätswerte und den funktionellen Daten während der Stoppsignal-Aufgabe sowie die Gruppenvergleiche zwischen den Stichproben gibt Tabelle 4 eine Übersicht.

**Tabelle 4: Zusammenhang zwischen I7-Impulsivität und funktionellen Daten innerhalb und zwischen den Stichproben**

			I7-Impulsivität		
			Patienten (n = 71)	Kontrollen (n = 54)	Gruppen- Vergleich
IFC re	Stopp	O <sub>2</sub> Hb	r = .104, p = .386	r = -.024, p = .863	z = .69, p = .490
		HHb	r = -.167, p = .163	r = .029, p = .834	z = -1.07, p = .285
	Go lang	O <sub>2</sub> Hb	r = .208, p = .082 <sup>+</sup>	r = .024, p = .865	z = 1.01, p = .313
		HHb	r = -.044, p = .717	r = -.309, p = .023 <sup>*</sup>	z = 1.49, p = .136
IFC li	Stopp	O <sub>2</sub> Hb	r = .015, p = .900	r = -.001, p = .994	z = .09, p = .928
		HHb	r = -.064, p = .594	r = .038, p = .784	z = -.55, p = .582
	Go lang	O <sub>2</sub> Hb	r = .201, p = .093 <sup>+</sup>	r = -.033, p = .811	z = 1.28, p = .201
		HHb	r = -.168, p = .161	r = -.198, p = .151	z = .17, p = .865
DLPFC re	Stopp	O <sub>2</sub> Hb	r = -.044, p = .713	r = .088, p = .527	z = -.71, p = .478
		HHb	r = -.030, p = .802	r = -.085, p = .540	z = .30, p = .764
	Go lang	O <sub>2</sub> Hb	r = .160, p = .182	r = .134, p = .336	z = .14, p = .889
		HHb	r = .069, p = .568	r = -.202, p = .142	z = 1.48, p = .139
DLPFC li	Stopp	O <sub>2</sub> Hb	r = -.035, p = .774	r = .068, p = .625	z = -.56, p = .576
		HHb	r = .015, p = .902	r = -.187, p = .175	z = 1.1, p = .271
	Go lang	O <sub>2</sub> Hb	r = .165, p = .168	r = .093, p = .505	z = .40, p = .689
		HHb	r = .110, p = .362	r = -.183, p = .186	z = 1.6, p = .110

**Anmerkung:** Die in der Tabelle grau unterlegten Werte kennzeichnen signifikante (\* p < .05) bzw. tendenzielle (<sup>+</sup> p < .1) Werte. Die Gruppenunterschiede wurden dabei mittels <http://faculty.vassar.edu/lowry/rdiff.html> berechnet.

## 3.6 Einfluss des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus

### 3.6.1 Verhaltensdaten

In der Untersuchung des Einflusses des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus auf die Verhaltensdaten der beiden Stichproben während der Stoppsignal-Aufgabe zeigten sich insgesamt keine konsistenten Ergebnisse.

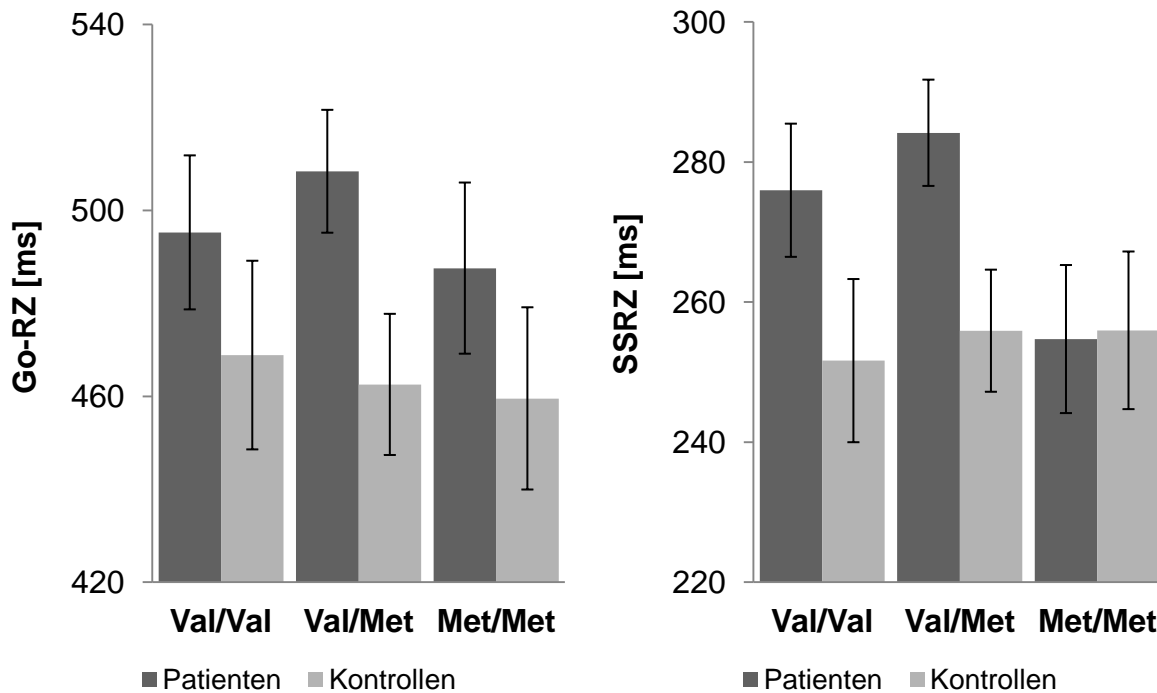
Während die in 3.1 berichteten Gruppeneffekte auf die SSRZ und Go-RZ erneut ausgewiesen werden konnten (Go-RZ:  $F(1,119) = 5.542$ ,  $p = .020$ ; SSRZ:  $F(1,119) = 4.407$ ,  $p = .038$ ), ergaben sich bezüglich des Haupteffekts Genotyp (Go-RZ:  $F(2,119) = .253$ ,  $p = .777$ ; SSRZ:  $F(2,119) = 1.167$ ,  $p = .315$ ) und des Interaktionseffekts Gruppe  $\times$  Genotyp (Go-RZ:  $F(2,119) = 0.231$ ,  $p = .794$ ; SSRZ:  $F(2,119) = 1.242$ ,  $p = .293$ ) keine signifikanten Ergebnisse.

Der Gruppeneffekt basierte dabei vor allem auf signifikanten Unterschieden in der Go-RZ ( $t(56) = 2.053$ ,  $p = .045$ ) bzw. SSRZ ( $t(56) = 2.355$ ,  $p = .022$ ) bei den Val/Met-Trägern. Bei den Val/Val- (Go-RZ:  $t(33) = 1.028$ ,  $p = .311$ ; SSRZ:  $t(33) = 1.637$ ,  $p = .111$ ) bzw. Met/Met-Träger (Go-RZ:  $t(30) = 1.331$ ,  $p = .193$ ; SSRZ:  $t(30) = -.086$ ,  $p = .932$ ) konnten keine signifikant unterschiedlichen Werte der Go-RZ oder SSRZ zwischen den beiden Stichproben gefunden werden. Da die Interaktionseffekte aber nicht signifikant waren, sind diese Ergebnisse als explorativ zu betrachten.

Aufgrund der formulierten Hypothesen 5a und 5b wurden die beiden Extremgruppen Val/Val und Met/Met innerhalb der Stichproben bezüglich der Verhaltensdaten miteinander verglichen. Weder in der Gruppe der Patienten (Go-RZ:  $t(36) = 0.318$ ,  $p = .752$ ; SSRZ:  $t(36) = 1.404$ ,  $p = .169$ ) noch in der Gruppe der gesunden Kontrollen (Go-RZ:  $t(27) = 0.432$ ,  $p = .669$ ; SSRZ:  $t(27) = -0.329$ ,  $p = .745$ ) konnten dabei signifikant unterschiedliche Werte für Go-RZ oder SSRZ festgestellt werden.

Somit konnte in der vorliegenden Studie weder für die Go-RZ noch für die SSRZ ein signifikanter Unterschied zwischen Val/Val-Trägern und Met/Met-Trägern beider Stichproben festgestellt werden.





**Abbildung 13: Vergleich der Verhaltensdaten Go-RZ (links) und SSRZ (rechts) zwischen den COMT-Genotypen. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwerts an.**

### 3.6.2 I7-Impulsivitätsskala

In der 3 x 2 ANOVA bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus und der I7-Impulsivitätsskala konnte der bereits aus 3.3 bekannte Gruppenunterschied zwischen den beiden Stichproben erneut ausgewiesen werden ( $F(1,119) = 53.223, p < .001$ ). Ein signifikanter Haupteffekt Genotyp ( $F(2,119) = .211, p = .810$ ) oder Interaktionseffekt Gruppe x Genotyp ( $F(2,119) = .144, p = .866$ ) zeigte sich hierbei nicht (deskriptive Daten, siehe Anhang).

Bezüglich des Gruppeneffekts konnte für alle Genotypen ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen gefunden werden (Val/Val:  $t(33) = 3.679, p = .001$ ; Val/Met:  $t(56) = 4.906, p < .001$ ; Met/Met:  $t(30) = 4.233, p < .001$ ).

Aufgrund der Hypothese 5c wurden t-Tests für beide Stichproben zum Vergleich der I7-Impulsivitätsskalen der beiden Extremgruppen Val/Val und Met/Met gerechnet. Dabei konnte weder in der Gruppe der Patienten ( $t(36) = -0.664$ ,  $p = .511$ ) noch in der der Kontrollpersonen ( $t(27) = -0.236$ ,  $p = .815$ ) ein signifikanter Unterschied der I7-Impulsivität zwischen den Extremgruppen festgestellt werden.

Somit ergab sich in der vorliegenden Studie weder bei Patienten mit ADHS noch bei gesunden Kontrollpersonen ein signifikanter Unterschied der I7-Impulsivität zwischen Val/Val- und Met/Met-Trägern.

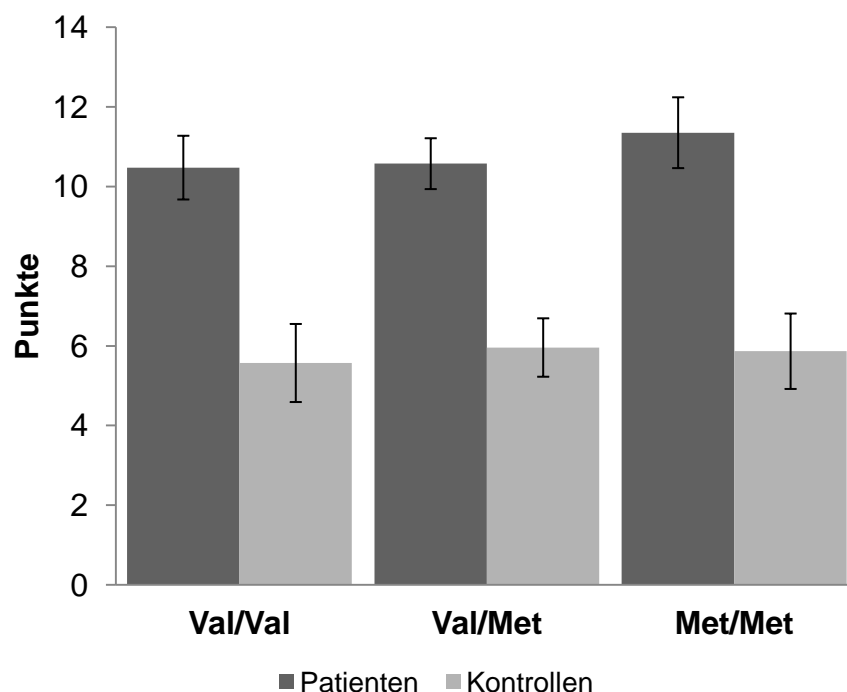


Abbildung 14: Vergleich der I7-Impulsivitätswerte zwischen den COMT-Genotypen

### 3.6.3 Funktionelle Daten

Die Untersuchung des Einflusses des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus auf die funktionellen Daten der beiden Stichproben während der Stoppsignal-Aufgabe erbrachte ebenfalls keine konsistenten Ergebnisse.

