

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med Jürgen Deckert**

**Der Einfluss von COMT Val158Met auf neuronale Korrelate von
Delay Discounting bei adulten Patienten mit
Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**

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

Heiner Alexander Gieseke

aus Ravensburg

Würzburg, den 21.02.2013



Referent bzw. Referentin: Professor Dr. med. Fallgatter

Korreferent bzw. Korreferentin: Professor Dr. med. Romanos

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.09.2013

Der Promovend ist Arzt

meiner Familie

Gliederung

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	6
2.1	ADHS	6
2.1.1	<i>Definition und klinisches Bild von ADHS im Erwachsenenalter</i>	6
2.1.2	<i>Klassifikation von ADHS im Erwachsenenalter</i>	7
2.1.3	<i>Diagnose der ADHS-Erkrankung bei adulten ADHS-Patienten</i>	10
2.1.4	<i>Epidemiologie</i>	13
2.1.5	<i>Ätiologie und Pathogenese</i>	14
2.1.6	<i>Therapie der ADHS-Erkrankung</i>	19
2.2	Delay Discounting.....	21
2.3	Die aktivierten Hirnareale bei Delay Discounting	27
2.4	Neurobiologische Grundlagen der ADHS-Pathologie	30
2.4.1	<i>Befunde aus Neuroimaging- und Läsions-Studien</i>	30
2.4.2	<i>Der dopaminerge Stoffwechsel und das Belohnungssystem</i>	32
2.4.3	<i>Der COMT-Val158Met-Polymorphismus in Bezug zum PFC</i>	42
3	Hypothesen	46
4	Methoden	47
4.1	Rekrutierung.....	47
4.2	Versuchsdurchführung	48
4.3	Das funktionelle Paradigma (fNIRS) zu Delay Discounting	49
4.4	Valenz/Arousal Rating	52
4.5	Delay Discounting Task (DDT)	52
4.6	Fragebögen	56
4.7	NIRS-Aufzeichnung.....	58
4.8	Datenanalyse	65

5	Ergebnisse	68
5.1	Probanden.....	68
5.2	Verhaltensanalysen: Die ADHS-Symptomatik.....	69
5.2.1	<i>Der ASRS-Fragebogen.....</i>	69
5.2.2	<i>Die Impulsivität $ln(k)$</i>	70
5.2.3	<i>Die ADHS-Subgruppen der DSM-IV-Kategorie</i>	71
5.3	Verhaltensanalysen: Der <i>COMT</i> -Val158Met-Polymorphismus.....	72
5.4	Die funktionelle NIRS Bildgebung (fNIRS).....	75
5.4.1	<i>Eine Übersicht: Die Gehirnaktivität im Allgemeinen</i>	75
5.4.2	<i>Gehirnaktivität der ROIs.....</i>	78
5.4.3	<i>Die Gehirnaktivität des OFC in Bezug zu Verhaltensparameter</i>	82
5.4.4	<i>Die Gehirnaktivität des dlPFC in Bezug zu Verhaltensparameter</i>	85
5.5	Imaging Genetics.....	86
5.5.1	<i>Die fNIRS-Bildgebung hinsichtlich des COMT-Polymorphismus.....</i>	86
6	Diskussion.....	89
6.1	Verhaltensanalysen.....	89
6.2	Die fNIRS-Bildgebung und der <i>COMT</i> -Val158Met-Polymorphismus.....	92
6.3	Generelle Diskussion.....	100
7	Zusammenfassung	104
8	Literaturverzeichnis	106
	Danksagung.....	
	Lebenslauf	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die hyperbolische Delay-Discounting-Funktion	23
Abbildung 2: Die Dopaminsynthese	33
Abbildung 3: Das menschliche Belohnungssystem.Schlüsselregionen und beteiligte.....	37
Abbildung 4: Schema des Versuchablaufes	48
Abbildung 5: Schema der intertemporalen Entscheidungsfindung	51
Abbildung 6: Schema des Delay Discounting Tasks	53
Abbildung 7: Der Weg von Nah-Infrarot Licht durch die Schädelkalotte	58
Abbildung 8: Die verschiedenen Absorptionsspektren	59
Abbildung 9: Anordnung der Emitter und Detektoren der Messhaube.....	61
Abbildung 10: Die NIRS-Messhaube	63
Abbildung 11: ROI des PFC in Bezug auf die NIRS-Haube	64
Abbildung 12: Sensitivität gegenüber Bestrafung x COMT Genotypen.....	74
Abbildung 13: t-Werte der Hirnaktivierung bei „gesamt“	75
Abbildung 14: t-Werte der Hirnaktivierung bei "sofort"	76
Abbildung 15: t-Werte der Hirnaktivierung bei "verzögert"	77
Abbildung 16: t-Werte bei der Hirnaktivierung „DD-Kontrast“	78
Abbildung 17: ERA der ROI des linken dIPFC	79
Abbildung 18: ERA der ROI des rechten dIPFC	80
Abbildung 19: ERA der ROI des OFC.....	81
Abbildung 20: Korrelation von „DD-Kontrast“ mit $\ln(k)$	83
Abbildung 21: Streudiagramm Kanal 48 x $\ln(k)$	84
Abbildung 22: ROI OFC „DD-Kontrast“ x $\ln(k)$ in Bezug auf den COMT-	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ROI-Messkanäle.....	62
Tabelle 2: Einteilung der Probanden nach DSM-IV Kriterien.....	68
Tabelle 3: Probandeneinteilung nach DSM-IV-Kriterien und des COMT-Polymorphismus	69
Tabelle 4: Die deskriptiv statistische Auswertung des COMT-Polymorphismus	72
Tabelle 5: Signifikante Resultate der COMT-Gruppen mit B-IMP; Sen-Pun	73

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	= Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
ANOVA	= Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AOC	= Age at onset criterion
APA	= American Psychiatric Association
ASRS-IMP	= ASRS Fragebogen „Impulsivität“
ASRS-U	= ASRS Fragebogen „Unaufmerksamkeit“
ATP	= Adenosintriphosphat
AXT	= Atomoxetin
B-IMP	= Maß für die getroffene Entscheidung der früher erhältlichen kleineren Belohnung aus impulsiven Gründen
BOLD	= Blood Oxygenation Level Dependent
COMT	= Catechol-O-Methyltransferase
cAMP	= Cyklisches Adenosinmonophosphat
DAT	= Dopamintransporter
DAv	= Abneigung und Vermeidung gegenüber Verzögerung und Wartezeiten („Delay Aversion“ Hypothese)
DD	= Delay Discounting
DDT	= Delay Discounting Task
dIPFC	= Dorsolateraler-präfrontaler Kortex
DPF	= Differentieller Pfadlängenfaktor
DRD4	= Dopamin D4 Rezeptor
EEG	= Elektroenzephalographie
ERA	= Event Related Average
fMRI	= Functional Magnetic Resonance Imaging
fNIRS	= Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
ITC	= Intertemporal Choice
ITC 2 Wochen	= Prozentsatz der Auswahl der früheren Belohnungsoption in der „2 Wochen“ Kategorie

ITC 4 Wochen	= Prozentsatz der Auswahl der früheren Belohnungsoption in der „4 Wochen“ Kategorie
ITC sofort	= Prozentsatz der Auswahl der früheren Belohnungsoption in der „sofort“ Kategorie
ITC-Gesamt	= Mittelwert des Prozentsatzes aus allen früh getroffenen Entscheidungen
ITC-Verzögert	= Mittelwert des Prozentsatzes aus den gewählten frühen Belohnungsoptionen 2 Wochen und 4 Wochen
ITI	= Inter-Trial-Interval
k	= Empirisch abgeleitete Konstante proportional zum Entwertungsgrad von DD
LPFC	= Lateraler präfrontaler Kortex
MAO	= Monoaminoxidase
MOFC	= Medialer orbito-frontaler Kortex
mPFC	= Medialer präfrontaler Kortex
MPH	= Methylphenidat
MRI	= Magnetic Resonance Imaging
NAcc	= Nucleus Accumbens
NDD	= Neuronales Delay Discounting
OFC	= Orbito-frontaler Kortex
PCC	= Posteriorer-cingulärer Kortex
PET	= Positronen Emissions Tomographie
PFC	= Präfrontaler Kortex
POI	= Point of Indifference
ROI	= Region of Interest
RZ-2-Wochen	= Reaktionszeit der Entscheidungskategorie „2 Wochen“
RZ-4-Wochen	= Reaktionszeit der Entscheidungskategorie „4 Wochen“
RZ-Differenz	= Differenz der Reaktionszeiten der Entscheidungskategorie „sofort“ und der Entscheidungskategorie „verzögert“

RZ-Gesamt	= Gemittelte Reaktionszeit aller Entscheidungen
RZ-Sofort	= Reaktionszeit der Entscheidungskategorie „sofort“
RZ-Verzögert	= Mittelwerte der addierten Reaktionszeiten aus den Entscheidungskategorien „2 Wochen“ und „4 Wochen“
Sen-Pun	= Maß für Sensitivität hinsichtlich Bestrafung (SPSQR Fragebogen)
SNc	= Substantia Nigra pars compacta
TMS	= Transkranielle Magnetstimulation
Val-Differenz	= Differenz der Valenzwerte des Valenz Ratings
VS	= Ventrales Striatum
VTA	= Ventrales Tegmentum
WHO	= World Health Organisation

1 Einleitung

„Und die Mutter blicket stumm auf dem ganzen Tisch herum.“ Schon im Kinderbuch „Struwpeter“ wurde Mitte des 19. Jahrhunderts die Pathologie der Hyperaktivität durch die Geschichte des „Zappelphilipp“, eines unruhigen und aufässigen Jungen, durch den Arzt Dr. Heinrich Hoffmann in Bild und Reim thematisiert (Hoffmann 1845). Was damals schlicht als „erziehungsresistente Ungehorsamkeit“ abgetan wurde, durchlief im Laufe der Medizingeschichte zahlreiche medizinische Erklärungsansätze und diverse Namensgebungen, um schließlich Anfang der neunziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts als Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) titulierte zu werden. Bis zum heutigen Zeitpunkt hat diese Verhaltensausprägung nichts an ihrer gesellschaftlichen Präsenz verloren. Die Diskussion um die ADHS-Erkrankung hat in den letzten Jahren in der Öffentlichkeit und der Fachwelt sogar stetig zugenommen. Zum einen begründet sich dies hauptsächlich durch die erhebliche Belastung für die Umwelt (Eltern, Mitschüler, Partner) und zum anderen an den kontroversen Diskussionen bezüglich Diagnostizierbarkeit und die teilweise als „Ruhigstellung“ empfundene medikamentöse Behandlung der Patienten. Als eine neuere Erkenntnis der letzten zehn Jahre gilt das Persistieren der Erkrankung bis in das *Erwachsenenalter* hinein (= adultes ADHS). Zuvor wurde bei ADHS hauptsächlich von einer Erkrankung des Kindes- und Jugendalters ausgegangen. Als ein charakteristisches Hauptmerkmal der adulten ADHS gilt ein erhöhtes Maß an Impulsivität in diversen Ausprägungen.

Impulsivität ist ein sehr komplexes Merkmal, welches aufgrund seines Facettenreichtums als Kontinuum von gesund bis krank durch eine Vielzahl von kognitiven und motorischen bestehenden Verhaltensweisen definiert wird.

Gleichzeitig lässt der Grad der Impulsivität Rückschlüsse auf die Selbstkontrollkompetenz der Versuchsperson zu, da sich diese gegenseitig bedingen. Die Komplexität des theoretischen Konstrukts hinsichtlich Impulsivität führte zu verschiedensten Definitionsansätzen und Messversuchen (Evdenden 1999).

Ein für viele Spezies, inklusive des Menschen, gut beschriebener und untersuchter Aspekt von Impulsivität ist die gesteigerte Präferenz hin zu einer kleineren, aber sofort verfügbaren Belohnung, obwohl eine größere, aber dafür später erhältlichere Belohnung, ebenfalls zur Auswahl stehen würde.

Dieses Merkmal findet sich auch bei gesunden Probanden und zeigt sich in unterschiedlichen interindividuellen Ausprägungen. Diese subjektive Entwertung einer Belohnung mit steigender Dauer deren Verfügbarkeit wird als „Delay Discounting“ (DD) bezeichnet (Ainslie 1975; Herrnstein 1981; Logue, Pena-Correal et al. 1986). Als ein objektives Maß für die Bestimmung der Impulsivität bei der Bearbeitung einer DD-Aufgabe wird ein mathematisch-graphisches Modell zur Hilfe genommen. Auf diese Art und Weise kann der Ausprägungsgrad von Impulsivität mit der Berechnung eines jeweils individuellen k -Wertes durch die ermittelte Steigungsfunktion dargestellt werden. Zahlreiche Arbeiten wurden in der letzten Zeit über diesen Sachverhalt veröffentlicht. So wurde eine steile DD-Funktion (= höherer Grad an Impulsivität) bei abstinenten Alkoholikern (Petry 2001), metamphetaminabhängigen Personen (Hoffman, Moore et al. 2006) und ADHS-Patienten (Barkley, Edwards et al. 2001) gezeigt. Somit stellt die Bearbeitung einer DD-Aufgabe unter anderem bei ADHS-Patienten ein sinnvolles Verfahren zur Untersuchung und Stimulation von impulsivem Verhalten dar.

Als Beispiel des alltäglichen Lebens lässt sich die Beliebtheit der Aufnahme von Krediten anführen, welchen das Phänomen des DD zugrunde liegt. Der Kunde des Kreditinstitutes sieht in kurzer Sicht den Vorteil des schnell verfügbaren Geldes positiver als den Nachteil, dass dieser den in Anspruch genommenen Betrag mit Zinsen und damit im Endeffekt einen weitaus höheren Betrag wieder zurückzahlen muss. Im Vordergrund steht hier somit der impulsive, unmittelbare momentane Benefit.

Hinsichtlich zerebraler Aktivierungsareale ist der Tatsache Rechnung zu tragen, dass in der aktuellen ADHS-Forschung durch neuropsychologische, genetische, neurochemische und Neuroimaging Studien untermauert, bestimmte kortiko-subkortikale Gehirnregionen im Focus des Interesses stehen. Vor allem das neuronale fronto-striatale Verschaltungsnetzwerk (Bush, Valera et al. 2005) und

davon spezifische Areale wie das ventrale Striatum (VS), der mediale präfrontale Kortex (mPFC) mit orbito-frontalen Kortex (OFC) Anteilen, der posteriore cinguläre Kortex (PCC), der laterale präfrontale Kortex (LPFC) und das limbische System mit den Basalganglien, die bei der Bearbeitung eines DD-Paradigmas rekrutiert werden, scheinen dabei eine wichtige Rolle einzunehmen. Allerdings ist die Höhe und die Art der Einflussnahme und Aktivität aufgrund der komplexen Verschaltungsstrukturen der soeben genannten zerebralen Areale bei DD-Aufgaben untereinander noch nicht eindeutig geklärt und Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Diskurse.

Deswegen beschäftigt sich diese Dissertation mit dieser Fragestellung, wobei der Fokus insbesondere auf die kortikalen zerebralen Anteile gerichtet ist. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf den *OFC* und den *dIPFC* (dorsolateraler-präfrontaler Kortex) gelegt. Die kortikale Aktivität wird mittels Funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) bestimmt, bei welcher die Änderung der Hämoglobin-Oxygenierung im Blut gemessen wird und somit Rückschlüsse auf die Gehirnaktivierung zulässt. Plichta (2009) wendete bei gesunden Probanden angelehnt an das Studiendesign von McClure, Laibson et al. (2004) ein DD-Paradigma an und konnte durch einen räumlichen Vergleich zwischen Markerpunkten auf der Kopfoberfläche (10-20 System) und eines anatomischen MRI (Magnetic Resonance Imaging) Datensets nachweisen, dass die jeweilige Zuordnung von NIRS-Messkanälen den Hirnarealen des *OFC* und des *dIPFC* entsprechen. Hierbei konnten die Ergebnisse der gemessenen gesunden Probanden von McClure, Laibson et al. (2004) repliziert und gezeigt werden, dass auch bei einer fNIRS-Messung der *OFC* bei sofortig erhältlichen Belohnungen im Verhältnis zu verzögerten Belohnungen stärker aktiviert war und im Vergleich dazu, der *dIPFC* unabhängig von der Höhe des Betrages und des Auszahlungszeitpunktes ein uniformes Aktivierungsmuster aufzeigte. Vor diesem Hintergrund ist die Untersuchung neuronaler Korrelate von DD durch das fNIRS-Verfahren sinnvoll, so dass sich auch bei der Messung von adulten ADHS-Patienten aussagekräftige Ergebnisse erwarten lassen.

Da ein Zusammenhang mit der Verfügbarkeit und Aktivität des Neurotransmitters Dopamin sowohl mit der ADHS-Erkrankung, als auch mit Impulsivität und

Selbstkontrolle und damit dem DD-Paradigma besteht, soll in dieser Dissertation zusätzlich das dopaminerge Verschaltungssystem miteinbezogen werden. Bei der ADHS-Pathologie wird hinsichtlich des Dopamin Stoffwechsels ein hypofunktionelles Dopamin System postuliert, was sich wiederum in einem vermehrten impulsiven Verhalten, einer Abneigung gegenüber Verzögerungen und in einer Bevorzugung zu sofortigen Belohnungen äußert (Sonuga-Barke 2003; Sagvolden, Johansen et al. 2005; Tripp and Wickens 2008). Deswegen wird in dieser Dissertation die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und insbesondere der *COMT-Val158Met*-Polymorphismus genauer untersucht. Dies erklärt sich durch die wichtige Rolle des COMT-Enzymes bei der Regulation des Dopamin Haushaltes (vor allem des PFC) und es wird somit eine Einflussnahme auf Impulsivität, Entscheidungsstrategien und neuronale Korrelate bei ADHS-Patienten angenommen. Aufgrund eines Aminosäure Austausches ergeben sich unterschiedliche COMT-Proteinkonformationen, welche wiederum in unterschiedlichen Metabolismusraten des COMT-Enzyms und einer differierenden Dopaminkonzentration resultieren. So führt das homozygote Tragen des „Met-Allels“ zu einer drei- bis vierfachen Verlangsamung der Enzymaktivität der COMT und damit zu einem erhöhten Dopaminspiegel im PFC. Hingegen bedingt das Tragen eines homozygoten „Val-Allels“ einer Erhöhung der Enzymaktivität und das heterozygote Tragen eines „Val/Met-Allels“ eine moderate Enzymaktivität. Diese Art der Untersuchung der Einflussnahme des *COMT-Val158Met*-Polymorphismus auf kortikale Gehirnaktivität und somit die Darstellung von Geneffekten mittels Neuroimaging-Methoden (in dieser Dissertation durch die Anwendung des fNIRS-Verfahrens) auf Hirnsystemebene wird „Imaging Genetics“ genannt. Des Weiteren wurden Fragebögen zur Symptomausprägung der ADHS-Erkrankung, als auch zum finanziellen Status, des Intelligenzgrad der Probanden und darüber hinaus persönlichkeitsbezogene Fragebögen hinsichtlich Entscheidungsstrategien verwandt und auf Zusammenhänge mit der gemessenen, durch das NIRS-Verfahren bestimmte Gehirnaktivität und des *COMT-Val158Met*-Polymorphismus ausgewertet.

----- Einleitung -----

Der Versuchsaufbau dieser Dissertation kann aus den folgenden zwei Gründen als eine Art „Pionierstudie“ angesehen werden. Erstens beruhen die bisher gewonnenen Erkenntnisse der Gehirnaktivität während der Bearbeitung von DD-Paradigmen hauptsächlich auf fMRI-Befunden gesunder Probanden mit dem Fokus auf subkortikale und weniger auf kortikale zerebrale Areale. Zweitens schlägt diese Dissertation einen Bogen von der Beeinflussung des dopaminergen zerebralen Stoffwechsel- und Transmittersystems hin, zu den durch das fNIRS-Verfahren bestimmten kortikalen Aktivierungsmustern adulter ADHS-Probanden, welche in dieser Art und Weise noch nicht untersucht wurden.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 ADHS

2.1.1 *Definition und klinisches Bild von ADHS im Erwachsenenalter*

ADHS ist eine komplexe, polygenetische psychiatrische Erkrankung, welche häufig mit einer Kombination aus Hauptsymptomen wie

- Aufmerksamkeitsdefizit
- Hyperaktivität
- Impulsivität

in Erscheinung tritt (American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and statistical manual of mental disorders.4.th edition (DSM IV); Washington 1994). Noch trefflicher definierte Castellanos (2008) diese überaus komplexe heterogene Erkrankung damit, „dass man von einem multifaktoriellen Entstehungsmodell auf der Basis einer genetischen Prädisposition, einer neurobiologischen Dysregulation und einer darauf aufbauend neuropsychologischen Inhibitionsstörung ausgehe.“

Bei adulten ADHS-Patienten werden in Bezug auf das Aufmerksamkeitsdefizit Schwierigkeiten langanhaltend und ausdauernd an einer Arbeit festzuhalten deutlich. Der Arbeitsstil ist zum Beispiel ineffizient, langsam und desorganisiert. Hinsichtlich der Hyperaktivität geben adulte ADHS-Patienten an, eher „innerlich zerrissen und von einer inneren Anspannung getrieben“ zu sein. Zudem neigen adulte ADHS-Patienten auf Grund eines erhöhten Grades an Impulsivität zu unüberlegten Handlungen ohne die längerfristigen Konsequenzen zu beachten. Das Warten fällt ihnen oft schwer, sie sind in vielen Situationen ungeduldig. Bei adulten ADHS-Patienten wurden hauptsächlich drei Verlaufstypen der Erkrankung beschrieben (Sobanski E 2004):

- Remission bis zur Adoleszenz
- Fortbestehen des klinischen Vollbildes oder einer residualen ADHS mit Abnahme der Hyperaktivität im Entwicklungsverlauf bei Persistenz der Aufmerksamkeitsstörung;
- Fortbestehen der ADHS mit häufigen komorbiden psychiatrischen Störungen wie z.B. Depression, Persönlichkeitsstörungen und Abhängigkeitserkrankungen.

Besonders charakteristisch für das Erwachsenenalter ist laut Rösler et al. (2006) zudem der desorientierte Lebensstil, notorische Probleme bei der Organisation des Alltagslebens, der sinnvollen Zeiteinteilung, der Einhaltung von Regeln im Arbeitsablauf, der Beachtung wichtiger Details, der Qualität von Leistungen, sowie der Aufrechterhaltung von Ordnungsstrukturen.

2.1.2 Klassifikation von ADHS im Erwachsenenalter

Die DSM-IV und ICD-10 Diagnosekriterien:

Hinsichtlich der Klassifikation der ADHS Erkrankung stehen zwei etablierte Klassifikationssysteme zur Verfügung. Das Klassifikationsschema ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das Klassifikationsschema nach DSM-IV der APA. Fast deckungsgleich stellen sich die 18 diagnostischen Kriterien, durch die die verschiedenen Typen der ADHS-Erkrankung nach DSM-IV und die korrespondierenden Diagnosen der ICD-10 definiert sind, dar. Die entsprechende Validität und Variabilität zur zuverlässigen Bestimmung von ADHS sind von den Expertengruppen der WHO und der APA jedoch nur für Kinder gesichert worden. Für Erwachsene liegen entsprechende Studien derart großangelegten Maßes zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor.

Nach den in den ICD-10 festgelegten Kriterien, wird die die ADHS-Erkrankung durch hyperkinetische Störungen umschrieben und mit den Codes F 90.0 bis F 90.9 verschlüsselt. Klar definiert sind hierbei die Voraussetzungen. Es muss eindeutig ein abnormes Ausmaß von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Un-

ruhe, andauernd im alltäglichen Kontext des Patienten vorliegen. Die Symptome dürfen darüber hinaus nicht durch affektive Störungen hervorgerufen sein. Außerdem gilt hinsichtlich des ICD-10 Autismus nicht als Ausschlusskriterium für die Diagnose ADHS und es wird zusätzlich im Gegensatz zu der APA zwischen Forschungs- und klinischen Kriterien unterschieden. International betrachtet gelten die DSM-IV Kriterien der APA als Goldstandard, während die ICD-10 Kriterien der WHO hauptsächlich in Europa und vor allem in Deutschland angewandt werden. Außerdem sind die Kriterien zur Diagnosestellung der ADHS-Erkrankung bei der ICD-10 Klassifikation strenger angelegt als bei der DSM-IV Klassifikation. In Studien die sowohl die Diagnosekriterien nach ICD-10, als auch nach DSM-IV verwenden, werden somit im Vergleich nach ICD-10 niedrigere Prävalenzraten für die ADHS-Erkrankung angegeben (Rosler, Retz et al. 2004). Erwähnenswert ist außerdem die Tatsache, dass in Bezug auf die beiden Klassifikationen ICD-10 und DSM-IV, bei den DSM-IV Kriterien ADHS ohne das Symptom der Unaufmerksamkeit diagnostiziert werden kann. Dies stellt bei der ICD-10 ein notwendiges Kriterium zur Diagnose ADHS dar. Ferner kennt DSM-IV noch die Möglichkeit eine ADHS Residualdiagnose zu stellen, wenn der Patient in früheren Lebensabschnitten die Diagnosekriterien erfüllte, im weiteren Verlauf indessen eine Teilremission eintrat.

Gemäß den DSM-IV – als auch den ICD-10 Kriterien beginnt die Störung vor dem Siebten. Lebensjahr (age at onset criterium = AOC) und sollte in mindestens zwei Lebensbereichen/Situationen (z.B. in der Schule, in der Familie, in der Untersuchungssituation) konstant auftreten. Zudem muss eine jeweils definierte Anzahl von Symptomen, welche Impulsivität, Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität betreffen, während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden sein.

In der aktuellen DSM-IV Klassifikation wird zwischen drei Subtypen unterschieden. Die Zuordnung erfolgt nach der individuell gegebenen Symptomkonstellation der für die Unaufmerksamkeit (A1), sowie für Hyperaktivität und Impulsivität (A2), definierten Symptomgruppe. Jeweils müssen mindestens sechs Symptome ersichtlich sein, um die Diagnose zu stellen.

----- Theoretischer Hintergrund -----

- Typ 1 ist gegeben, wenn die Kriterien A1 und A2 während der letzten sechs Monate erfüllt waren. Dies entspricht einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom Mischtypus.
- Typ 2 liegt vor, wenn A1, nicht aber Kriterium A2 während der letzten sechs Monate erfüllt war. Hier spricht man von einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend unaufmerksamen Typus.
- Typ 3 liegt vor wenn Kriterium A2, nicht aber Kriterium A1 während der letzten sechs Monate erfüllt war, entsprechend einer Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend hyperaktiv impulsiven Typus.
- ADHS Residualtyp

Die Diagnose laut ICD-10 bezieht sich auf folgende Definitionen:

- einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0)
- hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1), bei der sowohl die Kriterien für eine hyperkinetische Störung, als auch eine Störung des Sozialverhaltens erfüllt sind.
- andere hyperkinetische Störungen (F90.8 oder F90.9)
- Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (F98.8)

Die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung beinhaltet ausschließlich Symptome aus den drei Symptomgruppen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Bei der hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens zeigen

sich andauernde Muster aggressiven, aufsässigen und dissozialen Verhaltens. Bei Erwachsenen wird diese Kategorie nur selten gewählt, denn die Störungen des Sozialverhaltens der Kinder und Jugendlichen werden, wenn sie im Erwachsenenleben weiter bestehen, als Persönlichkeitsstörungen bezeichnet. Zur näheren Erläuterung der diagnostischen Kriterien und Unterschiede zwischen ICD-10 und DSM-IV wird auf die Internetseite der Bundesärztekammer und die dort veröffentlichte Stellungnahme zu der ADHS-Erkrankung verwiesen (www.bundesaerztekammer.de).

2.1.3 Diagnose der ADHS-Erkrankung bei adulten ADHS-Patienten

Der Weg zur Diagnose der ADHS-Erkrankung im Erwachsenenalter lässt sich aufgrund seines vielfältigen Symptomenkomplexes zuweilen schwer stellen. Im Allgemeinen wird ADHS bereits im Kindesalter diagnostiziert und manifestiert sich dabei vor allem durch körperliche Hyperaktivität, welche sich oft bis in das Erwachsenenalter hinein zu verwachsen scheint. Tatsächlich erfolgt häufig lediglich eine Übertragung der körperlichen hin zu einer „inneren“ Unruhe. Dennoch kann es durchaus vorkommen, dass ein adulter ADHS-Patient erst im Erwachsenenalter als solcher diagnostiziert wird (Faraone, Biederman et al. 2006). Dies begründet sich zum einen darin, dass der Diagnoseprozess der Erkrankung auf einem komplizierten und langwierigen Verfahren beruht. Vor allem die Erstdiagnosestellung bei Erwachsenen erweist sich als schwierig. Zum anderen sind einzelne Symptome der ADHS-Erkrankung im Erwachsenenalter in der Population verbreitet ohne einen stark auffälligen Krankheitswert zu haben (Murphy and Adler 2004). Zudem ist zu berücksichtigen, dass die in Kapitel 2.1.2 dargestellten Hauptsymptome der ADHS-Erkrankung im Erwachsenenalter nur selten in ausgeprägtem Maße zu beobachten sind. Darüber hinaus tritt die ADHS-Erkrankung häufig mit anderen psychiatrischen Störungsbildern auf und wird oft als Nebenbefund diagnostiziert. Außerdem wird für den Nachweis der Diagnose der adulten ADHS ein Beginn in der Kindheit gefordert. Dieser retrospektive Nachweis ist oft erschwert zu erbringen. Letztendlich existiert kein sicherer objektiver Nachweistest für die ADHS-Erkrankung im Erwach-

senenalter, da die Diagnose nur klinisch gestellt werden kann. Als Instrument dient lediglich das Interview mit dem Patienten und der darin erhobene aktuelle psychopathologische Befund, die anamnestisch eruierbaren Symptome im Kindesalter und der jeweilige Verlauf der Erkrankung (Ebert, Krause et al. 2003). Von Faraone et al. (2006) wurde unter anderem die Zuverlässigkeit der Diagnostizierbarkeit der ADHS-Erkrankung bei adulten Patienten untersucht, welche die diagnostische Kriterien nach DSM-IV nicht in vollem Ausmaße erfüllen (sogenanntes „unterschwelliges“ ADHS). Hierbei handelt es sich um ein Patientenkollektiv welches einige Kriterien nach DSM-IV aufweist, aber die Schwelle zur Diagnostizierbarkeit knapp unterschreitet. Somit leiden diese Patienten per definitionem nicht an ADHS. Dieser Sachverhalt legt nahe, dass Patienten mit einer „unterschwelligen“ ADHS-Erkrankung genauer zu betrachten sind und somit auch die zuverlässige Bestimmbarkeit der Prävalenzrate eines gesamten ADHS-Kollektivs in Frage gestellt wird. Diese Tatsache wird auch noch in naher Zukunft eine diagnostische Herausforderung darstellen.

Etlliche Studien, deren Focus auf der Diagnostizierbarkeit der adulten ADHS-Erkrankung liegt, stellen die Wertigkeit der DSM-IV AOC Kriterien in Frage und bewerten sie als zu niedrig. Obgleich diese Studien keinen definitiven Schwellenwert angeben, wird eine Erhöhung des AOC in Richtung Jugendalter befürwortet. So zeigten Schaughency et al. (1994), welche Jugendliche mit dem Beginn der Erkrankung vor oder nach dem 13. Lebensjahr verglichen, dass kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Beginnes der Störung und der Schwere der Symptome besteht. Rohde et al. (2000) stellten klinische Befunde zweier verschiedener Gruppen von Jugendlicher gegenüber. Die eine Gruppe erfüllte alle diagnostischen Kriterien des ADHS, während die andere Gruppe Jugendlicher ebenfalls alle Kriterien, bis auf die AOC nach DSM-IV erfüllte. Aus der Erkenntnis, dass beide Gruppen die gleichen klinischen Befunde zeigten empfahl der Autor eine erneute Überdenkung der AOC Kriterien. Laut Hesslinger et al. (2003) zeigen Erwachsene mit spät diagnostiziertem ADHS das gleiche klinische Bild von psychiatrischen Komorbiditäten wie Erwachsene, deren Auftritt der Erkrankung vor dem 7. Lebensjahr eruiert werden konnte. Besonders bei der Diagnostik von ADHS im Erwachsenenalter sollte also in der Tat

eine Erhöhung der AOC erwogen werden, da sonst bestimmte Populationen von Patienten nicht oder zu spät diagnostiziert werden, obwohl die Symptome von ADHS deutlich vorhanden sind (Schaughency, McGee et al. 1994; Rohde, Biederman et al. 2000; Hessler, Tebartz van Elst et al. 2003).

In die gleiche Richtung zielt die Studie von Barkley (2007) ab, auf die hier besonders eingegangen werden soll, da auch dieser die zu strengen Kriterien zur Diagnostik bei adulten ADHS Patienten kritisch hinterfragt. Auf Grund dessen untersuchte Barkley (2007) Grenzwertwerte von Symptomen in Bezug auf die DSM-IV Klassifikation bis in das Erwachsenenalter hinein, indem er zwei Längsschnittstudien durchführte. In der Kontrollgruppe gaben 98 % der Probanden drei oder weniger Symptome hinsichtlich der Unaufmerksamkeit an und 100 % der Probanden bestätigten drei oder weniger Symptome in Bezug auf hyperaktives, impulsives Verhalten. Im Gegensatz dazu gaben 100 % der ADHS-Probanden drei oder mehr Symptome hinsichtlich der Unaufmerksamkeit an und 72 % der ADHS-Probanden bestätigten drei oder mehr Symptome in Bezug auf hyperaktives Verhalten. Diese Datenlage legt die Schlussfolgerung nahe, dass sechs Symptome in Bezug auf Hyperaktivität oder Unaufmerksamkeit ein zu hohes Diagnosekriterium darstellen, wenn die ADHS-Erkrankung bei Erwachsenen diagnostiziert werden soll. Hinsichtlich der Genauigkeit und Differenzierung von ADHS zu anderen Formen psychopathologischer Ausprägungen berichtete Barkley, dass Symptome wie exzessiver Redefluss, oder die Schwierigkeit auf dem Stuhl sitzen zu bleiben genauso ausgeprägt seien wie bei Patienten mit affektiven Störungen oder Angststörungen. Eine Abgrenzbarkeit zu anderen psychiatrischen Störungen kann somit erschwert sein, da die ADHS-Erkrankung ebenfalls mit einer hohen Komorbidität einhergeht. Insbesondere belegen viele Studien einen Zusammenhang von ADHS mit Substanzmissbrauch, Angststörungen, affektiven Störungen und Borderline-Störungen (Biederman 2005).

Hinsichtlich des Substanzmissbrauchs wurden prospektive Studien durchgeführt, die auf eine erhöhte Missbrauchsrates hinweisen (Collins, Levin et al. 2006). Dies erklärt sich durch eine verbesserte Antriebs- und Konzentrationsfähigkeit unter der stimulierenden Wirkung diverser Substanzen. Dabei kommt

es hauptsächlich zum Substanzmittelmissbrauch um eine subjektive Reduktion von Anspannung und eine emotionale Stabilisierung zu erreichen. Es stellt sich allerdings die Frage, ob die aufgetretenen Symptome wirklich ihren Ursprung in einer ADHS-Erkrankung nehmen, oder eher als sekundäre Reaktion auf einen Substanzmittelmissbrauch zu werten sind.

Um den besonderen Ausprägungen von ADHS bei Erwachsenen Rechnung zu tragen, wurden speziell auf Erwachsene zugeschnittene, psychopathologische Kriterien entwickelt. Als Beispiel lassen sich die Wender–Utah Kriterien anführen, die sich zur retrospektiven Diagnose kindlicher ADHS-Symptome bewährt haben (Wender 1995). In der deutschen gekürzten Fassung werden anhand von 24 Items rückblickend die Symptome von ADHS zwischen dem 8. und 10. Lebensjahr erfasst (Retz-Junginger, Retz et al. 2002). Daneben gibt es eine beträchtliche Anzahl andere Tests und Fragebögen, die aber in Deutschland nicht einheitlich in Gebrauch sind und deren Verwendung von Klinik zu Klinik variieren kann, wie zum Beispiel das „Bremer ADHS-Screening für Erwachsene“ (BAS-E). Die ADHS-Erkrankung sollte jedoch auch bei adulten Patienten nicht immer mit negativen Verhaltensmustern assoziiert werden, da es sich nicht nur in gerade genannten benachteiligenden Symptomen, sondern auch in Charakterzügen wie hohe Begeisterungsfähigkeit, viel Energie, Offenheit für Neues und ein hohes Maß an Kreativität äußern kann (Krause J. 2005).

2.1.4 Epidemiologie

Über einen langen Zeitraum galt die ADHS-Erkrankung überwiegend als eine psychische Krankheit des Kindes- und des Jugendalters mit Prävalenzangaben von 3 – 12 % (Faraone, Sergeant et al. 2003; Riccio, Wolfe et al. 2005). Am häufigsten werden jedoch in der wissenschaftlichen Literatur Angaben zwischen 5 % und 7 % zitiert (Jacobs and Petermann 2008). Der kombinierte Typus stellt mit Abstand die häufigste Diagnose dar, da er bei 80 % aller Patienten vorliegt. Der vorwiegend unaufmerksame Typus kommt bei 15 % und der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Typus, bei nur ca. 5 % aller ADHS-Patienten vor (Lalonde, Turgay et al. 1998). Der überwiegend unaufmerksame Subtypus des ADHS

wird hauptsächlich bei Mädchen diagnostiziert, während der überwiegend hyperaktive/impulsive Subtyp eher bei Jungen zu finden ist (Taylor, Dopfner et al. 2004). Jungen sind in klinischen Populationen von ADHS 4 - 9-mal häufiger betroffen als Mädchen (APA). Bei Erwachsenen wiederum fällt die Geschlechterverteilung ausgeglichener aus (Biederman, Faraone et al. 2004).

