

**Behavioraler und hirnphysiologischer Zusammenhang  
von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung  
bei adulter  
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Philosophischen Fakultät II  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von  
Martin Schecklmann  
aus Vilseck**

**Würzburg 2009**

**Erstgutachter: Prof. Dr. Paul Pauli**

**Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter**

**Tag des Kolloquiums: 15. 05. 2009**

# Inhaltsverzeichnis

0	Zusammenfassung/Abstract	S. 11
1	Einleitung	S. 23
1.1	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	S. 23
1.1.1	Allgemeine Einführung zum Krankheitsbild	S. 23
1.1.2	Endophänotypen der ADHS	S. 25
1.1.3	Arbeitsgedächtnis bei ADHS	S. 26
1.1.4	Antworthemmung bei ADHS	S. 30
1.1.5	Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung als ein Endophänotyp der ADHS	S. 34
1.2	Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie	S. 40
1.3	Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Polymorphismus	S. 46
1.4	Fragestellungen	S. 53
2	Methoden	S. 55
2.1	Versuchsablauf und Untersuchungssituation	S. 55
2.2	Stichproben	S. 57
2.3	Dropouts	S. 60
2.4	Experimentelle Paradigmen zum Arbeitsgedächtnis und zur Antworthemmung	S. 62
2.4.1	N-Back-Aufgabe	S. 62
2.4.2	Stoppsignal-Aufgabe	S. 64
2.5	Methode der funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie	S. 67
2.6	Methode der Genotypisierung des COMT-Polymorphismus	S. 70
2.7	Statistische Auswertungsmethoden	S. 71

3	Ergebnisse	S. 79
3.1	Hirnaktivität innerhalb der Gruppen	S. 79
3.2	Fragestellung 1: Unterschiede zwischen den Gruppen	S. 84
3.3	Fragestellung 2: Korrelationen innerhalb und zwischen den Gruppen	S. 87
3.4	Fragestellung 3: Unterschiede zwischen den COMT-Genotypen	S. 89
3.5	Fragestellung 4: Korrelationen innerhalb und zwischen den COMT-Genotypen	S. 92
3.6	Zusätzliche Analysen	S. 94
4	Diskussion	S. 95
4.1	Hirnaktivität innerhalb der Gruppen	S. 95
4.2	Fragestellung 1: Unterschiede zwischen den Gruppen	S. 99
4.3	Fragestellung 2: Korrelationen innerhalb und zwischen den Gruppen	S. 110
4.4	Fragestellung 3: Unterschiede zwischen den COMT-Genotypen	S. 116
4.5	Fragestellung 4: Korrelationen innerhalb und zwischen den COMT-Genotypen	S. 126
4.6	Zusammenfassung, Kritik und Ausblick	S. 129
5	Literaturverzeichnis	S. 133
6	Anhang	S. 159
7	Danksagung	S. 167

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Neuroanatomie des Gehirns	S. 28
Abbildung 2	Stoppsignal-Modell nach Logan	S. 32
Abbildung 3	Fronto-striataler Kreislauf	S. 35
Abbildung 4	Absorptionsspektren	S. 41
Abbildung 5	Bananenförmiger Weg nah-infraroten Lichts durch Haut, Knochen und Gehirn	S. 41
Abbildung 6	Probeset	S. 42
Abbildung 7	10-20-EEG-Positionen auf der Kopfoberfläche und deren Zuordnung zum Gehirn	S. 43
Abbildung 8	Umgekehrt u-förmiger Zusammenhang von kortikalem Dopamin und der Präfrontalhirn-Funktion	S. 50
Abbildung 9	Zeitlicher Ablauf der N-Back-Aufgabe und exemplarische Darstellung der 1- und 2-Back-Bedingung mit Zielreizen	S. 63
Abbildung 10	Ablauf und Häufigkeit der Trials der Stoppsignal-Aufgabe	S. 65
Abbildung 11	Orientierung des Probesets und der Optoden auf einem Beispielkopf mittels Neuronavigation und resultierende Kanäle auf einem exemplarischen Gehirn	S. 67
Abbildung 12	t-Maps der t-Tests gegen Null und signifikante Kanäle für die N-Back-Aufgabe	S. 80
Abbildung 13	t-Maps der t-Tests gegen Null und signifikante Kanäle für die Stoppsignal-Aufgabe	S. 81
Abbildung 14	t-Maps der t-Tests gegen die Kontrollaufgaben und signifikante Kanäle	S. 82

Abbildung 15    Hirnaktivität und Leistung in Abhängigkeit der Stichproben  
und Genotyp-Gruppen

S. 91

# **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Deskriptive Beschreibung der Stichproben	S. 59
Tabelle 2	Dropouts	S. 61
Tabelle 3	Statistischer Vergleich der deskriptiven Daten der sechs Genotyp-Gruppen	S. 76
Tabelle 4	Kanäle der Regions of Interest	S. 83
Tabelle 5	Gruppenvergleiche bezüglich der behavioralen und hirnfunktionellen Daten	S. 84
Tabelle 6	Korrelationen und Korrelationsvergleiche innerhalb und zwischen den Gruppen	S. 88
Tabelle 7	Korrelationen für die Genotyp-Gruppen	S. 93

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Deutsch	Englisch
ANOVA	Varianzanalyse	
ADHS ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung	Attention Deficit-/ Hyperactivity Disorder
BA	Brodmann Areal	
BOLD		blood oxygenation level dependent
COMT	Catechol-O-Methyltransferase	catechol-O-methyltransferase
CPT		continuous performance test
(DL/VL) PFC	(dorso-lateraler/ventro-lateraler) präfrontaler Kortex	(dorso-lateral/ventro-lateral) prefrontal cortex
DPF	differentieller Pfadlängenfaktor	
DSM	Diagnostisches und Statistisches Handbuch psychischer Störungen	
EEG	Elektroenzephalographie	
(f)MRT	(funktionelle) Magnet-Resonanz- Tomographie	
(f)NIRS	(funktionelle) Nah-Infrarot Spektroskopie	
HHb	deoxygeniertes/sauerstoffarmes Hämoglobin	deoxygenated haemoglobin
HRF		haemodynamic response function
I7	Fragebogen u. a. zur Impulsivität nach Eysenck et al. (1990)	
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten	
IFC	inferiorer frontaler Kortex	inferior frontal cortex
IQ	Intelligenzquotient	
Met	Methionin	methionine