Während der langen Go-Trials zeigte sich ein signifikanter bzw. tendenzieller Interaktionseffekt Gruppe x Genotyp auf die Deoxygenierung im rechten DLPFC ( $F(2,119) = 4.474, p = .013$ ) sowie linken IFC ( $F(2,119) = 2.394, p = .096$ ). Der rechte DLPFC wies zudem einen signifikanten Haupteffekt Genotyp auf ( $F(2,119) = 3.444, p = .035$ ). Ansonsten konnte kein Haupteffekt Gruppe ( $F(1,119) < 1.524, p > .219$ ), Haupteffekt Genotyp ( $F(1,119) < .702, p > .497$ ) oder Interaktionseffekte Gruppe x Genotyp ( $F(2,119) < 1.052, p > .353$ ) bezüglich der funktionellen Daten während der langen Go-Trials festgestellt werden.

Während der erfolgreichen Stopp-Trials zeigten sich außer den aus 3.2 bekannten signifikanten bzw. tendenziellen Gruppeneffekten auf die Oxygenierung im rechten IFC ( $F(1,119) = 4.568, p = .035$ ) und linken IFC ( $F(1,119) = 7.265, p = .008$ ) sowie im linken DLPFC ( $F(1,119) = 3.156, p = .078$ ) keine signifikanten Genotyp- ( $F(2,119) < 2.612, \text{alle } p > .109$ ) oder Interaktionseffekte ( $F(2,119) < .846, p > .432$ ).

In der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den COMT-Genotypen und den Kontrasten für die Oxygenierung und Deoxygenierung konnten die aus 3.2 bekannten signifikanten bzw. tendenziellen Gruppenunterschiede in den Hirnbereichen des rechten und linken IFC sowie rechten und linken DLPFC erneut ausgewiesen werden ( $F(1,119) > 3.190, p < .077$ ). Zudem ergab sich ein tendenzieller Interaktionseffekt Gruppe x Genotyp für den Deoxygenierungscontrast im rechten DLPFC ( $F(2,119) = 2.695, p = .072$ ). Die übrigen Werte bezüglich des Haupteffekts Genotyp ( $F(2,119) < 1.177, p > .312$ ) oder Interaktionseffekts Gruppe x Genotyp ( $F(2,119) < 1.642, p > .198$ ) waren nicht signifikant.

Somit zeigte die Untersuchung des möglichen Zusammenhangs zwischen dem Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus und der fNIRS-Daten ein sehr heterogenes Bild. Während sich die aus den 3.1 und 3.2 bekannten Gruppeneffekte bestätigten, konnten keine systematischen Genotyp- oder Interaktionseffekte bezüglich der fNIRS-Daten nachgewiesen werden. Val/Val-Träger wiesen im Vergleich zu Met/Met-Trägern keine signifikant niedrigere Oxygenierung des IFC auf.

## 4 Diskussion

Zunächst werden im folgenden Abschnitt die beobachteten Ergebnisse der Verhaltensdaten und funktionellen Daten während der Stoppsignal-Aufgabe diskutiert, mit vorausgehenden Studien verglichen und kritisch beurteilt. Anschließend wird näher auf die Ergebnisse bezüglich des I7-Impulsivitätsfragebogens eingegangen. Nach Diskussion des Zusammenhangs zwischen den durchgeführten Impulsivitätsmessungen untereinander und des möglichen Einflusses durch den Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus folgen abschließend Schlussfolgerungen sowie ein Ausblick für folgende Studien zum Thema dieser Arbeit.

ADHS ist die häufigste diagnostizierte psychische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (siehe Einleitung), weswegen die Mehrzahl der vorausgehenden Studien zu Antworthemmung und ADHS Patienten im Kindes- und Jugendalter untersuchte. Nur wenige Studien befassten sich bislang bezüglich ADHS und Antworthemmung mit adulten Patienten (z.B. Epstein et al., 2007; Ehlis et al., 2008; Schecklmann et al. 2008; Schecklmann et al., 2011, in press). Zur Erfassung der hirnpfysiologischen Veränderungen während Aufgaben zu Antworthemmung wurde meist die fMRT verwendet (z.B. Booth et al., 2005; Durston et al., 2006; Pliszek et al., 2006; Rubia et al., 2010; Schulz et al., 2004; Smith et al., 2006; Suskauer et al., 2008; Tamm et al., 2004; Vaidya et al., 2005). Wie in 1.6 erläutert, ist die fNIRS eine valide und gut reproduzierbare Möglichkeit, um neuronale Prozesse von exekutiven Funktionen wie Antworthemmung zu erfassen und hat im Gegensatz zur fMRT eine relativ höhere zeitliche Aufzeichnungsrate. Da die fNIRS nahezu geräuschfrei und ohne große Anfälligkeit für Bewegungsartefakte durchgeführt werden kann, eignete sie sich insbesondere für die vorliegende Studie zu ADHS und Impulsivität. Mit 71 Patienten und 54 Kontrollen beinhaltet die vorliegende Studie eine der aktuell größten Stichproben an adulten Patienten mit ADHS, die anhand der Methode der fNIRS untersucht wurde.

## 4.1 Verhaltensdaten

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe auf der Verhaltensebene sowohl für die Go-RZ als auch für die SSRZ eine signifikant schlechtere Leistung, die sich in erhöhten Reaktionszeiten äußerte. In der Literatur finden sich bei Patienten mit ADHS bezüglich Go-RZ und SSRZ während Aufgaben zu Anwerthemmung unterschiedliche Befunde. Während Lijffit et al. (2005) lediglich eine signifikant längere SSRZ als Korrelat eines spezifischen Anwerthemmungsdefizits bei adulten Patienten mit ADHS beschrieben, zeigten sich bei Schecklmann et al. (2011, in press), ebenso wie in dieser Studie, signifikante Gruppenunterschiede für die Go-RZ und die SSRZ. Diese waren nicht ganz unerwartet, da die vorliegende Arbeit eine Erweiterung der Stichprobe von Schecklmann et al. (2011, in press) darstellte.

Durch die erneute Prüfung und Erweiterung der Ausschlusskriterien erfolgte die Auswahl der geeigneten Versuchspersonen für die vorliegende Arbeit differenzierter als bei Schecklmann et al. (2011, in press). Von 45 Patienten mit ADHS und 41 Kontrollpersonen, die Schecklmann et al. (2011, in press) in seiner Studie untersuchten, wurden 14 Patienten und 5 Kontrollen aufgrund der in 2.1 erläuterten Kriterien nicht in die Stichproben dieser Arbeit aufgenommen. Dadurch waren lediglich 31 Patienten mit ADHS und 36 vergleichbare Kontrollpersonen der beiden Stichproben identisch. Insgesamt wurden für diese Arbeit 159 Patienten mit ADHS und 87 vergleichbare Kontrollpersonen gemessen, von denen sich 71 Patienten und 54 Kontrollen nach Prüfung der Ausschlusskriterien als geeignete Versuchspersonen darstellten. Damit umfasst die vorliegende Arbeit eine der aktuell größten Stichproben an adulten Patienten mit ADHS, die anhand der fNIRS-Methode untersucht wurden.

Patienten mit ADHS zeigten in der vorliegenden Arbeit längere Reaktionszeiten in Go-RZ und SSRZ. Verschiedene Ansätze könnten die beobachteten Ergebnisse auf der Verhaltensebene erklären: z.B. die erhöhte Impulsivität, das Aufmerksamkeitsdefizit, ein motorisches Defizit, Stichprobeneffekte, die gewählten Ausschlusskriterien, etc. Im Folgenden sollen diese möglichen Erklärungsansätze näher diskutiert werden.

Sowohl im Stopp-Trial als auch im Go-Trial wiesen Patienten mit ADHS langsamere Reaktionszeiten auf. Ein solches Muster könnte als ein mögliches Zeichen erhöhter Impulsivität bei ADHS interpretiert werden (Barkley, 1997; Lijffijt et al., 2004; Scheckmann et al., 2011, in press). Während Scheckmann (2011, in press) dabei eher von einem generellen Reaktionsdefizit bei Patienten mit ADHS ausgehen und die Beobachtungen als einen möglichen Unterschied in bereits basalen Funktionen beschreiben, liegt nach Barkley (1997) bei Patienten mit ADHS ein mögliches zentrales Inhibitionsdefizit vor. Dieses äußert sich in verbaler und motorischer Ungeduld und führt dazu, dass Patienten mit ADHS nicht den geeigneten Moment für ihre Reaktion abwarten können. Dadurch fallen sie ihren Mitmenschen frühzeitig ins Wort oder drängeln sich unangemessen vor. Bereits eingeleitete Impulse sind nicht mehr abubrechen und dominieren so das weitere Vorgehen. Diese Impulse sind zwar auch bei Gesunden vorhanden, können allerdings von diesen leichter gehemmt werden. Auch in der Stoppsignal-Aufgabe könnte es sich beim beobachteten Verhalten um eine derartig überschießende und unkontrollierte Reaktion bei Patienten mit ADHS handeln. So könnte der initiale Impuls, die Taste zu drücken, von Patienten mit ADHS möglicherweise nur sehr viel schwerer unterdrückt werden. Auch wenn die Patienten mit ADHS instruiert wurden, während der Stopp-Trials ihre Reaktion auf die Rötffärbung zu unterdrücken, konnten sie diesen Inhibitionsprozess möglicherweise nicht kontrollieren, was schließlich zum Druck der Taste führte.

Patienten mit ADHS zeigten in der vorliegenden Studie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe schlechtere Leistungen in beiden Bedingungen. Zu beachten ist dabei, dass die Go-RZ auch in die Berechnung der SSRZ eingeht ( $SSRZ = \text{Differenz aus mittlerer Go-RZ und SOA}$ , siehe 1.4). Da sich die SOA beider Stichproben nicht signifikant voneinander unterschied (siehe 2.4), beruhte demnach die Erhöhung der SSRZ bei Patienten mit ADHS auf der Erhöhung der mittleren Go-RZ. Die erhöhte Go-RZ der Patienten mit ADHS beschreibt dabei eine verlängerte Reaktion auf einfache Reize. Die Befunde der vorliegenden Arbeit auf Verhaltensebene deuten somit eher auf eine generelle Verlangsamung der adulten Patienten mit ADHS hin.

Einen weiteren Erklärungsansatz für die verlangsamten Reaktionszeiten stellt die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsproblematik der Patienten mit ADHS dar (siehe Diagnosekriterien der ADHS). Patienten mit ADHS weisen im Vergleich zu

Kontrollpersonen eine defizitäre Konzentrationsfähigkeit auf, können sich schlechter auf eine Aufgabe fokussieren und lassen sich leichter von Umweltfaktoren ablenken. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit während der Paradigmen eine möglichst reizarme Umgebung gegeben war (siehe 2.2), konnte eine völlig reizfreie Untersuchungsdurchführung kaum erreicht werden. Die Konzentrationsproblematik der Patienten mit ADHS wurde möglicherweise während der Durchführung der Paradigmen bereits durch sehr kleine Reize verstärkt, was wiederum eine Beeinflussung der Ergebnisse dieser Studie bedeuten würde. Weiterhin war die Dauer der Stoppsignal-Aufgabe mit ca. 18 Minuten sehr lang, sodass ein Defizit der Daueraufmerksamkeit bei Patienten mit ADHS ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse der Stoppsignal-Aufgabe gehabt haben könnte (Tucha et al., 2009). Die langen Go-Trials und die Stopp-Trials dieser Arbeit wurden entsprechend ihrer zeitlichen Reihenfolge in fünf gleiche Zeitsegmente unterteilt und auf einen möglichen Zeitdauerereffekt untersucht. Patienten mit ADHS wiesen dabei die längsten Reaktionszeiten bereits zu Beginn beider Bedingungen auf. Ein möglicher Effekt der Daueraufmerksamkeit auf die Reaktionsfähigkeit der Patienten zeigte sich somit nicht.

Weiterhin könnte eine generelle kognitive Einschränkung der Patienten mit ADHS einen Erklärungsansatz für die beobachteten Reaktionszeiten darstellen. In einer Studie von Schöchlin & Engel (2005) konnten für Patienten mit ADHS Störungen in höheren kognitiven Leistungen festgestellt werden. Gegen diese Annahme spricht jedoch, dass sich die Patienten mit ADHS und die gesunden Kontrollen nicht signifikant im verbalen IQ des MWT-B unterschieden (siehe 2.1). Dabei bleibt allerdings offen, ob hierbei verbaler IQ und Handlungs-IQ gleichzusetzen sind. Vor jeder Messung wurde zudem mit den Versuchspersonen ein Übungsdurchgang durchgeführt und kontrolliert, um das Verständnis und die korrekte Bearbeitung der Paradigmen sicherzustellen. Versuchspersonen mit mangelndem Verständnis wurden bereits in diesem Schritt ausgeschlossen.