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass durchgeführte Längsschnittuntersuchungen an Kindern und Jugendlichen, bei bestätigter Diagnose von ADHS ein Fortbestehen des Störungsbildes im Erwachsenenalter nachgewiesen haben (McGough and Barkley 2004). Dies soll bei bis zu 60 % der diagnostizierten Erwachsenen der Fall sein (Weiss, Hechtman et al. 1985; Mannuzza, Klein et al. 1993). Die durchschnittliche Vererbbarkeit von ADHS liegt bei ungefähr 76 % (Levy F 1997; Coolidge, Thede et al. 2000; Willcutt, Pennington et al. 2000). Faraone, Biederman et al. (2005) berechneten eine Prävalenzrate von ADHS in der Erwachsenenbevölkerung von 2,9 %. Auf eine etwas höhere Prävalenzrate von 3,4% gelangte die Forschungsgruppe von Fayadd et al. (2007). Diese epidemiologische Studie beinhaltet Angaben von den USA, Europa und dem mittleren Osten. Man kann davon ausgehen, dass deshalb global betrachtet, diese Studie ein vollständigeres Bild der Prävalenzrate von ADHS im Erwachsenenalter darstellt, als die Studie von Faraone, Biederman et al. (2005), welche lediglich Daten aus den USA herangezogen hat. Das Auftreten der ADHS-Erkrankung lässt sich nicht mit einer Angehörigkeit zu bestimmten sozialen Schichten oder mit unterschiedlichen Begabungsniveaus in Zusammenhang bringen (Murphy and Barkley 1996).

2.1.5 Ätiologie und Pathogenese

Das Krankheitsbild ADHS ist hinsichtlich der Ursachen und Entstehungsbedingungen noch nicht vollständig geklärt. Es herrscht jedoch ein breiter Konsens darüber, dass ADHS auf ein multifaktorielles Ursachengeflecht zurückzuführen ist. So wird eine genetische Prädisposition, der Konsum von Alkohol, Nikotin oder anderen Drogen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an ADHS zu erkranken genauso in Zusammenhang gebracht wie Frühgeburtlichkeit, Hypoxie

oder ein erniedrigtes Geburtsgewicht (Mick, Biederman et al. 2002). Die schon sehr früh beobachtete Tatsache, dass ADHS in belasteten Familien häufiger auftritt führte dazu, die ADHS-Erkrankung durch Zuhilfenahme von genetischen Studien genauer zu untersuchen (Morrison and Stewart 1971). Die Anzahl der insgesamt beteiligten Gene ist bis dato noch nicht eindeutig geklärt und es wird eine genetische Heterogenität postuliert (Oligo-/Polygenie). Dies bedeutet, dass mehrere Gene mit moderaten bis niedrigen Effektstärken zum gleichen Phänotyp führen können. In der Literatur wird dieser Fragestellung hauptsächlich durch zwei Herangehensweisen begegnet: Der Untersuchung von Kandidatengenen und der Durchführung von Genotypisierungen/Sequenzierungen.

Die Untersuchung von Kandidatengenen beginnt damit, dass man zuerst eine Hypothese über ein betroffenes Gen an einer bekannten chromosomalen Region aufstellt, welche zuvor durch Theorien auf der Grundlage biologischer Erkenntnisse, oder zum Beispiel durch schon bereits nachweisliche Behandlungserfolge durch Medikamentengabe, erhoben wurden. Daraufhin wird mit statistischen Mitteln überprüft, ob ein bestimmter Genotyp mit der Störung in Verbindung zu bringen ist. Mehrere Meta-Analysen zeigen einen Zusammenhang des Dopamin-D4-Rezeptor-Gens (*DRD4*, 48-bp VNTR) (Faraone, Doyle et al. 2001; Li, Sham et al. 2006), des Dopamin-D5-Rezeptor-Gens (*DRD5*, 148-bp Mikrosatellitmarker) (Li, Sham et al. 2006), des Dopamin-Beta-Hydroxylase-Gens (*DBH*, 5' taq1 A Allel) (Faraone, Perlis et al. 2005), des Synaptosomal-Associated-Protein-25-Gens (*SNAP-25*, T1065G singlenucleotide polymorphism) (Faraone, Perlis et al. 2005), des Serotonin Transporter Gens (*SLC6A4*, 44-bp insertion/deletion in der Promoter Region (5-HTTLPR)) (Faraone, Perlis et al. 2005) und des Serotonin 1B Rezeptor Gens (*HTR1B*, G861C SNP) (Faraone, Perlis et al. 2005) mit der ADHS-Erkrankung. Jedoch konnten Meta-Analysen lediglich einen schwachen signifikanten Zusammenhang zwischen der ADHS-Erkrankung und dem Dopamin Transporter Gen (*SLC6A3*, 48-bp VNTR in der 3' untranslated region) (Li, Sham et al. 2006; Yang, Chan et al. 2007) und keinen offensichtlichen signifikanten Zusammenhang mit dem *COMT*-Val108Met-Polymorphismus aufzeigen (Cheuk and Wong 2006). In Bezug auf die Einflussnahme des *COMT*-Val108Met-Polymorphismus

auf die ADHS-Pathogenese wurden allerdings divergierende Befunde publiziert. So postulierten zum Beispiel Halleland et al. (2009), dass verschiedene Haplotypen des COMT-Enzyms dennoch in Zusammenhang mit der Symptomausprägung bei der ADHS-Erkrankung zu stehen scheinen. Außerdem stellt der COMT-Polymorphismus einen sinnvollen Gen-Kandidaten für die ADHS-Forschung dar, da das COMT Enzym im frontalen Kortex (einer zerebralen Region die für die ADHS-Ätiologie von besonderer Bedeutung ist, siehe Kapitel 6.4) bei der Regulierung des Dopamin-Haushalts eine maßgebliche Beteiligung eingeräumt wird (Diamond 2007). Diese Tatsache erklärt sich aus einer verminderten Anzahl von Dopamin Transportern (DAT) im frontalen Kortex und die Katabolisierung des Dopamin Haushaltes daher in einem verstärkten Maße von der COMT beeinflusst ist (Chen, Lipska et al. 2004). Auf die anderen, soeben aufgeführten Kandidatengene, soll nicht näher eingegangen werden. Eine exzellente Kurzübersicht, kann aber aus der Arbeit von Faraone, Mick et al. (2010) entnommen werden.

Bei der Durchführung von Genotypisierungen/Sequenzierungen wird hingegen im Vergleich zur Detektion von Kandidatengenen, eine andere Herangehensweise verwandt. Dabei werden nach chromosomalen Regionen gesucht, die bei Geschwistern häufiger übereinstimmen als dies normalerweise zu erwarten wäre. Es liegen in Bezug auf die ADHS-Erkrankung bisher sieben großangelegte Genotypisierungen/Sequenzierungen vor und in Zusammenschau wurden in diesen Studien auffällige Chromosomenabschnitte auf den Regionen 5p13, 14q12 und 17p11 detektiert (Fisher, Francks et al. 2002; Bakker, van der Meulen et al. 2003; Arcos-Burgos, Castellanos et al. 2004; Hebebrand, Dempfle et al. 2006; Asherson, Zhou et al. 2008; Faraone, Doyle et al. 2008; Romanos, Freitag et al. 2008). Einheitlich betrachtet konnte jedoch keine dieser Studien gemeinsame chromosomale Regionen identifizieren. Diese Tatsache ist aber nicht ganz unerwartet, da die Aussagekraft von solchen individuellen Genomscans eher als niedrig, insbesondere bei einer Krankheit mit solch einem multifaktoriellen Ursachengeflecht wie der ADHS-Erkrankung, zu bewerten ist. Als ein aussagekräftiges Verfahren haben Familien- Zwillings- und Adoptionsstudien dazu beigetragen, die jeweilige Einflussnahme von genetischen und

umweltbedingten Faktoren hinsichtlich ADHS zu entschlüsseln (Faraone and Biederman 1998; Thapar, Holmes et al. 1999). Der Vorteil von Familien- und Adoptionsstudien gegenüber Zwillingsstudien liegt darin, dass hier natürliche Risikofaktoren, welche bei Zwillingsgeburten häufiger auftreten und auch mit ADHS assoziiert sind, wie das bereits erwähnte geringere Geburtsgewicht oder Frühgeburtlichkeit, weitgehend ausgeschlossen werden können (Hultman, Torrang et al. 2007). Hingegen können bei Familienstudien, die beeinflussenden Faktoren von familiären oder genetischen Ursachen nicht klar auseinanderdividiert werden und erschweren damit die Ursachenforschung.

Bei Zwillingsstudien konnte eine durchgängig hohe bis mittelhohe Heritabilität für Unaufmerksamkeit bzw. Hyperaktivität/Impulsivität ermittelt werden, die sich in einem Bereich von 60 - 80% bewegt (Levy F 1997; Coolidge, Thede et al. 2000; Willcutt, Pennington et al. 2000). In Bezug auf gemeinsam Umweltfaktoren bei Zwillingsstudien lässt sich nur ein geringer oder kein Einfluss konstatieren (Sherman, Iacono et al. 1997). Bezüglich der Geschlechterverteilung konnte kein konsistenter Hinweis auf einen höheren genetischen Schwellenwert bei Mädchen festgestellt werden, da die Korrelation von dizygoten Zwillingen unterschiedlichen Geschlechts ähnlich denen der gleichgeschlechtlichen Zwillingen ist (Goodman and Stevenson 1989). Außerdem lässt sich festhalten, dass sich in allen Studien eine höhere Konkordanzrate in Bezug zu ADHS für monozygote-, als für dizygote Zwillingspaare beobachten ließ (Thapar, Holmes et al. 1999). Legt man dimensional erfasste Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität/Impulsivität zu Grunde, ergeben sich Korrelationen von $r = 0,48$ bis $0,92$ für monozygote und $r = 0,21$ bis $0,57$ für dizygote Zwillinge (Smidt, Heiser et al. 2003). Die in der Vergangenheit postulierten Hypothesen, dass zur Verursachung von Hyperaktivität in besonderem Maße chaotische familiäre-, Lebens- oder Wohnverhältnisse, oder andere Umweltfaktoren ursächlich sind, können somit als weitgehend widerlegt gelten (Goodman and Stevenson 1989).

Dennoch sollten unstete Lebensumstände nicht ganz außer Acht gelassen werden, da es Hinweise darauf gibt, dass das Auftreten der ADHS-Symptomatik mit Störungen im Familien- und Eheleben der Eltern begünstigt wird (DuPaul, McGoey et al. 2001).

Das Hauptziel von Familienstudien in Bezug auf ADHS zielt darauf ab, die familiäre Häufung von ADHS, beziehungsweise die damit assoziierten Störungen zu detektieren. Insgesamt wird bei Familienstudien ersichtlich, dass ADHS bei Eltern oder Geschwistern eines Indexpatienten häufiger vorkommt als bei Verwandten von gesunden Kontrollgruppen. Die Wahrscheinlichkeit unter ADHS zu leiden ist bei erstgradigen Angehörigen von ADHS-Patienten um das circa fünf-fache erhöht (Faraone, Biederman et al. 2000). Somit ist es nicht verwunderlich, dass laut Bradley et al. (2001) in der unmittelbaren Familie betroffener Kinder Familienangehörige auch an ADHS leiden (Mütter 15 – 20 %; Väter 25 – 30 %; Geschwister 32 %). Lediglich 3 % der leiblichen Eltern von gesunden Kindern waren von ADHS betroffen (Sprich, Biederman et al. 2000), während das Risiko für Eltern von Patienten mit ADHS etwa zwei bis achtmal so häufig (Faraone and Doyle 2001) anzutreffen war. Im Verlauf der Familienstudien ist der Frage nachgegangen worden, ob der bei dem Patienten vorliegende Subtyp, unter Berücksichtigung der DSM-IV Klassifikation von ADHS, eine Vorhersage des Subtyps bei Familienangehörigen erlauben würde. Hierbei wurde keine Übereinstimmung gefunden. Folglich können familiäre Risikofaktoren zur Manifestation verschiedener ADHS-Typen innerhalb einer Familie führen (Biederman 2005).

Bei einer durchgeführten Adoptionsstudie von Sprich et al. (2000) wurden 25 Jungen und Mädchen mit ADHS, die in den ersten Lebensjahren adoptiert wurden und ihre „Adoptivverwandten“ ersten Grades untersucht. Gegenübergestellt wurde hierbei eine Gruppe von 101 Jungen und Mädchen mit ADHS und deren erstgradige Verwandte, die nicht adoptiert waren. Als Kontrollgruppe in die Studie zusätzlich mit aufgenommen wurden 50 Jungen und Mädchen und deren erstgradige Verwandte, die keine ADHS-Kriterien erfüllen. Es zeigte sich bei der Auswertung der Studie, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate an ADHS bei den Eltern/Geschwistern der Kontrollen (3 % / 6 %) und den Adoptiveltern/Geschwistern (6 % / 8 %) gibt. Hingegen waren die leiblichen Eltern/Geschwister von ADHS-Kindern häufiger betroffen (18 % / 31 %). Darüber hinaus wurde im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen, ein gehäuftes Auftreten von Begleiterkrankungen, wie Depression, Überängstlichkeit und genera-

lisierte Angststörungen diagnostiziert. Insgesamt untermauern Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien eine eindeutige heritabilitäre Komponente der ADHS-Erkrankung.

2.1.6 Therapie der ADHS-Erkrankung

Zunächst einmal muss festgehalten werden, dass die Diagnose ADHS nicht zwangsläufig mit der Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention einhergehen muss. Viele zusätzliche Faktoren spielen dabei eine Rolle, da es den Ausprägungs- und Einschränkungsgrad der Betroffenen individuell zu bestimmen gilt, um daran die Therapieansätze anzulehnen. Treten zusätzlich zu der ADHS-Erkrankung psychiatrische Komorbiditäten auf, müssen diese genauso wie die Grunderkrankung selbst in das Therapiekonzept miteinbezogen werden. Laut den Leitlinien (Ebert, Krause et al. 2003) kann eine Monotherapie bei geeigneten Patienten durchaus gute Resultate erzielen. Allerdings bietet sich auch ein multimodales Behandlungskonzept an, welches aus folgenden verschiedenen Teilbereichen besteht (Döpfner M. 2003).

- Patientenbezogene Verfahren (z.B. Selbstinduktionstraining)
- Psychoedukation und Beratung
- Pharmakotherapie
- Verhaltenstherapeutische Interventionen in Familie und Umfeld
- Ergänzende Verfahren bei komorbiden Störungen

Um die Kernsymptome Impulsivität, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsdefizit effektiv zu behandeln, besteht die Möglichkeit therapeutisch mit Medikamenten dagegen vorzugehen. Für die Behandlung der adulten ADHS-Erkrankung gibt es erst seit kurzem eine offizielle Zulassung für Methylphenidat (MPH) und Atomoxetin (Fredriksen, Halmoy et al. 2012). Wobei Atomoxetin häufig verwendet wird, wenn die Behandlung bereits im Kinder- und Jugendalter angefangen wurde. Die Anwendung von MPH bietet sich an, wenn erst im Erwachsenenalter

mit der pharmakologischen Therapie begonnen wird. Zuvor wurden die Pharmaka außerhalb der Zulassungsbestimmung, als sogenannte „Off-label use“ Medikamente verwendet.

Hauptsächlich unterscheidet man bei den Psychostimulanzien zwischen Amphetaminen und Nicht-Amphetaminen. Entscheidend ist die Tatsache, dass alle wirksamen Medikamente das dopaminerge und/oder noradrenerge Transmittersystem im Gehirn beeinflussen (Pliszka, McCracken et al. 1996). Amphetamine und ein Teil der Nicht-Amphetamine unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz und sind daher verschreibungspflichtig. Als einer der wichtigsten Vertreter der Amphetamine ist das MPH zu nennen. Sein Wirkmechanismus besteht hauptsächlich in der Blockade des Dopamintransporters. Zudem werden zusätzlich aus präsynaptischen Vesikeln vermehrt Dopamin und Noradrenalin freigesetzt und die Monoaminoxidase blockiert (MAO). Dies geht insgesamt mit einem erhöhten Angebot von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt einher (Pliszka 2005). Dabei spielt hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit ein gleichmäßiger, nicht schwankender Medikamentenspiegel im Blut eine wichtige Rolle. Insgesamt konnte ein signifikant positiver Effekt von MPH bei zu vernachlässigenden Nebenwirkungen gezeigt werden (Spencer, Biederman et al. 2005; Biederman, Mick et al. 2006; Jain, Hechtman et al. 2007). Trotz der weiten Verbreitung und Verwendung von Amphetaminen sollte die Anwendung nicht unkritisch erfolgen. Einerseits existieren unter den ADHS-Patienten sogenannte Non-Responder, die einen geringen oder keinen Effekt auf die Therapie zeigen (ca. 10–30 %), andererseits wächst die Sorge über einen Missbrauch der Stimulanzien besonders bei adulten ADHS-Patienten (Wilens 2004). Im Gegensatz dazu stellt Atomoxetin ein Amphetamin mit geringem Suchtpotenzial dar. Dies ist zurückzuführen auf eine mangelnde Einflussnahme striataler Strukturen (Teil des zerebralen Belohnungssystems) (Heil, Holmes et al. 2002). Der Wirkmechanismus von Atomoxetin begründet sich in der selektiven Hemmung von Noradrenalin. Eine nachgewiesene Wirksamkeit dieses Medikamentes bei der ADHS-Pathologie wurde unter anderem in der Studie von Michelson et al. (2003) aufgezeigt.

Zahlreiche andere Pharmaka wurden bei ADHS-Patienten mit positivem Effekt untersucht, wie zum Beispiel Antidepressiva (Maidment 2003), oder Alpha-2 Rezeptor Agonisten (Taylor and Russo 2001). Zum jetzigen Zeitpunkt wird allerdings für die pharmakologische Behandlung der ADHS-Erkrankung hauptsächlich auf MPH oder Atomoxetin als Mittel der ersten Wahl zurückgegriffen.

2.2 Delay Discounting

Die Fähigkeit Entscheidungen zu treffen ist für Lebewesen lebensnotwendig und hängt von vielen Umständen und Bedingungen ab. Diese Art der subjektiven Entscheidungsfindung eines Individuums wurde in der Vergangenheit durch verschiedenste Versuchdesigns untersucht. Als besonders aufschlussreich erwies sich dabei das Forschungsfeld der Belohnungsentscheidungen. Der letztendliche Grund, warum sich ein Individuum für die eine oder andere Belohnungsoption entscheidet, ist neben den subjektiven charakterlich bedingten Verhaltensmustern (z.B. Risikobereitschaft, kognitive Kontrollfähigkeit) hauptsächlich in zwei Variablen zu suchen.

- a) Zeit
- b) die Höhe oder Art der in Aussicht gestellten Belohnung

Zu a) Der Faktor Zeit ist ein überaus wichtiges Entscheidungskriterium, als dass es einen Unterschied darstellt, ob man die Belohnung sofort bekommen kann oder zum Beispiel erst später in zwei Jahren.

Zu b) Ebenfalls entscheidend ist die Tatsache, dass höheren oder größeren Belohnungen der Vorzug vor kleineren Belohnungen eingeräumt wird.

Entscheidungen sind also relativ vorhersehbar, sofern sich die Wahlalternative nur in einer Dimension verändert. Diese Verhaltensmuster, welche man sowohl bei Menschen, als auch bei Tieren beobachten kann, sind sowohl in wirtschaftlicher Hinsicht, als auch in einem evolutionären Kontext betrachtet sinnvoll. Im alltäglichen Leben jedoch vermischen sich die Faktoren Zeitpunkt und Höhe der

Belohnung und müssen von den Individuen gleichermaßen berücksichtigt und gegeneinander abgewogen werden.

Dieser Forschungszweig, der sich mit dem subjektiven Wahlverhalten und der subjektiven Bewertung hinsichtlich Entscheidungsoptionen beschäftigt, wird in der Fachliteratur als „Intertemporal Choice“ (ITC) umschrieben. Genauer gesagt einem Entscheidungsparadigma, welches verschiedene in der Zukunft liegende Wahloptionen anbietet und Probanden dazu anhält, eine Entscheidung zwischen zwei verschiedenen Belohnungen zu unterschiedlichen Auszahlungszeitpunkten zu treffen. Typischerweise werden die zukünftigen Belohnungsoptionen in Relation zu ihrer Verzögerung entwertet (Green and Myerson 2004). Dieser Prozess wird als „Temporal Discounting“ oder „Delay Discounting“ bezeichnet (im Folgenden wird der Begriff Delay Discounting (DD) verwendet). DD bezieht sich auf die Abnahme des subjektiven Belohnungswertes in Abhängigkeit zu der zunehmenden zeitlichen Verzögerungsstufe (Critchfield and Kollins 2001). Eine Versuchsperson wird beispielsweise einen objektiven Wert von 20 € als höher bewerten, wenn sie diesen heute erhält und nicht erst in vier Wochen. Jede getroffene Entscheidung einer DD-Aufgabe wird in Form eines „Point of Indifference“ (POI) aufgezeichnet. Der POI gibt jeweils an, wann der Proband von dem geringeren früher erhältlichen Betrag zu dem höheren, aber späteren erhältlichen Betrag gewechselt hat. Dieses somit gemessene Verhältnis von subjektivem Wert und Verzögerung zueinander, welches im Endeffekt den POIs entspricht, versucht man daraufhin mittels einer mathematischen Entwertungskurve (=engl: „Discounting function“) in einem Koordinatensystem möglichst genau abzubilden. Darüber hinaus ist die Präferenz hin zu einer kleineren Belohnung zu einem früheren Zeitpunkt gegenüber einer größeren späteren ein Behelfsmittel dafür, um Impulsivität zu definieren (Mischel, Shoda et al. 1989). Als objektives Maß für Impulsivität werden hauptsächlich zwei mathematische Funktionen beschrieben, die das Verhältnis zwischen zeitlicher Nähe und subjektiver Entwertung der jeweiligen Entscheidungsoptionen bei DD darstellen. Dabei kann der Abfall des subjektiven Wertes über einen Zeitraum entweder durch eine exponentielle Funktion, (Samuelson 1937) oder wie hier in dieser

Arbeit, durch eine hyperbolische Funktion (Mazur 1987) in einem kartesischen Koordinatensystem (auf der y-Achse ist die Höhe der Belohnung und auf der x-Achse die Zeit aufgetragen) dargestellt werden (nähere Erläuterung der mathematischen Funktion siehe Methoden: Delay Discounting, Kapitel 8.5).

Die Tatsache, dass DD besser durch eine hyperbolische Funktion als durch eine exponentielle Funktion beschrieben wird, ist von mehreren Forschungsgruppen belegt worden (Rachlin, Raineri et al. 1991; Kirby and Santiesteban 2003). Eine steile hyperbolische Entwertungskurve einer Belohnung im Bezug zur verzögerten Auszahlung zeigt eine erhöhtes Maß an Impulsivität auf: Die bevorzugte Wahl hin zu einer kleineren früher erhältlichen Belohnung, gegenüber einer größeren, aber später erhältlichen Belohnung (Logue, Pena-Correal et al. 1986). Bei Abbildung 1 werden schematisch zwei mögliche Verhaltensmuster von Probanden mit Hilfe einer hyperbolischen Funktion graphisch dargestellt. Niedrige k-Werte und eine flache Entwertungskurve zeigen an, dass ein Proband relativ geduldig ist, weniger Impulsivität zeigt und auch dazu bereit ist, auf eine zu einem späteren Zeitpunkt erhältliche Belohnung zu warten.

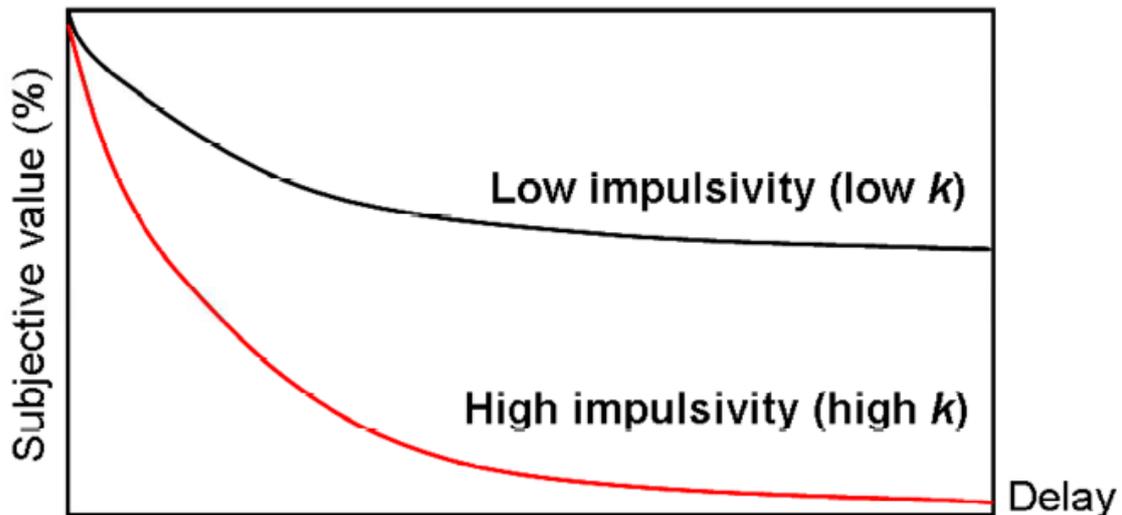


Abbildung 1: Die hyperbolische Delay-Discounting-Funktion
(aus Heinzl, S. 2008: Neural correlates of delay discounting and genetic polymorphisms affecting dopaminergic transmission)

Ein hoher k-Wert und eine steile Entwertungskurve hingegen bedeuten, dass der Proband relativ ungeduldig, damit impulsiver ist und langen Wartezeiten gegenüber hinsichtlich des Erhalts der Belohnung eher negativ eingestellt ist.

Die schwarze hyperbolische Funktion zeigt folglich einen niedrigen k-Wert und damit ein geringes Maß an Impulsivität, während die rote hyperbolische Funktion einen hohen k-Wert und damit ein höheres Maß an Impulsivität offenbart.

Die Verwendung von DD-Designs stellt ein etabliertes Verfahren zur Bestimmung von Impulsivität im Erwachsenenalter dar (Petry 2001; Kollins 2003; Reynolds, Richards et al. 2004) und bietet sich in Folge dessen auch zur Anwendung bei ADHS-Patienten an (Barkley, Edwards et al. 2001; Scheres, Dijkstra et al. 2006; Wilson, Mitchell et al. 2011).

Dabei fielen die Ergebnisse der Studien teilweise inhomogen aus. Barkley et al. (2001) zeigten, dass adulte ADHS-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die kleinere, sofortige Belohnung häufiger auswählten als die größere zu einem späteren Zeitpunkt erhältliche Belohnung. Scheres et al. (2006) konnten hingegen keine erhöhte Präferenz der adulten ADHS-Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe für kleinere sofortige Belohnungen nachweisen. Die Ergebnisse von Scheres et al. (2006) werden darüber hinaus eher mit einem differierenden Versuchsdesign = Framing Effekt (siehe weiter unten in diesem Kapitel) und nicht mit einer generellen Unzuverlässigkeit des Versuchsdesigns in Verbindung gebracht.

Die große Mehrheit der durchgeführten Studien hinsichtlich dieses Themenkomplexes sind sich jedoch weitgehend darin einig, dass DD-Paradigmen zuverlässig den erhöhten Grad an Impulsivität bei ADHS-Patienten bestimmen können (Barkley, Edwards et al. 2001; Hurst, Kepley et al. 2011; Wilson, Mitchell et al. 2011). Die Entscheidungsprozesse einer DD-Aufgabenstellung liegen dem individuellen DD-Verhalten und der sich damit abspielenden Hirnverarbeitungen zugrunde. Berns et al. (2007) berufen sich dabei auf drei neurokognitive Mechanismen, die vom ersten Moment der Präsentation der Optionen bis zur schlussendlichen Entscheidungsfindung bei der Bearbeitung eines ITC - Paradigmas ablaufen:

- a) „Antizipation“
- b) „Selbst-Kontrolle“
- c) „Mentale Repräsentation“

Dabei ist mit a) die Neigung eines Individuums gemeint bereits erlebte, positive und negative Erfahrungen in die Bewertung zukünftigen Ereignisse mit einzu-beziehen.

Der Unterpunkt b) beschreibt den Zustand der Versuchung einer sofortigen Be-lohnung zu widerstehen, wenn gleichzeitig eine Belohnung in der weiter entfernten Zukunft dargeboten wird.

Schließlich stellt c) die subjektive Art und Darstellung der Interpretation dar, während das Entscheidungsparadigma präsentiert wird.

Zusätzlich wirken viele äußere Faktoren auf die Entscheidungsmechanismen und die schlussendliche Entscheidungsfindung mit ein. Es sollen daher im fol-genden Abschnitt jene Faktoren genannt werden, welche maßgeblich einen Einfluss auf das DD-Paradigma nehmen können. Diese Sachverhalte sind wich-tig für das weitere Verständnis und Interpretation der Ergebnisse dieser Dissert-ation. Der „Magnitude Effekt“ besagt, dass das DD-Verhalten anhand der Höhe der Belohnung Einfluss auf die Steilheit der DD-Funktion nimmt. Dabei fällt das Discounting Verhalten zwischen kleineren Geldbeträgen stärker aus, als im Vergleich zwischen größeren Geldbeträgen (Myerson and Green 1995; Green, Myerson et al. 1997; Johnson and Bickel 2002). Ebenso wird dem sogenannten „Trait and State“ Effekt eine beeinflussende Rolle zugesprochen, der einen stei-leren Verlauf der Entwertungskurve und damit einen erhöhten Grad an Impulsi-vität aufzeigt. Der „State“-Effekt wird dabei als eine zeitlich limitierte oder extern bedingte Veränderung hinsichtlich des DD-Verhaltens definiert, wie es zum Bei-spiel durch den Einfluss von Pharmaka oder einem nicht einheitlichen Studien-design der Fall sein kann. Der „Trait“-Effekt hingegen beschreibt eine Verände-rung des DD-Verhaltens aufgrund von Persönlichkeitseigenschaften, die sich schon über einen längeren Zeitraum erstrecken oder in diesem Ausmaß schon immer so vorhanden waren. Peters, Büchel et al. (2011) führten dafür sowohl neurogenetische Ursachen (welche unter anderem den Dopamin Haushalt kor-tikaler und subkortikaler Regionen des Gehirns beeinflussen, siehe im folgen-

den Verlauf Kapitel 6.4) als auch Suchterkrankungen, wie Spiel- und Drogen-sucht an. Die ADHS-Erkrankung gilt zudem als eine oft zitierte Störung, welche mit einem veränderten DD-Verhalten einhergeht (Scheres, Tontsch et al. 2010). Einen nachgewiesenen Effekt der „Trait“-Komponente auf das Entwertungsverhalten bei DD-Tasks (DDT) konnte ebenfalls bei abstinenten Alkoholikern erbracht werden. Mitchel et al. (2005). publizierten zum Beispiel eine steilere Entwertungskurve von abstinenten Alkoholikern im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

Ebenso üben Alter und Einkommen einen Effekt auf das DD-Verhalten aus. Dabei konnten vor allem Green et al. (1996) hinsichtlich erwachsenen Probanden zeigen, dass das Entwertungsverhalten auf das Erwachsenenalter bezogen keinen großen Schwankungen mehr unterworfen ist und dabei die Einkommenssituation eine stärkere Rolle einzunehmen scheint. Es wurden Geldbeträge von Probandenkollektiven mit gleichem finanziellem Status aber unterschiedlichen Alters nicht signifikant unterschiedlich entwertet. Probandenkollektive gleichen Alters aber unterschiedlichen finanziellen Hintergrundes entwerteten die Beträge dahingehend unterschiedlich, dass das finanziell schwächere Kollektiv steilere Entwertungskurven aufwies. Das Alter spielt jedoch bei der Entwertung von DD-Aufgaben im Unterschied zu erwachsenen Probanden eine entscheidendere Rolle bei kindlichen/jugendlichen Probanden. Vorausschauendes Verhalten, die Fähigkeit sich selbst zu beherrschen, nicht jedem impulsivem Trieb nachzugehen, beschreibt einen Reifungsprozess von zerebralen Strukturen, der bis in das frühe Erwachsenenalter anhält und erst im Erwachsenenalter als abgeschlossen gilt (Luna 2009). Dieser Befund kann als Erklärungsansatz für die Veränderung des DD-Verhaltens von einem verstärkten zu einem verringerten Entwertungsverhalten im Vergleich vom Kindes- zum Erwachsenenalter verwandt werden (Scheres, Dijkstra et al. 2006). Green et al. (1996) beschrieben sogar, dass das verstärkte DD-Entwertungsverhalten mindestens bis zum 30. Lebensjahr anhalten soll.

Anderweitige Faktoren, die unter dem Überbegriff „Framing Effekt“ geführt werden, beziehen sich auf den Aufbau und die Präsentation des Versuchsaufbaues per se. Hierbei bedingen zum Beispiel verschiedenen Auszahlungszeitpunkte

der angebotenen frühen Belohnungen (Green, Myerson et al. 2004) oder ein andererseits nicht variabler Zeitabstand der verzögerten Belohnungsoptionen, im Vergleich zu zeitlich variierenden verzögerten Belohnungsoptionen (Barkley, Edwards et al. 2001) die Steilheit von „Discounting“ Kurven.

2.3 Die aktivierten Hirnareale bei Delay Discounting

Der rapide technische Fortschritt im Bereich der bildgebenden Verfahren, der sich insbesondere in der letzten Dekade entwickelt hat, ermöglicht durch immer hochauflösendere und präzisere Techniken Gehirnaktivität bei Individuen genauer zu bestimmen. Neben der NIRS-Technologie werden bildgebende Verfahren, wie fMRI und PET-Scan angewandt, um Gehirnaktivität während der Bearbeitung verschiedener Aufgabenstellungen zu messen.

Die Anwendung von fNIRS- und fMRI-Messungen bergen im Gegensatz zum PET-Verfahren den Vorteil, dass hier keine Notwendigkeit der Injektion eines Radiopharmakons besteht. Wie in der Einleitung erwähnt, ist sich die Fachwelt hinsichtlich des Ablaufs und der gegenseitigen Beeinflussung der kortikalen und subkortikalen zerebralen Bereiche bei DD-Aufgabenstellungen noch nicht im Detail einig. Aufgrund Daten vorhergegangener Messungen konnten relativ einheitliche Areale detektiert werden, die im Verlaufe der DD-Aufgabenstellung Hirnaktivierung zeigten. Zentral involviert sind vor allem das VS, der mPFC auch OFC genannt, der PCC, der LPFC und das limbische System mit den Basalganglien (Kable and Glimcher 2007; McClure, Ericson et al. 2007; Figner, Knoch et al. 2010).

Da sich diese Dissertation vor allem mit Messungen der Gehirnaktivität des OFC und des dlPFC (beide per definitionem dem PFC zugehörig) beschäftigt, soll in diesem und in den folgenden Abschnitten das Augenmerk besonders auf diese zerebrale Bereiche gerichtet werden. Zusammenfassend lässt sich anmerken, dass hierbei der OFC eher in motivationsbezogenen Entscheidungsprozessen involviert zu sein scheint (Bechara, Damasio et al. 2000), während der dlPFC wohl hauptsächlich in kognitiven Prozessen und exekutiven Funktio-

nen wie das Kontrollieren von Verhalten regulierend einwirkt (Krain, Wilson et al. 2006). Zudem scheint der dlPFC eine Rolle darin zu spielen über einen längeren Zeitraum auf ein Ziel hinarbeiten oder Konsequenzen adäquat bewerten und einzuschätzen zu können (Barkley 1997). Ursächlich ließe sich dafür die ausgeprägte Konnektivität des PFC zu sensorischen und motorischen Kortices, dem Zerebellum und den Basalganglien anführen.