MPH	Methylphenidat	
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test	
O <sub>2</sub> Hb	oxygeniertes/sauerstoffreiches Hämoglobin	oxygenated haemoglobin
OFC	orbito-frontaler Kortex	
PC	Personalcomputer	
ROI(s)		region(s) of interest
(SS)RZ	(Stoppsignal-)Reaktionszeit	
SOA		stimulus onset asynchrony
TMT	Trail-Making-Test	
Val	Valin	valine
WURS	Wender-Utah-Rating-Scale	
WURS-k	deutsche Kurzform	

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



## **o Zusammenfassung/Abstract**

**Hintergrund:** Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) umfasst die klinischen Symptome Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit und besitzt eine große erbliche Komponente. Veränderungen des Dopaminstoffwechsels und des präfrontalen Kortex scheinen mit der Erkrankung assoziiert zu sein. Bekannt sind auch Defizite in exekutiven Funktionen wie Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung, welche gemeinsam als ein Endophänotyp der ADHS betrachtet werden. Solche sogenannten intermediären Phänotypen bilden möglicherweise ätiopathogenetisch sinnvollere Untergruppen von Krankheitsbildern als die Unterteilung nach den klassischen Diagnosesystemen. Zahlreiche Untersuchungen zu Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung bei ADHS finden Mittelwertsunterschiede im Vergleich zu gesunden Stichproben in behavioralen und hirnphysiologischen Maßen. Ein genetischer Polymorphismus (Val<sup>158</sup>Met) mit Einfluss auf die Synthese der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) moduliert Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung bei Gesunden und Patienten mit ADHS. COMT ist ein Enzym, das den Abbau von präfrontalem Dopamin katalysiert. Das Valin(Val)-Allel ist mit einer geringeren, das Methionin(Met)-Allel mit einer höheren Verfügbarkeit von Dopamin in kortikalen Arealen assoziiert. Letzteres scheint die Funktion präfrontaler Hirnareale zu optimieren.

**Ziel:** Es ist unklar, ob die beiden Prozesse Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung miteinander in Verbindung stehen, also einen gemeinsamen Endophänotypen bezeichnen, und ob ein möglicher Zusammenhang dieser beiden Funktionen durch Dopamin moduliert wird. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, (1) die bekannten Mittelwertsunterschiede zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollpersonen zu replizieren, (2) den Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und

Antworthemmung mit Korrelationsanalysen zu überprüfen, (3) den Einfluss des COMT-Polymorphismus auf Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung zu untersuchen und (4) festzustellen, ob der COMT-Polymorphismus die Stärke der Korrelationen beeinflusst. Die Fragestellungen 3 und 4 sind aufgrund der kleinen Stichproben als explorativ zu bewerten.

**Methoden:** In die Auswertung aufgenommen wurden 45 erwachsene Patienten mit ADHS und 41 nach Alter, Geschlecht, Händigkeit, Intelligenz, Bildungsniveau und Kopfumfang vergleichbare Kontrollen. Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung wurden durch eine N-Back- bzw. eine Stoppsignal-Aufgabe operationalisiert. Als abhängige Variablen dienten als behaviorale Maße die Anzahl richtiger Antworten, Reaktionszeiten und Effizienz und als hirnhysiologische Parameter Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem ( $O_2Hb$ ) und deoxygeniertem Hämoglobin (HHb) in präfrontalen Arealen, die mittels funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie gemessen wurden. Korrelationen wurden zwischen den Kontrollbedingungen (1-Back und Go-Trials) und zwischen den eigentlichen Bedingungen der Arbeitsgedächtnis- und Stoppsignal-Aufgabe (2-Back und Stopperfolge) berechnet.

**Ergebnisse:** Kontrollen und Patienten zeigten hirnhysiologisch aufgabentypische signifikante Aktivierungsmuster, für das Arbeitsgedächtnis mehr ausgeprägt über dem dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), für die Antworthemmung mehr über dem inferioren frontalen Kortex (IFC). Fragestellung 1: Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikante Defizite in allen erhobenen behavioralen Maßen. Sie zeigten auch signifikant reduzierte Anstiege von  $O_2Hb$  über dem linken und rechten IFC für Stopperfolge und eine statistisch tendenziell verringerte  $O_2Hb$ -Konzentration im linken DLPFC für die 2-Back-Bedingung. Es fanden sich jedoch auch Defizite in den einfachen Kontrollaufgaben (behaviorale Maße

und O<sub>2</sub>Hb während 1-Back). Nach einer Anpassung der Gruppen für die Unterschiede in den Kontrollaufgaben blieben die Gruppenunterschiede in den Aufgaben für Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung bestehen. Fragestellung 2: Nur bei den Patienten und nur für die behavioralen Maße zeigten sich signifikante positive Assoziationen. Die Effizienz während 1-Back korrelierte mit der Reaktionszeit während der Go-Trials, und die Effizienz während 2-Back korrelierte mit der Stoppsignal-Reaktionszeit. Diese beiden Korrelationen unterschieden sich statistisch nicht in ihrer Stärke. In den für die Unterschiede in den Kontrollaufgaben angepassten Gruppen blieb nur die Korrelation der Kontrollaufgaben tendenziell signifikant, die Korrelation von Effizienz während 2-Back und Stoppsignal-Reaktionszeit verschwand. Die Patienten zeigten erhöhte Impulsivität (erhoben mit einem Fragebogen), die positiv mit behavioralen Maßen der beiden untersuchten Prozesse korrelierte. Fragestellung 3: Für 1-Back (O<sub>2</sub>Hb in rechter Hemisphäre) und 2-Back (O<sub>2</sub>Hb in linker Hemisphäre) wurden statistisch tendenzielle COMT x Gruppe Interaktionen gefunden. Für 1-Back zeigten die Kontrollen mit dem Val/Val-Genotyp sowohl im Vergleich zu Kontrollen mit dem Met/Met-Genotyp als auch im Vergleich zu Patienten mit zwei Val-Allelen eine signifikant höhere O<sub>2</sub>Hb-Konzentration. Gleichzeitig wies die Analyse der Verhaltensdaten auf eine höhere Effizienz der Kontrollen mit Met-Allelen im Vergleich zu Patienten mit Met-Allelen hin. Für 2-Back zeigte der Val/Val-Genotyp der Kontrollen eine höhere O<sub>2</sub>Hb-Konzentration als der Val/Val-Genotyp der Patienten. Zusätzlich wies der Met/Met-Genotyp in der ADHS-Gruppe einen stärkeren Anstieg von O<sub>2</sub>Hb im Vergleich zu dem Val/Val-Genotyp in der ADHS-Gruppe auf. Die Analyse der Verhaltensdaten zeigte eine höhere Effizienz der Kontrollen im Vergleich zu den Patienten für die Gruppen mit einem oder zwei Val-Allelen. Für Stopperfolge zeigten sich signifikante COMT x Gruppe Interaktionen für O<sub>2</sub>Hb in beiden Hemisphären. Die Kontrollen mit Val/Met-Genotyp hatten höhere O<sub>2</sub>Hb-Konzentrationen als Kontrollen