In der Literatur wird zudem bei Patienten mit ADHS ein mögliches neuromotorisches Defizit diskutiert. In einer sequentiellen Tapping-Aufgabe der Finger konnten Cole et al. (2008) bei Jungen mit ADHS eine Verlangsamung feststellen. Hervey et al. (2004) beschrieben in ihrer Studie zu einfachen motorischen Aufgaben einen

Gruppenunterschied zwischen adulten Patienten mit ADHS und Kontrollen, der mit zunehmender kognitiver Anforderung größer wurde. In einer Arbeit von Mostofsky et al. (2006) zeigten Patienten mit ADHS ein verändertes Aktivierungsmuster während einer Finger-Daumen-Oppositionsaufgabe. Diese Befunde legen demnach eine gewisse neuromotorische Einschränkung der Patienten mit ADHS nahe. Die beiden Stichproben dieser Arbeit unterschieden sich zwar signifikant in Go-RZ und SSRZ, bezüglich der SOA konnte allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei einem möglichen neuromotorischen Defizit der Patienten mit ADHS wäre hierbei ebenfalls ein Unterschied zwischen den beiden Stichproben in der SOA zu erwarten. Da die SSRZ aus der Differenz der mittleren Go-RZ und SOA berechnet wird, scheint die Problematik der Patienten mit ADHS daher, wie bereits oben beschrieben, insbesondere in der Go-RZ und damit in der Reaktion auf einfache Reize zu liegen.

Weiterhin sollten auch Stichprobeneffekte als eine mögliche Erklärung der erfassten Ergebnisse diskutiert werden. Die Stichprobeneffekte bezüglich der DSM-IV-Kriterien dienten zur Diagnostik und Unterscheidung der beiden Stichproben. Diese waren zu erwarten und sprechen eher für eine gute Differenzierung zwischen den Patienten mit ADHS und den gesunden Kontrollen dieser Studie. Die beiden Stichproben wiesen zudem Unterschiede in den Bereichen Bildungsniveau und Nikotinkonsum auf (siehe 2.1). Unter Berücksichtigung der mit ADHS assoziierten schulischen, beruflichen und sozialen Problematik (siehe Einleitung) sowie der erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Nikotinabusus bei ADHS (Tercyak et al., 2002), erscheinen diese Unterschiede mit der ADHS-Erkrankung gut vereinbar. Bisherige epidemiologische Studien zeigten ebenfalls einen erhöhten Nikotinabusus bei ADHS (Tamm et al., 2011). Eine mögliche Leistungssteigerung in einer Stoppsignal-Aufgabe durch Nikotin konnte bislang keine Studie feststellen. Das Bildungsniveau der Patienten mit ADHS war zwar im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant schlechter, im verbalen IQ des MWT-B unterschieden sich die beiden Stichproben jedoch nicht voneinander. Daher kann man davon ausgehen, dass sich in der vorliegenden Studie die beiden Gruppen in Kognition oder Verständnis der Aufgaben nicht unterschieden. Bezüglich der weiteren demografischen Daten wie Alter, Geschlecht, Kopfumfang und Händigkeit waren die beiden Gruppen vergleichbar



(siehe 2.1), sodass diese Variablen demnach keinen Einfluss auf die beobachteten Ergebnisse hatten.

Ziel der Stoppsignal-Aufgabe war es, während der Stopp-Trials die Antworthemmung bzw. Inhibitionsfähigkeit der Impulsivität einer Versuchsperson zu untersuchen. Die Go-Trials stellten dabei die Kontrollaufgabe dar. Kritisch anzumerken ist dabei, dass auch die Kontrollaufgabe in Form der Go-Trials eine gewisse inhibitorische Komponente beinhaltete. Auch wenn die Versuchspersonen instruiert wurden, möglichst schnell auf die einzelnen Reize zu reagieren, waren sie dennoch darauf vorbereitet, dass jederzeit eine plötzliche Rotfärbung auftreten konnte. Erst durch die Rotfärbung wussten die Versuchspersonen, ob es sich um einen Go-Trial oder einen Stopp-Trial handelte. Außerdem erfordert der Druck der einen Taste während der Go-Trials gleichzeitig auch die Inhibition des Drucks der anderen Taste. Diese Überlegungen könnten zusammen mit den beobachteten Verhaltensdaten die Annahme eines möglichen Inhibitionsdefizits bei Patienten mit ADHS bestätigen (Barkley, 1997) und damit ebenfalls die längeren Reaktionszeiten der Patienten mit ADHS in beiden Bedingungen erklären.

Des Weiteren bleibt der Ausschluss bestimmter Versuchspersonen aus der Studie zu berücksichtigen. Versuchspersonen wurden auch dann ausgeschlossen, wenn der Schwellenalgorithmus nicht griff. Ziel der Stoppsignal-Aufgabe war es, eine annähernd 50-prozentige Wahrscheinlichkeit für die Antwort- bzw. Inhibitionsrate zu erzielen (siehe 2.4). Aus diesem Grund wurde ein Schwellenalgorithmus nur dann als akzeptabel gewertet, wenn der Anteil der erfolgreichen Stopp-Trials an allen Stopp-Trials 40% bis 60% betrug. Damit sollte das Verständnis des Paradigmas sowie der korrekte Prozess der Aufgabe sichergestellt werden, was eine grundlegende Voraussetzung für die Auswertung der erhobenen Ergebnisse darstellte. Durch dieses Ausschlusskriterium könnten Versuchspersonen ausgeschlossen worden sein, die eine besonders auffällige Impulsivität und Klinik aufwiesen. Dies würde zu einer gewissen Stichprobenverzerrung führen. Möglicherweise wurden somit im Vergleich zu gesunden Kontrollen weniger klinisch auffällige Patienten mit ADHS in die Stichproben aufgenommen. In der näheren Untersuchung der durch den Schwellenalgorithmus ausgeschlossenen Patienten mit ADHS zeigten sich hierbei allerdings keine signifikant erhöhten Impulsivitätswerte.

Zusammenfassend konnten bezüglich der beobachteten Verhaltensdaten die gleichen Befunde wie bei Schecklmann et al. (2011, in press) gefunden werden. Da Patienten mit ADHS in der vorliegenden Arbeit sowohl für die Go-RZ als auch für die SSRZ verlangsamte Reaktionszeiten aufwiesen und sich die SOA der beiden Stichproben dabei nicht signifikant unterschied, deuten diese Befunde eher auf eine generelle Verlangsamung der adulten Patienten mit ADHS hin.

## **4.2 Funktionelle Daten**

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich während der Stoppsignal-Aufgabe in beiden Stichproben Anstiege von O<sub>2</sub>Hb sowie Abfälle von HHb insbesondere in zentralen und inferioren Kanälen (siehe 3.2). Dieses Aktivierungsmuster entsprach Vorbefunden aus der Literatur (Aron & Poldrack, 2005; Rubia et al., 2010) und konnte die Validität der fNIRS-Methode bezüglich der Messung hämodynamischer Veränderungen während Aufgaben zur Anwerthemmung bestätigen (Boecker et al., 2007; Herrmann et al., 2005). Bezüglich des Unterschieds der hirnhysiologischen Daten zwischen den beiden Stichproben konnten bei Patienten mit ADHS signifikant bzw. tendenziell niedrigere Oxygenierungen und Oxygenierungskontraste im Bereich des IFC und DLPFC in beiden Hemisphären während erfolgreicher Stopp-Trials festgestellt werden (siehe 3.2).

In der Literatur finden sich im Bezug auf funktionelle Veränderungen während Aufgaben zur Anwerthemmung bei Patienten mit ADHS unterschiedliche Befunde. Während nur wenige Studien auf hirnfunktioneller Ebene eine erhöhte Aktivierung präfrontaler Kortex-Areale bei Patienten mit ADHS fanden (z.B. Pliszka et al., 2006; Schulz et al., 2004), die als kompensatorische Überaktivierung eines präfrontalen Defizits gewertet wurden, konnte in der Mehrzahl der Studien, wie auch in dieser Arbeit, eine verminderte Aktivierung präfrontaler Areale bei Patienten mit ADHS gefunden werden (z.B. Booth et al., 2005; Dickstein et al., 2006; Durston et al., 2006; Rubia et al., 2008; Smith et al., 2006; Suskauer et al., 2008; Tamm et al., 2004). Diese Befunde sowie die der vorliegenden Studien legen einen engen Zusammenhang zwischen ADHS und funktionellen Veränderungen im Bereich des

präfrontalen Kortex nahe. Die verminderte Aktivität im Bereich des IFC und DLPFC könnte dabei das zugrundeliegende neuropsychologische Defizit darstellen, auf dem die langsameren Reaktionszeiten während der Stoppsignal-Aufgabe bei Patienten mit ADHS beruhen.

Auch wenn das räumliche Auflösungsvermögen der fNIRS aufgrund des Abstands von 3 cm zwischen den Optoden begrenzt war, konnten diese Kanäle unter Berücksichtigung der Zuordnung von EEG-Elektrodenpositionen zu Gehirnregionen nach Okamoto et al. (2004) dem DLPFC und IFC zugeschrieben werden. Diese Zuordnung würde zu Befunden vorausgehender Studien bezüglich fNIRS und Antworthemmung passen, die insbesondere den IFC in einer zentralen Rolle im Vorgang der Antworthemmung sahen (z.B. Aron & Poldrack, 2005; Rubia et. al., 2003, 2010).

Dem Vorgehen bei Schecklmann et al. (2011, in press) entsprechend wurden in dieser Studie die hämodynamischen Veränderungen während der erfolgreichen Stopp-Trials mit den Go-Trials und nicht wie in anderen Studien mit den erfolglosen Stopp-Trials kontrastiert. In Anlehnung an das Stoppsignal-Modell nach Logan (1994) wurde bezüglich der Antworthemmung ein Wettlauf zwischen Go- und Stopp-Prozessen angenommen (siehe 1.4). Demnach kam es zu einer Reaktion, wenn nach Erscheinen des Stoppsignals der Go-Prozess als erstes beendet war (erfolgloser Stopp-Trial). War im Gegensatz dazu der Stopp-Prozess als erstes abgeschlossen, blieb die Reaktion der Versuchsperson aus (erfolgreicher Stopp-Trial). Bei erfolglosen Stopp-Trials kommt es zu einer falschen Reaktion auf einen Stopp-Reiz. Die dabei aufgezeichnete Gehirnaktivierung ist mit einem Fehlererleben der Versuchsperson verbunden. Eine Kontrastierung der hämodynamischen Veränderungen während Stopperfolgen und Stoppmisserfolgen beinhaltet demnach möglicherweise Aktivierungen für Fehlerverarbeitungsprozesse (Schecklmann et al., 2011, in press). Im Gegensatz dazu erfasst die Messung der Gehirnaktivierung während der Go-Trials die hirnhysiologischen Veränderungen bei richtiger Reaktion auf einen Stimulus. Bei Kontrastierung aller Stopp-Trials mit den Go-Trials würde der resultierende Kontrast ebenfalls die zuvor erwähnten Fehlerverarbeitungsprozesse beinhalten. Aufgrund dessen wurde für diese Studie der Kontrast der erfolgreichen Stopp-Trials mit den Go-Trials gewählt. In beiden Trials reagiert die Versuchsperson

adäquat auf den Reiz, die dabei aufgezeichneten Aktivierungen sind nicht mit einem Fehlererleben der Versuchsperson verbunden. Durch die Kontrastierung der erfolgreichen Stopp-Trials mit den Go-Trials konnten somit mögliche Fehlerverarbeitungsprozesse weitgehend ausgeschlossen werden, sodass das Aktivierungsmuster die hirnhysiologischen Prozesse während der Antwothemmung möglicherweise genauer abbildet. In der vorliegenden Arbeit konnte durch diese Kontrastierung eine deutliche Aktivierung in den Kanälen des IFC und DLPFC gefunden werden. Dies bestätigte die Annahme der entscheidenden Rolle des IFC während des Vorgangs der Antwothemmung (Aron & Poldrack, 2005; Rubia et al., 2010; Rubia et al., 2003; Schecklmann et al., 2011, in press).