Der PFC dient somit als zentrale Verschaltungsstelle, in der verschiedene Informationen und Eindrücke zusammenfließen. Dort werden diese koordiniert und damit eine sinnvolle Bearbeitung von Aufgabenstellungen, wie zum Beispiel von DDT gewährleistet (McClure, York et al. 2004). Im Kontext betrachtet haben also sowohl der OFC, als auch der dlPFC bei der Bearbeitung von DD-Aufgaben eine wichtige Funktion und es wurden verschiedene Annahmen hinsichtlich der Aktivierung dieser Areale beschrieben. McClure et al. postulierten, dass bei gesunden Probanden der OFC bei sofort erhältlichen im Vergleich zu verzögerten Belohnungen stärker aktiviert war und der dlPFC sowohl unabhängig von der Höhe des Geldbetrages, als auch des Auszahlungszeitpunktes, ein uniformes Aktivierungsmuster aufzeigte (McClure, Laibson et al. 2004; McClure, Ericson et al. 2007). Hierbei wurde bei der Entscheidungsfindung der Probanden zwischen zwei verschiedenen neuronalen Systemen, die per definitionem als β - und δ -System bezeichnet werden, unterschieden („Zwei-System-Modell“). Gehirnareale mit einer erhöhten Aktivierung bei der Verzögerungsstufe „heute“ (= sofortigen Belohnung) werden als β -System bezeichnet und Gehirnareale, die sowohl bei der sofortigen, als auch bei der verzögerten Auszahlung eine uniforme Aktivierung zeigten, werden δ -System genannt. Das β -System von McClure et al. (2004,2007) beinhaltet unter anderem das VS, den medialen-orbitofrontalen Kortex (MOFC) und den MPFC. Dieses β -System wird dabei mit spontanen impulsiven Handlungen in Zusammenhang gebracht, welches durch die neuroanatomische Verknüpfung zum limbischen System erklärt wird und zudem reich an dopaminerg innervierten Neuronen ist (Biederman and Faraone 2002). Deswegen soll unter anderem auf den dopaminergen Stoffwechsel, der bei Belohnungsprozessen und damit auch bei DD eine Rolle spielt, im Verlauf noch näher eingegangen werden (siehe Kapitel 2.4.2 und Kapitel 2.4.3). Das δ -

System hingegen beinhaltet in Bezug auf DD-Aktivität vor allem den dlPFC und posteriore parietale Areale. Dieses wird im Vergleich zum β System bei anspruchsvollen Denkprozessen, kognitivem Verhalten und Entscheidungen, welche die nahe und entfernte Zukunft miteinbeziehen, aktiviert. Dieses theoretische Konstrukt wird als „Zwei-System-Modell“ bezeichnet, da es sich sozusagen auf zwei Komponenten, einmal auf das β - und auf das δ -System bezieht. Es werden also im Prinzip zwei ROIs durch eine unterschiedliche Gehirnaktivität, bei zeitlich verzögerter Belohnungsauszahlung und Höhe während der Stimulation in Form des DD-Paradigmas unterschieden. Von einer uniformen Gehirnaktivität des MPFC, VS und des PCC unabhängig der Verzögerungsstufe aller Belohnungsoptionen, gehen hingegen Kable J. W. et al. (2007) aus. Dabei wird ein unitärer Aktivierungsprozess favorisiert. Dieser Prozess wurde als „Ein System Modell“ bezeichnet. Figner, Knoch et al. (2010) berufen sich auf einen dritten möglichen Ansatz, welchen sie als das „Selbstkontroll-System“ bezeichnen. Dabei steht der dlPFC im Mittelpunkt, welchem bei DD-Aufgaben eine wichtige Funktion bei der Selbstkontrolle zugeschrieben wird (Hare, Camerer et al. 2009). Die Selbstkontrollannahme postuliert, dass bei seiner Intaktheit bevorzugt spätere höhere Belohnungen ausgewählt werden, obwohl die kleineren früheren Belohnungen als attraktiver erachtet werden. Figner, Knoch et al. (2010) konnten durch Deaktivierung des linken dlPFC mittels transkranielle Magnetstimulation eine signifikante Beeinflussung hin zu sofortigen kleineren Belohnungen, gegenüber größeren verzögerten Belohnungen verzeichnen. Studien die sich mit Gehirnaktivität während der Bearbeitung eines Belohnungsparadigmas bei ADHS-Patienten beschäftigt haben sind rar und es existieren insgesamt wenig wissenschaftliche fundierte Ergebnisse hinsichtlich dieser Fragestellung. Zudem wurden weniger kortikale, sondern vielmehr subkortikale Areale (Nucleus Caudatus, VS/Nucleus Accumbens (NAcc) und Amygdala) auf ihre Aktivität untersucht (Scheres, Milham et al. 2007; Plichta, Vasic et al. 2009). Plichta, Vasic et al. (2009) konnten in diesen Bereichen eine verminderte subkortikale Aktivität des ventralen-striatalen Belohnungssystems, unabhängig von Auszahlungszeitpunkt und Höhe der Belohnung bei ADHS-Patienten während der Ausführung von DD-Paradigmen aufzeigen und damit die Ergebnisse

der Studie von Scheres et al (2007) replizieren. Diese Arbeit postulierte außerdem bei ADHS-Probanden eine Hyperaktivität der Amygdala während der Bearbeitung verzögerter Belohnungsoptionen, welche mit Vorhersagen bezüglich der Gehirnaktivität der „Delay Aversion“ Hypothese (DAv) (Sonuga-Barke 2003) in Einklang zu bringen ist (siehe Kapitel 2.4.2).

2.4 Neurobiologische Grundlagen der ADHS-Pathologie

2.4.1 *Befunde aus Neuroimaging- und Läsions-Studien*

Zahlreiche Befunde aus bildgebenden Studien (CCT, MRI, PET, fMRI) deuten auf volumetrische veränderte, der mit der ADHS-Pathologie in Zusammenhang gebrachte Hirnareale hin. Diese Veränderungen finden sich sowohl in kortikalen als auch in subkortikalen zerebralen Bereichen (Giedd, Blumenthal et al. 2001). Eine weitere aufschlussreiche Möglichkeit der Detektion der für die ADHS-Erkrankung wichtigen zerebralen Areale, liegt in der Interpretation von Läsionsstudien. So werden bei Patienten nach einer traumatischen Schädigung des PFC ähnliche Symptome wie bei erwachsenen ADHS-Patienten, zum Beispiel disinhibitorische Verhaltenszüge, Zerstretheit, mangelnde Planungsfähigkeit, oder Defizite im Bereich der Arbeitsgedächtnisleistung, beobachtet (Arnsten 2009). Dieser Sachverhalt deckt sich mit anatomisch-volumetrischen und funktionellen Befunden von ADHS-Studien, da Castellanos et al. (1996; 2001) eine Volumenminderung im PFC bei ADHS-Probanden detektierten und sowohl Fallgatter, Ehlis et al. (2005), als auch Valera et al. (2005), eine funktionelle Dysfunktion im PFC bei ADHS-Patienten feststellen konnten. Somit kann angenommen werden, dass jene Bereiche und damit assoziierte Regionen an der Pathogenese der ADHS-Erkrankung beteiligt sind.

Eine andere Art der Symptomausprägung, die aber wiederum mit der ADHS-Erkrankung in Zusammenhang zu bringen ist, zeigt sich bei isolierten Läsionen speziell im Bereich des OFC. Dies wird durch eine emotionale Wesensverände-

rungen, wie ein überhöhter Grad an Euphorie, verantwortungslosem Verhalten, verändertes Zeitempfinden und verstärkter Impulsivität deutlich (Berlin, Rolls et al. 2004). Aber auch subkortikale Läsionen sollten nicht außer Acht gelassen werden. So zeigen zum Beispiel Ratten mit Läsionen des NAcc, einem wichtigen Gehirnareal des mesolimbischen Verschaltungs- und damit Belohnungsnetzwerkes (siehe Kapitel 2.4.2), eine verminderte Fähigkeit größere zeitliche Belohnungsverzögerungen, während eines Selbst-Kontroll-Paradigmas zu tolerieren (Cardinal, Pennicott et al. 2001). Mit wechselnder Seitenlokalisation wurden darüber hinaus bei ADHS-Patienten Volumenvermindierungen im Globus pallidus (Aylward, Reiss et al. 1996; Castellanos, Giedd et al. 2001) und Nucleus Caudatus (Filipek, Semrud-Clikeman et al. 1997; Castellanos, Giedd et al. 2001) festgestellt. Außerdem zeigte sich eine Volumenverminderung des anterioren und posterioren Corpus Callosum (Hynd, Semrud-Clikeman et al. 1990; Baumgardner, Singer et al. 1996; Lyoo, Noam et al. 1996).

Ein volumetrischer Unterschied wurde zudem in der Amygdala und des Hippocampus beschrieben. Die Amygdala fiel im Vergleich zur Kontrollgruppe bei ADHS-Probanden kleiner und der Hippocampus größer aus (Plessen, Bansal et al. 2006). Dieser Befund deutet auf eine zusätzliche Einflussnahme des limbischen Systems auf die Pathophysiologie der ADHS-Erkrankung hin. Des Weiteren konnte eine Verminderung des Kleinhirnvolumens im Bereich des Kleinhirnwurmes nachgewiesen werden (Berquin, Giedd et al. 1998; Castellanos, Giedd et al. 2001). Zudem zeigt sich bei medikamentös unbehandelten und medikamentös behandelten adulten ADHS-Patienten eine allgemeine Hirnvolumenverminderung von circa 3 %. Dies stellt ein Anhaltspunkt dafür dar, dass der genetische Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns bei ADHS-Probanden unveränderlich, nicht progressiv und nicht mit stimulierenden Behandlungen in Zusammenhang zu bringen ist (Castellanos, Lee et al. 2002).

Die genaue Ursache und Auswirkung dieser aufgeführten volumetrischen Unterschiede bei ADHS-Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen ist bisher noch nicht verstanden. Ein Erklärungsansatz könnte dahingehend tendieren, dass die ADHS-Pathologie durch eine verzögerte Reifeentwicklung des Gehirns bedingt (Shaw, Eckstrand et al. 2007) ist und aus diesem Grunde die

soeben vorgestellten volumetrischen Anomalien des Gehirns resultieren könnten.

2.4.2 *Der dopaminerge Stoffwechsel und das Belohnungssystem*

Unter neurobiologischen Gesichtspunkten betrachtet nehmen verschiedene Neurotransmitter Einfluss auf das Entwertungsverhalten bei DD-Paradigmen und sind als ursächliche Mitfaktoren bei der Entstehung der ADHS-Pathogenese anzusehen. In Bezug auf impulsives Verhalten nehmen sowohl bei Tieren (Wade, de Wit et al. 2000), als auch bei menschlichen Probanden vor allem der Dopamin- und Noradrenalin Stoffwechsel eine zentrale Rolle ein (van Gaalen, van Koten et al. 2006). Die Funktionsfähigkeit des PFC scheint maßgeblich von einer physiologischen Dopamin- und Noradrenalin-Konzentration abzuhängen, da Schwankungen dieser Neurotransmitterspiegel eine Einschränkung der Funktion des PFC bedingen (Arnsten 2009).

Eine PET-Studie zeigte auf, dass bei erwachsenen ADHS-Patienten eine Verminderung der Dopaminaktivität im Nucleus Caudatus vorzuliegen scheint (Volkow, Wang et al. 2007). Diese Verminderung kann mit einem erhöhten Grad an Unaufmerksamkeit in Zusammenhang gebracht werden. Darüber hinaus wurde ein gestörter Dopaminstoffwechsel in der Amygdala und im Hippocampus registriert. Eine Involvierung dieser Areale in Bezug auf die ADHS-Pathologie scheint auch deswegen plausibel, da diese Strukturen bei gesunden Probanden mit Leistungen des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht werden (Aalto, Bruck et al. 2005).

Der Neurotransmitter Dopamin nimmt auch deswegen eine entscheidende Funktion in der neurobiologischen ADHS-Forschung ein, da Medikamente die im allgemeinen agonistisch auf den Dopamin Stoffwechsel wirken, seit Jahrzehnten erfolgreich bei der Behandlung von ADHS-Patienten eingesetzt werden (Heal, Smith et al. 2011). Verdeutlicht wird die exponierte Stellung des Dopamin- und Noradrenalinstoffwechsels beispielhaft bei der Gabe von Methylphenidat (zum Wirkungsmechanismus siehe Kapitel 2.1.6). Durch die Gabe dieser Substanz wurde ein verringerter Grad an Impulsivität bei gesunden, menschlichen

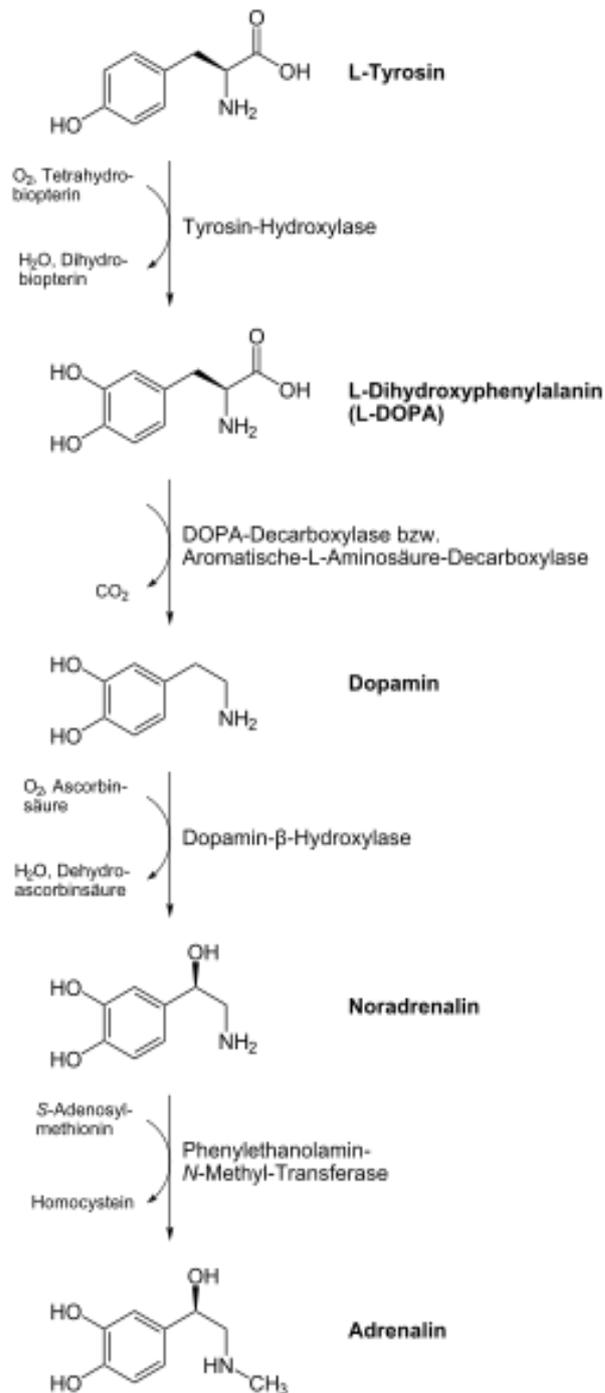


Abbildung 2: Die Dopaminsynthese

Übernommen aus:

<http://de.wikipedia.org/wiki/Dopamin>

Die Richtigkeit dieses Schaubildes wurde durch Vergleich mit wissenschaftlicher Literatur bestätigt.

Probanden während der Bearbeitung von Entscheidungsparadigmen hervorgerufen (Pietras, Cherek et al. 2003).

Zusammenfassend unterstreicht somit der jetzige Stand der Forschung die herausragende Rolle des katecholaminergen Stoffwechselsystems in der ADHS-Pathologie, vor allem hinsichtlich des Neurotransmitters Dopamin (Pliszka 2005).

Hingegen ist der Grad der Einflussnahme anderer Neurotransmitter wie Serotonin, Glutamat und Acetylcholin noch nicht abschließend geklärt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass diese zumindest modulierend auf das katecholaminerg innervierte Verschaltungssystem einwirken (Li, Perry et al. 2002). Dopamin stellt genauso wie Noradrenalin, Adrenalin und deren Derivate, ein wichtiges biogenes Amin aus der Gruppe der Katecholamine (Cooper 2003) dar. Der Grundbaustein von Dopamin ist das L-Tyrosin, beziehungsweise das L-Phenylalanin. Durch zwei enzymatische Grundschr

welches in den Dopamin Stoffwechsel eingreift, ist die Tyrosinhydroxylase, welche gleichzeitig das geschwindigkeitsbegrenzende Enzym darstellt und die Umwandlung von L-Tyrosin in L-DOPA katalysiert (L-3,4 Dihydroxyphenylalanin). Schließlich katalysiert die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase den Umwandlungsschritt von L-DOPA zu Dopamin. Dopamin kann auch als Zwischenmetabolit der Adrenalinsynthese angesehen werden, da durch weitere enzymatische Umbauten aus Dopamin Noradrenalin und daraufhin Adrenalin synthetisiert werden kann. Die Synthese von Dopamin findet im Zytoplasma peripherer und zentraler Neuronen statt. Das Endprodukt wird in Form von Vesikeln in der präsynaptischen Membran mit Hilfe des vesikulären Monoamintransporters 2 zwischengespeichert. Durch Exozytose wird das Dopamin aus den Vesikeln der präsynaptischen Membran in den präsynaptischen Spalt abgegeben. Wird Dopamin sezerniert diffundiert dieses zur Postsynapse und bindet dort an metabotrope Dopamin-Rezeptoren, die in verschiedene Systeme klassifiziert werden. Aufgrund unterschiedlicher intrazellulärer Signalwege und deren Wirkung unterscheidet man eine D1 - und eine D2 - Gruppe von Rezeptoren.

Bei der D1 - Gruppe (D1 / D5) erfolgt die intrazelluläre Signalübermittlung zuerst über ein stimulatorisches G-Protein. Dadurch wird das Enzym Adenylatcyclase aktiviert, welches die Umwandlung von intrazellulärem Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bewirkt. Dieses aktiviert andere intrazelluläre Proteine. Im Endeffekt zielt diese Signalkaskade auf eine Verstärkung des Signals und damit auf eine Aktivierung von zellulären Prozessen ab. Bei der D2-Gruppe (D2 / D3 / D4) erfolgt die dopamininduzierte intrazelluläre Signalübermittlung zuerst über ein inhibitorisches G-Protein. Dieses Protein hemmt die Adenylatcyclase. Es entsteht weniger cAMP und der nachfolgende Signalweg fällt schwächer beziehungsweise überhaupt nicht aus. Diese Gruppe wirkt also hemmend auf zelluläre Prozesse.

Die pharmakologischen Unterschiede zwischen den Dopaminrezeptoren der D1 - und der D2 - Gruppe sind relativ klein und im Allgemeinen auf die verschiedenartige Affinität gegenüber Agonisten und Antagonisten bezogen. Interessanterweise sind die Rezeptoren der D1 - und der D2 - Gruppe im Gehirn in unterschiedlichen Dichtegraden verteilt. Die Konzentration von D1 - Rezeptoren

ist im PFC ungleich höher, als die der D2 - Rezeptoren. D2 - Rezeptoren hingegen zeigen eine vermehrte Dichte im Nucleus caudatus, Putamen und NAcc (Jaber, Robinson et al. 1996).

Der Abbau von Dopamin als Neurotransmitter kann auf verschiedene Art und Weise erfolgen. Eine Möglichkeit besteht in der Wiederaufnahme durch den Dopamintransporter (DAT), der Dopamin wieder in die Nervenzelle zurücktransportiert und dort bis zur nächsten Freisetzung im synaptischen Spalt gelagert wird. Eine weitere Option liegt in der Inaktivierung von Dopamin durch die Übertragung einer Methylgruppe auf eine Hydroxygruppe durch die COMT, an die sich die Desaminierung durch die Monoaminoxidase (MAO Typ A und B) anschließt. Als Produkt des Abbaus entsteht schlussendlich Homovanillinsäure. Der Stärkegrad der Wirkungsentfaltung von Dopamin differiert in verschiedenen Gehirnarealen. In der Amygdala oder dem PFC findet der Abbau von Dopamin langsamer statt als zum Beispiel im Striatum (Cass and Gerhardt 1995). Die Ursache liegt hauptsächlich darin, dass im PFC nur eine sehr geringe Konzentration von DAT anzutreffen ist und der DAT im PFC nur 40 % des Dopaminabbaus ausmacht. Im Vergleich dazu macht im Striatum hingegen der DAT 95 % des Abbaus aus (Wayment, Schenk et al. 2001). Im PFC läuft daher die Aufnahme von Dopamin primär über den Noradrenalintransporter ab und die Verstoffwechslung erfolgt über das COMT-Enzym und zu einem geringeren Grade über die MAO (Cass and Gerhardt 1995; Wayment, Schenk et al. 2001).

Im dopaminergen Stoffwechselsystem wird darüber hinaus zwischen einer phasischen und tonischen Dopaminaktivität unterschieden (Grace 1995). Ein externes Belohnungssignal kann zum Beispiel eine phasische Dopaminantwort auslösen. Dopamin wird dabei innerhalb von wenigen Millisekunden ausgeschüttet. Unter der tonischen Dopaminaktivität versteht man eine konstante extrazelluläre Konzentration von Dopamin. Auf Grund der ubiquitären Verwendung von Dopamin in zerebralen Transmittersystemen, wird ein Defekt desselbigen mit zahlreichen neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Krankheitsbildern in Verbindung gebracht. Es ließe sich zum Beispiel Morbus Parkinson (Uhl 1998), Schizophrenie (Lang, Puls et al. 2007), Substanz- und Alkoholmissbrauch

(Franken, Booij et al. 2005) oder die ADHS-Erkrankung (Sonuga-Barke 2003; Sagvolden, Johansen et al. 2005) aufführen.

Dopamin spielt jedoch nicht nur bei Impulsivität und Entscheidungsfindung eine wichtige Rolle. Es beeinflusst auch die Regulation von Bewegungen, zielgerichtetes Handeln, Aufmerksamkeit und die jeweils subjektive, zerebrale Verarbeitung von Belohnungsprozessen (Schultz 2002; Wightman and Robinson 2002). Im zentralen Nervensystem gibt es im Wesentlichen vier dopaminerge Verarbeitungspfade. Während das nigrostriatale System bei der Bewegungssteuerung eine entscheidende Rolle spielt, ist das tuberoinfundibuläre System bei der Prolaktinausschüttung maßgeblich beteiligt. Das mesolimbische und mesokortikale System nehmen in der ADHS-Pathologie und bei der Bearbeitung von DD-Paradigmen eine wichtige Rolle ein, da sie überwiegend an der Vermittlung von Belohnungsreaktionen beteiligt sind (Edwards and Koob 2010).

Auf Grund ihrer überlappenden Funktion werden diese beiden dopaminergen Verschaltungssysteme auch als „mesokortikolimbische System“ bezeichnet (Wise 2005). Die Verarbeitung von Belohnungsprozessen im menschlichen Gehirn beruht auf Interaktionen des VS / NAcc, mit den im Mittelhirn lokalisierten dopaminergen Systemen und davon im Besonderen in neuroanatomischer Sichtweise die Substantia Nigra pars compacta (SNc) und das ventrale Tegmentum (VTA) (siehe Abbildung 3).

Das mesolimbische System beinhaltet das VTA, welches mit seinen dopaminerg innervierten Bahnen vom NAcc, hin zu limbisch verwandten Arealen (Tuberculum Olfactorium, Amygdala, Hippocampus) projiziert. Wohingegen das mesokortikale System hauptsächlich vom VTA zum PFC zieht (Arias-Carrion, Stamelou et al. 2010). Das „mesokortikolimbische System“ beruht auf komplexen Verschaltungsmustern und ist nicht nur an Belohnungsprozessen, sondern ebenso an Lern- und Motivationsprozessen beteiligt.

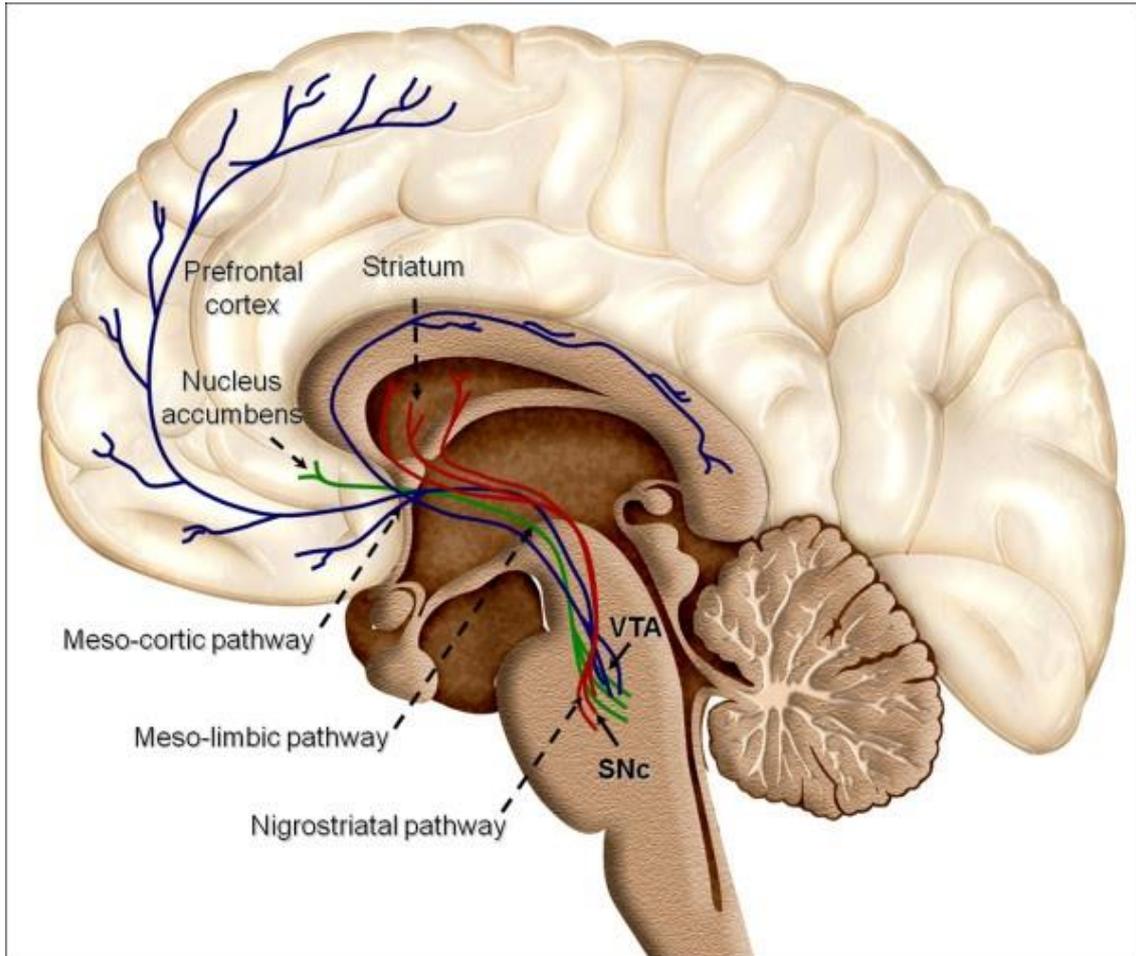


Abbildung 3: Das menschliche Belohnungssystem. Schlüsselregionen und beteiligte dopaminerge Pfade

(aus Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppel E., 2010: Dopaminergic reward system: a short integrative review)

Dies scheint plausibel, da der Erhalt von Belohnungen (zum Beispiel Nahrung, Geld usw.) positive Lernprozesse in Gang. setzt und man dieses Ziel damit immer wieder (=Anstieg der Motivationskurve) erreichen will (Arias-Carrion, Stamelou et al. 2010).

Um die komplexe Pathogenese von ADHS in ein theoretisches Konstrukt oder Erklärungsmodell zu integrieren, wurden in der Vergangenheit verschiedene Annahmen postuliert, die ausführlich in der Arbeit von Luman, Tripp et al. (2010) beschrieben sind. Die Großzahl der veröffentlichten Theorien ist sich

dahingehend einig, dass ADHS mit einer veränderten Sensitivität hinsichtlich Belohnungsverstärkungen in Zusammenhang zu bringen ist. Wie bereits in vorherigen Kapiteln erwähnt, ist die Abneigung von ADHS-Patienten gegenüber Verzögerungen oder Wartezeiten jeglicher Art hinlänglich bekannt (Tripp and Alsop 2001) und offenbart sich durch ein impulsiveres Entscheidungsverhalten, indem sofort erhältlichen kleineren Belohnungen der Vorzug gegenüber verzögert erhältlichen größeren Belohnungen gegeben wird (Sagvolden, Aase et al. 1998; Solanto, Abikoff et al. 2001). Dieses charakteristische Verhaltensmuster kann mit einer veränderten Aktivierung/Rekrutierung des dopaminergen Belohnungssystems in Verbindung gebracht werden. Die drei wichtigsten Thesen darüber sollen herausgegriffen und kurz erläutert werden. Zum einen lassen sich die „Dynamic Developmental Theory“ (Sagvolden, Johansen et al. 2005) und die „Dopamin Transfer Deficit Theory“ (Tripp and Wickens 2008) sowie zum anderen das „Dual Pathway“ Model (Sonuga-Barke 2003) nennen. Einleitend sei bemerkt, dass sich alle drei Annahmen auf eine Unterfunktion des dopaminergen Systems berufen und als verbindende Gemeinsamkeit aufweisen.

Die „Dynamic Developmental Theory“ (Sagvolden, Johansen et al. 2005) bezieht sich auf zwei verschiedene Annahmen hinsichtlich der ADHS-Pathogenese. Die erste Annahme geht von einem dynamischen, sich verändernden verhaltensanalytischen Ansatz aus. Die Einflüsse der Umwelt auf ein Individuum befinden sich in einem ständigen Wandel und können sich sowohl positiv, in einer Linderung der Symptomatik, als auch negativ in einer Verstärkung derselbigen, auswirken. Die zweite Annahme beruft sich auf eine Dysregulation des frontostriatalen Verschaltungsnetzwerkes, welches mit den typischen Symptomen einer ADHS-Erkrankung einhergeht (Castellanos and Tannock 2002). Bei gesunden Probanden feuern die dopaminergen Neurone auf einem bestimmten tonischen Level, basierend auf der physiologischen Dopamin Konzentration. Wird ein neues Ereignis angeboten, reagiert der Proband mit einer gewissen Verzögerung nach dem Verstärker (= ein Reiz, der die Auftretens Wahrscheinlichkeit eines gewünschten Verhaltens erhöht) in Form einer phasischen kurzzeitigen Dopaminentladung.

Laut der „Dynamic Developmental Theory“ soll dieser Ablauf bei ADHS-Probanden auf Grund einer Unterfunktion des dopaminergen Systems vermindert auftreten. Das impulsivere Verhalten der ADHS-Probanden wird durch ein geringeres tonisches Dopaminlevel und damit auch einer geringeren phasischen Dopaminantwort erklärt. Darüber hinaus soll der Verstärker seinen Wert relativ schnell verlieren, wenn der zeitliche Abstand zwischen dem gewünschten Verhalten und dem Verstärker zunimmt. Somit wird bei ADHS-Patienten eine erhöhte Präferenz hin zu sofortigen Belohnungen im Gegensatz zu verzögerten Belohnungen beobachtet und ein Lernprozess findet nur dann statt, wenn Belohnungen sofort und oft dargeboten werden.

Gemäß der „Dopamin Transfer Deficit Theory“ (Tripp and Wickens 2008) steht die Fähigkeit der Probanden Belohnungen vorausschauend zu erfassen und dabei eine Verknüpfung zwischen der Antizipation und der Belohnung herzustellen im Vordergrund. Das heißt, dass auch hier, wie bei der „Dynamic Developmental Theory“, die Konditionierung ein wichtiges Grundprinzip darstellt. Wird eine Belohnung zum ersten Mal präsentiert, kann dies als Reaktion in Form einer phasischen Dopaminantwort beobachtet werden. Geht der Belohnung aber ein Auslösereiz voraus, findet ein Antizipationsprozess statt. Bei der mehrmaligen Durchführung dieses Schemas ist die Höhe der phasischen Dopaminantwort des Antizipationsprozesses letztendlich gleich der Dopaminantwort auf die erstmalig präsentierten Belohnung. Dieser Antizipationsprozess soll bei ADHS-Patienten gestört sein und resultiert in einem Versagen der phasischen Dopaminantwort bei der Präsentation des Auslösereizes. Folglich findet eine verringerte Konditionierung statt, was sich wiederum in einer schnelleren Auslöschung des durch die Konditionierung erlernten Verhaltens und einer schwächeren Einflussnahme der Verstärker über einen längeren Zeitraum äußert. Hinsichtlich des Verhaltens sind Parallelen zu der „Dynamic Developmental Theory“ ersichtlich. Auch hier resultiert aus der soeben beschriebenen mangelnden Fähigkeit zur Antizipation bei ADHS-Probanden eine Präferenz hin zu sofortigen Belohnungen. Entscheidend ist, dass sich die „Dopamin Transfer Deficit Theory“ auf normale tonische und phasische Dopaminspiegel beruft. Le-

diglich die Antizipation zu Auslösereizen ist gestört und führt somit zu einer reduzierten dopaminergen Antwort.

Das „Dual Pathway“ Model (Sonuga-Barke 2003) soll im Zusammenhang mit dieser Dissertation besonders hervorgehoben werden. Der Name impliziert, dass auf zwei bereits bestehende Erklärungsansätze hinsichtlich der ADHS-Erkrankung zurückgegriffen wird. Neuartig ist dabei die Tatsache, dass sich die Arbeit von Sonuga-Barke et al. (2003) auf zwei auf den ersten Blick sich widersprechenden Thesen gründen und diese schlüssig zu einem einzigen psychopathophysiologischen Bezugssystem zusammenführen. Dabei wird sich einerseits auf eine „Dysfunktion im exekutiven System“ (= kognitive Prozesse) und andererseits auf eine „Abneigung und Vermeidung gegenüber Verzögerungen und Wartezeiten“ (DAV) (= emotionale/motivationsbezogene Prozesse) berufen. Deutlich wird diese Abneigung bei ADHS-Probanden in einem verstärkten Entwertungsverhalten bei DD-Aufgabenstellungen und manifestiert sich in einem Vermeidungsverhalten gegenüber Verzögerungen (Sonuga-Barke 1994). In Situationen, in denen keine Ausweich- bzw. Ablenkungsmöglichkeiten vorhanden sind, reagieren die Probanden laut der DAV entweder mit einer erhöhten motorischen Aktivität oder aber die Aufmerksamkeit wird anderen Reizen zugewandt, um die subjektiv als zu lange empfundene Wartezeit zu verkürzen.

Die „Dysfunktion im exekutiven System“ bezieht sich auf eine Störung in kognitiven Kontrollprozessen, was oft mit einem allgemeinen Versagen in der Planung zukünftiger Ereignisse, der Kontrolle von impulsivem Verhalten und effektiver Verwendung des Arbeitsgedächtnisses angesehen wird (Barkley 1997; Castellanos and Tannock 2002). Diese beiden theoretischen Konstrukte des „Dual Pathway“ Models scheinen bei grober Betrachtung nicht viel gemeinsam zu haben. In einem neurobiologischen Kontext betrachtet, könnte jedoch eine Konnektivität von bestimmten kortikalen und subkortikalen Gehirnarealen diese scheinbar widersprüchliche Situation auflösen. Auf Grund von psychopharmakologischen, neuroanatomischen, bildgebenden und klinischen Studien wird eine kortikale-subkortikale Interaktion bestimmter zerebraler Areale als ein plausibles Verschaltungsmodell angesehen (McFarland and Haber 2000; Nakano, Kayahara et al. 2000). In diesen Arbeiten wird beschrieben, dass eine

funktionelle Konnektivität zwischen kortikalen (unter anderem des dIPFC und des OFC) und subkortikalen Arealen (Basalganglien und Kerne des Thalamus) besteht. Tatsächlich gehören Bereiche der soeben genannten zerebralen Areale sowohl zum dopaminerg innervierten exekutiven System, als auch zum dopaminerg innervierten Belohnungssystem. Darüber hinaus wird bei der Einflussnahme des mesolimbischen Belohnungssystem durch die Amygdala von Sonuga-Barke (2003) eine immer wichtigere Funktion eingeräumt. Murray et al. (2007) hoben ebenfalls die Relevanz der Amygdala bezüglich zerebraler Belohnungsprozesse hervor.

Das „Dual Pathway“ Model (Sonuga-Barke 2003) wurde aus mehreren Gründen ausführlicher besprochen und darauf in gesonderter Form eingegangen. Zum einen, da Plichta, Vasic et al. (2009) mittels fMRT Gehirnaktivierung bei ADHS-Patienten und gesunden Probanden während eines ITC gemessen haben und dabei unter anderem bei ADHS-Probanden eine Überaktivierung der Amygdala bei verzögerten Belohnungen aufzeigen konnte. Damit scheinen Vorhersagen der DAV, eine der Kernthesen von Sonuga-Barke et al. (2003), hinsichtlich der Aktivierung der Amygdala bestätigt werden zu können. Zum anderen, weil sie im Gegensatz zu den beiden zuvor vorgestellten Theorien („Dynamic Developmental Theory“; „Dopamin Transfer Deficit Theory“) nicht nur auf das dopaminerge System im Mesencephalon Bezug nimmt, sondern vor allem auch dem PFC eine wesentliche Mitbeteiligung in der Pathogenese der ADHS-Erkrankung einräumt. Die Miteinbeziehung des PFC ist auch deswegen sinnvoll, da dieses Hirnareal „ein hoch entwickeltes Gehirnareal darstellt, welches Aufmerksamkeit und Verhalten durch seine zahlreichen Verschaltungen zu kortikalen sensorischen und motorischen Arealen und zu subkortikalen zerebralen Bereichen, wie den Basalganglien oder dem Cerebellum, reguliert“ (Arnsten 2009). Darüber hinaus nimmt Dopamin (neben Noradrenalin) als Neurotransmitter beim PFC eine solch entscheidende Funktion ein, dass eine Verringerung desselbigen vom Resultat her mit einer erheblichen Einschränkung der Funktionsfähigkeit des PFC gleichzusetzen wäre (Brozoski, Brown et al. 1979).

Diese Tatsachen machen das „Dual Pathway“ Model (Sonuga-Barke 2003) zu einem interessanten theoretischen Ansatz in Bezug auf die ADHS-

Pathogenese, da in dieser Arbeit insbesondere die Aktivität des PFC während der Bearbeitung eines DD-Paradigmas gemessen wird und zusätzlich in Bezug auf den dopaminergen Stoffwechsel die explorative Untersuchung des Einflusses des *COMT-Val158Met*-Genotyps auf die Hirnaktivierung und die Impulsivitätsmaße, beziehungsweise auf mögliche differenzielle korrelative Zusammenhänge zwischen Gehirnaktivierung und Impulsivität durchgeführt wird.

2.4.3 Der COMT-Val158Met-Polymorphismus in Bezug zum PFC

Das bei ADHS-Patienten typisch auftretenden Symptomtrio aus Impulsivität, Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit, wird unter anderem mit einer Dysregulation des Dopamin Spiegels im PFC in Zusammenhang gebracht (siehe Kapitel 2.4.2). Dabei gilt die COMT als ein besonders vielversprechendes Enzym, da sie als wichtige beeinflussende Größe in der Regulation des Dopaminhaushaltes im PFC angesehen wird (Diamond 2007). Unterstrichen wird diese Tatsache durch eine im PFC geringere Dichte von DAT (Chen, Lipska et al. 2004). Daher kann man annehmen, dass die Dopaminkonzentration im PFC in einem stärkeren Maße von katabolischen Enzymen wie der COMT, beeinflusst wird.