mit Val/Val- oder Met/Met-Genotyp und als Patienten mit Val/Met-Genotyp. Patienten mit Val/Met-Genotyp hatten langsamere Stoppsignal-Reaktionszeiten im Vergleich zu den Kontrollen mit Val/Met-Genotyp. Fragestellung 4: Die Korrelationen in Abhängigkeit der Stichproben und COMT-Gruppen zeigten unterschiedlich hohe und unterschiedlich gerichtete Korrelationskoeffizienten. Nur in der Gruppe der Patienten und nur für die Verhaltensdaten wurden positive Assoziationen für alle COMT-Gruppen gefunden, vergleichbar mit den Ergebnissen aus Fragestellung 2.

**Diskussion:** Die behavioralen und hirnphysiologischen Unterschiede in den Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und zur Antworthemmung zwischen Patienten mit ADHS und Kontrollen replizieren gut die Ergebnisse früherer Arbeiten. Ausgehend von den Gruppenunterschieden in den einfachen Kontrollaufgaben muss aber überlegt werden, inwieweit Patienten mit ADHS auch in einfachen psychomotorischen Aufgaben bereits Defizite zeigen. Die Korrelation behavioraler Maße der eigentlichen Arbeitsgedächtnis- und Inhibitionsaufgabe in der Gruppe der Patienten, die allerdings die Assoziation der Kontrollaufgaben nicht überschritt, und die mit dem Anpassen für Unterschiede in den Kontrollaufgaben verschwand, lässt Zweifel an dem spezifischen Zusammenhang der beiden Prozesse bei ADHS aufkommen. Zudem werfen die positiven Assoziationen dieser Prozesse (behaviorale Maße) mit der Impulsivität (Fragebogen) die Frage auf, ob es sich um die Operationalisierung des gleichen Konstrukts handelt bzw. ob Impulsivität in Form behavioraler Tests das Gleiche misst wie Impulsivität auf symptomatischer Ebene. Ein Faktor, der möglicherweise Einfluss auf die Korrelationen zwischen den Aufgaben hat, könnte der Dopamingehalt sein, wie er in der vorliegenden Arbeit durch den COMT-Polymorphismus operationalisiert wurde. Die Ergebnisse der COMT x Gruppe Interaktionen zeigten eine erhöhte O<sub>2</sub>Hb-Konzentration der Val-Allelträger der Kontrollen für die N-Back-Aufgaben bei teilweise besserer Effizienz und eine erhöhte

O<sub>2</sub>Hb-Konzentration und teilweise schnellere Stoppsignal-Reaktionszeit der Val/Met-Allelträger der Kontrollen bei Stopperfolgen. Unsere Ergebnisse entsprechen nicht unbedingt den Annahmen aus der Literatur, dass das Met-Allel das günstige Allel in Bezug auf gute präfrontale Hirnfunktion sei. Diese Unterschiede in den COMT x Gruppe Interaktionen legen eine Abhängigkeit präfrontaler Hirnfunktionen vom allgemeinen dopaminergen Gehalt (Patienten vs. Kontrollen), vom präfrontalen dopaminergen Niveau (COMT-Genotyp) und von der Aufgabenart (Arbeitsgedächtnis vs. Antworthemmung) nahe. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Unterschiede in den Korrelationskoeffizienten der beiden Prozesse in Abhängigkeit der Stichproben und Genotyp-Gruppen.

**Schlussfolgerung:** Die Befunde stützen nicht die Annahme, dass es sich bei Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung um zusammenhängende Funktionen bei ADHS oder Gesunden handelt, oder dass der exekutive Endophänotyp einen einheitlichen Subtyp der ADHS darstellt. Zudem scheint eine mögliche Assoziation der beiden Prozesse von mehreren Faktoren wie z. B. der Dopamin-Konzentration moduliert zu werden. Zukünftige Arbeiten sollten die Fragestellungen bearbeiten, welche Faktoren den Zusammenhang dieser Prozesse beeinflussen und welche Kombination solcher Faktoren eine Subgruppe von Patienten mit ADHS mit einem gemeinsamen exekutiven Endophänotyp darstellen könnten.





# **Behavioural and brain physiological association of working memory and response inhibition in adult Attention Deficit-/Hyperactivity Disorder**

**Objective:** The highly heritable psychiatric disease Attention Deficit-/Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized by symptoms of hyperactivity, impulsivity, and inattention. The pathophysiology seems to involve alterations in the dopaminergic neurotransmitter system as well as changes in the prefrontal cortex. Working memory and response inhibition are two executive functions that have repeatedly been found to be deficient in ADHD patients, and have therefore been proposed as potential endophenotypes of the disease. Such so called intermediate phenotypes are thought to be more closely related to aetiopathogenetic factors than subtypes defined according to the classical diagnostic systems. Many studies have shown mean group differences for working memory and response inhibition in ADHD samples as compared to healthy control groups, both with respect to behavioural and brain imaging variables. A genetic polymorphism (Val<sup>158</sup>Met) in the gene coding for the enzyme catechol-O-methyltransferase (COMT) modulates working memory and response inhibition functions in controls and patients with ADHD. COMT catalyzes the degradation of prefrontal dopamine. The valine(val-)allele is associated with a low, the methionine(met-)allele with a high level of dopamine in cortical areas. The met-allele seems to be beneficial for prefrontal functions.