Kritisch anzumerken bleibt, dass die Verarbeitung von neuen und unerwarteten Reizen ebenfalls dem IFC zugeschrieben wird (Friedman et al., 2009; Strobel et al., 2008). Die beobachteten hämodynamischen Veränderungen könnten somit möglicherweise nicht auf dem Vorgang der Antwothemmung, sondern auf dem der Verarbeitung des plötzlich erschienenen Stimulus beruhen. Um diese Problematik zu kontrollieren, könnten nachfolgende Studien eine weitere Kontrollbedingung in die Startstopp-Aufgabe aufnehmen. Diese könnte z.B. aus einem zusätzlichen rotgefärbten Go-Stimulus bestehen, der zuvor durch einen anderen Reiz (z.B. ein rotgefärbtes Fadenkreuz) angekündigt würde und auf den ebenfalls nicht reagiert werden sollte. So könnte man die hirnhysiologischen Veränderungen während einer Rotfärbung bei nicht vorhandener motorischer Reaktion messen (Schecklmann et al., 2011, in press). Der Kontrast zwischen den funktionellen Daten während dieser Stimuli und denen der erfolgreichen Stopp-Trials würde die hirnhysiologischen Veränderungen während dem Vorgang der Antwothemmung möglicherweise genauer erfassen.

Zudem bleibt zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie die Anzahl der langen Go-Trials im Vergleich zur Anzahl der erfolgreichen Stopp-Trials deutlich höher war (siehe 2.2). Auch wenn in der vorliegenden Studie eine eindeutige Aktivierung für den Kontrast zwischen erfolgreichen Stopp-Trials und Go-Trials festgestellt wurde, könnten nachfolgende Studien versuchen, die Anzahl der beiden Bedingungen anzugleichen.

Zusammenfassend stellte die Untersuchung des funktionellen Aktivierungsmusters während der Stoppsignal-Aufgabe eine gelungene Replikation vorausgehender Studien zu fNIRS und Antworthemmungsaufgaben dar. Die verminderte Aktivität in den Bereichen des IFC und DLPFC bei Patienten mit ADHS während erfolgreicher Stopp-Trials sowie die deutliche Aktivität dieser Areale im Kontrast der erfolgreichen Stopp-Trials mit den Go-Trials bestätigen die zentrale Rolle insbesondere des IFC im Vorgang der Antworthemmung. Durch neurovaskuläre Kopplung geht die verminderte funktionelle Aktivität des IFC und DLPFC mit einer Veränderung der Dopamin-Ausschüttung einher. Insbesondere der PFC benötigt für Kognition sowie für Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit ein optimales Verhältnis an Dopamin (Nigg, 2005). Die Befunde dieser Arbeit auf funktioneller Ebene stellen möglicherweise das zugrundeliegende neuropsychologische Defizit dar, auf dem die Reaktionszeitunterschiede zwischen den beiden Stichproben beruhen könnten.

### **4.3 I7-Impulsivitätswerte**

Der I7-Fragebogen nach Eysenck stellt eine geeignetes Instrument zur Beurteilung der Impulsivität bei adulten Patienten mit ADHS dar (Gross et al., 1999). Aufgrund dessen wurde dieser häufig zur näheren Stichprobenbeschreibung in vorausgehenden Studien zu ADHS eingesetzt und diente zur genaueren Beurteilung der Impulsivitätsausprägung der Versuchspersonen. In der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit ADHS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere Impulsivitätswerte im I7-Fragebogen auf (siehe 3.4). Dieser beobachtete Unterschied war erwartungsgemäß, entsprach der klinischen Beurteilung mittels der DSM-IV-Diagnosekriterien (siehe 1.1) und bestätigte dadurch die Impulsivität als ein sehr wichtiges Diagnosekriterium bei ADHS.

Wie bereits in der Einleitung erläutert, äußert sich erhöhte Impulsivität z.B. in exzessivem Reden oder unangemessenen Konversationsunterbrechungen. Insbesondere diese Symptome führen zu Interaktionsproblemen der Patienten mit ADHS und ihren Mitmenschen, wodurch Probleme im sozialen Umfeld sowie Beeinträchtigungen der schulischen oder sozialen Entwicklung entstehen können

(Biederman, 2005; Faraone et al., 2005). Durch die resultierenden sozialen Folgen entsteht bei Patienten mit ADHS häufig ein hoher direkter und indirekter Leidensdruck (siehe Diagnosekriterien). Beim I7-Impulsivitätsfragebogen handelt es sich um eine Selbsteinschätzung der eigenen Impulsivität. Da Patienten mit ADHS ihre erhöhte Impulsivität und die daraus resultierenden Folgen bewusst erleiden, dieser Leidensdruck zudem wichtige und zentrale Funktionen ihres alltäglichen Lebens beeinflusst (Biederman, 2005), können die Betroffenen diese Persönlichkeitseigenschaft möglicherweise besonders gut reflektieren.

Weiterhin wiesen Patienten mit ADHS in der vorliegenden Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Empathiewerte auf. In der Literatur wurden diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse beschrieben (Braaten & Rosen, 2000; Marton et al., 2009; Schwenck et al., 2011). Während Braaten & Rosen (2000) sowie Marton et al. (2009), wie auch die Mehrzahl der Studien in der Literatur, eine geringere Empathiefähigkeit von Kindern mit ADHS beschrieben, konnte Schwenck et al. (2009) keinen Unterschied zwischen Jungen mit ADHS und einer gesunden Kontrollgruppe in einem Empathie-Fragebogen finden. Einen möglichen Erklärungsansatz für die in dieser Arbeit gefundenen höheren Empathiewerte der adulten Patienten mit ADHS könnte die soziale Problematik bei ADHS darstellen. Aufgrund der sozialen Beeinträchtigungen im Alltag sind Patienten mit ADHS zwangsläufig mit ihren defizitären zwischenmenschlichen Beziehungen konfrontiert. Der I7-Fragebogen stellt ein selbstbewertetes Fragebogenmaß dar, in das auch subjektive Empfindungen der Versuchspersonen einfließen können. Die höheren Empathiewerte könnten dabei möglicherweise entgegen des alltäglichen Erlebens der Patienten mit ADHS den Wunsch nach sozialer Integration ausdrücken.

Kritisch anzumerken bleibt, dass die Beantwortung eines Fragebogens z.B. durch Motivation oder situative Empfindung der Versuchsperson eine gewisse subjektive Komponente besitzt. Auch wenn in dieser Studie eine Selbsteinschätzung der Impulsivität bei Patienten mit ADHS erwünscht war, sollte mit Hilfe des I7-Fragebogens die Persönlichkeitseigenschaft der Impulsivität möglichst objektiv abgebildet werden. Durch Subjektivität erscheint eine höhere Varianz der Ergebnisse möglich. Im Vergleich der beobachteten Ergebnisse dieser Studie mit I7-Impulsivitätsskalen anderer Arbeiten konnten vergleichbare Werte festgestellt

werden (Lijffijt et al., 2004; Lijffijt et al., 2005; Schecklmann et al., 2011, in press), wodurch die Impulsivität durch den I7-Fragebogen valide messbar erscheint.

Zudem bleibt zu diskutieren, dass vereinzelte Patienten mit ADHS sehr niedrige I7-Impulsivitätswerte bzw. gesunde Kontrollpersonen teilweise auch hohe selbstbewertete Impulsivität zeigten. Da diese Versuchspersonen keinerlei Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden diese unter Berücksichtigung einer normalen Verteilung in die vorliegende Studie aufgenommen. Für nachfolgende Arbeiten zu Impulsivität und ADHS bleibt zu bedenken, ob für Patienten mit ADHS bezüglich des I7-Impulsivitätsfragebogens ein möglicher Cut-off-Wert bestimmt werden sollte, um nur die Versuchspersonen zu untersuchen, die ihre Impulsivität auch als erhöht empfinden.

Zusammenfassend wiesen Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im I7-Impulsivitätsfragebogen die erwartete erhöhte Impulsivität auf. Erhöhte Impulsivität bei ADHS scheint demnach anhand der Selbstbewertung und Reflektion der Versuchspersonen als valide und reliabel messbar. Entgegen der Mehrzahl der Studien zeigten Patienten mit ADHS zudem eine signifikant erhöhte Empathie, was möglicherweise als Ausdruck eines sozialen Integrationswunsches bei ADHS aufgefasst werden könnte.

#### **4.4 Korrelationen zwischen den Maßen**

Sowohl das experimentelle Paradigma in Form der Stoppsignal-Aufgabe zur Erfassung von Anwerthemmung als auch der selbstbewertete Impulsivitätsfragebogen I7 nach Eysenck untersuchen, wenn auch auf unterschiedlicher theoretischer Grundlage, das Persönlichkeitsmerkmal der Impulsivität. Wie in 4.1 bis 4.3 dargelegt, konnten in dieser Studie zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollpersonen signifikante Mittelwerts-unterschiede für die Verhaltensdaten und funktionellen Daten während der Stoppsignal-Aufgabe sowie für die Impulsivitätswerte des I7-Fragebogens gefunden werden. Wenn Stoppsignal-Aufgabe und I7-Fragebogen dieselbe Impulsivität messen bzw. eine gemeinsame Ätiopathogenese

der erhöhten Impulsivität bei Patienten mit ADHS beider Untersuchungen angenommen wird, erscheint ein Zusammenhang zwischen den beobachteten Ergebnissen möglich.

Zunächst wurde ein möglicher Zusammenhang der beobachteten Verhaltensdaten und funktionellen Daten während der Antworthemmungsaufgabe untersucht. Hierbei konnte für Patienten mit ADHS ein signifikant negativer Zusammenhang einer kleinen bis mittleren Effektstärke<sup>3</sup> für SSRZ und Oxygenierung des rechten IFC während der Stopp-Trials festgestellt werden (siehe 3.3). Eine etwas erhöhte SSRZ und damit schlechtere Leistung während der Stopp-Trials ging somit bei Patienten mit ADHS mit einer geringeren Oxygenierung des rechten IFC einher. In vorausgehenden Studien zur Antworthemmung und ADHS erschien insbesondere der IFC als die entscheidende Struktur während des Vorgangs der Antworthemmung (z.B. Böcker et al., 2005; Hermann et al., 2005; Schecklmann et al., 2011, in press). Die Mehrzahl der Studien konnte, wie auch die vorliegende Studie, eine verminderte Gehirnaktivität dieser Hirnregion bei Patienten mit ADHS finden (z.B. Bush et al., 2005; Dickstein et al., 2006, Schneider et al., 2006; Paloyelis et al., 2007). Bei Annahme eines Zusammenhangs von Gehirnaktivierung, Oxygenierungsmuster und exekutiver Funktion könnte die verminderte Oxygenierung des IFC möglicherweise ein Korrelat der schlechteren Leistung in der Antworthemmungsaufgabe darstellen.

Aufgrund der engen neuroanatomischen Verknüpfung in Form der fronto-striatalen Schleife zwischen IFC und Striatum, unterstützen diese Befunde auch die Annahme eines fronto-striatalen Defizits bei ADHS (Sonuga-Barke, 2005). Das Striatum spielt insbesondere für die Inhibition von Bewegungsabläufen eine wichtige Rolle. Die verminderte Oxygenierung des IFC bei Patienten mit ADHS könnte so eine verminderte Aktivität des Striatums zur Folge haben, wodurch die Inhibitionsmechanismen von Handlungsabläufen defizitär erscheinen würden. Dies könnte möglicherweise die generell verlängerten Reaktionszeiten der Patienten mit ADHS erklären.

---

<sup>3</sup> kleiner Effekt:  $r = .1$ , mittlerer Effekt:  $r = .3$ , großer Effekt:  $r = .5$  (Bortz & Döring, 2006)



Weiterhin wurde ein möglicher Zusammenhang der beobachteten Ergebnisse während der Stoppsignal-Aufgabe mit den I7-Impulsivitätswerten untersucht. Es sollte damit geprüft werden, ob die selbstbewertete und damit erlebte Impulsivität der Patienten mit ADHS mit der experimentell gemessenen Impulsivität übereinstimmte bzw. ob in den unterschiedlichen Impulsivitätsmessungen dasselbe erfasst wurde. Während für die Korrelation der hirnpfysiologischen fNIRS-Daten mit den I7-Werten keine konsistent eindeutigen Ergebnisse festgestellt werden konnten, zeigte sich auf der Verhaltensebene für die Patientengruppe ein signifikant bzw. tendenziell negativer Zusammenhang zwischen SSRZ bzw. Go-RZ und I7-Impulsivität. Höher werdende Impulsivitätswerte gingen bei Patienten mit ADHS mit einer geringer werdenden SSRZ bzw. Go-RZ einher. In der Literatur finden sich bezüglich des Zusammenhangs zwischen experimentellen Maßen und selbstbewerteten Fragebogenmaßen der Impulsivität bislang nur sehr wenige Studien. Lijffijt et al. (2004) konnte in einer Studie zu Impulsivität und Anworthemmung bei ADHS keinen Zusammenhang zwischen Ausprägung der Impulsivität und Reaktionsvermögen während einer Stoppsignal-Aufgabe finden. In einer Meta-Analyse über insgesamt fünf Studien fand er allerdings einen geringen Anhalt für eine negative Korrelation geringer Effektstärke zwischen SSRZ und I7-Impulsivität. Im Gegensatz dazu konnten Schecklmann et al. (2011, in press), wie auch die vorliegende Arbeit, für Patienten mit ADHS eine signifikant negative Assoziation zwischen I7-Impulsivität und SSRZ bzw. Go-RZ feststellen.