Das COMT-Enzym rückte auch deswegen immer mehr in den Fokus des Interesses, da Goldman-Rakic et al. (1998) das mesokortikale Verschaltungssystem als wesentlich in der durch den PFC vermittelten, kognitiven Funktionsausübung beschrieben haben. Bei genetisch manipulierten Mäusen wurde das COMT-Enzym deaktiviert und vor allem im frontalen Kortex eine veränderte Dopaminkonzentration, einhergehend mit Verhaltensänderungen festgestellt (Gogos, Morgan et al. 1998). Einen Hinweis für die Involvierung des COMT-Enzymes in die Pathologie der ADHS-Erkrankung lässt sich mit der chromosomalen Lokalisation des Genes 22q11.2 (Grossman, Emanuel et al. 1992), welches für das COMT-Enzym kodiert, in Zusammenhang bringen. Interessanterweise zeigen Kinder, die unter einem Mikrodeletionssyndrom auf dem langen Arm des Chromosoms 22q11 leiden (als Synonym dafür wird auch in Deutschland der Begriff „DiGeorge-Syndrom“ verwendet) auf jenem Abschnitt, welcher auch für das COMT-Enzym kodiert, unter anderem lebensbedrohliche Anoma-

lien, sowie vergleichbare Verhaltenssymptome bezüglich der ADHS-Erkrankung (= impulsiveres Verhalten). Diese Beobachtung lässt damit einen Zusammenhang zwischen ADHS und des COMT-Enzymes vermuten (Driscoll, Spinner et al. 1992).

Es ist jedoch wichtig zu vermerken, dass bis dato kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem *COMT-Val158Met*-Polymorphismus und der ADHS-Pathologie hergestellt werden konnte (Cheuk and Wong 2006; Retz, Rosler et al. 2008; Gizer, Ficks et al. 2009). Dies mag einerseits auf zu kleine Mustergrößen der soeben genannten Studien und damit einer zu geringen statistischen Power zurückzuführen sein, andererseits wird bei der Pathogenese der ADHS-Erkrankung von einem polygenetischen Geschehen ausgegangen. Hierbei sind viele Gene zu einem geringen Teil an der Krankheitsausprägung beteiligt und dadurch der beeinflussende Effekt schwieriger zu detektieren. Verdeutlicht wird dieser Erklärungsansatz durch die Arbeit von Faraone et al. (2005), der lediglich über eine zusammengefasste Odds Ratio von Kandidatengenen hinsichtlich des Polymorphismus der ADHS-Pathogenese von unter 1,5 berichtete.

Zweifellos jedoch nimmt das COMT-Enzym eine wichtige Funktion bei der Metabolisierung von katecholaminergen Neurotransmittern wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin ein (Axelrod and Tomchick 1958) (siehe Kapitel 2.4.2). Es existieren zwei Isoformen des COMT-Enzymes im menschlichen Körper, eine an die Zellmembran gebundene Form (MB-COMT) und eine im Zellplasma gelöste Form (S-COMT). Dabei wird ein Verteilungsverhältnis von 70 % MB-COMT und 30 % S-COMT im Gehirn des Menschen angenommen (Tenhunen, Salminen et al. 1994; Reenila and Mannisto 2001), wobei MB-COMT hauptsächlich in Neuronen und S-COMT vor allem in Gliazellen gefunden werden (Rivett, Francis et al. 1983). Der *COMT-Val158Met*-Polymorphismus, der im vierten Exon des COMT-Gens lokalisiert ist, bewirkt einen Guanin zu Adenin Basenaustausch und somit einen Austausch der Aminosäuren Valin gegen Methionin. Aufgrund des Aminosäureaustauschs ergeben sich unterschiedliche COMT-Proteinkonformationen, welche wiederum mit unterschiedlichen Metabolismusraten des COMT-Enzyms assoziiert sind.

Bei homozygoten Trägern führt das „Met-Allel“ hierbei zu einer drei- bis vierfachen Verlangsamung der Enzymaktivität der COMT und damit zu erhöhten Dopaminspiegeln im PFC (Lotta, Vidgren et al. 1995). Im Gegensatz dazu bedingt das homozygote Vorliegen des „Val-Alleles“ eine drei- bis vierfach höhere Enzymaktivität in der Relation zum heterozygoten Genotyp und vermindert damit schneller den Dopaminspiegel im PFC (Chen, Lipska et al. 2004). Bei heterozygoten Trägern wird sowohl die schnelle, als auch die langsame Isoform des Proteins gebildet, woraus eine mittlere Enzymaktivität resultiert (Nissinen and Mannisto 2010). Die Forschungsgruppe von Kereszturi et al. (2008) konnte aufzeigen, dass das „Val-Allel“ bei ADHS-Probanden häufiger vorzufinden war als bei der gesunden Kontrollgruppe, was wiederum die Annahme der Dopaminmangelhypothese zu stützen scheint (Sonuga-Barke 2003; Sagvolden, Johansen et al. 2005; Tripp and Wickens 2008).

In einer groß angelegten retrospektiven Studie konnten Caspi, Langley et al. (2008) zeigen, dass genetische Heterogenität im COMT-Polymorphismus Variationen phänotypischer Verhaltensausrägungen bei ADHS-Patienten bedingen. So wurden bei homozygoten Val/Val Trägern ein aggressiveres Verhalten und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit straffällig zu werden beschrieben. Außerdem scheinen Träger des Val/Val Genotyps bei kognitiven Aufgabenstellungen schlechter abzuschneiden als Träger des Met Genotyps (Bilder, Volavka et al. 2002). Das COMT-Enzym ist im gesamten zerebralen Bereich zu finden, spielt aber vor allem eine wichtige Rolle bei der Regulation der extrazellulären, dopaminergen Konzentration und der synaptischen Verschaltung im PFC (Seamans and Yang 2004). Pharmakologische Ergebnisse, welche die Arbeit von Seamans und Yang untermauern, zeigten eine verstärkte Auswirkung von COMT- Inhibitoren im PFC, welche daraufhin speziell zu einer Erhöhung des extrazellulären Dopamin Spiegel führten (Tunbridge, Bannerman et al. 2004).

In Hinblick auf die unterschiedliche, jeweils subjektive Wirksamkeit bei der Behandlung von ADHS-Patienten durch die Gabe von Methylphenidat ist das COMT-Enzym ebenfalls in den Focus des Interesses getreten. Dies begründet sich unter anderem darin, weil die unterschiedliche pharmakologische Metabolisierung von Methylphenidat bei ADHS-Patienten immer noch nicht bis in das

letzte Detail verstanden ist. Erklärungsansätze tendieren dazu, diese subjektive Variabilität der Wirksamkeit durch unterschiedlich schnell arbeitenden Transporter, Rezeptoren oder Enzyme des Dopaminstoffwechsels, die bei jedem ADHS-Patienten inhomogene, subjektive Aktivitätsmuster zeigen, zu erklären. Nachdem Untersuchungen der Polymorphismen der aussichtsreichsten in Frage kommenden Kandidaten Gene (das DAT1-Gen und das DRD4-Rezeptorgen) hinsichtlich der pharmakologischen Wirksamkeit bei Methylphenidat Gabe ein uneinheitliches und zum Teil sogar widersprüchliches Bild aufwiesen, unterzogen Kereszturi et al. (2008) den *COMT*-Val158Met-Polymorphismus derselben Fragestellung. Eines der wichtigsten Ergebnisse der Studie von Kereszturi et al. (2008) bestand darin zu zeigen, dass Val/Val homozygote Probanden aus der Methylphenidat Therapie einen größeren Benefit zogen als Probanden, die den Met Genotyp aufwiesen. Vor allem bei den ASRS-Fragebögen (siehe Kapitel 4.6) und besonders in demjenigen Unterbereich, der Hyperaktivität/Impulsivität abfragte, konnte eine signifikante Besserung der Negativsymptome verzeichnet werden. Diese Studie stellt einen Zusammenhang zwischen dem *COMT*-Val158Met-Polymorphismus und dem Ansprechverhalten auf Methylphenidat-medikation bei ADHS-Patienten her. Sie unterstreicht die Notwendigkeit, die dopaminergen Verschaltungsbahnen im PFC, (da hier dem COMT-Enzym eine entscheidende Funktion in der Regulation des Dopaminhaushaltes zugeschrieben wird, siehe oben) in Zukunft noch genauer zu untersuchen. Vor allem ist dem PFC als Gehirnareal selbst, neben subkortikalen zerebralen Arealen, eine wichtige Funktion in der ADHS-Pathologie einzuräumen.

3 Hypothesen

Unter Miteinbeziehung und Studium der vorausgegangenen wissenschaftlicher Literatur ergeben sich folgende Hypothesen:

- 1) ADHS-Patienten zeigen eine erhöhte hämodynamische Antwort des OFC bei sofortigen relativ zu verzögert erhältlichen Belohnungen (neuronales Delay Discounting (NDD)).
- 2) Diese erhöhte NDD ist mit der Höhe der Impulsivität beziehungsweise mit einem höheren subjektiven Wert von kleineren aber sofortigen Belohnungen im Vergleich zu höheren aber verzögerten Belohnungen korreliert.
- 3) Bei ADHS-Patienten ist die Impulsivität negativ korreliert mit der Höhe der dIPFC Aktivierung.
- 4) Es besteht ein korrelativer Zusammenhang der Aktivierungen des OFC und des dIPFC mit der Ausprägung der ADHS-Einzelsymptomatiken
- 5) Durch eine explorative Untersuchung des Einflusses des *COMT*-Val158Met-Genotyps können korrelative Zusammenhänge auf die Hirnaktivierung und die Impulsivitätsmaße, beziehungsweise zwischen Gehirnaktivierung und Impulsivität, dargestellt werden.

4 Methoden

4.1 Rekrutierung

Es wurden 50 adulte Probanden (Alter: 18 bis 60 Jahre) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikum Würzburg mit der gesicherten Diagnose ADHS untersucht. Zuvor hatte die Ethik-Kommission der Universität diese Studie begutachtet, genehmigt und sichergestellt, dass alle Prozeduren der Deklaration von Helsinki in ihrer neuesten Version entsprechen.

Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Methylphenidat oder ähnlichen Medikamenten (Absetzung des Medikaments mindestens fünf Halbwertszeiten (5 x 4 Stunden) vor Messung erforderlich, sowie neurologische, schwere internistische oder psychiatrische Erkrankungen. Die Probanden wurden zuvor mit Hilfe des „Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I and II Disorders“ (SCID-I and SCIDII) evaluiert. Die in der Kindheit aufgetretene ADHS-Erkrankung wurde retrospektiv mit der DSM-IV Symptomliste und der deutschen Version der Wender Utah Rating Scale erfasst.

Zu Beginn der Studie wurde die potentielle Versuchsperson telefonisch kontaktiert und das genaue Studiendesign und Ablauf erklärt. Der circa eineinhalb stündige Ablauf des Versuches ist in Abbildung 4 dargestellt. Eventuelle Fragen auf Seiten des Probanden konnten sofort telefonisch beantwortet werden. Es wurde darauf hingewiesen, dass alle Daten und Ergebnisse anonymisiert werden, so dass die Ergebnisse bei der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse keiner Messperson namentlich zugeordnet werden können. Daraufhin wurde bei Einverständnis des Probanden und bei Nichtvorhandensein von Ausschlusskriterien ein Messtermin vereinbart.

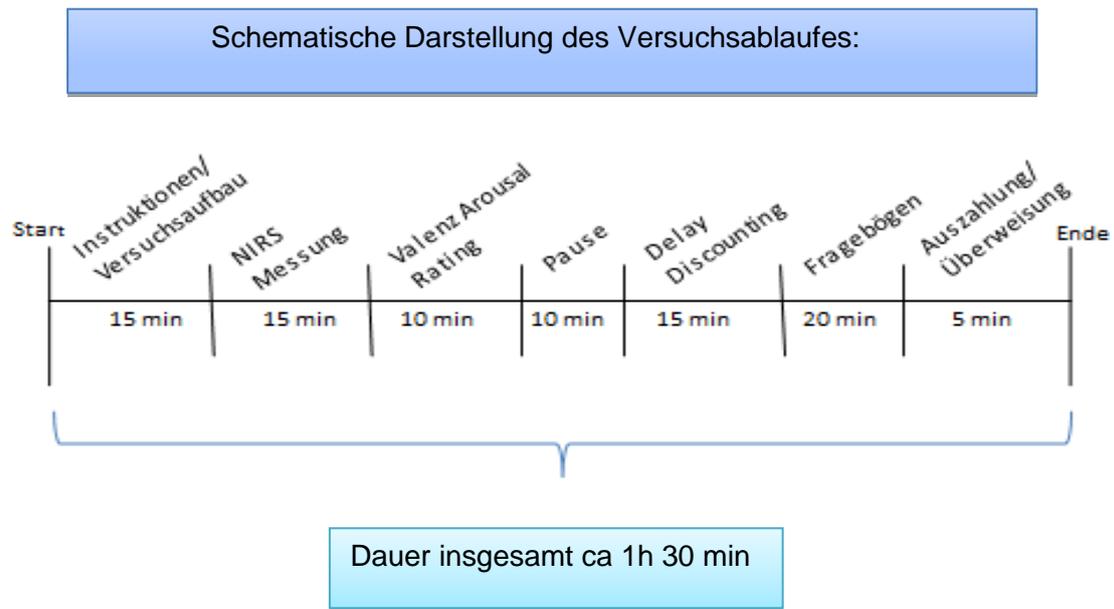


Abbildung 4: Schema des Versuchsablaufes

4.2 Versuchsdurchführung

Der Versuchsablauf wurde nochmals für den Probanden kurz umrissen und daraufhin die Einverständniserklärung ausgeteilt, die genau durchgelesen werden soll. Bei bestehen Fragen auf Seite des Patienten wurden diese beantwortet und daraufhin die unterschriebene Einverständniserklärung eingesammelt.

Die Versuchsperson nahm auf einem Stuhl mit Blickrichtung zum Bildschirm Platz. Davor befand sich die Tastatur zur Befehlseingabe. Daraufhin wurde die NIRS-Haube aufgesetzt und deutlich darauf hingewiesen, dass jede Art von Bewegungen des Körpers und vor allem mimische Zuckungen des Gesichtes die Messungen verfälschen und deswegen ein ruhiges Sitzen mit entspannten Gesichtszügen unabdingbar für ein verwertbares Messergebnis seien.

Um die Haube in die richtige Messposition zu bringen, wurde der Abstand vom Nasion zum Inion ausgemessen und 10% der ausgemessenen Strecke auf der Stirn markiert (=Fpz). Danach wurde der Kopfumfang ausgemessen; von Fpz aus 10% des Umfangs horizontal nach links/rechts (=Fp1; Fp2), von Fp1, Fp2

aus 20% horizontal zu den Ohren hin (F7, F8). Daraufhin wurde der Kanal 37 auf Fpz positioniert und die Haube horizontal justiert. Das Zimmerlicht wurde gelöscht, um die Messung in einer möglichst reizarmen Umgebung stattfinden zu lassen. Nach ca. 15 min war das DD-Paradigma beendet und die Messhaube wurde abgenommen. Danach führten die Probanden zuerst das Valenz/Arousal Rating und danach einen DDT durch. Am Ende des Experimentes beantworteten die Probanden die ausgeteilten Fragebögen und bekamen mitgeteilt zu welchem Zeitpunkt sie welchen Geldbetrag ausgehändigt bekommen. Insgesamt dauerte die komplette Untersuchung ca. 1h 30 min (siehe Abbildung 4 in Kapitel 4.1).

4.3 Das funktionelle Paradigma (fNIRS) zu Delay Discounting

Erstmalig wurde das experimentelle Paradigma von McClure et al. (2004) in einer fMRI-Studie präsentiert und angewandt. In dieser durchgeführten fNIRS-Studie wurde ein leicht verändertes Versuchsdesign gewählt. Es wurde der Betrag Dollar gegen Euro vertauscht und eine vergleichbare Verteilung und Mittelwerte zwischen den drei Entscheidungskategorien geschaffen („sofort“, „2 Wochen“, „4 Wochen“).

Dem Probanden wurden 40 Aufgabenpaare gezeigt, wobei dieser jeweils eine Entscheidung zwischen einem niedrigeren Betrag, der früher ausgezahlt wird und einem höheren Geldbetrag, der später ausgezahlt wird treffen musste. Die Auswahlmöglichkeiten differierten also sowohl in der Höhe des Geldbetrages, als auch bezüglich des Zeitpunktes der Auszahlung. Die Geldbeträge variierten von 5 € bis 45 € (durchschnittlicher Geldbetrag der frühen Belohnung: 20 €).

Dem Probanden wurde erklärt, dass von den präsentierten 40 Aufgabenpaaren per Zufall ein Aufgabenpaar ausgewählt und je nach getroffener Entscheidung dann der jeweilige Geldbetrag zu dem jeweiligen Zeitpunkt ausgezahlt wird.

Somit kann es sich bei jeder Entscheidung für eine Option um die potentielle Belohnung der Versuchsperson handeln. Die Auszahlungszeitpunkte der Betragsoptionen sind folgendermaßen gestaffelt: Entweder erfolgt die Auszahlung in Bar sofort nach dem Versuch oder in 2, 4, oder 6 Wochen per Überweisung.

Diese spezielle Art des DD wird auch Intertemporal Choice Paradigma (ITC) genannt. Die Höhe des zu einem späteren Zeitpunkt erhältlichen, größeren Geldbetrages betrug entweder 1 %, 3 %, 5 %, 10 %, 15 %, 25 %, 35 % oder 50 % des früher erhältlichen kleineren Betrages. Die Auszahlung eines zeitlich verzögerten Geldbetrages wurde schriftlich versichert, sodass keine Zweifel an der tatsächlichen Auszahlung bestehen konnten. Diese nochmalige Versicherung der Auszahlung des verzögerten Geldbetrages ist deswegen wichtig, da diskutiert wird, ob eine Ablehnung gegen verzögerte Belohnungen eventuell auch auf eine sogenannte „Risikoaversion“ zurückzuführen ist (Tesch and Sanfey 2008). Die zeitliche Verfügbarkeit der frühen Belohnung der jeweiligen Aufgaben wurde als Auszahlungszeitpunkt „sofort“, in „2 Wochen“ oder in „4 Wochen“ definiert. Die Kategorie „sofort“ bestand aus 16 Aufgaben, die Kategorie „2 Wochen“ ebenfalls aus 16 Aufgaben und die „4 Wochen“ Kategorie aus 8 Aufgaben. Nach jeder getroffenen Entscheidung des Probanden erfolgte ein Inter-Trial-Interval (ITI) von im Schnitt 12 s, bei dem ein im Bildschirm mittig angeordnetes Kreuz für 12 s präsentiert wurde (Abbildung 5).

Der kleinere frühere Betrag wurde immer links präsentiert, wohingegen der größere spätere Betrag rechts auf dem Bildschirm präsentiert wurde. Die beiden gelben Kästchen darunter zeigten an, dass nun eine Entscheidung getroffen werden kann. Je nachdem ob das gelbe Kästchen unter der einen Entscheidungskonstellation links, oder unter der anderen Entscheidungskonstellation rechts einloggte, traf der Proband per Tastendruck die Entscheidung seiner Wahl. Markierte der Proband das gewünschte gelbe Kästchen, nahm es für 2 s eine rote Farbe an um anzuzeigen, dass die Entscheidung erfolgreich aufgezeichnet wurde. Anschließend blieb der Bildschirm mit einem zentral angeordneten Kreuz für 12 s (ITI) schwarz, bis das nächste Entscheidungspaar präsentiert wurde. Zudem wurde die Versuchsperson instruiert jede Entscheidung sehr sorgfältig zu treffen und es wurde kommuniziert, dass kein Zeitlimit für die Entscheidungen vorliegt. Am Ende des Versuchs wurde eine Entscheidung per Zufall ausgewählt und auch nur diejenige ausgezahlt.

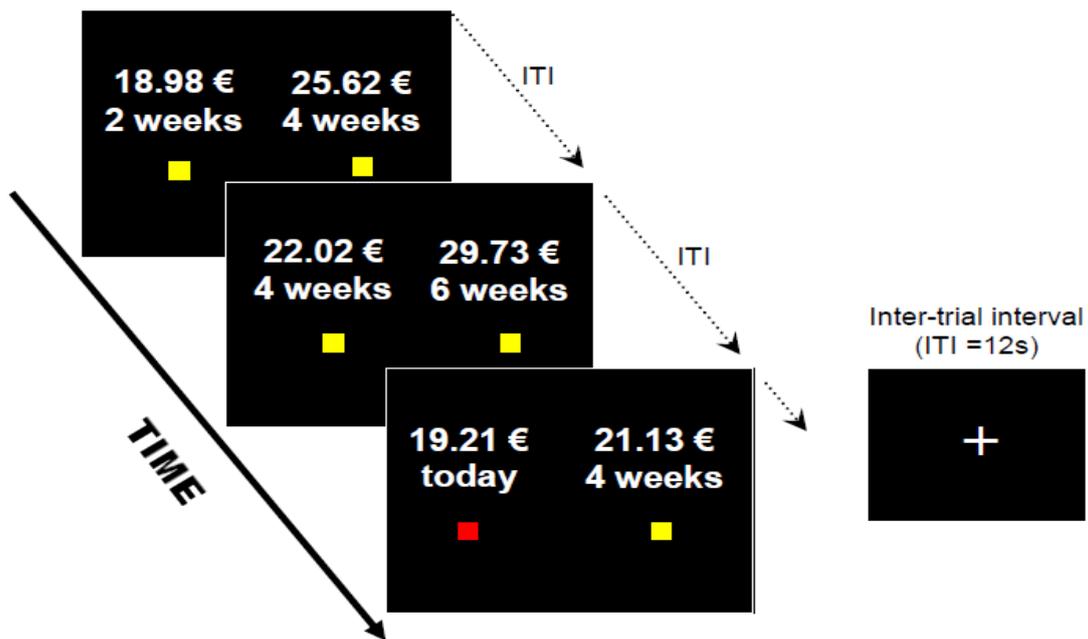


Abbildung 5: Schema der intertemporalen Entscheidungsfindung
(aus Heinzl, S. 2008: Neural correlates of delay discounting and genetic polymorphisms affecting dopaminergic transmission)

Sowohl die individuelle Zeitdauer der Entscheidungsfindung eines jeden Probanden als auch die tatsächliche Entscheidung zwischen den beiden Optionen wurde jeweils aufgezeichnet.

Es wurden mit den Probanden zur Verdeutlichung des Versuchablaufes zwei Probedurchläufe am Computer durchgeführt. Dadurch sollte kontrolliert werden, dass das Paradigma verstanden wurde. Die erste Beispielaufgabe stellte den Probanden vor die Wahl, sich zwischen zwei gleichen Geldbeträgen, die jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausgezahlt werden, zu entscheiden (27,10 € in 2 Wochen, oder 27,10 € in 6 Wochen). Hierbei entschieden sich alle Probanden für die frühere Option. Die zweite Beispielaufgabe präsentierte zwei verschiedene Geldbeträge, die ebenfalls zu verschiedenen Zeitpunkten ausgezahlt wurden (0,16 € heute, oder 34,04 € in 4 Wochen). Alle Probanden entschieden sich für den höheren, später auszahlbaren Betrag. Nach korrekter Ausführung und Versicherung seitens der Probanden, dass das Paradigma verstanden sei, wurde mit dem DD-Paradigma begonnen.

Die Anwendung eines Event-Related-Versuchsdesigns erlaubte eine randomisierte Präsentation der 40 gestellten Entscheidungsoptionen und damit der drei verschiedenen Entscheidungskategorien. Die Präsentation der Aufgaben wurde mit Presentation® (Version 7.01) generiert.

4.4 Valenz/Arousal Rating

Das Valenz/Arousal Rating bezieht sich auf die präsentierten Belohnungsoptionen des DD. Dabei diente beim Valenz Rating eine Skala von 1 bis 9 zur Angabe wie positiv oder negativ der Eindruck der gezeigten Bildschirme mit den gepaarten Belohnungsoptionen war (=Wertigkeit der Belohnungsoptionen).

Bei der Arousal Skala sollte die emotionale Erregung bei der Bearbeitung des DD-Paradigmas ermittelt werden. Die Skala reichte von „1“, überhaupt nicht emotional bewegt, bis „9“ emotional stark bewegt.

Es folgten zwei Verhaltenversuche (Delay Discounting Task), welche ein individuelles, quantitatives Maß für die subjektive Entwertung von 100 € bzw. 20 € mit steigender Verzögerung der hypothetischen Betragsauszahlung liefern.

4.5 Delay Discounting Task (DDT)

Das DDT-Paradigma wurde bereits in zahlreichen Studien und häufig in modifizierter Weise angewandt. In dieser Arbeit wurde das Design von Eisenberg et al. (2007) verwendet. Hierbei wurde die Versuchsperson vor eine Reihe von Entscheidungen zwischen einer kleineren hypothetisch sofort ausbezahlten Belohnung und einer konstant großen (100 € oder 20 €) aber verzögerten Belohnung gestellt. Nach jeder Entscheidung sank die Höhe der sofortigen Belohnung und die Versuchsperson entwertete solange die sofortige Belohnungsoption, bis sie subjektiv diesen Betrag als zu gering einschätzte und lieber den höheren Geldbetrag von 100 €/ 20 € mit der angegebenen Verzögerung wählte. Bei Abbildung 6 wurde ein absteigendes Paradigma mit dem Verzögerungsintervall 1 Woche präsentiert. Eine getroffene Entscheidung wird wie schon in

Kapitel 4.3 beschrieben mit einer Farbänderung des ehemals gelben Kästchens in ein rotes Kästchen verdeutlicht. Am subjektiven POI der absteigenden Versuchsfolge, mit dem Verzögerungsintervall 1 Woche, entschied sich der Proband bei dem Geldbetrag 92 € für den höheren, aber im Verhältnis später zu erhaltenden Geldbetrag.

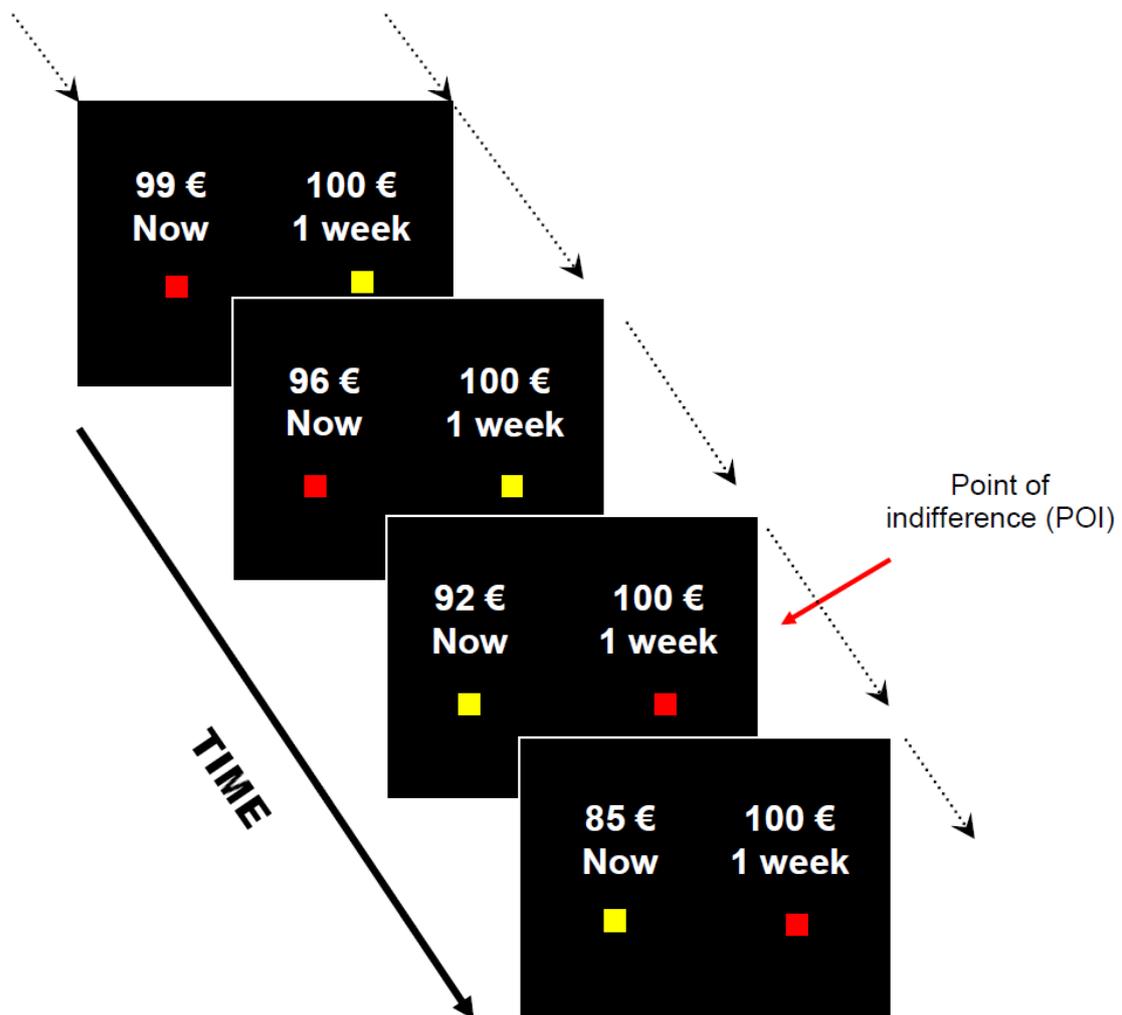


Abbildung 6: Schema des Delay Discounting Tasks

(aus Heinzl, S. 2008: Neural correlates of delay discounting and genetic polymorphisms affecting dopaminergic transmission)

Die Präsentationsreihenfolge der beiden DDT 100 € und 20 € wurde variiert um eine Randomisierung gewährleisten zu können. Exemplarisch wird das 100 € Paradigma kurz angeführt.

Zu Beginn wird zum Beispiel die Wahlmöglichkeit zwischen 100 € heute und 100 € ein Tag später präsentiert. Die darauffolgenden Optionen stellen den Probanden vor die Wahl, sich zwischen 96 € heute und 100 € ein Tag später zu entscheiden. Daraufhin soll die Entscheidung zwischen 92 € heute und 100 € ein Tag später und so weiter getroffen werden (für die genauen Betragsabstufungen, siehe unten). Die hypothetisch sofortig zu erhaltende Belohnung auf der linken Seite nahm gemäß der Versuchsvorgabe bei jeder Entscheidung des Probanden ab, während der Betrag auf der rechten Seite konstant blieb. Lediglich der Zeitpunkt der verzögerten Auszahlung änderte sich auf der rechten Bildschirmseite nach dem jeweiligen Versuchsdurchlauf (1 Tag, 1 Woche und so weiter). Die Verzögerungsintervalle beliefen sich auf 1 Tag, 1 Woche, 2 Wochen, 4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 5 Jahre und 25 Jahre. Insgesamt wurden folglich 9 Verzögerungsintervalle präsentiert. Die Probanden wurden dahingehend instruiert, jede einzelne Entscheidung genauso zu treffen, als würde jede Entscheidung tatsächlich ausgezahlt. Die 29 gestaffelten Geldbeträge für das 100 € Paradigma, die jeweils mit der zeitlichen Option „heute“ ausgezahlt wurden, gliederten sich in folgende Geldbeträge: 100 €, 99.90 €, 99.50 €, 99 €, 96 €, 92 €, 85 €, 80 €, 75 €, 70 €, 65 €, 60 €, 55 €, 50 €, 45 €, 40 €, 35 €, 30 €, 25 €, 20 €, 15 €, 10 €, 8 €, 6 €, 4 €, 2 €, 1 €, 0.50 €, 0.10 €. Mit den 29 gestaffelten Geldbeträgen für das 20 € Paradigma wurde wie beim 100 € Paradigma verfahren, da die Geldbeträge prozentual in der gleichen Art und Weise abnahmen. Sobald der Proband nicht mehr den heutigen, im Laufe des Paradigmas immer geringer ausfallenden Geldbetrag und stattdessen den konstant höheren verzögerten, zu einem späteren Zeitpunkt ausgezahlten Betrag wählte, wurde damit der jeweils subjektive „Point of Indifference“ (POI) bestimmt. Entscheidend für die Quantifizierung des DDT-Verhaltens ist der geringe sofortige Betrag, bei welchem sich die Versuchsperson entscheidet lieber die verzögerte Option mit dem höheren Geldbetrag zu wählen. Nachdem jeweils der subjektiven POI einer jeden Versuchsperson bestimmt wurde, lief das

Präsentationsschema in der obig beschriebenen, chronologischen Abfolge für weitere drei Bildschirmpaare ab. Folglich wurde aber nun konsequenterweise einheitlich der verzögerte Betrag (100 € oder 20 €) entwertet, da der hypothetisch sofortige Betrag nach jeder Entwertung immer noch kleiner ausfällt als der bereits entwertete Betrag des POI. Nach jedem absteigenden Entwertungsdurchlauf schloss sich ein aufsteigender Entwertungsdurchlauf nach demselben Schema an. Bei jedem Durchlauf wurden jeweils drei Entscheidungsstufen unter dem ermittelten POI des soeben durchgeführten absteigenden Entwertungsdurchlaufes als Anfangspunkt verwendet. Wiederum entschied sich der Proband an dem jeweils subjektiven POI um: Dieses Mal aber von einem später erhältlichen Geldbetrag hin zu dem sofortigen kontinuierlich zunehmenden Geldbetrag, da dieser nun mit jeder getroffenen Entscheidung zunahm. Somit erhielt man den zweiten POI.

Die zwei bestimmten POIs vom gleichen absteigenden und aufsteigenden Verzögerungsintervall wurden daraufhin gemittelt und man erhielt pro Proband jeweils 9 POIs. Um von jedem Probanden den individuellen Grad des DDT-Verhaltens herzuleiten, wurden die jeweiligen individuellen POIs mit einer hyperbolischen Funktion dargestellt, da diese die größte Übereinstimmung in der Abbildung der ermittelten POIs aufweist (Mazur 1987; Rachlin, Raineri et al. 1991). Der Steigungskoeffizient der Funktion kann als objektives Maß zur Beschreibung des Verhaltens herangezogen werden. Je steiler die Funktion, desto impulsiver ist das DDT-Verhalten.

$$S = \frac{V}{(1+k)*D} \quad (\text{Formel 1})$$

S = subjektiver Wert einer verzögerten Belohnung

V = objektiver Wert einer verzögerten Belohnung

D = Dauer der Verzögerung

k = empirisch abgeleitete Konstante proportional zum Entwertungsgrad von DD

Der k-Wert ist eine empirisch abgeleitete Konstante proportional zum Entwertungsgrad des DDT. Je höher der k-Wert, desto stärker sinkt der subjektive Wert einer Belohnung mit ihrer verzögerten Auszahlung. Der DDT k-Wert wurde wie schon zuvor von Bickel et al. (2009) beschrieben, in einen natürlichen Logarithmus transformiert = $\ln(k)$. Dieser k-Wert, oder logarithmierte k-Wert wird als die individuelle Maßzahl bezüglich Impulsivität angesehen. Die DDT-Aufgabe dauerte circa 12 min und wurde mittels Presentation® (Version 7.01) ausgeführt.

4.6 Fragebögen

Als Fragebogen wurde der ASRS Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1, German version) (Murphy and Adler 2004) verwendet. Dieser Fragebogen der WHO fragt 18 charakteristische ADHS-Symptome ab. Die Fragen beziehen sich dabei auf Kriterien des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Bei jeder Fragestellung wird erfragt wie oft ein Symptom über die vergangenen 6 Monate auf einer Skala von 0 - 4, aufgetreten ist. Als Antwortmöglichkeiten existierten 0 (niemals), 1 (selten), 2 (manchmal), 3 (oft), 4 (sehr oft). Der ASRS-Fragebogen ist in zwei Unterskalen gegliedert. Die Fragen 1 - 9 bewerten Unaufmerksamkeitssymptome (ASRS-U). Während die Fragen 10 - 18 Hyperaktivitäts-/Impulsivitätssymptome bewerten (ASRS-IMP).

Der Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire Fragebogen (SPSRQ) (Aluja and Blanch 2011) stellt insgesamt 48 Fragen, die bejaht oder verneinet werden können. Es werden Fragen hinsichtlich des Verhaltensmusters, betreffend der Sensitivität gegenüber Bestrafungen und Belohnungen gestellt. Dabei sollen die Antworten nicht lange überdacht werden, sondern zügig bearbeitet werden.

Der Rational-Experiential Inventory Fragebogen (REI) (Bjorklund and Backstrom 2008) besteht insgesamt aus 29 Fragen und ermittelt die Ausprägung der Rationalität und der Intuition. Das Auswahlpektrum rangiert von 1: „Ich stimme nicht zu“, bis 5 für „Ich stimme voll zu“.

Zur Bestimmung des Intelligenzquotienten des Probanden wird ein non-verbales Leistungsprüfsystem (LPS) verwendet. Es gilt das jeweils einzige un-

logische und damit nicht in die Reihe passende Symbol einer Zeile, innerhalb eines Zeitraumes von sechs Minuten herauszufinden und zu markieren. Dabei wurde der Versuchsperson zuvor anhand zweier Beispiele das Versuchsschema verdeutlicht. Wenn der Proband nach Nachfrage des Versuchsleiters angibt, dass das Versuchsschema verstanden sei, wurde der Versuch begonnen und nach Ablauf der sechs Minuten der Papierbogen eingesammelt.