**Aim:** It is an open question, if the two processes of working memory and response inhibition are associated, i. e. if they characterize the same endophenotype, and if a possible association of these processes is modulated by dopamine. The present work aims at (1) replicating previously shown mean group differences, (2) analyzing the

association of working memory and response inhibition in a correlational analyses, (3) investigating the influence of COMT on working memory and response inhibition, and (4) measuring the influence of COMT on the strength of the correlations between the two processes of working memory and response inhibition. Questions 3 and 4 are indicated as exploratory analyses due to small sample sizes.

**Methods:** 45 adult patients with ADHD und 41 healthy controls were included in the analyses. The two groups were comparable for age, gender, handedness, intelligence, education level, and head perimeter. Working memory and response inhibition were operationalized by an n-back and a stop signal task. Behavioural dependent variables were the number of correct answers, reaction times, and efficiency. Dependent physiological parameters were concentration changes of oxygenated (O<sub>2</sub>Hb) and deoxygenated haemoglobin (HHb) in prefrontal cortical areas as assessed by functional near-infrared spectroscopy. Correlations were calculated between control conditions (1-back und go-trials) and between the active conditions of the working memory and response inhibition tasks (2-back und successful stop signals).

**Results:** Controls and patients showed task-specific significant activation patterns, for working memory over dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC) and for response inhibition over inferior frontal cortex (IFC). Question 1: Compared to the control sample, patients had deficits in all behavioural parameters. They also showed significantly reduced increases in O<sub>2</sub>Hb in bilateral IFC for successful stop trials, and a statistical trend for a reduced increase in the left DLPFC for the 2-back condition. Furthermore, deficits were found in the simple control tasks (behavioural parameters and O<sub>2</sub>Hb during 1-back). After matching of the groups for differences in control tasks, group differences remained significant for tasks of working memory and response inhibition. Question 2: Significant positive associations were found only for the patients and only for behavioural variables. Efficiency during 1-back correlated with

reaction time during go-trials, and efficiency during 2-back correlated with stop signal reaction time, with no statistical difference between the strength of these correlations. Only the correlation of the control tasks remained significant as a trend after matching of the groups for differences in the control tasks. The significant correlation of efficiency during 2-back und stop signal reaction time disappeared. Patients showed an elevated impulsivity (assessed by a questionnaire) correlating positively with behavioural measures of both tasks. Question 3: For the 1-back (O<sub>2</sub>Hb and right hemisphere) and 2-back condition (O<sub>2</sub>Hb and left hemisphere) COMT x group interactions were found as a statistical trend. For 1-back, controls with the val/val-genotype had higher oxygenation levels than controls with the met/met-genotype. Controls with val-alleles had higher O<sub>2</sub>Hb concentration changes than patients with val-alleles. Analysis of the behavioural data revealed higher efficiency for controls with met-alleles in contrast to patients with met-alleles. For 2-back, controls with the val/val-genotype showed higher oxygenation than val/val-allele carriers within the group of patients. Additionally, the met/met-genotype in the ADHD group had higher O<sub>2</sub>Hb changes than the val/val-genotype in the ADHD group. Behavioural analyses indicated higher efficiency in controls compared to patients for the groups with one or two val-alleles. For successful stop signals, significant COMT x group interactions were found for O<sub>2</sub>Hb in both hemispheres. Controls with the val/met-genotype had higher oxygenation than controls with the val/val- or met/met-genotype, and than patients with the val/met-genotype. Patients with the val/met-genotype had slower stop signal reaction times as compared to controls with the val/met-genotype. Question 4: Correlations showed differences in strength and direction depending on samples and COMT groups. Only for the patients and only for behavioral variables significant positive associations were found for all COMT groups, comparable to the results of question 2.

**Discussion:** The behavioural and physiological differences observed between patients with ADHD and controls replicate previous findings. Considering differences in control tasks, it is an important issue for future research to investigate group differences in simple psychomotor tasks. The correlation for behavioural measures of working memory and response inhibition in the group of patients, which did not exceed the association of behavioural measures for the control tasks, and which disappeared after matching of groups for differences in control tasks, raises doubts regarding the hypothesis of a specific association of these two processes in ADHD. Considering the correlation of these processes (behavioural measures) with impulsivity (questionnaire), the question arises, whether impulsivity in terms of behavioural task measures reflects the same construct as impulsivity at a symptomatic level. One factor that might potentially influence correlations between tasks could be the level of extracellular prefrontal dopamine, as indicated by the COMT polymorphism in the present investigation. Results of the COMT x group interactions revealed an increased oxygenation and to some extent increased efficiency of the controls with val-allels for the n-back tasks and an increased oxygenation and to some extent a fastened stop signal reaction time of the controls with val/met-genotype. Our results do not correspond to the assumptions from literature indicating an association of the met-allele with beneficial prefrontal functions. Differences in COMT x group interactions suggest that prefrontal functions depend on general dopaminergic level (patients vs. controls), on prefrontal dopaminergic level (COMT genotype), and on task type (working memory vs. response inhibition). This hypothesis is supported by the differences in correlations of both processes in dependence of sample and genotype group.

**Conclusion:** Our findings do not directly support the assumption, that working memory and response inhibition are associated functions in patients with ADHD or

controls, or that the executive phenotype is one integrative subtype of ADHD. Furthermore, a possible association of both functions seems to depend on several factors, e. g. dopaminergic level as shown in the current investigation. Future investigations should address the open questions as to which factors influence this association and what combinations of such factors might constitute a subgroup of patients with ADHD with an integrative executive endophenotype.