Wie bereits oben erwähnt, bleibt hierbei anzumerken, dass es sich bei den Versuchspersonen der vorliegenden Arbeit um eine Stichprobenerweiterung der Arbeit von Schecklmann et al. (2011, in press) handelte. Der vergleichbar beobachteten Korrelation zwischen Verhaltensdaten und I7-Impulsivität der beiden Studien könnte somit möglicherweise auch die partielle Stichprobenüberschneidung zugrunde liegen.

Für Patienten mit ADHS konnten sowohl für die SSRZ als auch für die Go-RZ ein signifikant negativer Zusammenhang kleiner bis mittlerer Effektstärke gefunden werden. Auch wenn der Effekt nicht besonders stark ausgeprägt war, könnte für impulsivere Patienten mit ADHS innerhalb ihrer Gruppe aufgrund dieses Effekts ein gewisser Vorteil bezüglich der Reaktionsfähigkeit angenommen werden. Demnach

würden Patienten mit höheren Impulsivitätswerten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zwar langsamer und defizitär erscheinen (siehe 4.1), allerdings gegenüber anderen Patienten mit ADHS schnellere Reaktionszeiten aufweisen.

Dieses Ergebnismuster war in dieser Form zunächst nicht unbedingt zu erwarten. Patienten mit ADHS zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe möglicherweise gerade aufgrund ihrer erhöhten Impulsivität höhere I7-Impulsivitätswerte, langsamere Reaktionszeiten und verminderte Hirnaktivität (siehe 3.1 bis 3.3). Ein vorsichtiger Erklärungsansatz für die schnelleren Reaktionszeiten impulsiver Patienten innerhalb ihrer Gruppe könnte sein, dass Patienten mit ADHS durch ihre erhöhte Impulsivität in gewissem Maße aufmerksamer sind. Erhöhte Impulsivität äußert sich in motorischer und verbaler Ungeduld, sodass Patienten mit ADHS sich z.B. in Gespräche anderer einmischen, sich vordrängeln oder frühzeitig mit ihrer Antwort herausplatzen. Um sich einmischen bzw. vordrängeln zu können und dadurch der erhöhten Impulsivität gerecht zu werden, bedarf es eines gewissen Beobachtungs- bzw. Reaktionsvermögens. Eine relativ erhöhte Aufmerksamkeitslage sowie erhöhte motorische Ungeduld impulsiver Patienten mit ADHS im Vergleich zu weniger impulsiven Patienten könnten so möglicherweise die besseren Reaktionszeiten erklären. Während die erhöhte Impulsivität bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen noch eine Einschränkung der exekutiven Funktionen darstellte, könnte sie im Vergleich zu weniger impulsiven Patienten einen gewissen Vorteil bezüglich des Reaktionsvermögens bedeuten.

Kritisch anzumerken bleibt, dass bei Patienten mit ADHS zur Diagnosestellung nach den DSM-IV-Diagnosekriterien sowohl Symptome der Impulsivität bzw. Hyperaktivität als auch der Unaufmerksamkeit vorliegen müssen (siehe 1.2). Demnach weisen Patienten mit ADHS immer ein gewisses Aufmerksamkeitsdefizit auf. Inwieweit dieses Defizit allerdings bei allen Patienten ausgeprägt ist und ob eventuell impulsivere Patienten weniger Symptome der Unaufmerksamkeit aufweisen, könnte in zukünftigen Studien näher untersucht werden. Zudem bleibt zu diskutieren, dass auch in die Untersuchung der Zusammenhänge der experimentellen Ergebnisse und der I7-Impulsivität Patienten mit ADHS aufgenommen wurden, die zwar bezüglich der DSM-IV-Diagnosekriterien Symptome der Impulsivität bzw. Hyperaktivität zeigten, allerdings in der selbstbewerteten Impulsivität nur sehr geringe Werte

aufwiesen. Da bei DSM-IV erhöhte Impulsivität und klinische Hyperaktivität zu einem Symptomenkomplex zusammengefasst werden, birgt dies die Gefahr, dass in dieser Studie möglicherweise besonders hyperaktive und weniger impulsive Patienten untersucht wurden.

Weiterhin ist ein Patient mit ADHS zu nennen, der unter Berücksichtigung der Normalverteilung in die Stichprobe aufgenommen wurde, allerdings im I7 einen sehr geringen Wert und im Vergleich zu den übrigen Patienten mit ADHS eine sehr langsame SSRZ aufzeigte. Die negative Assoziation zwischen SSRZ und I7-Impulsivitätswerten wurde durch diese Versuchsperson deutlich beeinflusst, weshalb die Korrelation zwischen Verhaltensdaten und I7-Impulsivität auch unter Ausschluss dieser Versuchsperson untersucht wurde. Dabei konnte eine tendenziell negative Assoziation zwischen I7-Impulsivität und SSRZ bzw. Go-RZ festgestellt werden. Der Effekt der Korrelation verringerte sich dabei zu einer kleinen Effektstärke.

Zusammenfassend könnte durch die Untersuchung der Korrelationen bezüglich der funktionellen Daten, Verhaltensdaten und I7-Impulsivitätswerte ein möglicher Zusammenhang zwischen vermindertem Aktivierungsmuster des IFC und defizitärem Reaktionsverhalten der Patienten mit ADHS angenommen werden. Die verminderte Oxygenierung des IFC könnte hierbei möglicherweise ein Korrelat der schlechteren Leistung der Patienten mit ADHS in der Antwoorthemmungsaufgabe darstellen und auf ein fronto-striatales Defizit bei ADHS hindeuten. Bezüglich der Untersuchung der Assoziation zwischen Verhaltensdaten und I7-Impulsivitätswerten konnten bei Patienten mit ADHS kleine bis mittlere Effektstärken festgestellt werden, wobei ein wesentlicher Teil der Varianz dabei ungeklärt bleibt. Möglicherweise existieren noch andere Faktoren, die die Impulsivität der Patienten mit ADHS und damit die Korrelationen zwischen den erhobenen Daten beeinflussen. Zu beachten bleibt hierbei allerdings, dass in der vorliegenden Arbeit auch ein signifikanter Unterschied für die Korrelation SSRZ und I7-Impulsivität zwischen den beiden Stichproben gefunden werden konnte. Somit könnte trotz der eher geringen Effektstärken ein möglicher spezifischer Vorteil erhöhter Impulsivität bei Patienten mit ADHS auf die Antwoorthemmungs- und Reaktionsfähigkeit während einer Stoppsignal-Aufgabe im Vergleich zu anderen Patienten angenommen werden.

## 4.5 Einfluss durch den Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die Ätiopathogenese erhöhter Impulsivität bei Patienten mit ADHS bis heute weitgehend ungeklärt. Kopplungs- und Kandidatengenuntersuchungen lieferten bislang keine überzeugenden konsistenten Ergebnisse, legten allerdings eine Beteiligung des dopaminergen Systems an der Ätiopathogenese der ADHS nahe (Gizer et al., 2009; Halleland et al., 2009; Johansson et al., 2008; Paloyelis et al., 2010). Die vorliegende Studie bezieht sich auf das Modell von Tunbridge et al. (2006), nach dem die präfrontale Hirnfunktion und somit die Leistung und Klinik impulsiver Patienten mit ADHS durch das zerebrale Dopamin-Niveau beeinflusst werden (siehe Einleitung). Da der Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus unmittelbaren Einfluss auf die Abbaugeschwindigkeit von Dopamin hat, könnte ein direkter Zusammenhang zwischen den COMT-Genotypen und den Ergebnissen der Impulsivitätsmessungen dieser Studie angenommen werden.

Bezüglich der funktionellen Daten während der Stoppsignal-Aufgabe und der 17-Impulsivitätswerte konnten in der vorliegenden Arbeit keine konsistent eindeutigen Interaktionseffekte mit dem Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus gefunden werden. Auf der Verhaltensebene zeigten die COMT-Genotypen der Patientengruppe sowohl für die Go-RZ als auch für die SSRZ ein vergleichbares Reaktionsverhalten (siehe Abbildung 13). Val/Met-Träger wiesen dabei die längste, Met/Met-Träger die kürzeste Go-RZ bzw. SSRZ auf. Die Go-RZ bzw. SSRZ der Val/Val-Träger lag zwischen denen der anderen Genotypen. Im Vergleich der Extremgruppen zeigten Val/Val-Träger im Vergleich zu den Met/Met-Trägern insbesondere für die SSRZ in der Gruppe der Patienten mit ADHS eine längere Reaktionszeit (siehe Abbildung 13). Dies würde dem Modell nach Tunbridge et al. (2006) entsprechen, in dem Val/Val-Träger im Vergleich zu den Met/Met-Trägern durch die erhöhte COMT-Umsatzrate ein erniedrigtes Dopamin-Niveau und eine daraus resultierende verminderte PFC-Funktion mit schlechterer Leistung aufweisen (siehe Abbildung 2). Da jedoch die heterogenen Val/Met-Träger noch langsamere Verhaltensdaten als die Val/Val-Träger aufweisen, stützen die Befunde dieser Arbeit nicht das Modell nach Tunbridge et al. (2006).

In der vorliegenden Studie scheint sich die Ausprägung des Met/Met-Genotyps im Vergleich zu Genotypen mit mindestens einem Val-Allel bei Patienten mit ADHS insbesondere auf das Reaktionsvermögen während der Stoppsignal-Aufgabe positiv auszuwirken. Dieser Befund ließ sich zwar grafisch anhand des dargestellten Balkendiagramms gut abbilden und nachvollziehen (siehe Abbildung 13), auf statistischer Ebene konnte allerdings kein signifikanter Haupteffekt Genotyp bzw. Interaktionseffekt Genotyp x Gruppe gefunden werden. Beispielsweise konnte bei den Patienten mit ADHS zwischen den Met/Met und Val/Met-Trägern ein signifikanter Unterschied bezüglich der SSRZ festgestellt werden. In der Varianzanalyse ergab sich jedoch hierbei kein signifikanter Effekt. Eine derartige Ergebniskonstellation erscheint daher nur sehr schwer interpretierbar. Anhand der Befunde dieser Studie könnte möglicherweise ein Genotypeffekt z.B. auf die SSRZ bei Patienten mit ADHS angenommen werden, allerdings statistisch nicht belegt werden.

In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten, die einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus und Anworthemmung untersuchten. Die Studie von Schecklmann (2009) sowie die vorliegende Arbeit stellen bislang die beiden einzigen Untersuchungen dar, die diesbezüglich neben gesunden Versuchspersonen auch zusätzlich Patienten mit ADHS analysierten. In der Arbeit von Schecklmann (2009) wurden kleine explorative Gruppen (jeweils zehn Versuchspersonen pro Genotyp) bezüglich des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus untersucht. Dabei wiesen heterozygote Val/Met-Träger im Gegensatz zu den homozygoten Genotypen ein signifikant erhöhtes Aktivierungsmuster auf. Insgesamt konnten die vorausgehenden Arbeiten zu COMT und Anworthemmung an gesunden Versuchspersonen keine überzeugenden konsistenten Ergebnisse liefern. Goldberg et al. (2003) sowie Aguilera et al. (2008) konnten keine signifikanten Interaktionseffekte Genotyp x Aufgabe in CPT-Untersuchungen finden. Im Gegensatz dazu beschrieben Caldu et al. (2007) in einem CPT-Test für homozygote Val/Val-Träger eine erhöhte Anzahl an Kommisionsfehlern. Zudem fanden Krämer et al. (2007) in einer Stoppsignal-Aufgabe während erfolgreicher Stopp-Trials für homozygote Val-Träger erhöhte N2- und P3a-Komponenten, die als reaktive Gehirnaktivierungen interpretiert wurden. Nach Egan et al. (2001) geht eine gute PFC-Leistung häufig mit einer verringerten frontalen Gehirnaktivität als Zeichen ökonomischer zerebraler Verarbeitungsprozesse und besserer Ressourcennutzung

einher. Im Umkehrschluss würde sich bei einer schlechteren PFC-Leistung ein erhöhtes Aktivierungsmuster zeigen. Unter Annahme dieses Aspekts würden die Ergebnisse der Studien von Caldu et al. (2007) und Krämer et al. (2007) bezüglich der Extremgruppen das Modell von Tunbridge et al. (2006) des umgekehrt u-förmigen Zusammenhangs von PFC-Funktion und kortikalem Dopamin-Niveau unterstützen. Val/Val-Träger wiesen im Vergleich zu Met/Met-Trägern eine schlechtere Leistung auf (Caldu et al., 2007) und zeigten als Korrelat einer verringerten PFC-Funktion (Egan et al., 2001) ein erhöhtes Aktivierungsmuster (Krämer et al., 2007). Während auf der einen Seite die angedeutete verlängerte SSRZ der Val/Val-Träger bei Patienten mit ADHS in der vorliegenden Arbeit in Richtung des Tunbridge-Modells tendiert, konnte auf der anderen Seite kein hirnpfysiologisches Korrelat im Sinne eines signifikanten Aktivierungsunterschieds zwischen den homozygoten Genotypen gefunden werden.