Zusätzlich wurden aus einem dreiseitigen Fragebogen Daten zu Entscheidungsstrategien und zum finanziellen Status der Probanden erhoben. Hierbei wurde mittels visueller Analogskalen die Wichtigkeit der sofortigen Auszahlung und Maximierung des Geldbetrages, die Bewertung des subjektiven negativen Empfindens bei zweiwöchiger und vierwöchiger verzögerter Auszahlung des Geldbetrages, das generell subjektiv Empfinden gegenüber Wartezeiten und die grundsätzliche Einschätzung der Beeinflussung der Entscheidungsfindung hinsichtlich Rationalität, Impulsivität und Intuition abgefragt.

Außerdem wurde die Beeinflussung der Entscheidungsfindung hinsichtlich des emotionalen Empfindens und der finanziellen Situation bei der Wahl des sofortigen Geldbetrages, die subjektiv empfundene angemessene Bezahlung für die Versuchsteilnahme, die Dringlichkeit hinsichtlich der Benötigung von 20 €, die Einschätzung der momentanen persönlichen finanziellen Situation und des pro Monat zur Verfügung stehenden Nettogeldbetrages abzüglich Miete eruiert und ausgewertet. Der Proband beantwortete außerdem Fragen zum Nikotinverhalten/Sucht (Fageström), Bildungsstand, Alter und Händigkeit.

4.7 NIRS-Aufzeichnung

Die funktionelle NIRS kann geräuscharm und für den Probanden stressfrei zeitliche Änderungen der (De-) Oxygenierung des Hämoglobins im Blut kortikaler Strukturen und somit indirekt Hirnaktivität messen. Bei dieser Messung der Gehirnaktivität wird Licht mit einem Wellenlängenbereich 650 bis 950 nm über Emitter auf der Kopfoberfläche abgestrahlt. Nah-Infrarot-Licht ist imstande das Gehirn (u.a. graue und weiße Substanz) und die Schädelkalotte mit Kopfhaut und Knochenschädel zu durchdringen.

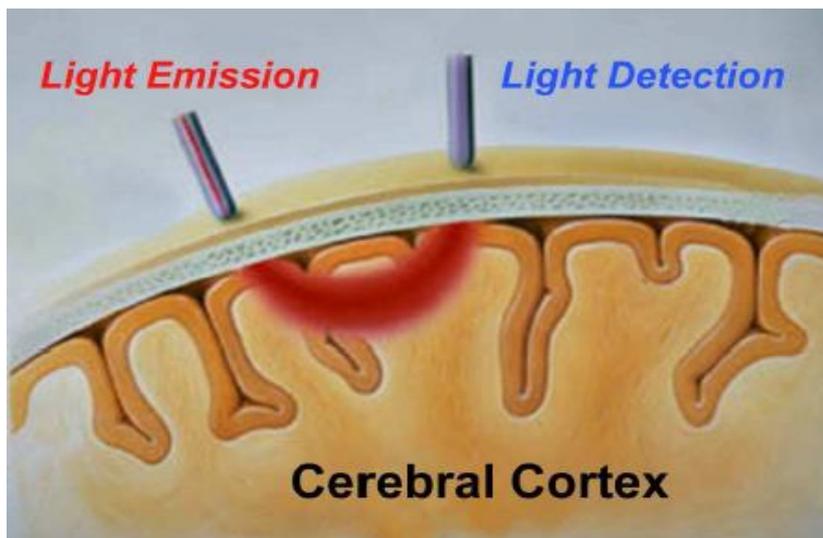


Abbildung 7: Der Weg von Nah-Infrarot Licht durch die Schädelkalotte
(aus Heinzl, S. 2008: Neural correlates of delay discounting and genetic polymorphisms affecting dopaminergic transmission)

Verwendet wurde ein NIRS-Gerät der japanischen Firma Hitachi Medical Inc. ETG-4000. Die Absorption dieses Lichts durch oxy- und deoxygeniertes Hämoglobin wird über Detektoren auf der Schädeloberfläche gemessen und stellt

damit ein Maß für Gehirnaktivität dar. Als Parameter dient die Gehirndurchblutung im Sinne einer Konzentrationsänderung von sauerstoffreichem (Oxy-Hb) und sauerstoffarmen Blut (Deoxy-Hb). Während neuronaler Verarbeitung im Gehirn, steigt der Gehalt an Oxy-Hb an und es sinkt der Gehalt an Deoxy-Hb (Obrig, Wenzel et al. 2000; Logothetis and Wandell 2004). Die beiden Chromophore Oxy-Hb und Deoxy-Hb sind aufgrund unterschiedlicher Absorptionsspektren messbar (Obrig and Villringer 2003) und wird in Abbildung 8 verdeutlicht.

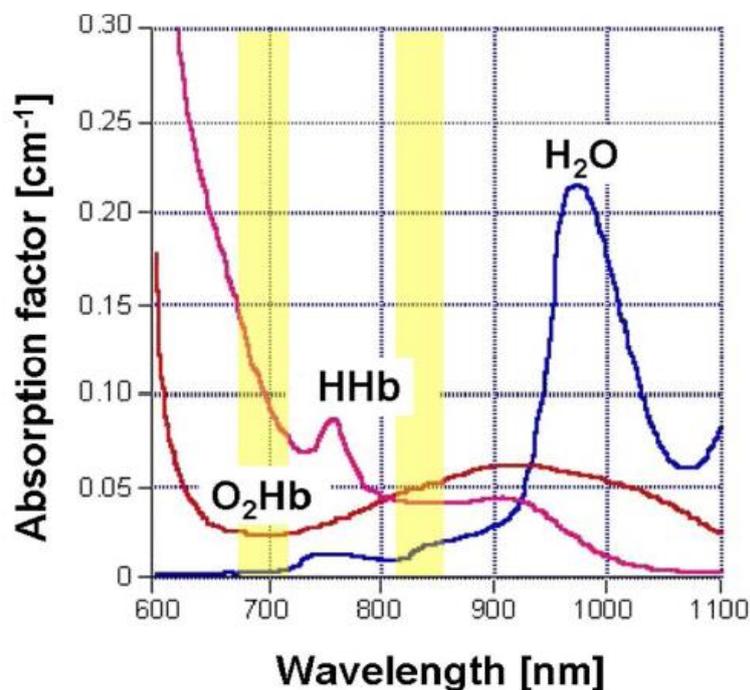


Abbildung 8: Die verschiedenen Absorptionsspektren

Absorption der verschiedenen Wellenlängen von O₂Hb (Oxy-Hb), HHb (Deoxy-Hb) und H₂O. Die hellgelben Balken zeigen die Wellenlängenbereiche (695± 20 nm und 830 ± 20 nm) die von NIRS emittiert werden. Übernommen von Yodh und Chance, 1995

Die Änderungen, welche vom Detektor verzeichnet werden, beruhen auf dem Lambert–Beer–Gesetz:

$$A\lambda = c * \alpha\lambda * d * DPF\lambda + G$$

$A\lambda$ = Absorption des Lichts der Wellenlänge λ

c = Konzentration des Chromophors

$\alpha\lambda$ = spezifischer Extinktionskoeffizient des Chromophors bei der Wellenlänge λ

d = Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor

$DPF\lambda$ = "differentieller Pfadlängenfaktor" bei λ

G = geometrischer Korrekturfaktor für den Verlust an Licht durch Streuung

Geht man davon aus, dass die Parameter $\alpha\lambda$, $DPF\lambda$, d und G konstant sind, ist über die Änderung der Absorption die Konzentrationsveränderung der Chromophore berechenbar.

Eine wichtige Voraussetzung den DPF betreffend liegt allerdings darin, dass in stark streuendem Gewebe der Weg des einzelnen Photons wesentlich länger ist als der direkte Weg zwischen Emitter und Empfänger. Es ergibt sich eine vereinfachte Formel:

$$A\lambda = c * \text{Konstante}$$

Die gemessene Absorption ist also der Konzentration des untersuchten Chromophors direkt proportional (Obrig, Wenzel et al. 2000).

Es wird eine Messhaube mit 16 Photodetektoren und 17 Photoemittern benutzt, aus der 52 Ableitorte bzw. Kanäle resultieren. Das reflektierte Licht wird durch Verstärker aufgefangen. Über das modifizierte Lambert–Beer–Gesetz werden die Parameter Oxy-Hb und Deoxy-Hb ausgegeben (Plichta, Herrmann et al. 2006). Jede Photodiode nutzt zwei individuelle, spezifische Wellenlängen, um überlagerte Lichtstrahlung und damit Messartefakte zu vermindern (695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm ; siehe Abbildung 8).

Die Intensität beider Wellenlängen wird von Photodetektoren gemessen, welche sich jeweils 30 mm von dem Lichtemitter entfernt befinden (siehe Abbild 9).

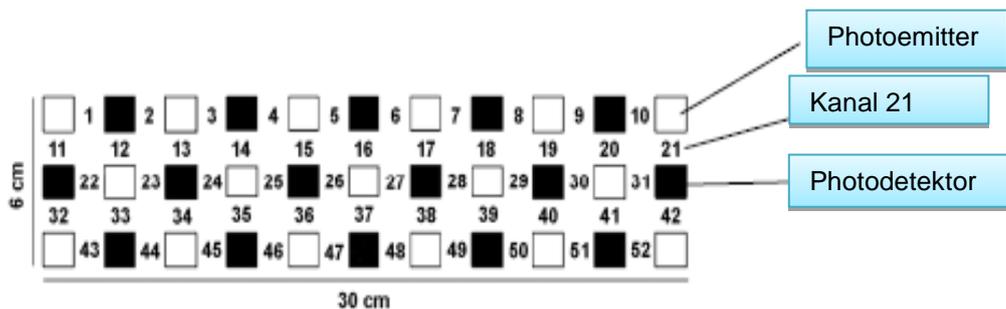


Abbildung 9: Anordnung der Emitter und Detektoren der Messhaube

(aus Heinzl, S. 2008: Neural correlates of delay discounting and genetic polymorphisms affecting dopaminergic transmission)

Die Eindringtiefe der emittierten Lichtstrahlen durch die Schädelkalotte beträgt ungefähr 30 mm. Die Abtastrate wurde dabei auf 10 Hz festgesetzt.

Um die unterschiedlichen Schädelgrößen zu berücksichtigen, wurden fünf von der Elektroenzephalographie (EEG) Messung bekannte Orientierungspunkte (Fpz, Fp1, Fp2, F7 und F8) aus dem „10-20 System“ (Okamoto, Dan et al. 2004) verwandt, um eine fehlerfreie Reproduzierbarkeit der Haubenposition, auf dem frontalen Schädelbereich des jeweiligen Probanden zu gewährleisten.

Bei allen Messpersonen wurde die Haube jeweils so aufgesetzt, dass der Messkanal 37 genau auf dem ausgemessen und auf der Haut aufgezeichneten

Orientierungspunkt Fpz zu liegen kam. Alle anderen aufgeführten Orientierungspunkte dienten zur exakten horizontalen und symmetrischen Feinjustierung der Messhaube (siehe auch Kapitel 4.2).

Durch Verwendung dieser Fixpunkte wurde eine virtuelle Registrierung der NIRS-Daten in der Datenbank der Montreal Neurologic Institute durchgeführt.(Tsuzuki, Jurcak et al. 2007) und es konnten die 52 Kanäle der NIRS-Haube exakt neuroanatomischen Arealen und folgende NIRS-Kanälen den ROIs (OFC, dlPFC) zugeordnet werden (Tabelle 1).¹

ROI	Kanal
OFC	36, 37, 38, 46, 47, 48, 49
rechter dlPFC	4, 5, 14, 15, 25
linker dlPFC	6, 7, 17, 18, 28

Tabelle 1: ROI-Messkanäle

¹ Das genaue Procedere des Abgleichungs- und Bestimmungsprozesses hinsichtlich der Zuordnung der NIRS-Kanäle auf neuroanatomischer Areale, kann aus der Dissertationsschrift von Plichta M. 2009: **NEURAL CORRELATES OF DELAY DISCOUNTING: EFFECTS OF DOPAMINE BIOAVAILABILITY AND IMPLICATIONS FOR ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD)**, entnommen werden.

Um sich besser vorstellen zu können, wie eine korrekt aufgesetzte NIRS-Haube auszusehen hat, siehe Abbildung 10.



Abbildung 10: Die NIRS-Messhaube

(aus Heindel, S. 2008: Neural correlates of delay discounting and genetic polymorphisms affecting dopaminergic transmission)

Zum besseren Verständnis, welche Messkanäle genau die hämodynamischen Antworten der ROI des Gehirns präsentieren, werden in Abbildung 11 Figur a) die ROI des PFC dreidimensional dargestellt. Die 7 Messkanäle des OFC werden durch die rot markierten Areale und die 5 Messkanäle des rechten dIPFC durch die blau markierten Areale gekennzeichnet. Exemplarisch werden einige dieser farblich markierten Areale mit den betreffenden Messkanälen beschriftet und hervorgehoben.

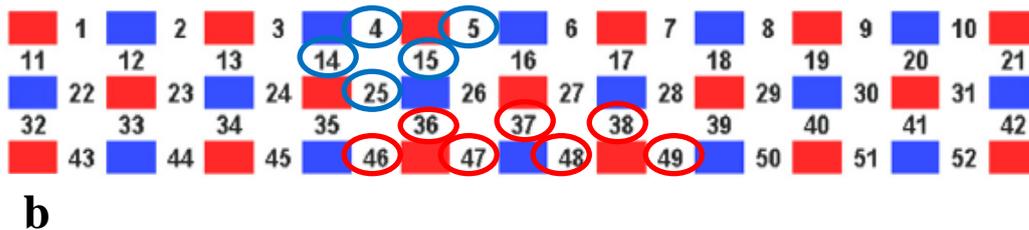
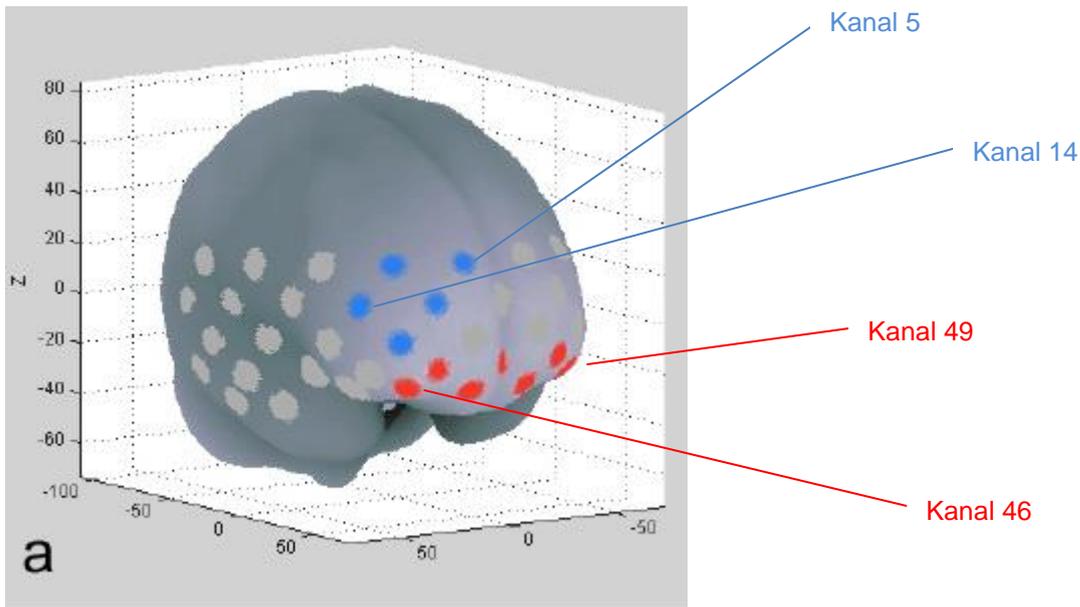


Abbildung 11: ROI des PFC in Bezug auf die NIRS-Haube

(Abbildungen in adaptierter Form übernommen von Plichta M. 2009: Neural Correlates of Delay Discounting: Effects of Dopamine Bioavailability and Implications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD))

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich sind die Messkanäle 36, 37, 38, 46, 47, 48 und 49 der ROI des OFC und die Messkanäle 4, 5, 14, 15 und 25 der ROI des rechten dIPFC zugeordnet.

In Abbildung 11 Figur b) werden die Messkanäle kongruent zu Abbildung 11 Figur a) der ROI des OFC mit einer roten Umrandung und die Messkanäle der ROI des rechten dIPFC mit einer blauen Umrandung hervorgehoben. Diese Messkanäle liegen bei korrekter Installation der NIRS-Haube in dieser Weise auf der Schädelkalotte auf, um exakt die hämodynamischen Antworten der ROI zu messen.

4.8 Datenanalyse

Die fNIRS-Daten des Paradigmas wurden mittels Laborinterner Auswertungsroutinen (Matlab® 7.9 (R2009b)) ausgewertet und beruhen auf hämodynamischen Antworten der Probanden, welche durch Präsentationen von Entscheidungsoptionen mit den jeweiligen unterschiedlichen Verzögerungsstufen („sofort“, „2 Wochen“, „4 Wochen“) hervorgerufen wurden. Die fNIRS-Ergebnisse, Versuchsinformationen, Genotypdaten der COMT und Fragebogenergebnisse wurden sodann in eine SPSS-Matrix eingegeben (SPSS® 18.0) und statistisch analysiert.

Die Rohdaten der verbliebenen $n = 37$ Versuchsteilnehmer (Ausschlussgründe der restlichen 13 Probanden werden in Kapitel 5.1 erläutert) wurden mittels Matlab dargestellt und analysiert. Dabei ist auf der y-Achse die Amplitudenhöhe und damit die Maxima und Minima der hämodynamischen Antwort und auf der x-Achse die zeitliche Dauer des Versuches. Die Skala wurde in Zehntelsekunden entsprechend den Zeitabständen der Messung der hämodynamischen Antwort angegeben. Das Zeitfenster der x-Achse reichte dabei bis durchschnittlich 700 Sekunden (=Dauer des Messversuches). Bei 52 Kanäle wurden somit pro Proband 52 Messungszeitreihen jeweils für Oxy-Hb und Deoxy-Hb generiert. Außerdem wurden in den Rohdaten auch die drei verschiedenen Triggerpunkte dargestellt, die den jeweiligen Startzeitpunkt (=0 Sekunden) der Darbietung der Entscheidungsoptionen darstellen. Der erste Triggerpunkt beinhaltete dabei das Event „heute“, der zweite Triggerpunkt das Event „2 Wochen“ und der dritte Triggerpunkt das Event „4 Wochen“.

Insgesamt wurde in dem Versuchsparadigma die Kategorie und damit der Trigger „heute“ sechzehnmal, der Trigger „2 Wochen“ sechzehnmal und der Trigger „4 Wochen“ insgesamt achtmal angeboten. Insgesamt wurden wie bereits erwähnt 40 Entscheidungsversuche präsentiert und durchgeführt.

Hierbei wurde das Maxima der Amplitude in einem Zeitraum von 5 – 16 Sekunden erwartet, da die hämodynamische Antwort nach dem präsentierten Triggerpunkt nicht sofort, sondern mit einer gewissen Latenz auftritt. Zur Auswertung der hämodynamischen Messdaten wurde eine Mittelung der Daten der jeweili-

gen Versuchskategorien, ein sogenannter Event Related Average (ERA), durchgeführt. Dabei wurden zuerst bei den hämodynamischen Antworten Baseline-Korrekturen vorgenommen. Das heißt, dass das gemittelte Signal aus einem Zeitraum 2 Sekunden (-2 s bis 0 s) vor Präsentation der Entscheidungsoptionen gemittelt wurde und ab dem Zeitpunkt 0 Sekunden von den Zeitreihendaten des jeweiligen Kanals subtrahiert wurde. Somit begannen die gemittelten Kurven des ERA um den Nullpunkt herum.

Vor der Bestimmung des ERA wurde ein Bandpass-Filter (Hochpass: 0,5 Hz; Tiefpass: 0,017 Hz) auf die unbearbeiteten Zeitreihen angewandt. Daraufhin wurden die Maxima/Minima des ERA der hämodynamischen Antworten für jede der drei Kategorien für jede Versuchsperson und für jeden Kanal gemittelt. Insgesamt erhielt man dadurch für jede Versuchsperson eine Datenmatrix von 52 Kanälen - mal 3 Versuchsbedingungen. Die Höhe der Mittelwerte der Maxima der hämodynamischen Antworten wurden als ein Maß für Gehirnaktivierung angesehen. Diese Matrix wurde in SPSS eingelesen und mittels eines t-Tests geprüft, ob die Mittelwerte der Maxima oder Minima sich signifikant von Null unterschieden. Das Alpha-Niveau wurde Bonferroni-korrigiert. Bei 5 Kanälen der ROI des OFC wurde $p = 0,05$ durch 5 dividiert und damit beträgt das korrigierte Signifikanzniveau $p < 0,01$. In gleicher Weise wurde bei den 7 Kanälen des linken dIPFC und des rechten dIPFC verfahren. Damit beträgt das korrigierte Signifikanzniveau des dIPFC $p < 0,0071$. Bei allen anderen Messkanälen außerhalb der ROI wurde $p = 0,05$ durch 52 Kanäle dividiert und das korrigierte Signifikanzniveau betrug $p < 0,001$. Außerdem diente das ERA auch dazu, sich einen qualitativen Überblick über die Messergebnisse einer jeden Versuchsperson und Versuchskategorie zu verschaffen.

Zusätzlich wurden die Daten mittels eines Grand Average für jeden Messkanal und jede Versuchsbedingung über alle Versuchspersonen gemittelt, um sich damit über die gesamte Stichprobe ($n = 37$) ein Bild über die Hirnaktivierung und Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen machen zu können. Ein besonderes Augenmerk gilt den ROIs, welche hämodynamische Antworten und damit Gehirnbereiche des OFC und des dIPFC darstellen (siehe Kapitel 4.7). Nach Aufarbeitung der Datensätze bestand der erste Schritt der Auswertung

darin, die erhobenen Daten durch Zuhilfenahme von deskriptiven statistischen Mitteln zu untersuchen. Darauffolgend wurden One-Way-ANOVAs zwischen Gruppen mit unterschiedlichen COMT-Genotypen durchgeführt, um herauszufinden, ob sich die verschiedenen COMT-Gruppen hinsichtlich anderer miteinander bezogener Einflussvariablen signifikant unterscheiden.

Bei signifikanten ($p < 0,05$), oder hochsignifikanten ($p < 0,01$) Ergebnissen wird darauffolgend für diese Gruppeneinen sogenannten Post-Hoc Test (t-Test bei unabhängigen Stichproben) durchgeführt und eruiert, inwiefern sich die verschiedenen Gruppen unterscheiden.

5 Ergebnisse

5.1 Probanden

Bei der Auswertung der gemessenen NIRS-Rohdaten der ADHS-Probanden führten extreme Ausreißer der Amplitudenhöhe aufgrund von Artefakten wie zum Beispiel Schluck-/Beiß-/Bewegungs-Artefakten zu einem Ausschluss von elf Versuchspersonen.

DSM-IV Kriterien	Anzahl N Probanden	Prozentualer Anteil
Kombinierter Typus	28	75,7 %
Unaufmerksamer Typus	9	24.3 %
Gesamt	37	100 %

Tabelle 2: Einteilung der Probanden nach DSM-IV Kriterien

Ebenso zum Ausschluss führten bei zwei Probanden festgelegte Verhaltensweisen (Heuristik) und Aufgabenbearbeitung. Diese wählten immer den höheren Geldbetrag, unabhängig der zeitlichen Verzögerung und wiesen sehr kurze Reaktionszeiten mit Mittelwerten von 1,5 s und 1,6 s auf. Insgesamt wurden nachträglich dreizehn Probanden aus der Auswertung ausgeschlossen und es verblieben insgesamt $n = 37$ Versuchspersonen.

Die Einteilung nach DSM-IV Kriterien in dieser Studie bei $n = 37$ Versuchsteilnehmer ergab insgesamt ein Verhältnis des „kombinierten Typus“ von 75,7 % und des „unaufmerksamen Typus“ von 24,3 % (siehe Tabelle 2).

Tabelle 3 zeigt das Verhältnis COMT-Genotyp zu Klassifikation der ADHS-Probanden nach den DSM-IV Kriterien an. Bei den Val/Met- und den Val/Val-Genotypen stellte der „kombinierte Typus“ ein Großteil der Probanden dar, während der Met/Met Genotyp bei den Probanden des „kombinierten Typus“ einen Anteil von 50 % der Probanden innehatte.

COMT		Häufigkeit	Prozent
Val/-Val	kombinierter Typ	11	78,6
	unaufmerksamer Typ	3	21,4
	total	14	100
Val/-Met	kombinierter Typ	12	92,3
	unaufmerksamer Typ	1	7,7
	total	13	100
Met/-Met	kombinierter Typ	5	50
	unaufmerksamer Typ	5	50
	total	10	100

Tabelle 3: Probandeneinteilung nach DSM-IV-Kriterien und des COMT-Polymorphismus

5.2 Verhaltensanalysen: Die ADHS-Symptomatik

5.2.1 Der ASRS-Fragebogen

Es wurden die erhobenen Daten des ASRS-Fragebogens (siehe Kapitel 4.6), welcher durch zwei Teilabschnitte die Symptomausprägung von Unaufmerksamkeit (ASRS-U) und Impulsivität (ASRS-IMP) bei ADHS-Patienten bestimmt mit verschiedenen Variablen korreliert.

Beide Abschnitte des ASRS-Fragebogens (ASRS-U, ASRS-IMP) korrelierten signifikant ($p < 0,05$) mit dem Prozentsatz der Auswahl der früheren Belohnungsoption in der „sofort“-Kategorie (ITC-Sofort) des ITC (siehe Kapitel 4.3): ASRS-U $r = 0,366$; $p = 0,026$ und ASRS-IMP $r = 0,340$; $p = 0,040$.

Wobei das Maß der Impulsivität $\ln(k)$, sowie die gemessenen Reaktionszeiten des ITC (bereinigt um Ausreißer ± 2 Standardabweichungen um Mittelwert) bei der Entscheidungskategorie „sofort“ (RZ-Sofort), „2 Wochen“ (RZ-2-Wochen), „4 Wochen“ (RZ-4-Wochen), als auch des Mittelwertes der addierten Reaktionszeiten aus den Entscheidungskategorien „2 Wochen“ und „4 Wochen“ (RZ-Verzögert) nicht signifikant korrelierten ($p > 0,05$). Ebenso konnte bei der gemittelten Reaktionszeit aller Entscheidungen (RZ-Gesamt) und die Differenz der Reaktionszeiten der Entscheidungskategorie „sofort“ minus der Entscheidungskategorie „verzögert“ (RZ-Differenz) keine signifikanten Korrelationen mit dem ASRS-Fragebogen gezeigt werden ($p > 0,05$).

Es konnten ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf den ASRS-Fragebogen hinsichtlich des Prozentsatzes der Auswahl der früheren Belohnungsoption in der „2 Wochen“ Kategorie (ITC-2-Wochen), des Prozentsatzes der Auswahl der früheren Belohnungsoption in der „4 Wochen“ Kategorie (ITC-4-Wochen), des Mittelwertes des Prozentsatzes aus den gewählten frühen Belohnungsoptionen 2 Wochen und 4 Wochen (ITC-Verzögert), des Mittelwertes des Prozentsatzes aus allen frühen getroffenen Entscheidungen (ITC-Gesamt) und darüber hinaus der Bewertungen des Valenz/Arousal Ratings (siehe Kapitel 8.4) gezeigt werden ($p > 0,05$).

5.2.2 Die Impulsivität $\ln(k)$

Das Maß der Impulsivität, welches bei der separaten DD-Aufgabe über $\ln(k)$ erhoben wurde (siehe Kapitel 4.5), korrelierte signifikant mit dem Entscheidungsverhalten der Probanden.

Die Impulsivität $\ln(k)$ korrelierte signifikant mit ITC-Sofort: $r = 0,460$; $p = 0,004$,

mit ITC-2-Wochen: $r = 0,510$; $p = 0,001$, mit ITC-4-Wochen: $r = 0,374$; $p = 0,023$, ITC-Verzögert: $r = 0,478$; $p = 0,003$ und ITC-Gesamt: $r = 0,492$; $p = 0,002$.

Außerdem korrelierte die Impulsivität $\ln(k)$ signifikant positiv mit der Differenz der Valenzwerte (siehe Kapitel 4.4) der Entscheidungskategorie „sofort“ und der Entscheidungskategorie „verzögert“ (VAL-Differenz). Die Differenz fiel positiv aus (=Valenz „sofort“ > Valenz „verzögert“) $r = 0,331$; $p = 0,045$.

Darüber hinaus konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Impulsivität $\ln(k)$, der Reaktionszeiten des ITC und des Valenz/Arousal Ratings festgestellt werden ($p > 0,05$).

5.2.3 Die ADHS-Subgruppen der DSM-IV-Kategorie

Wie bereits in Kapitel 5.1 in Tabelle 2 dargestellt besteht diese Messpopulation gemäß DSM-IV aus 28 Probanden des kombinierten Subtyps und 9 Probanden des unaufmerksamen Subtyps. Um diese beiden Subtypen in ihrem Verhalten vergleichen zu können, wurde auf Grund der kleinen Gruppe des unaufmerksamen Subtyps ein nicht parametrischer Mann-Whitney-U-Test angewandt. Es flossen hierbei alle erhobenen Verhaltensparameter (siehe Kapitel 4) in diesen Test mit ein.

Es zeigten sich lediglich bei dem ASRS-Fragebogen in der Kategorie Impulsivität (ASRS-IMP), bei der persönlichen Einschätzung der Dringlichkeit hinsichtlich der Benötigung von 20 €, bei der Einschätzung der momentanen persönlichen finanziellen Situation (je höher der Wert, desto positiver die finanzielle Situation) und bei der Stärke der Ausprägung intuitiven Verhaltens des REI-Fragebogens signifikante Unterschiede ($p < 0,05$).

Hierbei wurden jeweils bei dem „kombinierten Subtyp“ nach DSM-IV höhere Werte bei den soeben genannten Variablen, im Vergleich zum „unaufmerksamen Subtyp“ nach DSM-IV Kriterien gemessen.

Bei allen anderen Verhaltensparametern liegen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die beiden ADHS-Subtypen vor ($p > 0,05$).

5.3 Verhaltensanalysen: Der COMT-Val158Met-Polymorphismus

Im folgenden Abschnitt wird die deskriptiv statistische Auswertung des COMT-Val158Met-Polymorphismus bei insgesamt n = 37 Probanden aufgeführt.

	COMT Val/Val	COMT Val/Met	COMT Met/Met	Total
männlich	9 Probanden (64,3 %)	2 Probanden (15,4 %)	3 Probanden (30 %)	37,8 %
weiblich	5 Probanden (35,7 %)	11 Probanden (84,6 %)	7 Probanden (70 %)	62,2 %
Rechtshänder	13 Probanden (92,9 %)	13 Probanden (100 %)	9 Probanden (90 %)	94,6 %
Linkshänder	1 Proband (7,1 %)	0 Probanden (0 %)	1 Proband (10 %)	5,4 %
Nichtraucher	10 Probanden (71,4 %)	9 Probanden (69,2 %)	8 Probanden (80 %)	72,9 %
Raucher	4 Probanden (28,6 %)	4 Probanden (30,8 %)	2 Probanden (20 %)	27,1 %
Durchschnittsalter	39,53 ± 9,08	39,63 ± 9,50	42,92 ± 8,83	---
Ink-Wert bei DDT Aufgabenstellung	-4,38 ± 1,76	-4,55 ± 1,55	-3,74 ± 2,02	---
falsche Antworten LPS Testbogen	8,79 ± 6,03	11,00 ± 5,54	11,90 ± 5,86	---
ASRS-U	23,93 ± 6,03	20,15 ± 6,72	22,10 ± 6,52	---
ASRS-IMP	19,64 ± 6,42	20,38 ± 7,03	16,80 ± 9,19	---

Tabelle 4: Die deskriptiv statistische Auswertung des COMT-Polymorphismus

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Ergebnisse tabellarisch aufgelistet.

----- Ergebnisse -----

Die Durchführung von ein-faktoriellen Varianzanalysen (ONEWAY-ANOVA) der verschiedenen *COMT*-Gruppen in Bezug auf die gesamten erhobenen Verhaltensdaten ergaben in Bezug auf zwei Variablen, B-IMP und Sen-Pun signifikante Resultate (siehe Tabelle 5). B-IMP gibt Aufschluss darüber, ob die Probanden bei der Entscheidung hin zu der kleineren, sofortig erhältlichen Belohnung, diese aus impulsiven Beweggründen heraus trafen: $F(2,34) = 3,495$ $p = 0,042$. Das Kürzel Sen-Pun bezieht sich auf den SPSQR-Fragebogen und beschreibt die Sensitivität der Probanden gegenüber Bestrafungen: $F(2,34) = 4,689$ $p = 0,016$.

ONEWAY-ANOVA	F	Signifikanz
B-IMP zwischen den Gruppen	3,495	0,042
Sen-Pun zwischen den Gruppen	4,689	0,016

Tabelle 5: Signifikante Resultate der *COMT*-Gruppen mit B-IMP; Sen-Pun

Bei dem anschließend durchgeführten post-hoc Test (= t-Test unabhängiger Gruppen) zeigte sich bei B-IMP ein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypen Val/Val und Met/Met (Val/Val < Met/Met $t = 2,353$; $df = 22$; $p = 0,013$) und bei Sen-Pun ein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypen Val/Val und Met/Met (Val/Val > Met/Met $t = 3.15$; $df = 22$; $p = 0.005$). Probanden des *COMT*-Met158Met-Genotyps zeigten eine geringere Sensitivität hinsichtlich Bestrafungen als der Val/Val- und der Met/Val-Genotyp (siehe Boxplot, Abbildung 12). Sowohl in Bezug auf das Alter, des Geschlechts, sowie der Händigkeit der Probanden, als auch bei den Ergebnissen der LPS-, ASRS-, REI- und den Teilabschnitten des SPQRS-Fragebogens bezüglich der Sensitivität gegenüber Belohnungen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen *COMT*-Genotypen festgestellt werden ($p > 0,05$).

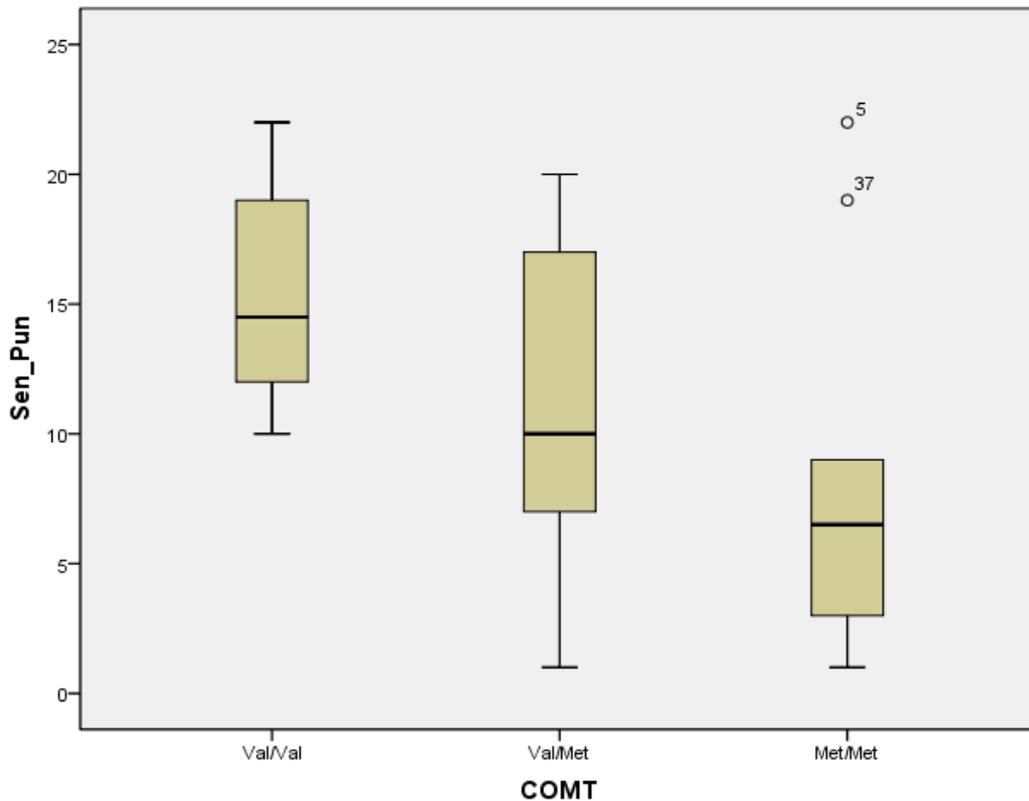


Abbildung 12: Sensitivität gegenüber Bestrafung x COMT Genotypen

Ebenso verhielt es sich mit den erhobenen Daten in Bezug auf die finanziellen Situation und Entscheidungsstrategien und der Impulsivität $\ln(k)$ der Probanden ($p > 0,05$). Bei der Bearbeitung des ITC konnten keine signifikanten Verhaltensunterschiede zwischen den Variablen ITC-Sofort, ITC-2-Wochen, ITC-4-Wochen, ITC-Verzögert und ITC-Gesamt in Bezug auf den COMT-Polymorphismus nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Außerdem konnten keine Verhaltensunterschiede bei der Bearbeitung des ITC-Paradigmas zwischen den Variablen für die Reaktionszeiten (bereinigt um Ausreißer ± 2 Standardabweichungen um den Mittelwert), bei den Entscheidungskategorien RZ-Sofort, RZ-2-Wochen, RZ-4-Wochen, RZ-Verzögert, RZ-Gesamt und RZ-Differenz in Bezug auf die verschiedenen COMT-Genotypen dargelegt werden ($p > 0,05$). Ebenso ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen COMT-Gruppen bei den Valenz/Arousal Ratings feststellen ($p > 0,05$).