# **1 Einleitung**

## **1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**

### **1.1.1 Allgemeine Einführung zum Krankheitsbild**

Etwa 5.3 % der Kinder und Jugendlichen und 4.4 % der Erwachsenen sind von der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) betroffen (Polanczyk & Rohde, 2007). Prospektive Studien konnten zeigen, dass die Erkrankung, oder zumindest Symptome der Erkrankung, häufig im Erwachsenenalter bestehen bleiben (Hervey et al., 2004; Schöchlin & Engel, 2005). ADHS zeichnet sich auf klinischer Ebene durch die Symptome Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit aus. Entsprechend diesen Hauptsymptomen und ihren Ausprägungen werden drei Subtypen unterschieden, der vorwiegend unaufmerksame, der vorwiegend hyperaktiv-impulsive und der kombinierte Typ. Unaufmerksamkeit äußert sich in Tagträumen, leichter Ablenkbarkeit und Problemen bei Tätigkeiten mit langer Aufmerksamkeitsfokussierung. Hyperaktivität ist gekoppelt an Herumzappeln, exzessives Sprechen und Ruhelosigkeit (Biederman, 2005). ADHS ist verbunden mit einer erhöhten Rate an Unfällen, Belastung von Beziehungen und unangepasstem sozialen Verhalten (Biederman, 2005). Oft entwickeln sich schulische und berufliche Probleme (Faraone et al., 2000) und Störungen im sozialen Umfeld (Biederman, 2005). ADHS ist auch häufig assoziiert mit psychischen Störungen wie affektiven Erkrankungen, Angststörungen, Drogenmissbrauch (Biederman, 2004) und Persönlichkeitsstörungen (Miller et al., 2007).

Patienten mit ADHS zeigen neben klinischen Symptomen und sozialen Problemen Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Woods et al., 2002),

## 1 Einleitung

Störungen in höheren kognitiven Leistungen (Schöchlin & Engel, 2005) und Beeinträchtigungen in motivationalen Prozessen (Sonuga-Barke, 2005). In diesem Zusammenhang konnten bildgebende Untersuchungen Veränderungen in der Anatomie und der physiologischen Hirnaktivierung während entsprechender Aufgaben in Bereichen des Frontallappens, Kleinhirns und Striatums zeigen (Bush et al., 2005; Durston; 2003; Schneider et al., 2006). An diesen Funktionen maßgeblich beteiligt sind die Botenstoffe Dopamin und Noradrenalin (Nigg, 2005). Die erwähnten Untersuchungen zu kognitiven und motivationalen Prozessen, Studien zu genetischen Varianten bzw. Polymorphismen (z. B. Castellanos & Tannock, 2002), wie auch pharmakologische Studien mit Methylphenidat oder Atomoxetin (Pliszka, 2007) legen eine Beteiligung dieser Botenstoffe an der Ätiologie der ADHS nahe (Biederman, 2005).

Überzeugende Erfolge medikamentöser Therapien weisen auf einen großen neurobiologischen Anteil an der Ätiologie der Erkrankung hin. Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien weisen auf eine hohe Erbllichkeit der Erkrankung hin (Doyle et al., 2005a; Faraone et al., 2005). Molekulargenetische Kopplungsuntersuchungen lieferten bisher keine konsistenten Ergebnisse und Kandidatengen-Untersuchungen sprechen für die Beteiligung vieler Gene mit kleinen Effekten (Doyle et al., 2005a; Faraone et al., 2005). Ein Beispiel ist das in unterschiedlichen Varianten (Polymorphismen) auftretende Gen für die Synthese der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), das im Rahmen der ADHS-Forschung sehr häufig untersucht wird. COMT ist ein Enzym, das unter anderem die Katecholamine Dopamin und Noradrenalin abbaut (Tunbridge et al., 2006). Waldman und Gizer (2006) geben einen Überblick über inkonsistente Assoziationsstudien von COMT-Genvarianten und ADHS, zwei mit positivem und fünf mit einem negativen Befund. Um der Heterogenität und geringen statistischen Power zur Entdeckung genetischer



Effekte gerecht zu werden, schlagen verschiedene Wissenschaftler u. a. die Untersuchung sogenannter Endophänotypen vor (Almasy et al., 2001; Castellanos & Tannock, 2002; Doyle et al., 2005a; Faraone et al., 2005).

### **1.1.2 Endophänotypen der ADHS**

Endophänotypen oder sogenannte intermediäre Phänotypen sind Korrelate psychischer Störungen, die zwischen Phänotyp (psychiatrische Symptome, Diagnosen) und Genotyp (Suszeptibilitätsgene) liegen und sich somit näher an den biologischen krankheitsursächlichen Faktoren befinden (Gottesman & Gould, 2003; Zobel & Maier, 2004). Gemessen werden können diese intermediären Korrelate u. a. mit Methoden aus der Neuropsychologie, Neuropsychologie oder der Bildgebung (Gottesman & Gould, 2003). Ein Endophänotyp sollte bestimmte Voraussetzungen erfüllen, um als solcher überhaupt in Frage zu kommen (Doyle et al., 2005a; Gottesman & Gould, 2003; Zobel & Maier, 2003): Er sollte (1) mit der Erkrankung in der Population assoziiert sein, (2) eine genetische Komponente besitzen, (3) stabil und reliabel (unabhängig von Medikation oder Erkrankung) messbar und (4) auch bei nicht betroffenen Familienmitgliedern auffindbar sein. Als mögliche Endophänotypen der ADHS werden exekutive Funktionen oder exekutive Teilleistungen wie Arbeitsgedächtnis, Antworthemmung, Zeitverarbeitung oder Verzögerungsgradient, aber auch intraindividuelle Variabilität diskutiert (Castellanos & Tannock, 2002; Doyle et al., 2005b). Es ist allerdings unklar, wie viele Endophänotypen der ADHS existieren, und ob bzw. wie sie zusammenhängen.