Kritisch anzumerken bleibt, dass die gefundenen Ergebnisse und Analysen aufgrund der relativ geringen Zellbesetzungen einen eher explorativen Charakter besitzen. Im Gegensatz zu Schecklmann (2009) wurden die Stichproben in dieser Arbeit jedoch deutlich erweitert, wobei die Rekrutierung der Versuchspersonen insbesondere auf die Vergrößerung der einzelnen Genotypgruppen abzielte. Heterozygote Val/Met-Träger sind im Gegensatz zu den homozygoten Genotypen aufgrund ihres Vorkommens ungefähr doppelt so häufig vertreten, was möglicherweise trotz geeigneter Ausschlusskriterien zu einer gewissen Stichprobenverzerrung führen und somit auch die Ergebnisse dieser Arbeit beeinflusst haben könnte. Statistisch wurden allerdings die gerechneten Tests bezüglich der ungleichen Varianzen korrigiert und ausgeglichen, sodass eine Stichprobenverzerrung durch die unterschiedlichen Zellgrößen weitgehend ausgeschlossen werden konnte. Für nachfolgende Studien wäre dennoch eine Untersuchung anhand größerer Stichproben und ähnlich großer Zellenzahlen der einzelnen Genotypgruppen anzustreben.

Ein möglicher Erklärungsansatz dafür, dass sich ein Unterschied zwischen den homozygoten Versuchspersonen bezüglich der SSRZ lediglich in der Patientengruppe zeigte, könnte möglicherweise auch auf anatomischen bzw. hirnfunktionellen Veränderungen bei ADHS beruhen. Mögliche Veränderungen der Anatomie und Hirnfunktion bei ADHS wurden bereits in vorausgehenden Studien diskutiert (z.B.

Bush et al., 2005; Durston, 2003; Schneider et al., 2006). Die funktionellen Aktivierungsmuster der vorliegenden Arbeit deuten mögliche Veränderungen der Hirnfunktion bei homozygoten Patienten mit ADHS an, wobei diese Befunde aufgrund der eher kleinen Stichprobengröße als explorativ zu sehen sind. Die beobachteten Unterschiede müssten daher durch weitere Studien anhand größerer Stichproben repliziert werden, um eine höhere Aussagekraft zu besitzen.

Patienten mit ADHS zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen insbesondere bei den Genotypen mit mindestens einem Val-Allel verlängerte Reaktionszeiten (siehe Abbildung 13). Hierbei könnte möglicherweise auch ein Zusammenhang mit einem fronto-striatalen Defizit bei ADHS angenommen werden (Sonuga-Barke, 2005). Durch die fronto-striatale Schleife stehen PFC und Striatum in einem engen Zusammenhang, wobei insbesondere das Striatum in Inhibitionsvorgängen eine zentrale Rolle einnimmt. Aus der beobachteten verminderten Oxygenierung des IFC könnte möglicherweise auch eine verminderte Aktivität des Striatums resultieren. Dies würde wiederum zu defizitären Inhibitionsmechanismen und somit schlechteren Reaktionsleistungen in Form verlängerter SSRZ und Go-RZ bei Patienten mit ADHS führen (siehe 4.4). Insbesondere bei den Val-Trägern könnten so möglicherweise bereits kleine Veränderungen des Katecholamin-Niveaus einen großen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit haben, da Val/Val-Träger im Gegensatz zu den Met/Met-Trägern ohnehin ein niedrigeres Dopamin-Niveau aufweisen. Da vorausgehende Studien zudem bei Patienten mit ADHS veränderte Katecholamin-Stoffwechselprozesse zeigten (Gizer et al., 2009; Hallelund et al., 2009; Johansson et al., 2008; Paloyelis et al., 2010), wäre es denkbar, dass diese Veränderungen insbesondere bei ADHS eine entscheidende Rolle bezüglich exekutiver Funktionen wie Antworthemmung spielen könnten.

Weiterhin schlussfolgerten auch Tunbridge et al. (2006), dass ihr Modell möglicherweise von der Aufgabenart und dem allgemeinen Dopamin-Niveau abhängt. Dies könnte die inkonsistenten und teils auch konträren Ergebnisse der bisherigen Studien erklären, die häufig unterschiedliche Aufgaben zur Messung der Antworthemmung benutzten. Das Tunbridge-Modell aus Abbildung 2 könnte somit eventuell nur eine ganz spezifische Funktion darstellen, die je nach Aufgabenart oder Stichprobe angepasst werden müsste bzw. nur für diese gilt. Möglicherweise ist auch

das Paradigma der Stoppsignal-Aufgabe nicht geeignet, um den Einfluss des Dopamin-Niveaus anhand der Reaktionsleistungen der Versuchspersonen spezifisch genug zu erfassen.

Zusammenfassend zeigte die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus und Antworthemmung ein sehr heterogenes Bild. Während in der Gruppe der Patienten mit ADHS Met/Met-Träger die besten und Val/Met-Träger die schlechtesten Reaktionszeiten aufwiesen, allerdings statistisch kein Interaktionseffekt Gruppe x Genotyp festgestellt werden konnte, zeigte sich bezüglich der funktionellen Hirndaten oder der I7-Impulsivitätswerte kein passendes Korrelat. Die Deutung der beobachteten Ergebnisse erscheint insbesondere unter Berücksichtigung des durch die geringe Zellbesetzung bedingten explorativen Charakters dieser Untersuchung schwierig. Klare Schlussfolgerungen bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus und erhöhter Impulsivität bei Patienten mit ADHS lassen sich daher anhand der Daten und Befunde dieser Studie nicht ziehen.

#### **4.6 Schlussfolgerung und Ausblick**

In der Untersuchung der Persönlichkeitseigenschaft Impulsivität bei adulten Patienten mit ADHS und vergleichbaren Kontrollpersonen konnten die beobachteten Befunde vorausgehender Studien bezüglich funktioneller Gehirn- und Verhaltensdaten während einer Stoppsignal-Aufgabe erfolgreich repliziert werden. Während die beobachteten Verhaltensdaten der vorliegenden Arbeit eher auf eine generelle Verlangsamung der adulten Patienten mit ADHS hinweisen, scheint das verminderte Aktivierungsmuster im Bereich des IFC und DLPFC möglicherweise das zugrundeliegende hirnphysiologische Korrelat zu den beobachteten Reaktionsunterschieden zwischen den beiden Stichproben darzustellen. Obwohl impulsive Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollen in ihrem Reaktionsvermögen verlangsamt erscheinen, deuten die Befunde bezüglich der Impulsivität innerhalb der Patientengruppe einen möglichen Vorteil impulsiverer Patienten mit ADHS für die Reaktionsfähigkeit in der Stoppsignal-Aufgabe an. In der



Untersuchung des Einflusses durch den Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus wird ein Vorteil des Met/Met-Genotyps bei Patienten mit ADHS bezüglich der Inhibitionsfähigkeit angedeutet, kann allerdings statistisch nicht belegt werden. Da die beobachteten Ergebnisse weiterhin aufgrund der Zellbesetzung eher einen explorativen Charakter besitzen, die Untersuchung zudem ein sehr heterogenes Bild ergab, lassen sich klare Schlussfolgerungen anhand der erhobenen Daten bezüglich des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus nicht ziehen.

Trotz der beobachteten Korrelationen zwischen selbstbewerteter Impulsivität und experimenteller Aufgabe bleibt allerdings die Frage offen, ob anhand der verwendeten Methoden tatsächlich Impulsivität bzw. eventuell nur gewisse Aspekte gemessen wurden. Wie in der Einleitung erläutert, stellt die Impulsivität ein sehr komplexes Persönlichkeitsmerkmal dar, das sich in einer großen Vielfalt an Verhaltensweisen äußern kann. Möglicherweise werden anhand der verwendeten Methoden entweder nur einzelne Teilaspekte erhöhter Impulsivität oder auch symptomübergreifende Aspekte verschiedener Symptome der ADHS erfasst. Dabei bleibt auch zu überdenken, ob sich die Persönlichkeitseigenschaft der Impulsivität überhaupt in seiner Gesamtheit anhand einzelner Tests darstellen lässt. Ob die selbstbewertete Impulsivität des I7-Fragebogens zudem tatsächlich mit der experimentell erhobenen Impulsivität anhand der Stoppsignal-Aufgabe gleichzusetzen ist, bleibt ebenfalls offen.

Die fNIRS erscheint aufgrund ihrer Eigenschaften für funktionelle Untersuchungen insbesondere an impulsiven Menschen als die geeignete Methode. Adulte Patienten mit ADHS erhalten teilweise erst mit der Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter eine mögliche Begründung für ihre bisherigen alltäglichen Probleme. Für die zukünftige Diagnostik der ADHS könnte die fNIRS möglicherweise eine Art Biofeedback darstellen, um die beobachteten Defizite bei ADHS visualisieren und so den Patienten verständlich machen zu können. Da in der Literatur bezüglich weiterer Krankheitsbilder ebenfalls Defizite exekutiver Funktionen berichtet werden, könnte für zukünftige Studien außerdem von Interesse sein, ob und inwieweit sich die gefundenen Zusammenhänge dieser Arbeit auch z.B. bei Depression oder Schizophrenie finden ließen (z.B. Reichenberg & Harvey, 2007; Rogers et al., 2004).

Die vorliegende Arbeit zur Untersuchung erhöhter Impulsivität bei ADHS beinhaltet mit 71 Patienten und 54 Kontrollpersonen eine der aktuell größten Stichproben an adulten Patienten mit ADHS, die anhand der fNIRS untersucht wurden. Bislang befassten sich nur wenige Studien bezüglich ADHS gleichzeitig mit selbstbewerteter und experimentell erhobener Impulsivität. Nur eine einzige Arbeit untersuchte zuvor in lediglich explorativen Stichproben den Einfluss des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus auf die Befunde einer Stoppsignal-Aufgabe bei Patienten mit ADHS. Die Rekrutierung der Versuchspersonen dieser Arbeit zielte daher insbesondere auf die Vergrößerung der einzelnen Genotypgruppen des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus ab. Um den komplexen Vorgängen bei Patienten mit ADHS gerecht zu werden und zudem die beobachteten Ergebnisse besser einordnen zu können, werden in Zukunft noch weitere Studien notwendig sein. Für zukünftige Studien zu ADHS und Impulsivität würde es sich daher anbieten, insbesondere bezüglich der Untersuchung des Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus eine größere Zellenbesetzung anzustreben sowie möglicherweise auch das Paradigma der Stoppsignal-Aufgabe zu modifizieren.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden, experimentellen Arbeit war die Untersuchung der Persönlichkeitseigenschaft der Impulsivität bei adulten Patienten mit ADHS und vergleichbaren Versuchspersonen. Da die Ätiopathogenese erhöhter Impulsivität bei Patienten mit ADHS bislang ungeklärt ist, eine Beeinflussung des dopaminergen Systems durch vorausgehende Studien allerdings nahe liegt, wurden die verwendeten Impulsivitätsmessungen zusätzlich bezüglich einer möglichen Beeinflussung durch den Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus analysiert.