5.4 Die funktionelle NIRS Bildgebung (fNIRS)

5.4.1 Eine Übersicht: Die Gehirnaktivität im Allgemeinen

Abbildung 13 zeigt die Maximalwertbestimmung der hämodynamischen Antworten und somit die Gehirnaktivierung nach Durchführung des ERA aller $n = 37$ Probanden bei allen Entscheidungskategorien.

Dabei wurde die Gehirnaktivierung aller Kategorien durch einen t-Test geprüft (H_0 :relative Gehirnaktivierung=0). Die graphische interpolierte Darstellung eines jeden t-Wertes eines Kanals zeigt das Aktivitätsmuster. Die Testung der t-Werte gegen 0 wurden einheitlich auch bei den Entscheidungskategorien „sofort“, „verzögert“, „gesamt“ und „DD-Kontrast“ durchgeführt.

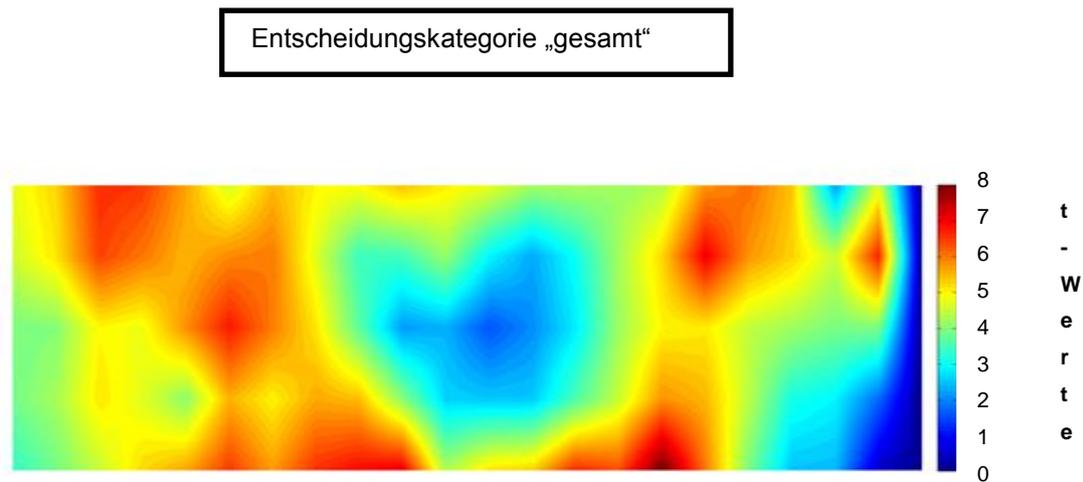


Abbildung 13: t-Werte der Hirnaktivierung bei „gesamt“

Die Hirnaktivierung konzentriert sich primär auf die Areale der ROIs (= OFC, rechter dIPFC, linker dIPFC)

----- Ergebnisse -----

Im Gegensatz zu der obigen Darstellung der Entscheidungskategorien „gesamt“, wird hier in Abbildung 14 die gemittelte kortikale Aktivierung aller $n = 37$ Probanden der sofortig erhältlichen Entscheidungsoptionen dargestellt.

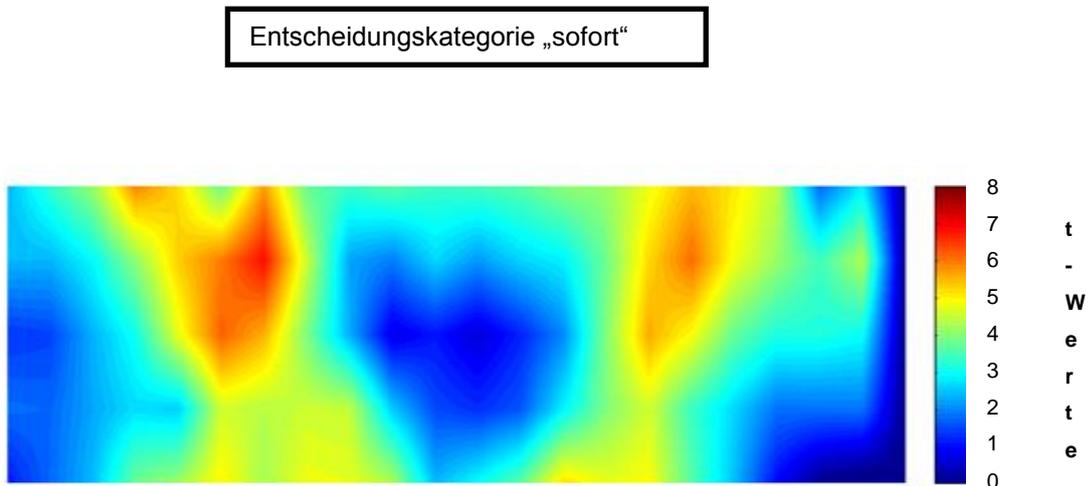


Abbildung 14: t-Werte der Hirnaktivierung bei "sofort"

Hier zeigt sich ein verstärkter Grad der Hirnaktivierung hauptsächlich in der ROI des dlPFC. Die Aktivierung im OFC fällt schwächer aus.

Die Gehirnaktivierung der Probanden bei den zu einem späteren Zeitpunkt erhältlichen Entscheidungskategorien „verzögert“ (=Mittelwerte der hämodynamischen Antworten, die sich aus den Kategorien 2 Wochen und 4 Wochen zusammensetzen) wird in Abbildung 15 graphisch dargestellt.

Der Aktivierungsunterschied „DD-Kontrast“, ist ein Maß dafür, ob die Gehirnaktivierung der Entscheidungskategorie „sofort“, oder der Entscheidungskategorie „verzögert“ (Mittelwert der Gehirnaktivierung aus „2 Wochen“ und „4 Wochen“) der Kanäle 1 - 52 im Vergleich stärker oder schwächer ausgeprägt ist. Folglich werden die verschiedenen Aktivierungsmuster „sofort“ und „verzögert“ der zwei Entscheidungskategorien gegeneinander kontrastiert.

----- Ergebnisse -----

Entscheidungskategorie „verzögert“

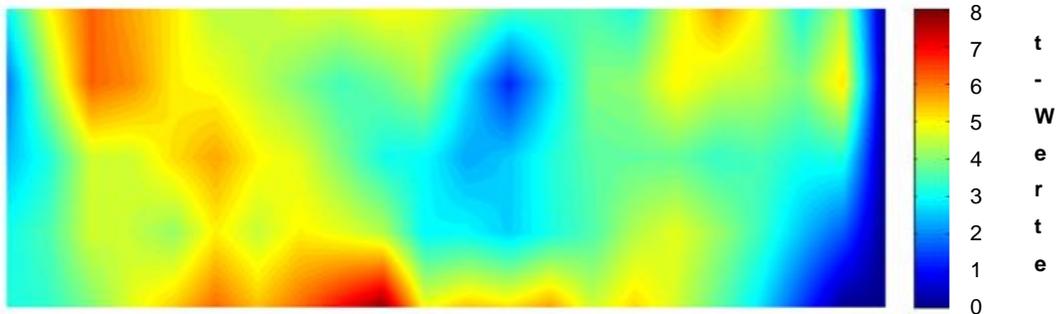


Abbildung 15: t-Werte der Hirnaktivierung bei "verzögert"

Ein erhöhter Grad der Hirnaktivierung wird im OFC deutlich.

Die Hirnaktivierung fällt sowohl im rechten als auch im linken dIPFC geringer aus.

Denn per definitionem gilt für das Ausmaß der Gehirnaktivierung bei „DD-Kontrast“:

„DD-Kontrast“=„sofort“ - „verzögert“

Fällt die Aktivierung bei „sofort“ höher aus, bedeutet dies, dass der Kontrast positiv ausfällt. Fällt die Aktivierung bei „verzögert“ höher aus, bedeutet dies folglich einen negativen Kontrast.

„DD-Kontrast“

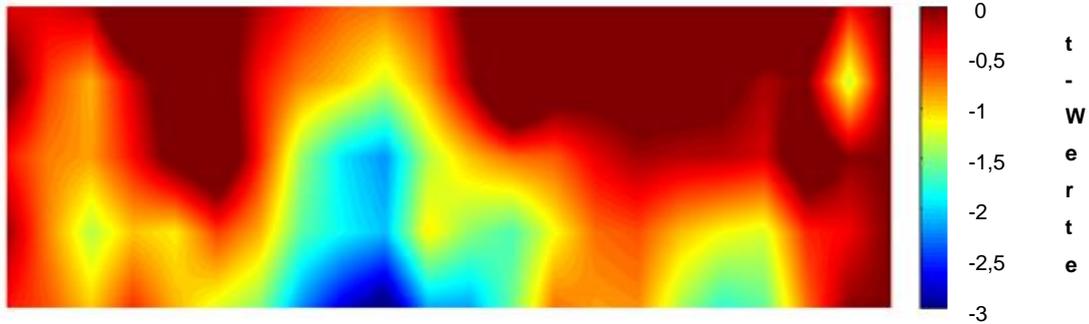


Abbildung 16: t-Werte bei der Hirnaktivierung „DD-Kontrast“

In Abbildung 16 ist die Hirnaktivierung „DD-Kontrast“, die sich aus der Hirnaktivierung der Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“ ergibt ersichtlich. Es wird deutlich, dass die kortikalen Gehirnaktivitäten in den ROIs des OFC im Vergleich zu den ROIs des dIPFC bei den Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“ unterschiedlich und damit *nicht* einheitlich ausfallen.

Im linken und rechten dIPFC sind die t-Werte nahezu null, also ist die Aktivierung zwischen dem linken und rechten dIPFC einheitlich und damit nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“. Man beachte hier die differierende Skalierung der t-Werte im Vergleich zu den Abbildungen 13, 14 und 15.

5.4.2 Gehirnaktivität der ROIs

Es folgen die ROIs der für die Studie wichtigen zugeordneten Messkanäle des dIPFC und des OFC. Hierbei werden die jeweils gemittelten Aktivierungsgrade aller $n = 37$ Probanden (ERA) der drei verschiedenen Entscheidungskategorien dargestellt.

Der rote Kurvenverlauf beschreibt die Veränderung des NIRS-Signals während des Zeitraumes von -2 s bis +16 s. Die hämodynamischen Antworten haben die

----- Ergebnisse -----

Einheit = mmol x mm welche durch die Konzentration Oxy-Hb mal Weglänge des Lichts vom Emitter zum Detektor dargestellt werden. Einen im Prinzip ähnlichen Sachverhalt beschreibt der blaue Kurvenverlauf, der jedoch hier die Konzentration von Deoxy-Hb beschreibt. Die heller farbig hinterlegten „Schatten“ der dargestellten Mittelwerte stellen die jeweiligen Standardabweichungen der hämodynamischen Antworten dar.

K steht für den jeweiligen Messkanal (zum Beispiel K 6 = Kanal 6).

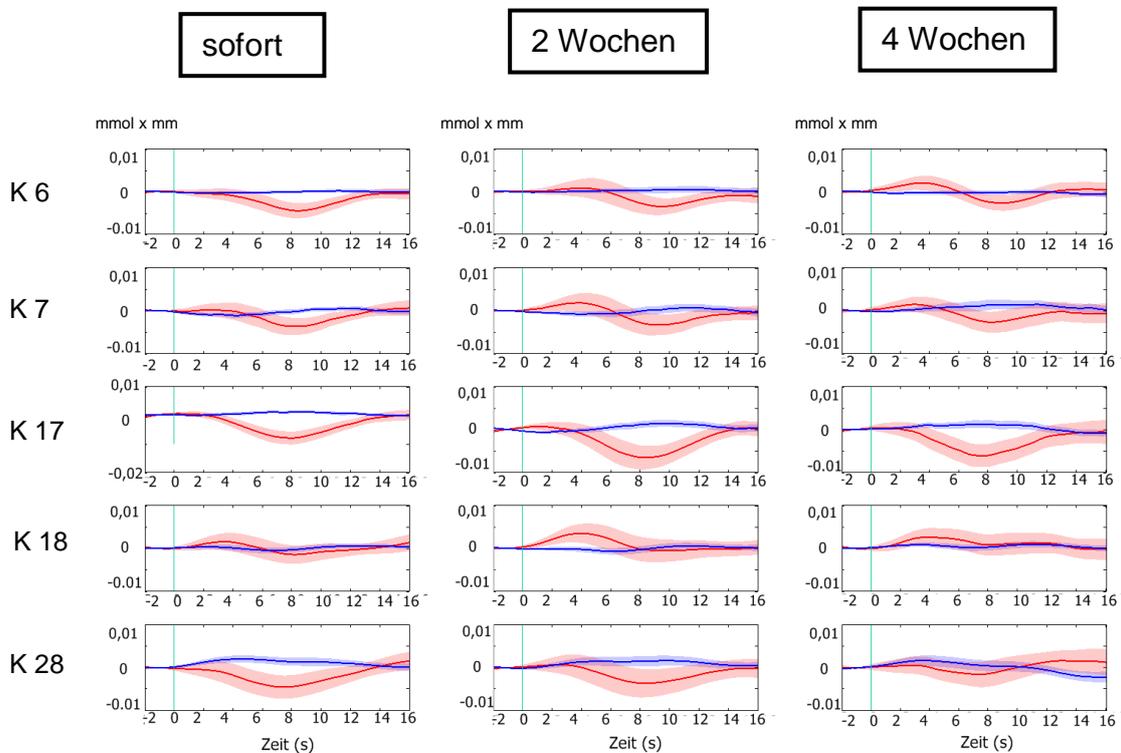


Abbildung 17: ERA der ROI des linken dIPFC

Die ERAs der Hirnaktivierung der Messkanäle 6, 7, 17, 18 und 28 (Nummerierung der Messkanäle von oben nach unten fortlaufend) der drei Entscheidungskategorien „sofort“, „2 Wochen“ und „4 Wochen“.

----- Ergebnisse -----

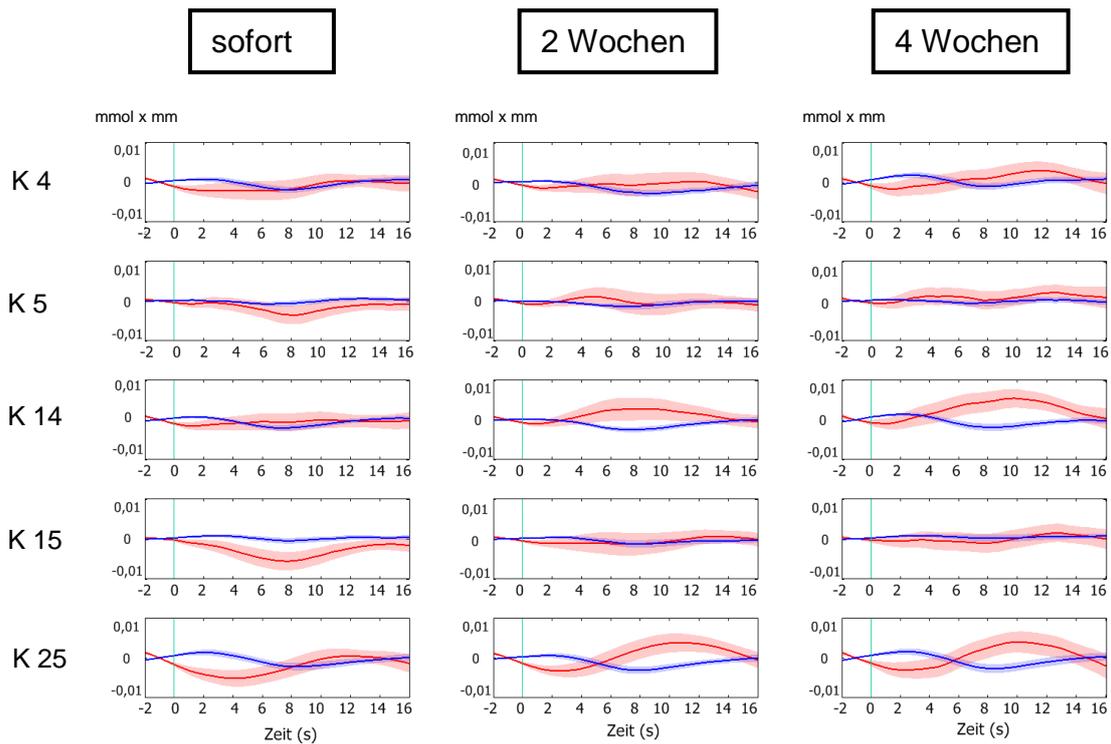


Abbildung 18: ERA der ROI des rechten dIPFC

Die ERAs der Hirnaktivität der Messkanäle 4, 5, 14, 15 und 25 (Nummerierung der Messkanäle von oben nach unten fortlaufend) der drei Entscheidungskategorien „sofort“, „2 Wochen“ und „4 Wochen“.

Um die verschiedenen Aktivitätsgrade der ROI des OFC und des dIPFC mit anderen Verhaltensparametern vergleichen/korrelieren zu können, werden diese jeweils in den Entscheidungskategorien „heute“ und „verzögert“ nach Bonferroni korrigiert, um dem Multiplen-Testproblem zu begegnen. Die ROI des OFC beinhalten insgesamt sieben Messkanäle und die ROI des rechten und linken dIPFC jeweils fünf Messkanäle (siehe Kapitel 4.8). Folglich werden die p-Werte der ROI des OFC, bei denen zuvor die Gehirnaktivität aller Entscheidungskategorien durch einen t-Test geprüft (H_0 : relative Gehirnaktivierung = 0) wurde, mit dem neuen nach Bonferroni korrigierten Signifikanzniveau von $p = 0,0071$ verglichen.

----- Ergebnisse -----

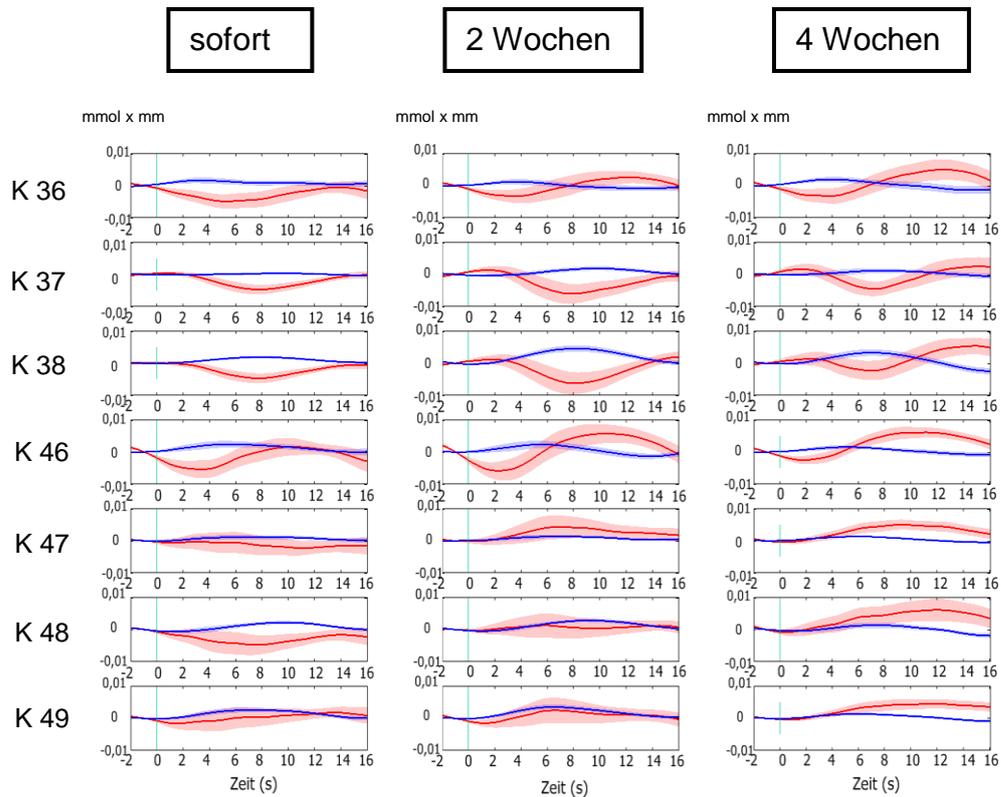


Abbildung 19: ERA der ROI des OFC

Die ERAs der Hirnaktivierung der Messkanäle 36, 37, 38, 46, 47, 48 und 49 (Nummerierung der Messkanäle von oben nach unten fortlaufend) der drei Entscheidungskategorien „sofort“, „2 Wochen“ und „4 Wochen“.

Unter dieser Korrektur stellten sich die Kanäle 36, 46, 47, 48 und 49 der ROI des OFC sowohl in der Entscheidungskategorie „heute“, als auch in der Entscheidungskategorie „verzögert“ als signifikant heraus ($p < 0,0071$).

In ähnlicher Art und Weise wird mit der ROI des rechten und linken dIPFC verfahren. Der Unterschied liegt darin, dass hier die signifikanten p-Werte auf Grund von 5 Messkanäle mit dem neuen Bonferroni korrigierten Signifikanzniveau von $p = 0,01$ verglichen werden.

Hierbei waren die Kanäle 14 und 25 der ROI des rechten dIPFC und die Kanäle 7 und 18 der ROI des linken dIPFC in der Entscheidungskategorie „heute“ und in der Entscheidungskategorie „verzögert“, signifikant ($p < 0,01$).

Bei der Gehirnaktivierung „DD-Kontrast“ (t-Test geprüft H_0 : relative Gehirnaktivierung = 0) konnten die Kanäle 46, 47 und 48 der ROI des OFC als signifikant bezeichnet werden ($p < 0,05$). Es zeigte sich daher bei ADHS-Probanden im OFC bei der Entscheidungskategorie „verzögert“ mehr Aktivierung als bei der Entscheidungskategorie „sofort“.

Bei den ROIs des rechten und linken dIPFC konnten keine signifikanten Werte der Gehirnaktivierung bei „DD-Kontrast“ erhoben werden.

5.4.3 Die Gehirnaktivität des OFC in Bezug zu Verhaltensparameter

Die Korrelation nach Pearson der ROI des OFC und der Gehirnaktivität von „DD-Kontrast“ in Form der signifikanten Kanäle 46, 47 und 48 mit Verhaltensparametern zeigte folgende relevante Zusammenhänge auf:

Zum einen wurde beim REI-Fragebogen bei der Intuitionsskala eine Korrelation von $r = 0,367$; $p = 0,026$ ersichtlich. Zudem zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation hinsichtlich der subjektiven Erregung der jeweils 40 Entscheidungsoptionen in Bezug auf die Differenz der Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“ (Valenz-Arousal Rating, Kapitel 8.3) (DIFF-AR) $r = 0,448$; $p = 0,005$. Dabei fiel die emotionale Erregung der Entscheidungskategorie bei „sofort“ größer aus als bei der Entscheidungskategorie „verzögert“. Es wurde jedoch keine signifikante Korrelation der Gehirnaktivität des OFC mit „Arousal-sofort“ und „Arousal-verzögert“ festgestellt ($p > 0,05$).

Um sich einen Überblick darüber zu verschaffen, ob und in welchem Maße die 52 Messkanäle bei der Gehirnaktivierung „DD-Kontrast“ mit der Impulsivität $ln(k)$ in Zusammenhang zu bringen sind, wurde eine Karte (Abbildung 20) mit Korrelationskoeffizienten generiert (=r-Werte).

----- Ergebnisse -----

Es wird deutlich, dass die stärkste positive Korrelation im Bereich der ROI des OFC zu finden ist. Genauer gesagt wird die stärkste Korrelation hinsichtlich der

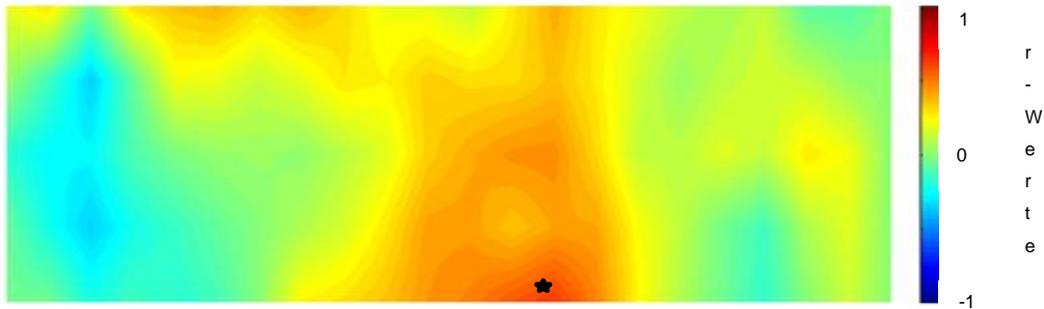


Abbildung 20: Korrelation von „DD-Kontrast“ mit $\ln(k)$

Gehirnaktivität „DD-Kontrast“ in Bezug auf die Impulsivität $\ln(k)$ in der ROI des OFC im Messkanal Nummer 48 ersichtlich (mit Stern markiert).

Verdeutlicht wird dieser Zusammenhang außerdem durch das Streudiagramm mit den jeweiligen Regressionsgeraden in Abbildung 21 (y-Achse: Gehirnaktivität; x-Achse: $\ln(k)$). Diese ist durch die positive Korrelation der schwarzen Gerade mit der Bezeichnung Kategorie „DD-Kontrast“ K 48 mit $\ln(k)$, dargestellt. Es zeigt sich außerdem eine positive Korrelation des Kanals 48 der Gehirnaktivierung der Entscheidungskategorie „sofort“ in Form der roten Geraden (Kategorie „sofort“ K 48; $\ln(k)$) und der negativen Korrelation der Entscheidungskategorie „verzögert“ in Form der blauen Geraden (Kategorie „verzögert“ K 48; $\ln(k)$) mit der Impulsivität $\ln(k)$.

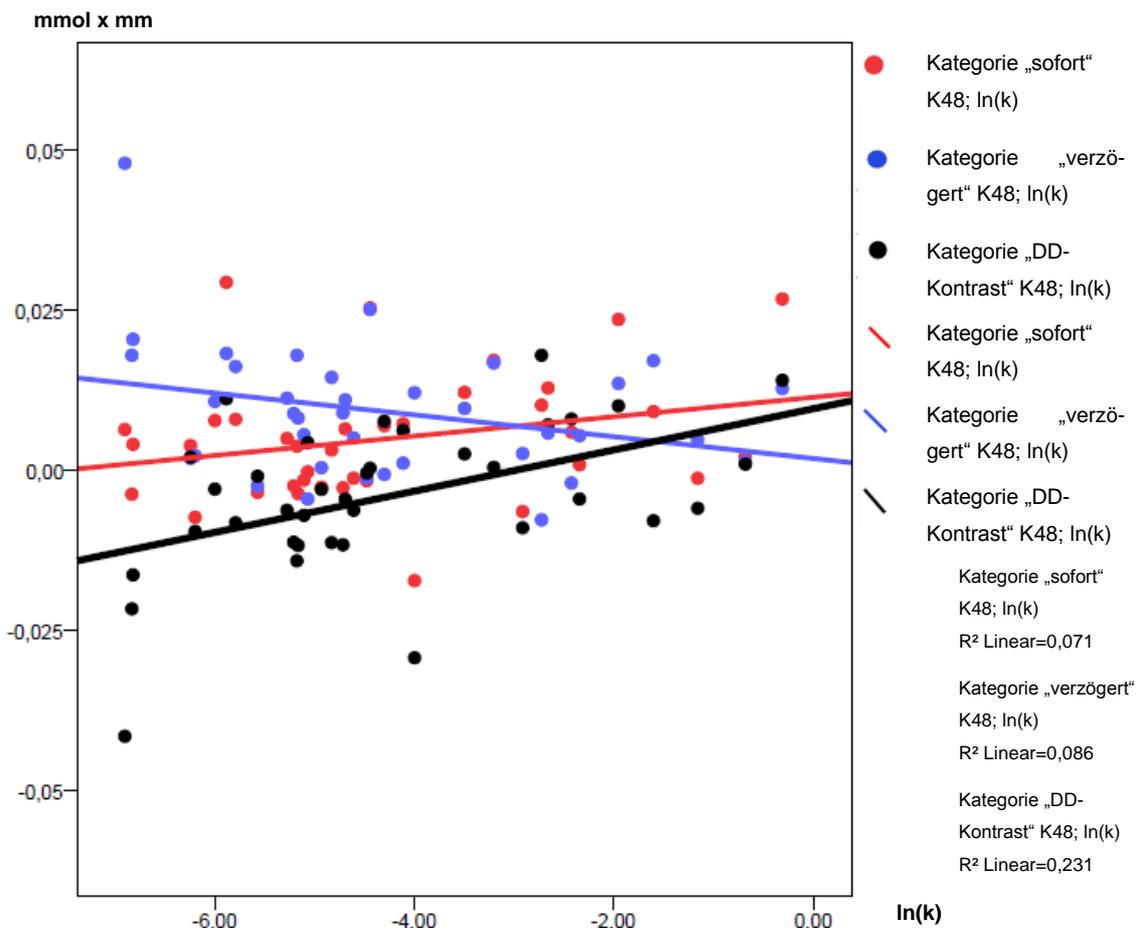


Abbildung 21: Streudiagramm Kanal 48 x ln(k)

Um zu überprüfen, ob die verschiedenen Gehirnaktivierungsmuster der ROI des OFC der Kanäle 46, 47 und 48 der Entscheidungskategorie „sofort“ und der Entscheidungskategorie „verzögert“ in unterschiedlicher Art und Weise mit der Impulsivität ln(k) interagieren, wurde eine messwiederholte ANOVA durchgeführt. Diese bestätigte nochmals, wie bereits in den Abbildungen 20 und 21 ersichtlich, den Einfluss der Impulsivität ln(k) auf die Gehirnaktivität der ROI des OFC; $F(1, 35) = 9,846$; $p = 0.003$.

Im Gegensatz dazu konnte bei der ROI des OFC, der Gehirnaktivität von „DD-Kontrast“, in Form der Bonferroni korrigierten signifikanten Kanäle 46, 47 und 48 keine signifikante Korrelation hinsichtlich des SPQRS-Fragebogens detek-

tiert werden. Ebenso ergab sich keine signifikante Korrelation hinsichtlich der Reaktionszeiten und den jeweiligen Prozentsätzen der Auswahl der früheren Belohnungsoption in den Kategorien „sofort“ und „verzögert“ während der Bearbeitung des NIRS-Paradigmas. Es wurde ebenfalls keine Korrelation der Gehirnaktivität der ROI des OFC der signifikanten Kanäle 46, 47 und 48 der jeweiligen Entscheidungskategorien „sofort“, „verzögert“ und „DD-Kontrast“, hinsichtlich der ADHS-Symptomausprägung (ASRS-U; ASRS-IMP) und der gesamten erhobenen Daten der Prozentsätze der frühen Entscheidungen aller Entscheidungskategorien (ITC-Sofort, ITC-Verzögert, ITC-Gesamt) detektiert ($p > 0,05$). Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der ROI des OFC der signifikanten Kanäle 46, 47 und 48 der jeweiligen Entscheidungskategorien „sofort“, „verzögert“ und „DD-Kontrast“ beim Vergleich der beiden ADHS-Subtypen (DSM-IV) „kombiniert“ und „unaufmerksam“.

5.4.4 Die Gehirnaktivität des dIPFC in Bezug zu Verhaltensparameter

Sowohl die Gehirnaktivität des rechten dIPFC mit den Bonferroni korrigierten signifikanten Messkanälen 14 und 25 der Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“ als auch des linken dIPFC mit den Bonferroni korrigierten Messkanälen 7 und 18 der Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“ zeigten keine signifikante Korrelation in Bezug auf die Impulsivität $ln(k)$, auf die ADHS-Symptomausprägung (ASRS-U; ASRS-IMP) und auf die gesamten erhobenen Daten der Prozentsätze der frühen Entscheidungen aller Entscheidungskategorien (ITC-Sofort; ITC-Verzögert; ITC-Gesamt) ($p > 0,05$). Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem rechten dIPFC mit den Bonferroni korrigierten signifikanten Messkanälen 14 und 25 der Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“ und des linken dIPFC mit den Bonferroni korrigierten Messkanälen 7 und 18 der Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“ in Bezug auf die beiden ADHS-Subtypen „kombiniert“ und „unaufmerksam“ nach DSM-IV-Kriterien ($p > 0,05$). Um zu überprüfen, ob die verschiedenen Gehirnaktivierungsmuster der ROI des rechten dIPFC der Bonferroni korrigierten Messkanäle 14 und 25 und des linken

dIPFC der Bonferroni korrigierten Messkanäle 7 und 18, der Entscheidungskategorie „sofort“ und der Entscheidungskategorie „verzögert“, in unterschiedlicher Art und Weise mit der Impulsivität $\ln(k)$ interagieren, wurde eine messwiederholte ANOVA durchgeführt. Auch hier wurde keine signifikante Interaktion festgestellt ($p > 0,05$).

5.5 Imaging Genetics

5.5.1 Die fNIRS-Bildgebung hinsichtlich des COMT-Polymorphismus

Es konnten keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der NIRS-Bildgebung und des COMT-Polymorphismus bei der Durchführung einer ANOVA detektiert werden ($p > 0,05/52$ Messkanäle). Bei der Anwendung eines *nicht* Bonferroni korrigierten Signifikanzniveaus wurden lediglich signifikante Kanäle außerhalb der ROI des OFC, des rechten dIPFC und des linken dIPFC detektiert ($p < 0,05$). Somit erwiesen sich bei der Durchführung einer ANOVA hinsichtlich der Gehirnaktivität bei der Entscheidungskategorie „sofort“ und des *COMT-Val158Met*-Polymorphismus lediglich die Messkanäle 24 ($F(2,34) = 3,565$; $p = 0,039$) und 45 ($F(2,34) = 5,207$; $p = 0,011$) als signifikant ($p < 0,05$). Die ANOVA hinsichtlich der zerebralen Aktivierungsgrade der Entscheidungskategorie „verzögert“ zeigte im Messkanal 21 ($F(2,34) = 8,421$; $p = 0,001$) hochsignifikante und in den Messkanälen 24 ($F(2,34) = 3,768$; $p = 0,033$) und 43 ($F(2,34) = 4,163$; $p = 0,024$) signifikante Unterschiede hinsichtlich des COMT-Polymorphismus ($p < 0,05$).

Schließlich wurden nach der Durchführung der ANOVA zwischen der Gehirnaktivität „DD-Kontrast“ und des *COMT*-Polymorphismus die Kanäle 21 ($F(2,34) = 4,323$; $p = 0,021$) und 37 ($F(2,34) = 4,553$; $p = 0,018$) als signifikant detektiert ($p < 0,05$). Wie bereits betont, sind diese signifikanten Ergebnisse unter einem gewissen Vorbehalt zu betrachten, da sie *nicht* Bonferroni korrigiert sind und *nicht* den zuvor definierten ROIs entsprechen. Um dennoch die Auswirkung des COMT-Polymorphismus auf die ROI des OFC zu prüfen, wurde eine explorative Untersuchung des Einflusses des *COMT-Val158Met*-Genotyps

----- Ergebnisse -----

auf die Hirnaktivierung und die Impulsivitätsmaße beziehungsweise auf mögliche differenzielle korrelative Zusammenhänge zwischen Gehirnaktivierung und Impulsivität durchgeführt. Durch die Anwendung einer messwiederholten ANOVA wurde die Interaktion der drei COMT-Genotypen, der Impulsivität $\ln(k)$ und Gehirnaktivität der ROI des OFC der signifikanten Kanäle 46, 47 und 48 der jeweiligen Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“ überprüft. Es konnte keine signifikante Interaktion festgestellt werden $F(2,31) = 0,45$ $p = 0.64$. Verdeutlicht wird dieser Befund durch das Streudiagramm und die Regressionsgeraden in Abbildung 22, indem die drei verschiedenen COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met in Abhängigkeit der Gehirnaktivität der ROI des OFC der signifikanten Kanäle 46, 47 und 48 „DD-Kontrast“ und der Impulsivität $\ln(k)$ dargestellt werden.