Die Bedeutung des Endophänotypen-Konzepts basiert auf der Idee, dass Endophänotypen zur Identifikation alternativer Klassifikationen und Subtypen beitragen könnten. Die Suche nach den krankheitsursächlichen Genen bei ADHS

## 1 Einleitung

brachte bisher inkonsistente Ergebnisse, da die statistische Power oft zu gering ist, um Gene mit kleinen Effekten und großer Heterogenität zu entdecken, die zudem miteinander und mit diversen Umweltfaktoren interagieren (Doyle et al., 2005b). Da Endophänotypen näher an diesen biologischen Ursachen liegen und besser messbar sind, sollten genetische Untersuchungen auf Basis dieser intermediären Phänotypen eine höhere statistische Power zur Entdeckung verantwortlicher Gene besitzen (Doyle et al., 2005b). Endophänotypen bilden deshalb wahrscheinlich homogenere Subgruppen als die gegenwärtigen Subtypen der Klassifikationssysteme, was die Erforschung von Ätiologie und Behandlung verbessern würde (Berrettini, 2005). Solanto et al. (2001) liefern ein gutes Beispiel für die Wichtigkeit der Untersuchung von Endophänotypen bei ADHS. Eine Aufgabe zur Antworthemmung und eine zum Verzögerungsgradienten zeigten für sich allein genommen nur eine geringe Diskriminanzvalidität bei der Unterteilung gesunder Kontrollen und Kindern mit ADHS. In der Kombination dagegen erreichten sie für Spezifität, Sensitivität und Anzahl korrekter Klassifikationen Werte von über 85 %. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den möglichen Endophänotypen Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung bei ADHS im Erwachsenenalter. Zunächst erfolgt ein Überblick über beide Funktionen im Zusammenhang mit ADHS.

### **1.1.3 Arbeitsgedächtnis bei ADHS**

Das Arbeitsgedächtnis bezeichnet die begrenzte kurzzeitige Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen aus der Umwelt oder dem Gedächtnis. Es bildet eine Schnittstelle von Wahrnehmung, Gedächtnis und Handeln und ist fundamental für kognitive Funktionen wie logisches Denken, Lernen und Verstehen (Baddeley, 2003; Castellanos & Tannock, 2002; Miyake & Shah, 1999). Nach dem klassischen und

## 1 Einleitung

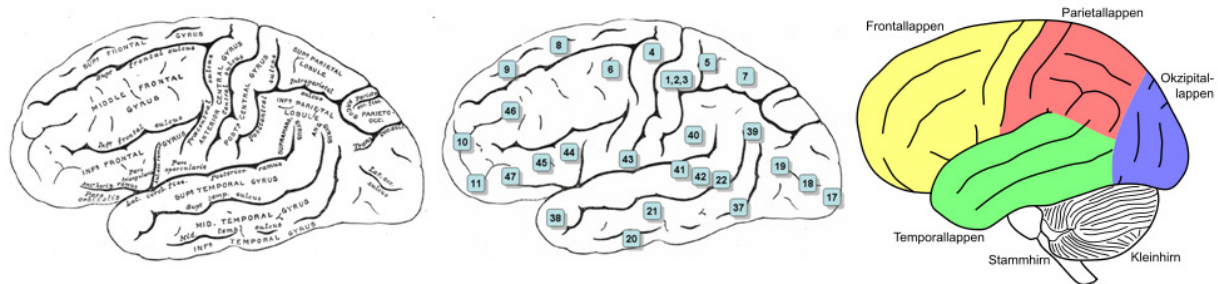
immer noch verwendeten 3-Komponenten-Modell von Baddeley und Hitch besteht das Arbeitsgedächtnis aus drei Systemen. Die Zentrale Exekutive kontrolliert den Ein- und Ausgang von Informationen in die beiden Sklavensysteme, die phonologische Schleife und den visuell-räumlichen Notizblock, die das Kurzzeitgedächtnis für verbales und visuell-räumliches Material bilden (Baddeley, 2001, 2003). Beide Komponenten bestehen aus einem passiven Speicher und einem aktiven inneren Wiederholungsprozess.

Untersuchungen bei Patienten mit kortikalen Läsionen und bildgebende Studien erbrachten verschiedene Ergebnisse bezüglich der kortikalen Lokalisation der Arbeitsgedächtniskomponenten (Baddeley, 2003). Das funktionell wichtigste Areal für die Zentrale Exekutive scheint der dorso-laterale präfrontale Kortex (DLPFC) zu sein. Die passive Speicherung scheint vor allem im Brodmann Areal (BA) 40 (Gyrus supramarginalis) und der aktive Wiederholungsprozess vor allem in BA 6/44/47 (prämotorisches und supplementär-motorisches Areal/Broca-Areal/Gyrus präfrontalis inferior) lokalisiert zu sein. Dabei scheint verbales oder bildliches Material dominant links und visuell-räumliches Material dominant rechts verarbeitet zu werden (Baddeley, 2003; Hartley & Speer, 2000). Entsprechend der ventralen und dorsalen Verarbeitung visueller Reize in posterioren kortikalen Arealen wird auch eine ventrale und dorsale Trennung von räumlichen und bildlichen Arbeitsgedächtnisprozessen im präfrontalen Kortex (PFC) diskutiert (Wager & Smith, 2003).

Eine prototypische Arbeitsgedächtnisaufgabe zur Messung kortikaler Aktivität ist die sogenannte N-Back-Aufgabe (Baddeley, 2003). Bei der verbalen Variante werden einzelne Buchstaben hintereinander präsentiert. Bei 1-Back soll die Versuchsperson reagieren, wenn der letzte Buchstabe vor dem aktuell gezeigten Buchstaben (ein Buchstabe im Gedächtnis zurück) dem aktuell gezeigten Buchstaben entspricht. Bei 2-Back soll geantwortet werden, wenn der vorletzte Buchstabe (zwei Buchstaben im

## 1 Einleitung

Gedächtnis zurück) gleich war. Entsprechendes gilt für die 3-Back-Version. Bei der Kontrollaufgabe 0-Back soll meist auf einen vorher definierten Zielbuchstaben die Antworttaste gedrückt werden, wobei die vorher gezeigten Reize irrelevant sind. Die N-Back-Aufgabe führt zu Aktivierung im DLPFC (BA 9/46), inferioren frontalen Kortex (IFC; BA 6/44) und parietalen Kortex (BA 40, wobei die Zunahme der Schwierigkeit durch die Variation von 1- bis 3-Back mit einer Zunahme der Aktivierung einhergeht (Baddeley, 2003; Braver et al., 1997; Owen et al., 2005).