Die Untersuchung beinhaltet mit 71 adulten Patienten mit ADHS und 54 gesunden Kontrollpersonen, die nach Alter, Geschlecht, IQ, Kopfumfang und Händigkeit vergleichbar waren, eine der aktuell größten Stichproben adulter Patienten mit ADHS. Während einer Stoppsignal-Aufgabe zur Erfassung der Antworthemmungsfähigkeit als Korrelat der Impulsivität wurden die Verhaltensdaten der Stichproben sowie die hirnhysiologischen Veränderungen mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie aufgezeichnet und ausgewertet. Die erhobenen experimentellen Daten wurden anschließend mit selbstbewerteter Impulsivität des I7-Impulsivitätsfragebogens nach Eysenck verglichen und auf mögliche Zusammenhänge überprüft. Zudem wurden die beobachteten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf einen möglichen Einfluss durch den Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus untersucht.

Auf der Verhaltensebene zeigten Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sowohl für die SSRZ als auch für die Go-RZ signifikant langsamere Reaktionszeiten. Im Vergleich der funktionellen Daten konnten für Patienten mit ADHS während der erfolgreichen Stopp-Trials signifikant bzw. tendenziell verminderte Aktivierungen im Bereich des IFC und DLPFC in beiden Hemisphären festgestellt werden. Die Untersuchung der selbstbewerteten Impulsivität anhand des I7-Fragebogens ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stichproben. Bezüglich der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Impulsivitätsmessungen konnten für Patienten mit ADHS signifikant bzw. tendenziell negative Zusammenhänge zwischen SSRZ und Oxygenierung im rechten IFC sowie zwischen SSRZ bzw. Go-RZ und I7-Impulsivitätswerten festgestellt werden. In der

Untersuchung des Einflusses durch den Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus ergab sich ein sehr heterogenes Bild, in dem sich keine eindeutig systematischen Genotyp- oder Interaktionseffekte zeigten.

Während die beobachteten Befunde auf Verhaltensebene auf eine generelle Verlangsamung adulter Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen hindeuten, könnte das verminderte Aktivierungsmuster im Bereich des IFC und DLPFC während der erfolgreichen Stopp-Trials bei Patienten mit ADHS möglicherweise das zugrundeliegende funktionelle Korrelat zu den beobachteten Reaktionsunterschieden zwischen den beiden Stichproben darstellen. Obwohl Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufgrund ihrer erhöhten Impulsivität defizitär erscheinen, deuten die Befunde bezüglich des Zusammenhangs zwischen selbstbewerteter und experimentell erhobener Impulsivität innerhalb der Patientengruppe einen möglichen Vorteil erhöhter I7-Impulsivitätswerte für die Reaktionsfähigkeit in der Stoppsignal-Aufgabe an. Bezüglich der Beeinflussung der erhobenen Daten durch den Val<sup>158</sup>Met-COMT-Polymorphismus lassen sich anhand der Befunde dieser Arbeit keine klaren Schlussfolgerungen ziehen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aguilera, M., Barrantes-Vidal, N., Arias, B., Moya, J., Villa, H., Ibanez, M. I., Ruiperez, M. A., Ortet, G. & Fananas, L. (2008). Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B (6), 898-902.
- Almasy, L. & Blangero, J. (2001). Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *Am J Med Genet*, 105(1), 42-44.
- Aron, A. R. & Poldrack, R. A. (2005). The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1285-1292.
- Axelrod, J. & Tomchick, R. (1958). Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem*, 233(3), 702-705.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-839.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121(1), 65-94.
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1215-1220.
- Biederman, J., Mick, E. & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*, 157(5), 816-818.
- 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.
- Bortz, J. & Döring, N. (2006). Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler. 4., überarbeitete Auflage, 599-688.
- Braaten, E. B. & Rosen, L. A. (2000). Self-regulation of affect in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and non-ADHD boys: differences in empathic responding. *J Consult Clin Psychol*, 68(2), 313-321.
- Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S. C., Rabe-Hesketh, S., Janot, N., David, A., Mellers, J., Howard, R. & Sham, P. (1996). Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis. *Magn Reson Med*, 35(2), 261-277.
- Bunce, S. C., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B. & Pourrezaei, K. (2006). Functional near-infrared spectroscopy. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 25(4), 54-62.
- Bush, G., Valera, E. M. & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1273-1284.
- Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D. J. & Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S220-233.
- Caci, H., Nadalet, L., Bayle, F. J., Robert, P. & Boyer, P. (2003). Cross-cultural study of the Impulsiveness-Venturesomeness-Empathy Questionnaire (IVE-7). *Compr Psychiatry*, 44(5), 381-387.
- Castellanos, F. X. & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*, 3 (8), 617-628.
- Chamberlain, S. R. & Sahakian, B. J. (2007). The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry*, 20(3), 255-261.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E. & Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*, 75(5), 807-821.

- Chevrier, A. D., Noseworthy, M. D. & Schachar, R. (2007). Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*, 28(12), 1347-1358.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K. & Haxby, J. V. (1996). Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex*, 6(1), 39-49.
- 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), 1051-1062.
- Dilling, H. & Dittmann, V. (1990). [Psychiatric diagnosis following the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10)]. *Nervenarzt*, 61(5), 259-270.
- Doyle, A. E., Faraone, S. V., Seidman, L. J., Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Pennington, B. F., Peart, J. & Biederman, J. (2005a). Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 46 (7), 774-803.
- Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J. & Faraone, S. V. (2005b). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1324-1335.
- Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 9(3), 184-195.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D. & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 98 (12), 6917-6922.
- Ehlis, A. C., Bahne, C. G., Jacob, C. P., Herrmann, M. J. & Fallgatter, A. J. (2008). Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *J Psychiatr Res*, 42 (13), 1060-1067.
- Eley, T. C. & Craig, I. W. (2005). Introductory guide to the language of molecular genetics. *J Child Psychol Psychiatry*, 46 (10), 1039-1041.
- Evenden, J. (1999). Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol*, 13(2), 180-192.
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(4), 348-361.
- Eysenck, S. B. & Eysenck, H. J. (1978). Impulsiveness and venturesomeness: their position in a dimensional system of personality description. *Psychol Rep*, 43(3 Pt 2), 1247-1255.
- Eysenck, S. B. & McGurk, B. J. (1980). Impulsiveness and venturesomeness in a detention center population. *Psychol Rep*, 47(3 Pt 2), 1299-1306.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A., Wagener, A., Michel, T. & Herrmann, M. J. (2004). Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Nervenarzt*, 75 (9), 911-916.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A. & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1313-1323.
- Ferrari, M., Mottola, L. & Quaresima, V. (2004). Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*, 29 (4), 463-487.
- 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.
- Friedman, D., Goldman, R., Stern, Y. & Brown, T. R. (2009). The brain's orienting response: An event-related functional magnetic resonance imaging investigation. *Hum Brain Mapp*, 30(4), 1144-1154.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S. & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2(1), 45-53.

- Gizer, I. R., Ficks, C. & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*, 126(1), 51-90.
- Goldberg, T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D. & Weinberger, D. R. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (9), 889-896.
- Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (2004). Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci*, 8 (7), 325-335.
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160 (4), 636-645.
- Gross, J., Blocher, D., Trott, G. E. & Rosler, M. (1999). [Assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]. *Nervenarzt*, 70(1), 20-25.
- Gudjonsson, G. H., Sigurdsson, J. F., Sigfusdottir, I. D. & Young, S. (2011). An epidemiological study of ADHD symptoms among young persons and the relationship with cigarette smoking, alcohol consumption and illicit drug use. *J Child Psychol Psychiatry*.
- Halleland, H., Lundervold, A. J., Halmoy, A., Haavik, J. & Johansson, S. (2009). Association between catechol O-methyltransferase (COMT) haplotypes and severity of hyperactivity symptoms in adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B(3), 403-410.
- Haxby, J. V., Petit, L., Ungerleider, L. G. & Courtney, S. M. (2000). Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage*, 11(5 Pt 1), 380-391.
- Heeger, D. J. & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*, 3 (2), 142-151.
- Heinz, A. & Smolka, M. N. (2006). The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev Neurosci*, 17 (3), 359-367.
- 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.
- Hervey, A. S., Epstein, J. N. & Curry, J. F. (2004). Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 18 (3), 485-503.
- Holmes, A. & Friston, K. (1997). Statistical Models and Experimental Design. *In Ashburner, J., Friston, K. J. (Ed.), Human Brain Function, San Diego: Acad. Press.*
- Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt*, 12 (6), 062106.
- Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G. & Franceschini, M. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage*, 29 (2), 368-382.
- Jasdzewski, G., Strangman, G., Wagner, J., Kwong, K. K., Poldrack, R. A. & Boas, D. A. (2003). Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 20 (1), 479-488.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 10, 371 - 375.
- Johansson, S., Halleland, H., Halmoy, A., Jacobsen, K. K., Landaas, E. T., Dramsdahl, M., Fasmer, O. B., Bergsholm, P., Lundervold, A. J., Gillberg, C., Hugdahl, K., Knappskog, P. M. & Haavik, J. (2008). Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat, but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(8), 1470-1475.

- Kanarek, R. B. (2011). Artificial food dyes and attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Rev*, 69(7), 385-391.
- Klem, G. H., Luders, H. O., Jasper, H. H. & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 3-6.
- Kono, T., Matsuo, K., Tsunashima, K., Kasai, K., Takizawa, R., Rogers, M. A., Yamasue, H., Yano, T., Taketani, Y. & Kato, N. (2007). Multiple-time replicability of nearinfrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men. *Neurosci Res*, 57 (4), 504-512.
- Larsson, H., Dilshad, R., Lichtenstein, P. & Barker, E. D. (2011). Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 52(9), 954-963.
- Lehrl, S., Triebig, G. & Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*, 91(5), 335-345.
- Li, C. S., Huang, C., Constable, R. T. & Sinha, R. (2006). Imaging response inhibition in a stop-signal task: neural correlates independent of signal monitoring and postresponse processing. *J Neurosci*, 26 (1), 186-192.
- 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.
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A user's guide to the stop signal paradigm. *Psychological Review*, 91 (3), 295-327.
- Logan, G. D. (2003). Executive control of thought and action: In search of the wild homunculus. *Current Directions in Psychological Science*, 12, 45-48.
- Logan, G. D., Schachar, R. J. & Tannock, R. (1997). Impulsivity and inhibitory control. *Psychological Science*, 8 (1), 60-64.
- Logothetis, N. K. & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*, 66, 735-769.
- Lotta, T. & Vidgren, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34 (13), 4202-4210.
- Ludolph, A. G., Kolch, M., Plener, P. L., Schulze, U. M., Sprober, N. & Fegert, J. M. (2009). [Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and road traffic - special considerations for the treatment of adolescents with ADHD]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 37(5), 405-411.
- Marton, I., Wiener, J., Rogers, M., Moore, C. & Tannock, R. (2009). Empathy and social perspective taking in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 37(1), 107-118.
- Matsumoto, M., Weickert, C. S., Akil, M., Lipska, B. K., Hyde, T. M., Herman, M. M., Kleinman, J. E. & Weinberger, D. R. (2003). Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, 116(1), 127-137.
- Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P. D., Kolachana, B., Kippenhan, S., McInerney-Leo, A., Nussbaum, R., Weinberger, D. R. & Berman, K. F. (2005). Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci*, 8(5), 594-596.
- Miller, T. W., Nigg, J. T. & Faraone, S. V. (2007). Axis I and II comorbidity in adults. *J Abnorm Psychol*, 116 (3), 519-528.
- Nigg, J. T. (2005). Neuropsychologic theory and findings in attentiondeficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1424-1435.