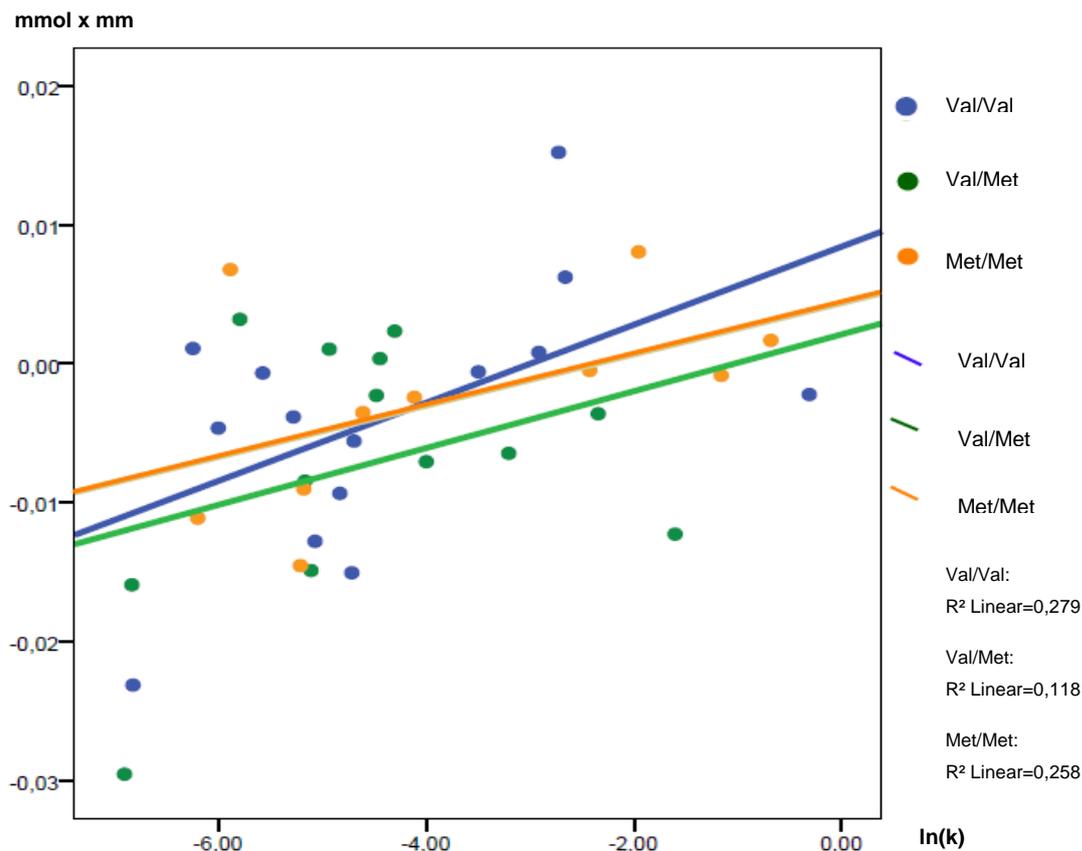


Abbildung 22: ROI OFC „DD-Kontrast“ x $\ln(k)$ in Bezug auf den COMT-Polymorphismus

----- Ergebnisse -----

Das Verhältnis der Gehirnaktivität der ROI des OFC der signifikanten Kanäle 46, 47 und 48 „DD-Kontrast“ in Bezug auf die Impulsivität $\ln(k)$ zeigte eine ähnliche Korrelation in allen COMT-Gruppen.

Ebenso wurde durch die Durchführung einer univariaten ANOVA eine Beeinflussung der ROI sowohl des rechten dIPFC mit den Kanälen 14 und 25 als auch des linken dIPFC mit den Kanälen 7 und 18 der jeweiligen Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“ durch die Impulsivität $\ln(k)$ und der drei COMT-Genotypen überprüft. Auch hier zeigte sich keine signifikante Interaktion ($p > 0,05$).

6 Diskussion

6.1 Verhaltensanalysen

Als ein zuverlässiges Verfahren zur Bestimmung der Symptomenausprägung von ADHS-Patienten gilt der ASRS-Fragebogen, welcher den Stärkegrad der Unaufmerksamkeit und der Impulsivität misst (Adler and Newcorn 2011). Um die Stärke der statistischen Beziehung zum ASRS-Fragebogen bestimmen zu können, wurde dieser mit diversen anderen Variablen korreliert. Dabei zeigte sich, dass der ASRS-Fragebogen einzig allein mit dem ITC-Paradigma bei Entscheidungen hin zu der frühen Option, mit der Entscheidungskategorie „sofort“ korrelierte. Es wurde also eine Präferenz in Bezug auf den sofortigen Auszahlungszeitpunkt der Belohnung, mit der Symptomenausprägung der ADHS-Erkrankung deutlich. Dies würde die These einer erhöhten Impulsivität bei ADHS-Probanden unterstützen. Nun könnte man davon ausgehen, dass der gemessene Verhaltenswert der Impulsivität $\ln(k)$ aus der DDT-Aufgabe (siehe Kapitel 4.5) mit dem ASRS-Fragebogen korrelieren sollte. Dies war jedoch nicht der Fall. Für diese Diskrepanz kann man verschiedene Erklärungsansätze geltend machen.

Zum einen ließe sich die gemeinsame Auswertung der ADHS-Subtypen in Bezug auf die Bestimmung von $\ln(k)$ anführen, da bei dieser Studie ein gemischtes Sample von ADHS-Subtypen nach der DSM-IV Klassifikation verwendet wurde (kombinierter Typ: 75,7 %, unaufmerksamer Typ: 24,3 %). Bisherige Studien wiesen hauptsächlich ein verstärktes Entwertungsverhalten bei Patienten des kombinierten Typs auf (Sonuga-Barke 2003; Sonuga-Barke 2005; Scheres, Tontsch et al. 2010). Dabei ist fraglich, ob der unaufmerksame Subtyp überhaupt ein ausgeprägt erhöhtes Discountingverhalten in Form einer erhöht messbaren Impulsivität $\ln(k)$ zeigt, denn aussagekräftige Studien insbesondere auf das Discountingverhaltens des unaufmerksamen Subtyps bezogen liegen bis dato noch nicht vor.

Ob nur der kombinierte Typ bei ADHS-Patienten nach den DSM-IV Kriterien ein stärkeres DD zeigt ist noch nicht eindeutig bewiesen. Solanto et al. (2007), welche den kombinierten ADHS-Subtyp und den unaufmerksamen ADHS-Subtyp nach DSM-IV hinsichtlich eines „Delay Aversion Test“ verglichen, konnten kein signifikant unterschiedliches Verhalten aufzeigen. Allerdings verwendeten Solanto et al. (2007) und Scheres, Trontsch et al. (2010) verschiedene Tests und Verfahren zur Impulsivitätsbestimmung, welche eine rückhaltlose Vergleichbarkeit dieser Studien erschwert und deswegen keine eindeutigen Rückschlüsse zulässt. Es ist allerdings denkbar, dass durch die gemeinsame Auswertung der beiden ADHS-Subtypen dieser Studie, die Erhöhung der Impulsivität $ln(k)$ nicht so deutlich ausgefallen ist und deswegen keine signifikante Korrelation zwischen dem ADHS-Fragebogen und die durch den DDT bestimmte Impulsivität $ln(k)$ festgestellt werden konnte. Wie in Kapitel 2.2 aufgeführt, wird die Steilheit der DD-Kurve außerdem durch äußere Einflüsse, wie dem „Framing-Effekt“, dem „Magnitude-Effekt“ und der „Trait“ und „State“ Komponente beeinflusst und bietet damit ein Erklärungsansatz für die nicht vorhandene signifikante Korrelation. Darüber hinaus wurden im Versuchsdesign des DDT-Paradigmas jeweils ein auf- und ein absteigender Durchlauf, sowohl mit 100 €, als auch mit 20 € durchgeführt (siehe Kapitel 4.5). Das DDT-Paradigma wurde den Probanden relativ zum Schluss des gesamten Versuchs präsentiert (siehe Abbildung 4).

Die länger anhaltende Zeitdauer des Versuchs und die späte Präsentation des Paradigmas könnte während des Versuchsdurchlaufes zu einem Mangel an Konzentration und Durchhaltevermögen der Probanden geführt haben. Die Folge wäre eine Verfälschung der gemessenen Impulsivität $ln(k)$. Es muss dennoch betont werden, dass der DDT ein zuverlässiges Verfahren zur Bestimmung der Impulsivität $ln(k)$ darstellt (siehe Kapitel 2.2). Unterstrichen wurde diese Tatsache durch die positiven Korrelationen der gemessenen Impulsivität $ln(k)$ hinsichtlich des Entscheidungsverhalten der ADHS-Probanden, welche sich jeweils hin zu der Wahl der frühen Option aller drei Entscheidungskategorien des NIRS-Paradigma äußerte. Darüber hinaus korrelierte die Impulsivität $ln(k)$ positiv mit der Differenz des Valenz Ratings der Entscheidungskategorien „sofort“ und „verzögert“. Hierbei fiel der Differenzwert positiv aus. Das bedeutet, dass

eine umso höhere Impulsivität einer zu einem früheren Zeitpunkt erhältlichen Belohnung auch umso mehr Wertigkeit zugesprochen wurde. Diese Befunde unterstreichen die anfangs in der Einleitung formulierten Definition der Impulsivität: „...ist die gesteigerte Präferenz für eine kleine, aber sofort verfügbare Belohnung gegenüber einer größeren, aber verzögert erhältlichen Belohnung...“. Interessanterweise konnte in dieser Arbeit keine Korrelation der Impulsivität $\ln(k)$ mit der Reaktionszeit aller Kategorien beobachtet werden. Dies ist insofern überraschend, als dass man davon ausgehen könnte, dass ein erhöhter Grad an Impulsivität $\ln(k)$ mit einer Verringerung der Reaktionszeit und damit einer zeitlichen Verkürzung des Versuchablaufes in Zusammenhang stehen würde (siehe „Delay Aversion“ Hypothese von Sonuga-Barke et al. (2003)). Dieses scheinbar widersprüchliche Resultat ließe sich mit der Einflussnahme von „Framing-Effekten“, „Trait-“ und „State-Komponenten“ (siehe Kapitel 2.2) erklären. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch die Arbeit von Scheres et al. (2010), welche ebenfalls keinen Zusammenhang der Impulsivität $\ln(k)$ mit einer verkürzten Reaktionszeit und damit einer zeitlichen Verringerung der Versuchsdauer feststellen konnten.

In Bezug auf einen Einfluss des *COMT*-Val158Met-Polymorphismus auf das Verhalten konnten nur zwei signifikante Resultate erhoben werden. Dieses Ergebnis ist dahingehend nachvollziehbar, da bei der ADHS-Erkrankung von multifaktoriellen, polygenetischen Einflüssen (Faraone et al. 2005) ausgegangen wird. Außerdem gibt Faraone et al. (2005) ein Quotenverhältnis aller Kandidatengene von 1,18 bis 1,46 an. In dieser Dissertation wird nur ein Kandidatengen (*COMT* Val158Met) untersucht. Lediglich die Fragestellungen, ob die Wahl hin zu der kleineren, sofortig erhältlichen Belohnung von Impulsivität getrieben und ob die Sensitivität gegenüber Bestrafungen erhöht war, erwiesen sich als signifikant. Es zeigte vor allem der Met/Met Genotyp eine erhöhte Sensitivität gegenüber Bestrafungen (Abbildung 12). Zusätzliche Studien, die dieses Ergebnis hinsichtlich des Verhaltens und des *COMT*-Val158Met-Polymorphismus replizieren, sind aber vonnöten um eine sinnvolle Interpretation zuzulassen. Vergleicht man das Verhalten der Subgruppen kombinierter Typ und unaufmerksamer Typ nach DSM-IV-Kriterien untereinander, zeigten diese darin bis auf

wenige Kategorien kaum Unterschiede (siehe Kapitel 5.2.3). Es erscheint jedoch plausibel, dass der kombinierte Typ laut des ASRS-Fragebogens, ein höheres Maß an Impulsivität zeigt, anstatt rational die Vor- und Nachteile abzuwägen (dies entspricht verstärktem impulsivem Handeln). Auch die zwei signifikanten Ergebnisse des Fragebogens zu Entscheidungsstrategien, lassen eine erhöhte Impulsivität beim kombinierte Typ erkennen, da dort sogar trotz einer subjektiv besseren finanziellen Situation, die Benötigung von 20 € als dringender angegeben wird.

6.2 Die fNIRS-Bildgebung und der *COMT*-Val158Met-Polymorphismus

Die Ergebnisse dieser Dissertation belegen, dass kortikale Gehirnaktivität bei adulten ADHS-Patienten und nicht nur bei gesunden Probanden während der Bearbeitung eines DD-Paradigma zuverlässig gemessen werden kann. Zudem wird gezeigt, dass auch validierbare kortikale Aktivierungsmuster hämodynamischer Antworten bei ADHS-Probanden abgeleitet werden können (siehe Abbildungen 13, 14, 15 und 16). Darüber hinaus liefert die fNIRS-Messmethode Einblicke in kortikale Gehirnaktivierungsmuster adulter ADHS-Probanden, welche in dieser Ausprägung bis dato noch nicht beschrieben wurden.

In Abbildung 13, in der die kortikale Gehirnaktivität aller Entscheidungskategorien abgebildet ist, werden die zuvor beschriebenen ROI des OFC und die ROIs des rechten und linken dlPFC deutlich ersichtlich und lassen sich anatomisch aufgrund ihrer hämodynamischen Antwort validierbar darstellen und als solche zuordnen (siehe Kapitel 4.7). Die Kernthese, dass ADHS-Patienten eine erhöhte hämodynamische Antwort des OFC bei sofortig relativ zu verzögert erhältlichen Belohnungen aufweisen (NDD), wie in Hypothese (1) ausgeführt, konnte nicht bestätigt werden. Im Gegensatz dazu stellte sich heraus, dass die Gehirnaktivität im OFC bei den sofortigen Belohnungsoptionen geringer ausfiel als bei den verzögerten Belohnungsoptionen (siehe Kapitel 5.4.1). Dieser Befund lässt darauf schließen, dass ADHS-Patienten während der Bearbeitung eines DD-Paradigmas im Vergleich zu gesunden Probanden (McClure, Laibson et al. 2004; Plichta, Vasic et al. 2009) ein differierendes kortikales Aktivierungsmuster

im OFC aufweisen. Darüber hinaus lassen sich die Messergebnisse dieser Arbeit aufgrund des fast identischen Versuchsdesigns mit den Studien von McClure, Laibson et al. (2004) und Plichta, Vasic et al. (2009) besonders gut vergleichen. Die Erkenntnis über unterschiedliche zerebrale Gehirnaktivitäten von ADHS-Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen, sowohl in kortikalen als auch in subkortikalen Bereichen, ist schon seit längerem Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Forschungsarbeiten und in diesen auch mehrfach belegt worden (Bush, Valera et al. 2005; Scheres, Milham et al. 2007; Strohle, Stoy et al. 2008; Wilbertz, van Elst et al. 2012). Berlin, Rolls et al. (2004) untersuchten impulsives Verhalten bei zwei Patientenkohorten mit zerebralen Läsionen (eine Patientenkohorte wies Läsionen des OFC, die andere Kohorte Läsionen des PFC, ohne Beteiligung des OFC auf) und verglichen diese untereinander, sowie mit einer gesunden Kontrollgruppe. Es konnte gezeigt werden, dass Probanden mit Läsionen des OFC zum einen bei dem „*Barratt Impulsiveness Scale*“-Fragebogen (Patton, Stanford et al. 1995) im Vergleich zu den anderen Probanden impulsiver abschnitten und zum anderen ebenfalls bei einem Verhaltensversuch „*MFFT*“ (Kagan 1966), welcher den Grad der Impulsivität und die Zeit bis zur Entscheidungsfindung misst, ein höheres Maß an Impulsivität und eine kürzere Entscheidungszeit aufwiesen. Laut Berlin, Rolls et al. (2004) scheinen Probanden mit OFC-Läsionen über eine veränderte Zeitwahrnehmung zu verfügen, da diese bei einer subjektiven Einschätzung der Länge der Versuchsdauer diese im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen als länger bewerteten. Wie zuvor in Kapitel 6.1 lässt sich ein Zusammenhang mit der „*Delay Aversion*“ Hypothese von Sonuga-Barke (2003) erkennen. Deshalb soll darauf im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden. Insgesamt betrachtet könnte daraus gefolgert werden, dass ein Erklärungsansatz bezüglich der zerebralen und der kortikalen Pathologie der ADHS-Erkrankung, insbesondere in einer Unterfunktion/Dysfunktion des OFC zu suchen wäre, da in der Läsionsstudie von Berlin, Rolls et al. (2004) Probanden mit Läsionen des OFC ein verstärktes Maß an Impulsivität aufzeigten und eine erhöhte Impulsivität per definitionem als eine der Hauptsymptome der ADHS-Erkrankung beschrieben wird (American Psychiatric Association 1994). Einhergehen damit würde auch

die Ablehnung der Hypothese (2), da die Hirnaktivität „DD-Kontrast“ im OFC bei der durchgeführten fNIRS-Messung bei ADHS-Probanden während der Bearbeitung des DD-Paradigmas umso negativer ausgefallen ist, je impulsiver das Verhalten (=ln(k)) der Probanden war (siehe Abbildung 20 und 21 in Kapitel 5.4.3). Dieses Resultat lässt sich ebenfalls mit einer aktuellen fMRT-Studie von Wilbertz, van Elst et al. (2012) verbinden und unterstreicht im Kontext nochmals die Wichtigkeit des OFC in der ADHS-Pathologie. Hierbei wird von einer unterschiedlichen zerebralen Aktivität bei ADHS-Patienten im Verhältnis zu einer gesunden Kontrollgruppe mit Fokus auf Regionen des Striatums und des OFC in Bezug auf die gemessene Aktivität des Gehirns bei Belohnungsrückmeldungen ausgegangen. Unterschieden wird dabei zwischen einer „verstärkten Stimulationsebene“ (Geldgewinn oder Geldverlust) und einer „verminderten Stimulationsebene“ (nicht monetäre positive Rückkopplung oder nicht monetäre negative Rückkopplung). Sowohl in der „verstärkten Stimulationsebene“ (Geldbetrag), als auch in der „verminderten Stimulationsebene“ (kein Geldbetrag) konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied der zerebralen Aktivität festgestellt werden. Auffällig war jedoch die Tatsache, dass die Kontrollgruppe im OFC eine erhöhte Interaktion zwischen den beiden Stimulationsebenen aufwies, während bei den ADHS-Probanden dort eine verminderte Interaktion gezeigt werden konnte. Dieses Resultat könnte auf einen Defekt des OFC bei ADHS-Patienten und damit auf einen Mangel an Antizipationsfähigkeit gegenüber Belohnungen hindeuten. Darüber hinaus wurde die Hautleitfähigkeit der Probanden während der Bearbeitung des Paradigmas gemessen. Bei ADHS-Patienten wurde im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe eine verminderte Erregung („Arousal“) gegenüber Belohnungen hinsichtlich der „verstärkten-“ und „verminderten Stimulationsebene“ beschrieben und zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Erregungsunterschied detektiert. Somit würde ein Erklärungsansatz für die in dieser Dissertation gemessene verminderte hämodynamische Antwort des OFC im Vergleich zum dlPFC bei der Entscheidungskategorie „sofort“ dahingehend tendieren, dass eine gestörte Empfindlichkeit und damit Erregbarkeit gegenüber Belohnungen in einer verringerten Stimulation des OFC bei ADHS-Probanden resultieren könnte (siehe Kapitel

5.4.1 Abbildung 16 „DD-Kontrast“). Vor allem bei der Entscheidungskategorie „sofort“ erscheint dies plausibel, da ein zeitnaher Gewinn bei normaler Antizipationsfähigkeit eine physiologische hämodynamische Antwort des OFC generieren sollte, wie dies bei McClure et al. (2004) beschrieben wurde.

Bei der Kategorie „DD-Kontrast“ konnte im Gegensatz zum OFC kein signifikanter Aktivierungsunterschied der ROIs des rechten und linken dlPFC festgestellt werden (t -wert > 2). Zudem konnte in dieser Dissertation kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven oder einer negativen Korrelation des Aktivierungsgrades des dlPFC in Bezug auf die Impulsivität $ln(k)$ aufgezeigt werden (siehe Kapitel 5.4.4) Somit kann Hypothese (3) nicht bestätigt werden.

Eine isolierte Betrachtung zerebraler kortikaler Regionen lässt eine durchaus schlüssige Argumentation der ausgeführten kortikalen Aktivierungsmuster des OFC und des dlPFC bei adulten ADHS-Probanden während der Bearbeitung eines DD-Paradigmas zu. Dies würde jedoch den komplexen zerebralen Verschaltungsmustern nicht gerecht werden. Einerseits kommuniziert der OFC mit anderen sensorischen kortikalen Arealen, andererseits interagiert der OFC mit verschiedenen subkortikalen Arealen, wozu zum ventralen Striatum gehörend, besonders die Amygdala genannt und hervorgehoben werden soll (Ongur and Price 2000) (siehe auch Kapitel 2.4.2). Bei gesunden Probanden wurde durch aktuelle fMRI-Studien ein verstärktes BOLD-Signal bei der Bearbeitung von DDT in Bereichen des medialen PFC *und* des ventralen Striatums postuliert (Kable and Glimcher 2007; Ballard and Knutson 2009). Zudem unterstützen auch klinische Studien wie die Studie von Tekin et al. (2002) das Modell der Interaktion von funktionell verschiedenen Verschaltungsgebieten durch verschiedene Verschaltungsmuster, welche kortikale, basalganglionäre und thalamische Kerngebiete beinhalten. Demnach erscheint eine gegenseitige Beeinflussung bei der Bearbeitung von DDT sowohl von kortikalen, als auch von subkortikalen Arealen mehr als wahrscheinlich und lässt sich daher auch bei ADHS-Patienten annehmen.

Wie in Kapitel 2.4.2 erläutert, nimmt in diesem Kontext das „Dual Pathway“ Modell (Sonuga-Barke 2003) mit der postulierten Synthese aus „Dysfunktion im Exekutiven System“ (kognitive Prozesse) einerseits und motivationsbasieren-

den „Abneigung und Vermeidung gegenüber Verzögerungen und Wartezeiten“ (DAv) (emotionale/motivationsbezogene Prozesse) und den damit beteiligten zerebralen Areale andererseits eine entscheidende Rolle ein.

Insbesondere wird auf die Arbeit von Plichta, Vasic et al. (2009) verwiesen, da diese in Zusammenführung mit den erhobenen Messergebnissen dieser Dissertation eine komplementäre Diskussionsgrundlage zu schaffen vermag. In diesem Kontext ist anzumerken, dass bei Plichta, Vasic et al. (2009) zerebrale Aktivität nicht mit dem fNIRS-, sondern mit dem fMRI-Verfahren bestimmt wurde. Gerade aber dieser Umstand erweist sich hinsichtlich einer übergreifenden Interpretation als vorteilhaft. Dies begründet sich durch die Möglichkeit mit dem fMRI-Verfahren den Focus auf Aktivierungsmuster subkortikaler zerebraler Areale zu richten. In Zusammenführung mit denen durch das fNIRS-Verfahren gemessenen kortikalen Aktivierungsmustern dieser Dissertation lassen sich damit neue Einblicke hinsichtlich der ADHS-Pathologie in Bezug auf gesamtzerebrale Aktivierungsmuster gewinnen. Darüber hinaus ist das Versuchsdesign des DD-Paradigmas, welches in dieser Dissertation angewandt wurde identisch zu dem angewandten Versuchsdesign von Plichta, Vasic et al. (2009). Dadurch ist eine enge Bezugnahme und Interpretation gerechtfertigt. Hervorgehoben werden soll in diesem Zusammenhang die von Plichta, Vasic et al. (2009) gemessene Hyperaktivität der Amygdala bei verzögert erhältlichen Belohnungsoptionen, welche als eine negative emotionale Antwort interpretiert wurde (= positive gemessene Korrelation eines „Valence Decay Scores²“ mit der gemessenen Aktivität der Amygdala bei der Entscheidungsoption „verzögert“). Aufgrund dessen wurde die DAv als Erklärungshypothese herangezogen. In Bezug auf kortikale Aktivierungsmuster lässt sich damit folgender komplementärer Erklärungsansatz anführen.

Obwohl im Allgemeinen von einer engen Konnektivität zwischen kortikalen und subkortikalen Gehirnarealen ausgegangen wird (siehe oben), besteht wohl eine

² Der „Valence Decay Score“ beschreibt die gemittelte Differenz der jeweiligen Versuchsgruppen eines subjektiven positiven oder negativen Eindruckes der Entscheidungsoptionen „sofort“ minus „verzögert“ (jeweils rangierend von 1=extrem negativ, 5=neutral und 9=extrem positiv). Plichta, Vasic et al (2009): „Neural Hyporesponsiveness and Hyperresponsiveness During Immediate and Delayed Reward Processing in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder“.

besonders starke reziproke Konnektivität zwischen dem OFC und zerebralen Strukturen, welche bei emotionalen Verarbeitungsprozessen (unter anderem die Amygdala) beteiligt sind (Wood and Grafman 2003). Es erscheint daher plausibel, dass aufgrund einer verstärkten Konnektivität der Amygdala mit dem OFC, beide Areale bei verzögert erhältlichen Belohnungsoptionen eine erhöhte zerebrale Aktivität zeigen, da sowohl die Amygdala, als auch der OFC bei emotionalen Prozessen involviert sind und damit in diesem Kontext betrachtet, somit auch die verstärkte OFC Aktivität, als eine aversive emotionalen Wahrnehmung, im Sinne der DAV zu werten wäre.

In dieser Dissertation kann jedoch im Vergleich zu Plichta, Vasic et al. (2009) keinen korrelativen Zusammenhang zwischen einer zerebraler Aktivität des OFC und des dlPFC mit den erhobenen Daten des Valenz-Ratings und des ASRS-Fragebogens gezeigt werden. Der korrelative Zusammenhang der Aktivierungen des OFC und des dlPFC mit der Ausprägung der ADHS-Einzelsymptomatiken, wie in Hypothese (4) postuliert, kann somit nicht beschrieben werden. Lediglich die positive Korrelation des REI-Fragebogens im Teilbereich „intuitives Verhalten“, in Bezug auf „DD-Kontrast“ des OFC entspricht der Annahme der DAV. Die beschriebene positive Korrelation von „DD-Kontrast“ des OFC mit den Ergebnissen der emotionalen Erregungsskala „DIFF-AR“, der Differenz der Bewegtheit bezüglich sofortiger verglichen mit verzögerten Belohnungen (siehe Kapitel 5.4.3) lässt sich schwer in den Kontext der DAV Theorie einbetten. Es zeigte sich zwar, dass eine umso höhere OFC-Aktivität bei der Entscheidungskategorie „verzögert“ im Vergleich zu der Entscheidungskategorie „sofort“, mit einer umso größeren Differenz in der emotionalen Erregung zwischen sofortigen und verzögerten Belohnungen einhergeht, hingegen ist bei „DIFF-AR“ der emotionale Erregungsgrad bei der Entscheidungskategorie „sofort“ numerisch höher und nicht, wie man vermuten könnte, bei der Entscheidungskategorie „verzögert“.

Allerdings sind die soeben beschriebenen signifikanten Korrelationen, seien diese nun auf Gehirnaktivität oder auf emotionale Verhaltensparameter bezogen, unter einem gewissen Vorbehalt zu betrachten. Zum einen ist die Differenz von Werten jeglicher Art immer als ein relatives Maß anzusehen und lässt somit

keine absoluten Aussagen zu. Zum anderen kann in dieser Dissertation keine gesunde Kontrollgruppe vergleichend gegenüber gestellt werden. Somit ist eine Miteinbeziehung der Arbeit von Plichta, Vasic et al. (2009) und der damit übergreifenden kortiko-subkortikalen Interpretation von zerebralen Aktivitätsmustern sinnvoll. Die Resultate dieser Dissertation können dadurch in Bezug auf die ADHS-Pathologie besser eingeordnet werden, da in der Studie von Plichta, Vasic et al. (2009) die Ergebnisse der ADHS-Probanden mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden. Demnach kann die erhöhte Aktivität des OFC bei der Entscheidungskategorie „verzögert“, in Bezugnahme auf die Arbeit von Plichta, Vasic et al. (2009) mit der DAV in Einklang gebracht werden.

Zudem steht die DAV in unmittelbarem Zusammenhang mit der sogenannten „Dopaminmangelhypothese“, welche in der ADHS-Pathologie eine zentrale Rolle einnimmt. Hierbei wird das dopaminerge Transmittersystem hinsichtlich des Einflusses des *COMT*-Val158Met-Genotyps auf die Hirnaktivierung und die Impulsivitätsmaße, beziehungsweise auf mögliche differenzielle korrelative Zusammenhänge zwischen Gehirnaktivierung und Impulsivität, innerhalb einer ADHS-Probandenkohorte untersucht.

In Bezug auf die „Dopaminmangelhypothese“ würde man erwarten, dass bei ADHS-Probanden vor allem der Genotyp Val/Val eine deutliche Beeinflussung auf Verhaltensparameter und/oder auf hämodynamischen Antworten des OFC und des dlPFC ausüben würde. Dies erklärt sich aus der schnelleren Enzymaktivität des Val/Val Genotyps und einer damit verbundenen geringeren Konzentration von Dopamin im PFC (siehe Kapitel 2.4.2). Diese Annahme kann allerdings nicht bestätigt werden. Verdeutlicht wird dies durch Abbildung 22 in Kapitel 5.5.1. Die durchgeführte explorative Untersuchung der drei verschiedenen *COMT* Genotypen Val/Val, Val/Met, Met/Met in Abhängigkeit der Gehirnaktivität der ROI des OFC der signifikanten Kanäle 46, 47 und 48 für den „DD-Kontrast“ und der Impulsivität $\ln(k)$ zeigen ähnliche Korrelationen.

Dies stellt einen interessanten Befund dar, da wie bereits in Kapitel 2.4.3 erwähnt, diverse Studien eine Beeinflussung des *COMT*-Polymorphismus auf Verhaltensebene nachgewiesen haben und dies mit einer unterschiedlichen

Konzentration von Dopamin und damit durchaus eine veränderte kortikale Aktivität in Abhängigkeit des COMT-Polymorphismus zu erwarten gewesen wäre.

In Bezug auf Verhaltensparameter konnte hinsichtlich der Sensitivität der Probanden gegenüber Bestrafungen und ob Probanden bei der Entscheidung hin zu der kleineren, sofortig erhältlichen Belohnung diese aus impulsiven Beweggründen heraus trafen eine signifikante Interaktion der drei COMT-Genotypen beschrieben werden. Auf diese Befunde wurde schon in Kapitel 6.1 näher eingegangen. Einen korrelativen Zusammenhang des Einflusses des *COMT-Val158Met*-Polymorphismus hinsichtlich $\ln(k)$ und anderen erhobenen Verhaltens-/Impulsivitätsmaße konnte nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend wurde also kein deutlich belastbarer Effekt des *COMT-Val158Met*-Polymorphismus in Bezug auf Verhaltensparameter und keine signifikante Effektstärke auf hämodynamische Antworten der kortikalen Gehirnaktivität detektiert. Somit kann Hypothese (5) nicht bestätigt werden. Auch in diesem Zusammenhang lässt sich auf die polygenetische Pathologie der ADHS-Erkrankung und auf die mangelnde statistische Power eines einzelnen Genotyps verweisen (Faraone, Perlis et al. 2005). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass die kortikale Konzentration des Dopaminspiegels geschlechtsabhängig zu sein scheint. Gogos, Morgan et al. (1998) zeigten bei homozygoten/heterozygoten COMT-Enzym Knock-out Mäusen, dass der Dopaminspiegel zwischen männlichen und weiblichen Mäusen unterschiedlich ausfällt. Somit könnte eine, wie in dieser Dissertation geschlechtsunspezifische Datenerhebung in Bezug auf den COMT-Polymorphismus wiederum mögliche signifikante Ergebnisse egalalisieren. Zusätzlich ist die Enzymaktivität des *COMT-Val158Met*-Polymorphismus nicht nur von den Aminosäuren Val/Met, Met/Met und Val/Val, sondern auch von unterschiedlichen Haplotypen auf genomisch-sequenzieller Ebene abhängig (Nackley, Shabalina et al. 2006). Diese Studie nahmen Halleland, Lundervold et al. (2009) zum Anlass, verschiedene Haplotypen des COMT-Enzymes mit erhobenen Ergebnissen des ASRS-Fragebogens zu vergleichen. Dabei stellte sich heraus, dass tatsächlich verschiedene Haplotypen mit verschiedenen Hyperaktivitätsresultate des ASRS-Fragebogens in Zusammenhang zu bringen sind und eine alleinige Untersuchung des COMT-

Polymorphismus ohne Miteinbeziehung von COMT-Haplotypen nicht auszureichen scheint.

6.3 Generelle Diskussion

Nach zusammenfassender Betrachtung der erhobenen Messergebnisse sowohl im Aktivierungsgrad der kortikalen hämodynamischen Antworten als auch der Verhaltensparameter und der jeweiligen Miteinbeziehung des *COMT-Val158Met*-Genotyps auf jene, in den vorigen Kapiteln beschriebenen und interpretierten Resultate, lässt sich die Annahme des „Dual Pathway“ Model und davon besonders die DAV (Sonuga-Barke 2003) in einen gemeinsamen Kontext bringen. Dies zeigt sich in dieser Dissertation mit einer erhöhten kortikalen Aktivität des OFC in der Entscheidungsoption „verzögert“ im Verhältnis zu der Entscheidungsoption „sofort“ und lässt vor allem in Verbindung mit der erhöhten Aktivität der Amygdala bei der Entscheidungskategorie „verzögert“ (Plichta, Vasic et al. 2009) eine Interpretation in Bezug auf die DAV zu.

Die Fragestellung hinsichtlich eines kortikalen Dopaminmangels bei ADHS-Patienten, welche konsequenterweise mit angeführt werden muss wenn man sich auf das „Dual Pathway“ Model (Sonuga-Barke 2003) bezieht, kann in dieser Dissertation nicht eindeutig beantwortet werden. Dies begründet sich in Ermangelung einer möglichen Vergleichbarkeit mit einer gesunden Kontrollgruppe. Zudem konnte keine signifikante Beeinflussung des *COMT-Val158Met*-Polymorphismus und damit des Dopaminstoffwechsels auf kortikale zerebrale Aktivität und Impulsivität nachgewiesen werden.

Trotz der in dieser Arbeit präsentierten validierten Messergebnisse, sollte dennoch auf die messspezifischen Besonderheiten des fNIRS-Verfahrens eingegangen werden. Obwohl das fNIRS-Messverfahren bei der Darstellung von Gehirnaktivität und Gehirnaktivitätsmustern eine immer wichtigere Rolle einnimmt und über die letzten zehn Jahren einen rasanten Fortschritt in der technologischen Entwicklung vollzogen hat und auch in immer multiplern Anwendungsbereichen Verwendung findet (Ferrari and Quaresima 2012) ist diese Art der Messung auch kritisch zu hinterfragen. Auf die technische Funktionsweise des

fNIRS-Verfahrens wurde bereits in Kapitel 4.7 eingegangen. Dabei durchdringt das emittierte Nahinfrarotlicht verschiedene Gewebeschichten (u.a. Kopfhaut, Knochenschädel, graue Substanz, weiße Substanz). So wurde in der Arbeit von Takahashi, Takikawa et al. (2011) insbesondere der Fragestellung nachgegangen, ob bei dem NIRS-Verfahren die Durchblutung der Kopfhaut einen Einfluss auf die gemessene kortikale Hirnaktivität des OFC nehmen würde. Die Probanden führten dazu während der Messung zwei „Verbal Fluency Tasks“ aus. Zu diesem Zweck wurden Optoden einmal mit 5 mm Abstand (Nah-Kanäle = Bestimmung der Absorptionsspektren von Oxy-Hb und Deoxy-Hb vor allem der Kopfhaut) und mit dem konventionellen Abstand von 30 mm (Weit-Kanäle = Bestimmung der Absorptionsspektren von Oxy-Hb und Deoxy-Hb der kortikalen Gehirnnareale) zur Messung verwendet und zusätzlich zur Darstellung des Blutflusses der Kopfhaut ein Dopplerverfahren angewandt. Hierbei wurde im Bereich des OFC eine enge Korrelation der Mittelwerte der gemessenen NIRS-Gehirnaktivität der Nah- und Weit-Kanäle untereinander gezeigt. Außerdem korrelierte die Signalzunahme der Nah- und Weit-Kanäle positiv mit der Signalzunahme der Kopfhautdopplermessung. Dies würde somit für eine Einflussnahme der Kopfhautdurchblutung auf Messerergebnisse der kortikalen Hirnaktivität sprechen. In Bezug auf die Dopplermessung wurde zwischen einer Pulsrate und dem Auslenkungsausmaß der Pulswellen unterschieden. Es wurde hierbei eine stärkere Korrelation der Weit-Kanäle mit dem Auslenkungsausmaß der Pulswellen als mit der Pulsrate während der Bearbeitung des „Verbal Fluency Tasks“ beschrieben. Das wiederum würde bedeuten, dass die Konzentration von Oxy-Hb der Schädelhaut der Stirn weniger von der kardialen Pulsrate abhängig ist, sondern von einem andersartigen autonomen Kontrollmechanismus, welcher die Blutgefäße des Stirnhautlappens beeinflusst. In diesem Zusammenhang vermuteten Takahashi, Takikawa et al. (2011) eine emotionale Komponente welche somit die Stirnhautdurchblutung beeinflussen könnte. Diese These ist auch deswegen besonders für diese Dissertation von Bedeutung, da man bei ADHS-Probanden von einer verstärkten emotionalen Reaktion auf das DD-Paradigma, erklärend aus einem erhöhten Maße an Impulsivität ausgeht. Somit ließe sich daraus ableiten, dass deswegen die kortikalen hämodynami-

schen Antworten bei einer gesunden Kontrollgruppe und ADHS-Probanden alleine wegen einer unterschiedlichen starken Kopfhautdurchblutung und nicht aufgrund von einer unterschiedlichen zerebralen kortikalen hämodynamischen Antwort voneinander abweichen könnten.

Die objektive Messbarkeit des emotionalen Erregungsgrades lässt sich zum Beispiel mittels der Bestimmung der Hautleitfähigkeit ermitteln (Sequeira, Hot et al. 2009). Diese Art einer Hautleitfähigkeitsmessung führte Wilbertz, van Elst et al. (2012) in dem in Kapitel 6.2 vorgestellten Versuch durch. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied der Hautleitfähigkeit von ADHS-Probanden und der gesunder Kontrollgruppe beschrieben werden. Somit kann also hier von keiner signifikant erhöhten oder verminderten emotionalen Reaktion und damit in Bezug auf die Studie von Takahashi, Takikawa et al. (2011) von einer stark differierenden Kopfhautdurchblutung bei ADHS-Probanden und einer gesunder Kontrollgruppe ausgegangen werden. Es gilt jedoch anzumerken, dass das Versuchsdesign dieser beiden Studien unterschiedlich ausfällt und damit eine Interpretation nur bedingt zulässig ist. Dennoch sollten in Zukunft bei weiteren Studien welche das fNIRS-Messverfahren anwenden die Hautdurchblutung unter Miteinbeziehung des emotionalen Erregungsgrades (zum Beispiel in Form der Hautleitfähigkeitsmessung und durch Zuhilfenahme von zuverlässigen Fragebögen) in zukünftige Versuchsdesigns miteinfließen.