**Abbildung 1: Neuroanatomie des Gehirns (links: Gyri und Sulci; Mitte: Brodmann-Areale; rechts: kortikale Lappen; <http://de.wikipedia.org>)**

Der PFC und Dopamin scheinen stark am Arbeitsgedächtnis beteiligt zu sein (Marié & Defer, 2006). Das bestätigen beispielsweise Untersuchungen zum Einfluss des COMT-Polymorphismus (vgl. Kapitel 1.3). Diese Befunde legen eine Veränderung der genannten kognitiven Funktion bei ADHS nahe. Zahlreiche Arbeiten, Übersichtsartikel und Meta-Analysen zeigen eine Beeinträchtigung der Arbeitsgedächtnisleistungen bei Kindern und Jugendlichen (Martinussen et al., 2005; Willcutt et al., 2005), aber auch bei Erwachsenen mit ADHS (Boonstra et al., 2005; Hervey et al., 2004; Schöchlin & Engel, 2005; Woods et al., 2002). Martinussen und Kollegen (2005) fanden höhere Effektstärken für verbale (Speicherung: 0.85; Manipulation: 1.06) als für räumliche Komponenten (Speicherung: 0.47; Manipulation: 0.43) bei Kindern und Jugendlichen. Willcutt et al. (2005) gehen insgesamt von mittleren Effektstärken aus, jedoch mit einer deutlicheren Betonung

## 1 Einleitung

der Defizite bei visuell-räumlichen Anteilen des Arbeitsgedächtnisses. Hervey und Kollegen (2002) analysierten Studien an Erwachsenen und sprechen eher von einem Defizit im verbalen als im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Boonstra et al. (2005) untersuchten nur Studien mit verbalem Arbeitsgedächtnis und fanden Defizite, ebenso wie Schöchlin und Engel (2005) in Untersuchungen zu abstraktem verbalen Problemlösen, das eine Leistung des Arbeitsgedächtnisses erfordert. Woods et al. (2002) gehen eher von leichten Defiziten aus. Aktuelle Arbeiten zeigen immer wieder Defizite sowohl in verbalen als auch in visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistungen (z. B. Clark et al., 2007; Schweitzer et al., 2006).

Neben Defiziten in Leistungsmaßen finden sich Veränderungen auch in der Hirnaktivierung während Arbeitsgedächtnisaufgaben. Kinder mit ADHS wurden mit funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) von Kobel et al. (2008) in einer verbalen N-Back-Aufgabe, von Sheridan et al. (2007) in einer verbalen „delayed-match-to-sample“-Aufgabe (Vergleich aktuell präsentierten Materials mit vorher gezeigten Stimuli mit einer zeitlichen Verzögerung) und von Silk et al. (2005) und Vance et al. (2007) in einer Aufgabe zu mentaler Rotation untersucht. Kobel und Kollegen (2008), Silk und Kollegen (2005) und Vance und Kollegen (2008) fanden verringerte Aktivierungen in frontalen und parietalen Arealen in der Gruppe der Patienten im Vergleich zu den Kontrollkindern. Sheridan und Kollegen (2007) fanden keine Leistungs- oder Aktivierungsunterschiede im Vergleich zu Kontrollkindern, aber Gruppenunterschiede in den Korrelationen zwischen Hirnaktivierung im DLPFC und im ventro-lateralen PFC (VLPFC) mit der Gedächtnisabrufgeschwindigkeit. Zwei fMRT-Untersuchungen bei Erwachsenen zeigten in einer 2-Back- (Valera et al., 2005) und einer Zahlenspannen-Aufgabe (Hale et al., 2007) u. a. Aktivierungen im DLPFC, IFC und parietalen Kortex in der Patienten- und Kontrollgruppe bei vergleichbaren Leistungen. Valera und Kollegen (2005) fanden in der 2-Back-Aufgabe auch

## 1 Einleitung

Aktivierung im Kleinhirn und im Okzipitallappen, die bei den Patienten signifikant verringert war. Die Aktivierung im lateralen PFC war nur tendenziell verringert. Hale und Kollegen (2007) fanden in zwei Aufgaben zum Wiedergeben von Zahlen in vorher präsentierter Reihenfolge (Kurzzeitgedächtnis) oder umgekehrter Reihenfolge (Arbeitsgedächtnis) Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen. In der einfachen Aufgabe finden sich erhöhte Aktivierungen bei den Patienten in Regionen des rechten DLPFC, IFC und Parietallappens und linkshemisphärisch im Zingulum und in okzipitalen Regionen. In der komplexen Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigen die Patienten erhöhte Aktivierung im Zingulum, linkshemisphärisch im Gyrus angularis und im Temporallappen und verringerte Aktivierung in parietalen und okzipitalen Regionen. Schweitzer et al. (2000) fanden eine veränderte regionale zerebrale Durchblutung bei Patienten mit ADHS während einer Additionsaufgabe bei vergleichbarer Leistung. Während Gesunde erhöhte Signale in der Positronen-Emissions-Tomographie eher in frontalen und temporalen Arealen zeigten, schienen Patienten eher okzipitale Regionen zu aktivieren. Erhöhte Aktivierungsmuster bei den Patienten werden in den beiden zuletzt genannten Arbeiten als kompensatorische Verarbeitung defizitärer Prozesse interpretiert. Ehli und Kollegen (2008) stellten in einer Untersuchung mit funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) für Patienten mit ADHS einen signifikant verringerten Anstieg in der O<sub>2</sub>Hb-Konzentration im IFC während einer 2-Back-Aufgabe fest.