- Obrig, H. (2003). Beyond the visible-imaging the human brain with light. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23, 1-18.
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., Thomas, F. & Villringer, A. (2000). Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int J Psychophysiol*, 35(2-3), 125-142.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., Oda, I., Isobe, S., Suzuki, T., Kohyama, K. & 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.
- Paloyelis, Y., Asherson, P., Mehta, M. A., Faraone, S. V. & Kuntsi, J. (2010). DAT1 and COMT effects on delay discounting and trait impulsivity in male adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 35(12), 2414-2426.
- Paloyelis, Y., Mehta, M. A., Kuntsi, J. & Asherson, P. (2007). Functional MRI in ADHD: a systematic literature review. *Expert Rev Neurother*, 7(10), 1337-1356.
- Pietrzak, R. H., Mollica, C. M., Maruff, P. & Snyder, P. J. (2006). Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(8), 1225-1245.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P. & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, 31(1), 116-124.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P. & Fallgatter, A. J. (2007). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, 28(8), 733-741.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Bähne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P. & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, 31 (1), 116-124.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Bähne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P. & Fallgatter, A. J. (2007). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: Reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, 28, 733-741.
- Pliszka, S. R. (2007). Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol Rev*, 17 (1), 61-72.
- Polanczyk, G. & Rohde, L. A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity. *Curr Opin Psychiatry*, 20 (4), 386-392.
- Quaresima, V., Ferrari, M., Torricelli, A., Spinelli, L., Pifferi, A. & Cubeddu, R. (2005). Bilateral prefrontal cortex oxygenation responses to a verbal fluency task: a multichannel time-resolved near-infrared topography study. *J Biomed Opt*, 10 (1), 11012.
- Reenila, I. & Mannisto, P. T. (2001). Catecholamine metabolism in the brain by membrane-bound and soluble catechol-o-methyltransferase (COMT) estimated by enzyme kinetic values. *Med Hypotheses*, 57(5), 628-632.
- Rivett, A. J. & Francis, A. (1983). Distinct cellular localization of membrane-bound and soluble forms of catechol-O- methyltransferase in brain. *J Neurochem* 40 (1), 215-309.
- Roth, R. M. & Saykin, A. J. (2004). Executive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive and neuroimaging findings. *Psychiatr Clin North Am*, 27(1), 83-96.
- 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., Smith, A. B., Brammer, M. J. & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage*, 20(1), 351-358.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H. & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*, 28(3), 397-419; discussion 419-368.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & American Psychiatric Association. (1996). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, DSM-IV : übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association*. Göttingen ; Seattle: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Sato, H., Kiguchi, M., Maki, A., Fuchino, Y., Obata, A., Yoro, T. & Koizumi, H. (2006). Within-subject reproducibility of near-infrared spectroscopy signals in sensorimotor activation after 6 months. *J Biomed Opt*, 11 (1), 014021.
- Schecklmann, M. (2009). Behavioraler und hirnelektrophysiologischer Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung bei adulter Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Dresler, T., Heine, M., Boreatti-Hummer, A., M., R., Jacob, C., Pauli, P. & Fallgatter, A. J. (2011, in press). Working memory and response inhibition as one integral phenotype of adult adhd? A behavioral and imaging correlation investigation. *Journal of Attention Disorders*.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M. & Fallgatter, A. J. (2008a). Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage*, 43 (1), 147-155.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Romanos, J., Heine, M., Boreatti-Hummer, A., Jacob, C. & Fallgatter, A. J. (2008b). Diminished prefrontal oxygenation with normal and above-average verbal fluency performance in adult ADHD. *J Psychiatr Res*, 43 (2), 98-106.
- Schecklmann, M., Romanos, M., Bretscher, F., Plichta, M. M., Warnke, A. & Fallgatter, A. J. (2010). Prefrontal oxygenation during working memory in ADHD. *J Psychiatr Res*, 44(10), 621-628.
- Schlack, R. & al., e. (2007). *Bundesgesundheitsblatt*, 827-835.
- Schneider, M., Retz, W., Coogan, A., Thome, J. & Rosler, M. (2006). Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)--a neurological view. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256 Suppl 1, i32-41.
- Schöchlin, C. & Engel, R. R. (2005). Neuropsychological performance in adult attentiondeficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol*, 20 (6), 727-744.
- Schulz, K. P., Fan, J., Tang, C. Y., Newcorn, J. H., Buchsbaum, M. S., Cheung, A. M. & Halperin, J. M. (2004). Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry*, 161 (9), 1650-1657.
- Schwenck, C., Schmitt, D., Sievers, S., Romanos, M., Warnke, A. & Schneider, W. (2011). [Cognitive and emotional empathy in children with ADHD and conduct disorder]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 39(4), 265-276.
- Seamans, J. K. & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*, 74(1), 1-58.
- Sonuga-Barke, E. J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res*, 130(1-2), 29-36.
- Sonuga-Barke, E. J. (2005). Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1231-1238.

- Steinbrink, J., Villringer, A., Kempf, F., Haux, D., Boden, S. & Obrig, H. (2006). Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies. *Magn Reson Imaging*, 24(4), 495-505.
- Strangman, G., Boas, D. A. & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52 (7), 679-693.
- Strobel, A., Debener, S., Sorger, B., Peters, J. C., Kranczioch, C., Hoechstetter, K., Engel, A. K., Brocke, B. & Goebel, R. (2008). Novelty and target processing during an auditory novelty oddball: a simultaneous event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 40(2), 869-883.
- Suda, M., Fukuda, M., Sato, T., Iwata, S., Song, M., Kameyama, M. & Mikuni, M. (2009). Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex. *Brain Res*, 1252, 152-160.
- Swanson, J. M. & Volkow, N. D. (2003). Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(7), 615-621.
- Tamm, L., Adinoff, B., Nakonezny, P. A., Winhusen, T. & Riggs, P. (2011). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Subtypes in Adolescents with Comorbid Substance-Use Disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse*.
- Tenhunen, J., Salminen, M., Lundstrom, K., Kiviluoto, T., Savolainen, R. & Ulmanen, I. (1994). Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem*, 223(3), 1049-1059.
- Tercyak, K. P., Lerman, C. & Audrain, J. (2002). Association of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms with levels of cigarette smoking in a community sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(7), 799-805.
- Tsuji, T., Yamamoto, E., Ohira, T., Saito, N. & Watanabe, S. (2007). Effects of sedative and non-sedative H1 antagonists on cognitive tasks: behavioral and near-infrared spectroscopy (NIRS) examinations. *Psychopharmacology*, 194 (1), 83-91.
- Tucha, L., Tucha, O., Walitza, S., Sontag, T. A., Laufkotter, R., Linder, M. & Lange, K. W. (2009). Vigilance and sustained attention in children and adults with ADHD. *J Atten Disord*, 12(5), 410-421.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J. & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*, 60(2), 141-151.
- Ventre-Dominey, J., Bailly, A., Lavenne, F., Lebars, D., Mollion, H., Costes, N. & Dominey, P. F. (2005). Double dissociation in neural correlates of visual working memory: a PET study. *Brain Res Cogn Brain Res*, 25(3), 747-759.
- Waldman, I. D. & Gizer, I. R. (2006). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev*, 26(4), 396-432.
- Weber, P., Lutschg, J. & Fahnstich, H. (2007). Methylphenidate-induced changes in cerebral hemodynamics measured by functional near-infrared spectroscopy. *J Child Neurol*, 22 (7), 812-817.
- Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M. & Szumlanski, C. L. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 39, 19-52.
- Wender, P. H. & al., e. (2001). Adults with ADHD. *Ann NY Acad Sci*, 1-16.
- Winterer, G., Musso, F., Vucurevic, G., Stoeter, P., Konrad, A., Seker, B., Gallinat, J., Dahmen, N. & Weinberger, D. R. (2006). COMT genotype predicts BOLD signal and noise characteristics in prefrontal circuits. *Neuroimage*, 32 (4), 1722-1732.
- Wittchen, H. U., Zhao, S., Abelson, J. M., Abelson, J. L. & Kessler, R. C. (1996). Reliability and procedural validity of UM-CIDI DSM-III-R phobic disorders. *Psychol Med*, 26(6), 1169-1177.
- Woods, S. P., Lovejoy, D. W. & Ball, J. D. (2002). Neuropsychological characteristics of adults with ADHD: a comprehensive review of initial studies. *Clin Neuropsychol*, 16 (1), 12-34.
- Zobel, A. & Maier, W. (2004). Endophänotypen-ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. [Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]. *Nervenarzt*, 75 (3), 205-214.

## 7 Anhang

### A I) Deskriptive Statistik der Verhaltensdaten

Tabelle A-1: SSRZ und Go-RZ der beiden Stichproben

	Patienten (n = 71)	Kontrollen (n = 54)	Statistische Kennwerte
Go-RZ (ms)	499.51 ± 73.46	463.33 ± 77.03	t(123) = 2.671, p = .009
SSRZ (ms)	274.68 ± 46.17	254.80 ± 40.50	t(123) = 2.513, p = .013

### A II) Deskriptive Statistik der funktionellen Daten

Tabelle A-2: Vergleich O<sub>2</sub>Hb während Stopperfolg

	Patienten (n = 71)	Kontrollen (n = 54)	Statistische Kennwerte
IFC re	.031 ± .059	.055 ± .060	t(123) = -2.280, p = .024
IFC li	.017 ± .056	.046 ± .064	t(123) = -2.723, p = .007
DLPFC re	.012 ± .049	.027 ± .054	t(123) = -1.700, p = .092
DLPFC li	.005 ± .046	.022 ± .055	t(123) = -1.831, p = .070

Tabelle A-3: Oxygenierungs-kontrast O<sub>2</sub>Hb während Stopperfolg minus O<sub>2</sub>Hb während Go

	Patienten (n = 71)	Kontrollen (n = 54)	Statistische Kennwerte
IFC re	.021 ± .057	.040 ± .050	t(123) = -1.971, p = .051
IFC li	.006 ± .054	.035 ± .052	t(123) = -3.000, p = .003
DLPFC re	.004 ± .045	.020 ± .042	t(123) = -2.025, p = .045
DLPFC li	.000 ± .045	.017 ± .049	t(123) = -2.048, p = .043

**Tabelle A-4: Deoxygenierungskontrast HHb während Stopperfolg minus HHb während Go**

	Patienten (n = 71)	Kontrollen (n = 54)	Statistische Kennwerte
IFC re	-0.111 ± .022	-0.017 ± .019	t(123) = 1.686, p = .094
IFC li	-0.009 ± .019	-0.014 ± .016	t(123) = 1.769, p = .079
DLPFC re	-0.003 ± .012	-0.007 ± .012	t(123) = 1.698, p = .092
DLPFC li	-0.001 ± .011	-0.005 ± .011	t(123) = 1.827, p = .070

### A III) Deskriptive Statistik des I7-Fragebogens

**Tabelle A-5: Vergleich der I7-Werte der beiden Stichproben**

	Patienten (n = 71)	Kontrollen (n = 54)	Statistische Kennwerte
Impulsivität	10.73 ± 3.85	5.83 ± 3.29	t(121.3) = 7.662, p < .001
Empathie	11.17 ± 2.67	9.96 ± 2.91	t(123) = 2.409, p = .017
Waghalsigkeit	7.79 ± 4.15	8.17 ± 3.85	t(123) = -.520, p = .604

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. A. J. Fallgatter, der mir die Möglichkeit zur Promotion an der Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Würzburg gegeben hat und Erstgutachter der vorliegenden Arbeit ist. Unter seiner Leitung konnte die Arbeit unter optimalen Bedingungen gestaltet werden, wofür ich ihm ganz besonders danken möchte.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Warnke, der sich als erfahrener Kinder- und Jugendpsychiater dazu bereit erklärt hat, die Zweitbegutachtung der vorliegenden Arbeit zu übernehmen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern Dr. phil. Martin Scheckmann und Dr. phil. Thomas Dresler für die unmittelbare Betreuung, hervorragende fachliche Unterstützung und sehr angenehme Arbeitsgestaltung bedanken.

Ich danke dem gesamten ärztlichen Team der Psychiatrischen Ambulanz und des Labors für Klinische und Molekulare Psychobiologie am Universitätsklinikum Würzburg für die Unterstützung bei der Rekrutierung und Genotypisierung der Versuchspersonen.

Ganz besonders möchte ich mich zudem bei meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Yoshiko und meinem Vater Wilhelm Melber, meinen beiden Geschwistern Takuma Winfried Melber, M.A. und Dr. med. Satoko Stephanie Melber sowie Hannah Zweigle für die stets liebevolle und motivierende Unterstützung bedanken. Hierbei möchte ich explizit zum einen meine Mutter Yoshiko nennen, die nach überstandener schwerer Krankheit mir jeden Tag aufs Neue mit Ihrer Natürlichkeit und Lebensfreude Kraft und Rückhalt für all meine Vorhaben gibt. Zum anderen bedanke ich mich bei Hannah Zweigle, die mir auch in schweren Zeiten immer geduldig zur Seite steht und mir stets das nötige Verständnis entgegenbringt.

# Curriculum vitae

**Name** Makito Bernhard Melber

**Bildungsweg**

06/1992 - 07/1996 Grundschule Breitenstein

09/1996 - 07/2005 Gymnasium bei Sankt Michael  
Schwäbisch Hall  
Abschluss: Abitur

07/2005 - 03/2006 Zivildienst Deutsches Rotes Kreuz  
Schwäbisch Hall

04/2006 – 06/2012 Studium der Humanmedizin  
Julius-Maximilians-Universität  
Würzburg  
Abschluss: Staatsexamen

Ort, Datum

Unterschrift