Eine weitere Schwierigkeit besteht in der Artefaktanfälligkeit des fNIRS-Verfahrens hinsichtlich Bewegungen des Kopfes und der Kopfhaut. Trotz genauer Instruierung der ADHS-Probanden möglichst ruhig zu sitzen, kann man davon ausgehen, dass bei einem ADHS-Kollektiv, im Vergleich zu einer gemessenen gesunden Kontrollgruppe, mehr Artefakte zu verzeichnen sind und somit die Aussagefähigkeit hinsichtlich der kortikalen hämodynamischen Antwort erschwert ist. In Bezug auf das DD-Paradigma dieser Dissertation ließe sich zudem folgende Überlegung anführen:

ADHS-Patienten weisen im Vergleich zu gesunden Probanden per definitionem einen erhöhten Grad an Impulsivität auf. Die Frage ist jedoch, ob ADHS-Patienten die Belohnungsoption „sofort“ in gleicher Art und Weise begreifen wie

gesunde Probanden und somit Impulsivität überhaupt adäquat stimuliert werden kann. In dem präsentierten Studiendesign dieser Dissertation bedeutet „sofort“ nämlich eine Auszahlung des Geldbetrages am Ende des Versuchsablaufes, was streng genommen schon eine Verzögerung bedeuten würde. Besonders bei ADHS-Patienten wäre es deswegen überlegenswert, ob nicht jeweils unmittelbar nach der getroffenen Entscheidung bei der Kategorie „sofort“ der Geldbetrag ausgezahlt werden sollte. Ein gewisser Effekt könnte auch der Tatsache zugeschrieben werden, dass nur eine einzige Wahloption unter den 40 Paaren tatsächlich ausgezahlt wird und damit die hämodynamische Stimulation nicht in gleicher Weise erfolgt wie dies bei der Auszahlung aller Wahloptionen der Fall sein würde.

In Bezug auf zerebrale Aktivierungsmuster und der Einflussnahme katcholaminerger Neurotransmitter sind vor allem weitere, groß angelegte Studien, mit höherer statistischer Power vonnöten. Dabei sollten vor allem studienübergreifend sowohl fMRI-, EEG-, NIRS-, als auch PET-Studien berücksichtigt werden. Nur in einer gemeinsamen Auswertung aller erhobenen Daten lässt sich ein komplementäres Bild erstellen und damit einen genauen Einblick in die zerebralen Verschaltungsprozesse der ADHS-Erkrankung gewinnen. Somit stellt diese Dissertation einen weiteren Mosaikstein im Verständnis zerebraler Verschaltungsstrukturen und Arbeitsvorgänge in Bezug auf die ADHS-Pathologie dar.

7 Zusammenfassung

In dieser Studie führten 37 adulte Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ein Delay Discounting (DD) - Paradigma aus, während gleichzeitig mittels Funktioneller-Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) die Gehirnaktivität der „Regions of Interest“ (ROIs) des Orbitofrontalen-Kortex (OFC) und des Dorsolateralen-Präfrontalen-Kortex (dlPFC) gemessen wurde. Mittels Fragebögen und eines Delay Discounting Tasks (DDT) wurden zusätzlich Verhaltensparameter erhoben und flossen in den Auswertungsprozess mit ein. Vorausgegangene Untersuchungen weisen zudem auf ein hypofunktionelles dopaminerges System bei ADHS-Patienten hin, welches mit der ADHS-Pathogenese in Zusammenhang gebracht wird. Vor allem im Präfrontalen-Kortex (PFC), bestehend unter anderem aus OFC und dlPFC, erfolgt die Metabolisierung von Dopamin durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Hierbei hängt die Metabolisierungsgeschwindigkeit vom genetischen Polymorphismus (Val158Met) im Gen der COMT ab. Die Einflussnahme dieses *COMT*-Val158Met-Polymorphismus auf die kortikale Aktivität der ROIs und Impulsivität ist ebenfalls Gegenstand dieser Dissertation („Imaging Genetics“). Zusammenfassend werden somit in dieser Arbeit die Interaktionen von dopaminergem Neurotransmission, Verhaltensparameter, Impulsivität und Hirnaktivierung (OFC, dlPFC) bei adulten ADHS-Patienten untersucht.

Menschen präferieren eine sofortige Belohnung mit geringerem Wert gegenüber einer zeitlich später erhältlichen Belohnung mit höherem Wert. Somit nimmt der subjektive Wert einer Belohnung in Abhängigkeit zur Verzögerung ab. Diese Abnahme der Wertigkeit einer Belohnung im Verhältnis zu ihrem zeitlich späteren Erhalt wird als DD bezeichnet und beschreibt damit ein subjektives Ausmaß an messbarer Impulsivität. Eine pathologisch erhöhte Ausprägung an Impulsivität stellt ein wichtiges Symptom psychischer Erkrankungen, wie der ADHS-Erkrankung dar. Bei fNIRS - und Funktioneller-Magnetresonanztomographie (fMRT) - Studien zeigten *gesunde* Probanden eine erhöhte Aktivi-

tät des OFC während der Bearbeitung eines DD-Paradigmas bei sofortigen Belohnungsoptionen und eine uniforme Aktivität des dIPFC bei sofortigen und verzögerten Belohnungsoptionen.

In dieser Dissertation wurde bei adulten ADHS-Patienten eine verstärkte Aktivität des OFC der Entscheidungskategorie „verzögert“ im Verhältnis zur Entscheidungskategorie „sofort“ während der Bearbeitung eines DD-Paradigmas gemessen. Zudem korrelierte die gemessene Impulsivität $In(k)$ mit dem negativen Kontrast der Gehirnaktivität der Entscheidungskategorie „sofort“ und der Entscheidungskategorie „verzögert“ („DD-Kontrast“) der OFC-Aktivität. Die kortikale Aktivität „DD-Kontrast“ des OFC zeigte zudem eine Korrelation mit der Differenz der emotionalen Erregung („Arousal“) der Entscheidungskategorie „sofort“ und der Entscheidungskategorie „verzögert“, sowie mit der ermittelten Intuitionsausprägung des REI-Fragebogens. Beim dIPFC konnte keine signifikante Interaktion der Gehirnaktivität in Bezug auf Verhaltensparameter ermittelt werden. Außerdem wurde keine Korrelation der zerebralen Aktivierung des dIPFC in Bezug auf die Impulsivität nachgewiesen. Hinsichtlich des *COMT-Val158Met*-Polymorphismus wurde keine eindeutige signifikante Beeinflussung auf kortikale Gehirnaktivität oder Impulsivität detektiert. Unter Miteinbeziehung der Messergebnisse dieser Dissertation und Zusammenschau von Studien welche sich mit der Gehirnaktivität subkortikaler Areale und der Annahme eines hypodopaminergen Stoffwechsels bei ADHS-Patienten befassen, kann ein komplementärer Interpretationsansatz geschaffen werden. Die erhöhte kortikale Aktivität des OFC bei der Entscheidungskategorie „verzögert“ im Vergleich zur Entscheidungskategorie „sofort“ stützt das „Dual Pathway“ Model und die „Delay Aversion“ Hypothese. Eine enge Konnektivität der stark dopaminerg innervierten kortiko-striataler Strukturen in Form des OFC und der Amygdala, welche Einfluss auf die ADHS-Pathogenese nehmen, erscheint somit plausibel. Zusätzliche Studien werden in Zukunft vonnöten sein um diesen Sachverhalt genauer zu untersuchen.

8 Literaturverzeichnis

- Aalto, S., A. Bruck, et al. (2005). "Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 receptor ligand [¹¹C]FLB 457." J Neurosci **25**(10): 2471-2477.
- Adler, L. A. and J. H. Newcorn (2011). "Administering and evaluating the results of the adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) in adolescents." J Clin Psychiatry **72**(6): e20.
- Ainslie, G. (1975). "Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control." Psychol Bull **82**(4): 463-496.
- Aluja, A. and A. Blanch (2011). "Neuropsychological Behavioral Inhibition System (BIS) and Behavioral Approach System (BAS) assessment: a shortened Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire version (SPSRQ-20)." J Pers Assess **93**(6): 628-636.
- Arcos-Burgos, M., F. X. Castellanos, et al. (2004). "Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11." Am J Hum Genet **75**(6): 998-1014.
- Arias-Carrion, O., M. Stamelou, et al. (2010). "Dopaminergic reward system: a short integrative review." Int Arch Med **3**: 24.
- Arnsten, A. F. (2009). "Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction." CNS Drugs **23 Suppl 1**: 33-41.
- Asherson, P., K. Zhou, et al. (2008). "A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16." Mol Psychiatry **13**(5): 514-521.
- Axelrod, J. and R. Tomchick (1958). "Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols." J Biol Chem **233**(3): 702-705.
- Aylward, E. H., A. L. Reiss, et al. (1996). "Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder." J Child Neurol **11**(2): 112-115.
- Bakker, S. C., E. M. van der Meulen, et al. (2003). "A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q." Am J Hum Genet **72**(5): 1251-1260.
- Ballard, K. and B. Knutson (2009). "Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting." Neuroimage **45**(1): 143-150.
- Barkley, R. (1997). "ADHD and the Nature of Self-Control." Guilford Press, New York.
- Barkley R, M. K., Fischer M (2007). "ADHD in adults: what the science says." New York: Guilford 2007.
- Barkley, R. A., G. Edwards, et al. (2001). "Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD)." J Abnorm Child Psychol **29**(6): 541-556.

- Baumgardner, T. L., H. S. Singer, et al. (1996). "Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder." Neurology **47**(2): 477-482.
- Bechara, A., H. Damasio, et al. (2000). "Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex." Cereb Cortex **10**(3): 295-307.
- Berlin, H. A., E. T. Rolls, et al. (2004). "Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions." Brain **127**(Pt 5): 1108-1126.
- Berns, G. S., D. Laibson, et al. (2007). "Intertemporal choice--toward an integrative framework." Trends Cogn Sci **11**(11): 482-488.
- Berquin, P. C., J. N. Giedd, et al. (1998). "Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study." Neurology **50**(4): 1087-1093.
- Bickel, W. K., J. A. Pitcock, et al. (2009). "Congruence of BOLD response across intertemporal choice conditions: fictive and real money gains and losses." J Neurosci **29**(27): 8839-8846.
- Biederman, J. (2005). "Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview." Biol Psychiatry **57**(11): 1215-1220.
- Biederman, J. and S. V. Faraone (2002). "Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." J Atten Disord **6 Suppl 1**: S7-16.
- Biederman, J., S. V. Faraone, et al. (2004). "Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited." Biol Psychiatry **55**(7): 692-700.
- Biederman, J., E. Mick, et al. (2006). "A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **59**(9): 829-835.
- Bilder, R. M., J. Volavka, et al. (2002). "Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia." Biol Psychiatry **52**(7): 701-707.
- Bjorklund, F. and M. Backstrom (2008). "Individual differences in processing styles: validity of the Rational-Experiential Inventory." Scand J Psychol **49**(5): 439-446.
- Bradley, J. D. and C. J. Golden (2001). "Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review." Clin Psychol Rev **21**(6): 907-929.
- Brozoski, T. J., R. M. Brown, et al. (1979). "Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey." Science **205**(4409): 929-932.
- Bush, G., E. M. Valera, et al. (2005). "Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions." Biol Psychiatry **57**(11): 1273-1284.
- Cardinal, R. N., D. R. Pennicott, et al. (2001). "Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core." Science **292**(5526): 2499-2501.
- Caspi, A., K. Langley, et al. (2008). "A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." Arch Gen Psychiatry **65**(2): 203-210.

- Cass, W. A. and G. A. Gerhardt (1995). "In vivo assessment of dopamine uptake in rat medial prefrontal cortex: comparison with dorsal striatum and nucleus accumbens." J Neurochem **65**(1): 201-207.
- Castellanos, F. X., J. N. Giedd, et al. (2001). "Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder." Arch Gen Psychiatry **58**(3): 289-295.
- Castellanos, F. X., J. N. Giedd, et al. (1996). "Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder." Arch Gen Psychiatry **53**(7): 607-616.
- Castellanos, F. X., P. P. Lee, et al. (2002). "Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder." JAMA **288**(14): 1740-1748.
- Castellanos, F. X., D. S. Margulies, et al. (2008). "Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **63**(3): 332-337.
- Castellanos, F. X. and R. Tannock (2002). "Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes." Nat Rev Neurosci **3**(8): 617-628.
- Chen, J., B. K. Lipska, et al. (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.
- Cheuk, D. K. and V. Wong (2006). "Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder." Behav Genet **36**(5): 651-659.
- Collins, S. L., F. R. Levin, et al. (2006). "Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD." Drug Alcohol Depend **82**(2): 158-167.
- Coolidge, F. L., L. L. Thede, et al. (2000). "Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation." Dev Neuropsychol **17**(3): 273-287.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., & Roth, R. H (2003). "The biochemical basis of neuropharmacology." Oxford University Press.
- Critchfield, T. S. and S. H. Kollins (2001). "Temporal discounting: basic research and the analysis of socially important behavior." J Appl Behav Anal **34**(1): 101-122.
- Diamond, A. (2007). "Consequences of variations in genes that affect dopamine in prefrontal cortex." Cereb Cortex **17 Suppl 1**: i161-170.
- Döpfner M., S.-M. M., Zinke M. (2003). "Multimodale Therapiekonzepte: Problembezogen intervenieren; Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Fortschritte in der Diagnose und Therapie " Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Driscoll, D. A., N. B. Spinner, et al. (1992). "Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome." Am J Med Genet **44**(2): 261-268.

- DuPaul, G. J., K. E. McGoey, et al. (2001). "Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **40**(5): 508-515.
- Ebert, D., J. Krause, et al. (2003). "[ADHD in adulthood--guidelines based on expert consensus with DGPPN support]." Nervenarzt **74**(10): 939-946.
- Edwards, S. and G. F. Koob (2010). "Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction." Future Neurol **5**(3): 393-401.
- Eisenberg, D. T., J. Mackillop, et al. (2007). "Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study." Behav Brain Funct **3**: 2.
- Evenden, J. (1999). "Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings." J Psychopharmacol **13**(2): 180-192.
- Fallgatter, A. J., A. C. Ehlis, et al. (2005). "Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder." Psychiatry Res **138**(2): 157-169.
- Faraone, S. V. and J. Biederman (1998). "Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **44**(10): 951-958.
- Faraone, S. V. and J. Biederman (2005). "What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults." J Atten Disord **9**(2): 384-391.
- Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (2000). "Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: a family study perspective." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **39**(3): 300-307.
- Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (2006). "Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid?" Am J Psychiatry **163**(10): 1720-1729; quiz 1859.
- Faraone, S. V. and A. E. Doyle (2001). "The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder." Child Adolesc Psychiatr Clin N Am **10**(2): 299-316, viii-ix.
- Faraone, S. V., A. E. Doyle, et al. (2008). "Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(8): 1387-1391.
- Faraone, S. V., A. E. Doyle, et al. (2001). "Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder." Am J Psychiatry **158**(7): 1052-1057.
- Faraone, S. V. and E. Mick (2010). "Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder." Psychiatr Clin North Am **33**(1): 159-180.
- Faraone, S. V., R. H. Perlis, et al. (2005). "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **57**(11): 1313-1323.
- Faraone, S. V., J. Sergeant, et al. (2003). "The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?" World Psychiatry **2**(2): 104-113.
- Fayyad, J., R. De Graaf, et al. (2007). "Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder." Br J Psychiatry **190**: 402-409.
- Ferrari, M. and V. Quaresima (2012). "A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application." Neuroimage.

- Figner, B., D. Knoch, et al. (2010). "Lateral prefrontal cortex and self-control in intertemporal choice." Nat Neurosci **13**(5): 538-539.
- Filipek, P. A., M. Semrud-Clikeman, et al. (1997). "Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls." Neurology **48**(3): 589-601.
- Fisher, S. E., C. Francks, et al. (2002). "A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder." Am J Hum Genet **70**(5): 1183-1196.
- Franken, I. H., J. Booij, et al. (2005). "The role of dopamine in human addiction: from reward to motivated attention." Eur J Pharmacol **526**(1-3): 199-206.
- Fredriksen, M., A. Halmoy, et al. (2012). "Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: A review of controlled and naturalistic studies." Eur Neuropsychopharmacol.
- Giedd, J. N., J. Blumenthal, et al. (2001). "Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder." Ann N Y Acad Sci **931**: 33-49.
- Gizer, I. R., C. Ficks, et al. (2009). "Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review." Hum Genet **126**(1): 51-90.
- Gogos, J. A., M. Morgan, et al. (1998). "Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(17): 9991-9996.
- Goldman-Rakic, P. S. (1998). "The cortical dopamine system: role in memory and cognition." Adv Pharmacol **42**: 707-711.
- Goodman, R. and J. Stevenson (1989). "A twin study of hyperactivity--II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity." J Child Psychol Psychiatry **30**(5): 691-709.
- Grace, A. A. (1995). "The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function." Drug Alcohol Depend **37**(2): 111-129.
- Green, L. and J. Myerson (2004). "A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards." Psychol Bull **130**(5): 769-792.
- Green, L., J. Myerson, et al. (2004). "Discounting of delayed food rewards in pigeons and rats: is there a magnitude effect?" J Exp Anal Behav **81**(1): 39-50.
- Green, L., J. Myerson, et al. (1996). "Temporal discounting in choice between delayed rewards: the role of age and income." Psychol Aging **11**(1): 79-84.
- Green, L., J. Myerson, et al. (1997). "Rate of temporal discounting decreases with amount of reward." Mem Cognit **25**(5): 715-723.
- Grossman, M. H., B. S. Emanuel, et al. (1992). "Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1----q11.2." Genomics **12**(4): 822-825.
- Halleland, H., A. J. Lundervold, et al. (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.
- Hare, T. A., C. F. Camerer, et al. (2009). "Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system." Science **324**(5927): 646-648.

- Heal, D. J., S. L. Smith, et al. (2011). "ADHD: Current and Future Therapeutics." Curr Top Behav Neurosci.
- Hebebrand, J., A. Dempfle, et al. (2006). "A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs." Mol Psychiatry **11**(2): 196-205.
- Heil, S. H., H. W. Holmes, et al. (2002). "Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users." Drug Alcohol Depend **67**(2): 149-156.
- Herrnstein, R. J. (1981). "Self-control as response strength."
- Hesslinger, B., L. Tebartz van Elst, et al. (2003). "Attention deficit hyperactivity disorder in adults-early vs. late onset in a retrospective study." Psychiatry Res **119**(3): 217-223.
- Hoffman, W. F., M. Moore, et al. (2006). "Neuropsychological function and delay discounting in methamphetamine-dependent individuals." Psychopharmacology (Berl) **188**(2): 162-170.
- Hoffmann, H. (1845). "Struwelpeter."
- Hultman, C. M., A. Torrang, et al. (2007). "Birth weight and attention-deficit/hyperactivity symptoms in childhood and early adolescence: a prospective Swedish twin study." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **46**(3): 370-377.
- Hurst, R. M., H. O. Kepley, et al. (2011). "Internal consistency and discriminant validity of a delay-discounting task with an adult self-reported ADHD sample." J Atten Disord **15**(5): 412-422.
- Hynd, G. W., M. Semrud-Clikeman, et al. (1990). "Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity." Arch Neurol **47**(8): 919-926.
- Jaber, M., S. W. Robinson, et al. (1996). "Dopamine receptors and brain function." Neuropharmacology **35**(11): 1503-1519.
- Jacobs, C. and F. Petermann (2008). "[Attention therapy for children - long-term affects of the ATTENTIONER]." Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother **36**(6): 411-417.
- Jain, U., L. Hechtman, et al. (2007). "Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study." J Clin Psychiatry **68**(2): 268-277.
- Johnson, M. W. and W. K. Bickel (2002). "Within-subject comparison of real and hypothetical money rewards in delay discounting." J Exp Anal Behav **77**(2): 129-146.
- Kable, J. W. and P. W. Glimcher (2007). "The neural correlates of subjective value during intertemporal choice." Nat Neurosci **10**(12): 1625-1633.
- Kagan, J. (1966). "Reflection--impulsivity: the generality and dynamics of conceptual tempo." J Abnorm Psychol **71**(1): 17-24.
- Kereszturi, E., Z. Tarnok, et al. (2008). "Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(8): 1431-1435.

- Kirby, K. N. and M. Santiesteban (2003). "Concave utility, transaction costs, and risk in measuring discounting of delayed rewards." J Exp Psychol Learn Mem Cogn **29**(1): 66-79.
- Kollins, S. H. (2003). "Delay discounting is associated with substance use in college students." Addict Behav **28**(6): 1167-1173.
- Krain, A. L., A. M. Wilson, et al. (2006). "Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making." Neuroimage **32**(1): 477-484.
- Krause J., K. K. H. (2005). "ADHS im Erwachsenenalter." Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen **2. Auflage**.
- Lalonde, J., A. Turgay, et al. (1998). "Attention-deficit hyperactivity disorder subtypes and comorbid disruptive behaviour disorders in a child and adolescent mental health clinic." Can J Psychiatry **43**(6): 623-628.
- Lang, U. E., I. Puls, et al. (2007). "Molecular mechanisms of schizophrenia." Cell Physiol Biochem **20**(6): 687-702.
- Levy F, H. D., Mc Stephen m (1997). "Attention deficit hyperactivity disorder: A category or a continuum? ." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **36**: 737-744.
- Li, D., P. C. Sham, et al. (2006). "Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)." Hum Mol Genet **15**(14): 2276-2284.
- Li, S. X., K. W. Perry, et al. (2002). "Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats." Neuropharmacology **42**(2): 181-190.
- Logothetis, N. K. and B. A. Wandell (2004). "Interpreting the BOLD signal." Annu Rev Physiol **66**: 735-769.
- Logue, A. W., T. E. Pena-Correal, et al. (1986). "Self-control in adult humans: variation in positive reinforcer amount and delay." J Exp Anal Behav **46**(2): 159-173.
- Lotta, T., J. Vidgren, et al. (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.
- Luman, M., G. Tripp, et al. (2010). "Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda." Neurosci Biobehav Rev **34**(5): 744-754.
- Luna, B. (2009). "Developmental changes in cognitive control through adolescence." Adv Child Dev Behav **37**: 233-278.
- Lyoo, I. K., G. G. Noam, et al. (1996). "The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a brain magnetic resonance imaging study." Biol Psychiatry **40**(10): 1060-1063.
- Maidment, I. D. (2003). "The use of antidepressants to treat attention deficit hyperactivity disorder in adults." J Psychopharmacol **17**(3): 332-336.
- Mannuzza, S., R. G. Klein, et al. (1993). "Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status." Arch Gen Psychiatry **50**(7): 565-576.

- Mazur, J. (1987). "An adjusting procedure for studying delayed reinforcement." (Quantitative analyses of behavior, Erlbaum, Hisdale).
- McClure, S. M., K. M. Ericson, et al. (2007). "Time discounting for primary rewards." J Neurosci **27**(21): 5796-5804.
- McClure, S. M., D. I. Laibson, et al. (2004). "Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards." Science **306**(5695): 503-507.
- McClure, S. M., M. K. York, et al. (2004). "The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of FMRI." Neuroscientist **10**(3): 260-268.
- McFarland, N. R. and S. N. Haber (2000). "Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate." J Neurosci **20**(10): 3798-3813.
- McGough, J. J. and R. A. Barkley (2004). "Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder." Am J Psychiatry **161**(11): 1948-1956.
- Michelson, D., L. Adler, et al. (2003). "Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies." Biol Psychiatry **53**(2): 112-120.
- Mick, E., J. Biederman, et al. (2002). "Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **41**(4): 378-385.
- Mischel, W., Y. Shoda, et al. (1989). "Delay of gratification in children." Science **244**(4907): 933-938.
- Mitchell, J. M., H. L. Fields, et al. (2005). "Impulsive responding in alcoholics." Alcohol Clin Exp Res **29**(12): 2158-2169.
- Morrison, J. R. and M. A. Stewart (1971). "A family study of the hyperactive child syndrome." Biol Psychiatry **3**(3): 189-195.
- Murphy, K. and R. A. Barkley (1996). "Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments." Compr Psychiatry **37**(6): 393-401.
- Murphy, K. R. and L. A. Adler (2004). "Assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: focus on rating scales." J Clin Psychiatry **65 Suppl 3**: 12-17.
- Murray, E. A. (2007). "The amygdala, reward and emotion." Trends Cogn Sci **11**(11): 489-497.
- Myerson, J. and L. Green (1995). "Discounting of delayed rewards: Models of individual choice." J Exp Anal Behav **64**(3): 263-276.
- Nackley, A. G., S. A. Shabalina, et al. (2006). "Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure." Science **314**(5807): 1930-1933.
- Nakano, K., T. Kayahara, et al. (2000). "Neural circuits and functional organization of the striatum." J Neurol **247 Suppl 5**: V1-15.
- Nissinen, E. and P. T. Mannisto (2010). "Biochemistry and pharmacology of catechol-O-methyltransferase inhibitors." Int Rev Neurobiol **95**: 73-118.
- Obrig, H. and A. Villringer (2003). "Beyond the visible--imaging the human brain with light." J Cereb Blood Flow Metab **23**(1): 1-18.
- Obrig, H., R. Wenzel, et al. (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., H. Dan, et al. (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.
- Ongur, D. and J. L. Price (2000). "The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans." Cereb Cortex **10**(3): 206-219.
- Patton, J. H., M. S. Stanford, et al. (1995). "Factor structure of the Barratt impulsiveness scale." J Clin Psychol **51**(6): 768-774.
- Peters, J. and C. Buchel (2011). "The neural mechanisms of inter-temporal decision-making: understanding variability." Trends Cogn Sci **15**(5): 227-239.
- Petry, N. M. (2001). "Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls." Psychopharmacology (Berl) **154**(3): 243-250.
- Pietras, C. J., D. R. Cherek, et al. (2003). "Effects of methylphenidate on impulsive choice in adult humans." Psychopharmacology (Berl) **170**(4): 390-398.
- Plessen, K. J., R. Bansal, et al. (2006). "Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder." Arch Gen Psychiatry **63**(7): 795-807.
- Plichta, M. M. (2009). "Neural Correlates of Delay Discounting: Effects of Dopamine Bioavailability and Implications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)."
- Plichta, M. M., M. J. Herrmann, et al. (2006). "Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy." Neuropsychobiology **53**(2): 77-82.
- Plichta, M. M., N. Vasic, et al. (2009). "Neural hypo-responsiveness and hyper-responsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **65**(1): 7-14.
- Pliszka, S. R. (2005). "The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **57**(11): 1385-1390.
- Pliszka, S. R., J. T. McCracken, et al. (1996). "Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **35**(3): 264-272.
- Rachlin, H., A. Raineri, et al. (1991). "Subjective probability and delay." J Exp Anal Behav **55**(2): 233-244.
- Reenila, I. and P. T. Mannisto (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.
- Retz-Junginger, P., W. Retz, et al. (2002). "[Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]." Nervenarzt **73**(9): 830-838.
- Retz, W., M. Rosler, et al. (2008). "Norepinephrine transporter and catecholamine-O-methyltransferase gene variants and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults." J Neural Transm **115**(2): 323-329.

- Reynolds, B., J. B. Richards, et al. (2004). "Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults." Behav Processes **65**(1): 35-42.
- Riccio, C. A., M. Wolfe, et al. (2005). "Attention Deficit Hyperactivity Disorder: manifestation in adulthood." Arch Clin Neuropsychol **20**(2): 249-269.
- Rivett, A. J., A. Francis, et al. (1983). "Distinct cellular localization of membrane-bound and soluble forms of catechol-O-methyltransferase in brain." J Neurochem **40**(1): 215-219.
- Rohde, L. A., J. Biederman, et al. (2000). "Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents." Eur Child Adolesc Psychiatry **9**(3): 212-218.
- Romanos, M., C. Freitag, et al. (2008). "Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12." Mol Psychiatry **13**(5): 522-530.
- Rosler, M., W. Retz, et al. (2004). "Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **254**(6): 365-371.
- Rösler, R. (2006). Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie. **54** (2): 77-86.
- Sagvolden, T., H. Aase, et al. (1998). "Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder." Behav Brain Res **94**(1): 61-71.
- Sagvolden, T., E. B. Johansen, et al. (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.
- Samuelson, P. A. (1937). "A note on measurement utility." Rev. Econ. Stud. **4**: 155-161.
- Schaughency, E., R. McGee, et al. (1994). "Self-reported inattention, impulsivity, and hyperactivity at ages 15 and 18 years in the general population." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **33**(2): 173-184.
- Scheres, A., M. Dijkstra, et al. (2006). "Temporal and probabilistic discounting of rewards in children and adolescents: effects of age and ADHD symptoms." Neuropsychologia **44**(11): 2092-2103.
- Scheres, A., M. P. Milham, et al. (2007). "Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **61**(5): 720-724.
- Scheres, A., C. Tontsch, et al. (2010). "Temporal reward discounting in attention-deficit/hyperactivity disorder: the contribution of symptom domains, reward magnitude, and session length." Biol Psychiatry **67**(7): 641-648.
- Schultz, W. (2002). "Getting formal with dopamine and reward." Neuron **36**(2): 241-263.
- Seamans, J. K. and C. R. Yang (2004). "The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex." Prog Neurobiol **74**(1): 1-58.
- Sequeira, H., P. Hot, et al. (2009). "Electrical autonomic correlates of emotion." Int J Psychophysiol **71**(1): 50-56.

- Shaw, P., K. Eckstrand, et al. (2007). "Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(49): 19649-19654.
- Sherman, D. K., W. G. Iacono, et al. (1997). "Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **36**(6): 745-753.
- Smidt, J., P. Heiser, et al. (2003). "[Formal genetic findings in attention-deficit/hyperactivity-disorder]." Fortschr Neurol Psychiatr **71**(7): 366-377.
- Sobanski E, A. B. (2004). "Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen." Nervenarzt **75**: 697-16.
- Solanto, M. V., H. Abikoff, et al. (2001). "The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD." J Abnorm Child Psychol **29**(3): 215-228.
- Solanto, M. V., S. N. Gilbert, et al. (2007). "Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes." J Abnorm Child Psychol **35**(5): 729-744.
- Sonuga-Barke, E. J. (1994). "On dysfunction and function in psychological theories of childhood disorder." J Child Psychol Psychiatry **35**(5): 801-815.
- Sonuga-Barke, E. J. (2003). "The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics." Neurosci Biobehav Rev **27**(7): 593-604.
- 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.
- Spencer, T., J. Biederman, et al. (2005). "A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **57**(5): 456-463.
- Sprich, S., J. Biederman, et al. (2000). "Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **39**(11): 1432-1437.
- Strohle, A., M. Stoy, et al. (2008). "Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder." Neuroimage **39**(3): 966-972.
- Takahashi, T., Y. Takikawa, et al. (2011). "Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task." Neuroimage **57**(3): 991-1002.
- Taylor, E., M. Dopfner, et al. (2004). "European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade." Eur Child Adolesc Psychiatry **13 Suppl 1**: I7-30.
- Taylor, F. B. and J. Russo (2001). "Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder." J Clin Psychopharmacol **21**(2): 223-228.
- Tekin, S. and J. L. Cummings (2002). "Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update." J Psychosom Res **53**(2): 647-654.

- Tenhunen, J., M. Salminen, et al. (1994). "Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters." Eur J Biochem **223**(3): 1049-1059.
- Tesch, A. D. and A. G. Sanfey (2008). "Models and methods in delay discounting." Ann N Y Acad Sci **1128**: 90-94.
- Thapar, A., J. Holmes, et al. (1999). "Genetic basis of attention deficit and hyperactivity." Br J Psychiatry **174**: 105-111.
- Tripp, G. and B. Alsup (2001). "Sensitivity to reward delay in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)." J Child Psychol Psychiatry **42**(5): 691-698.
- Tripp, G. and J. R. Wickens (2008). "Research review: dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD." J Child Psychol Psychiatry **49**(7): 691-704.
- Tsuzuki, D., V. Jurcak, et al. (2007). "Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space." Neuroimage **34**(4): 1506-1518.
- Tunbridge, E. M., D. M. Bannerman, et al. (2004). "Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex." J Neurosci **24**(23): 5331-5335.
- Uhl, G. R. (1998). "Hypothesis: the role of dopaminergic transporters in selective vulnerability of cells in Parkinson's disease." Ann Neurol **43**(5): 555-560.
- Valera, E. M., S. V. Faraone, et al. (2005). "Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **57**(5): 439-447.
- van Gaalen, M. M., R. van Koten, et al. (2006). "Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making." Biol Psychiatry **60**(1): 66-73.
- Volkow, N. D., G. J. Wang, et al. (2007). "Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." Arch Gen Psychiatry **64**(8): 932-940.
- Wade, T. R., H. de Wit, et al. (2000). "Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats." Psychopharmacology (Berl) **150**(1): 90-101.
- Wayment, H. K., J. O. Schenk, et al. (2001). "Characterization of extracellular dopamine clearance in the medial prefrontal cortex: role of monoamine uptake and monoamine oxidase inhibition." J Neurosci **21**(1): 35-44.
- Weiss, G., L. Hechtman, et al. (1985). "Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children." J Am Acad Child Psychiatry **24**(2): 211-220.
- Wender, E. H. (1995). "Attention-deficit hyperactivity disorders in adolescence." J Dev Behav Pediatr **16**(3): 192-195.
- Wightman, R. M. and D. L. Robinson (2002). "Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'." J Neurochem **82**(4): 721-735.

- Wilbertz, G., L. T. van Elst, et al. (2012). "Orbitofrontal reward sensitivity and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder." Neuroimage **60**(1): 353-361.
- Wilens, T. E. (2004). "Impact of ADHD and its treatment on substance abuse in adults." J Clin Psychiatry **65 Suppl 3**: 38-45.
- Willcutt, E. G., B. F. Pennington, et al. (2000). "Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder." Am J Med Genet **96**(3): 293-301.
- Wilson, V. B., S. H. Mitchell, et al. (2011). "Delay discounting of reward in ADHD: application in young children." J Child Psychol Psychiatry **52**(3): 256-264.
- Wise, R. A. (2005). "Forebrain substrates of reward and motivation." J Comp Neurol **493**(1): 115-121.
- Wood, J. N. and J. Grafman (2003). "Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives." Nat Rev Neurosci **4**(2): 139-147.
- Yang, B., R. C. Chan, et al. (2007). "A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **144B**(4): 541-550.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter möchte ich für die Überlassung des Themas meinen Dank aussprechen.

Bei Dipl.-Biol. Sebastian Heinzl bedanke ich mich ganz besonders, da er diese Arbeit mit viel Engagement und Enthusiasmus betreut hat. Außerdem hatte er immer ein offenes Ohr für Fragen jeglicher Art und stand mir bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse mit Rat und Tat beiseite. Ohne ihn wäre die Dissertation in dieser Art und Weise nicht möglich gewesen.

Herzlichen Dank auch an die gesamte Forschungsgruppe von Herrn Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter, welche mir zuvorkommend und wenn irgendwie möglich die Messräume und das Equipment dann zur Verfügung stellten, wenn die Probanden auch Zeit für die Messungen hatten.

Mein herzlichster Dank geht an meine Familie, die mich während meines gesamten Studiums und Berufsleben begleiteten und deren unverzichtbarer Unterstützung ich mir immer sicher sein kann. Insbesondere danke ich meinem Bruder Christoph, der diese Arbeit korrekturgelesen hat.

Darüber hinaus bedanke ich mich im Speziellen bei meiner lieben Freundin Anne-Sophie, die während der ganzen Phase dieser Dissertation ein „Fels in der Brandung“ gewesen ist und mich mit ihrer unnachahmlichen Art immer wieder aufbauen und mir neue Kraft schenken konnte. Dank ihr ist alles zu einem guten Ende gekommen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Heiner Alexander Gieseke
Geburtsort: Ravensburg
Geburtsdatum: 05.07.1984

Schule

1995 – 2004 Albert-Einstein-Gymnasium Ravensburg
1991 – 1995 Grundschule St. Christina Ravensburg

Grundwehrdienst

07/2004 – 04/2005 Grundausbildung als Sanitätssoldat in der Paracelsus Kaserne in Hamm/Westfalen.
Ableistung des restlichen Wehrdienstes in der Luftwaffenkaserne Porz/Wahn bei Köln als Sanitätssoldat. Dort auch Ableistung des Pflegepraktikums.
Beendigung des Dienstverhältnisses mit dem Dienstgrad eines Obergefreiten.

Studium

04/2005 – 04/2011 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilian-Universität-Würzburg, Abschluss Staatsexamen.

----- Lebenslauf -----

PJ – Tertiale

10/2010 – 01/2011	Klinikum Aschaffenburg Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
06/2010 – 10/2010	Klinikum Aschaffenburg Medizinische Klinik II und I
02/2010 – 06/2010	Hôpitaux-Universitaires de Strasbourg, France Nouvel Hôpital Civil Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne

Famulaturen und Praktika

08/2009 – 09/2009	Famulatur in der Allgemeinarztpraxis und Fliegeruntersuchungsstelle Dr. med Christian Laubender in Füssen.
03/2009 – 04/2009	Famulatur in der Chirurgie im Intermediate Hospital Katutura in Namibia, Windhoek
09/2008 – 10/2008	Famulatur in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München Klinikum rechts der Isar Transplantationsstation.
03/2008 – 03/2008	Famulatur in der Orthopädischen Praxis Dr. med Martin Volz
07/2007 – 08/2007	Famulatur in der Unfallchirurgie in der Oberschwabenklinik in Ravensburg

Dissertation

2009 - 2013

Klinisch-Experimentelle Dissertation in der Psychiatrischen Klinik am Universitätsklinikum Würzburg

Thema:

Der Einfluss von COMT Val158Met auf neuronale Korrelate von Delay Discounting bei adulten Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)