### **1.1.4 Antworthemmung bei ADHS**

Neben Defiziten im Arbeitsgedächtnis finden sich auch schlechtere Leistungen bei Aufgaben zur Antworthemmung. Die Antworthemmung ist eine mögliche experimentelle Operationalisierung des klinischen Symptoms Impulsivität

## 1 Einleitung

(Chamberlain & Sahakian, 2007; Evenden, 1999a, 1999b). Es werden zwei Aufgabentypen<sup>1</sup> zur Messung von Antworthemmung unterschieden, Go/Nogo- und Stoppsignal-Aufgaben (Chamberlain & Sahakian, 2007). Die Probanden sollen möglichst schnell auf bestimmte häufig vorkommende Reize reagieren (Go-Trials). In Go/Nogo-Aufgaben werden zusätzlich zu häufigen Go-Trials selten vorkommende Nogo-Reize gezeigt, bei denen die Versuchspersonen ihre Antwort unterdrücken sollen. Abhängige Variable und Maß für Antworthemmung ist die Anzahl von Reaktionen bei Nogo-Trials (Kommissionsfehler). In Stoppsignal-Aufgaben gibt es üblicherweise zwei verschiedene Go-Reize mit zwei verschiedenen Antwortmöglichkeiten. Diesen folgt manchmal nach einem bestimmten zeitlichen Intervall ein akustisches oder visuelles Stoppsignal (Ton oder Färbung des Reizes). Nach dem theoretischen Modell von Logan (Band, 2003; Logan, 1994; Logan et al., 1997) kommt es bei solchen Stoppsignal-Trials zu einem Wettrennen zwischen dem Go- und dem Stopp-Prozess. Je nachdem, welcher Prozess als erstes beendet ist, kommt es zu einer Reaktion oder nicht. Das Modell geht von einer variablen Go-Reaktionszeit (Go-RZ) - darstellbar in einer Dichtefunktion - und einer festen Stoppsignal-Reaktionszeit (SSRZ) aus (siehe Abbildung 2).

Die Präsentation des Stoppsignals kann relativ zur Präsentation des Go-Reizes zeitlich variiert werden (SOA; engl. stimulus onset asynchrony). Für jede SOA ergibt sich eine bestimmte Wahrscheinlichkeit zu drücken (Antwortrate) oder nicht zu drücken (Inhibitionsrate). Da bei einer Antwort- und Inhibitionsrate von 50 % das Ende des Stopp-Prozesses auf die mittlere Go-Reaktionszeit fällt, kann durch die Differenz der

---

<sup>1</sup> Der Stroop-Test (Farbe-Wort-Interferenz-Test) wird mitunter in Zusammenhang mit dem Begriff Antworthemmung gebracht. Bei diesem Test soll die Farbe, in der bestimmte Worte geschrieben sind, benannt werden. Diese Worte sind Farbworte, die nicht mit der zu benennenden Farbe übereinstimmen (z. B. „rot“ in blauer Schriftfarbe). Die Versuchsperson muss, um die Aufgabe erfüllen zu können, den dominanten Impuls, das Farbwort zu lesen, unterdrücken. Ursprünglich diente dieser Test zur Messung von Interferenz (MacLeod, 1991). Er misst darüber hinaus Hemmungsprozesse, allerdings auf verschiedenen Ebenen der Informationsverarbeitung (Wager et al., 2005). Er beinhaltet im Vergleich zu Go/Nogo- und Stoppsignal-Aufgaben weitere kognitive Prozesse, die wenig mit der Hemmung von motorischen Antworten zu tun haben und wird deshalb in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

## 1 Einleitung

SOA für diese Raten und der mittleren Go-Reaktionszeit die SSRZ berechnet werden. Eine Antwort- und Inhibitionsrate von 50 % erreicht man durch Verwendung verschiedener SOAs, die die Go-Reaktionszeit-Dichtefunktion an verschiedenen Punkten abgreifen, oder durch die Verwendung eines Schwellen-Algorithmus, der die SOAs entsprechend der Versuchspersonen-Antwort anpasst und sich auf die 50 % Rate einpendelt (Verkürzen der SOA bei Antwort und Verlängerung der SOA bei erfolgreicher Inhibition).

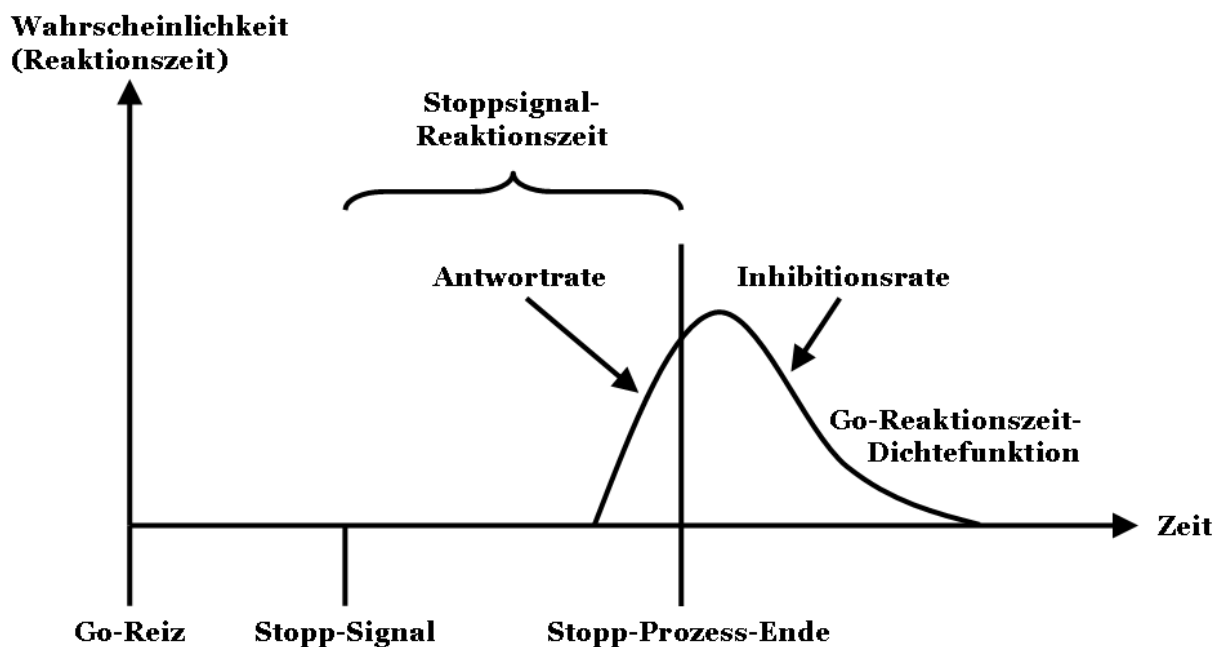


Abbildung 2: Stoppsignal-Modell nach Logan (1994)

Theoretisch betrachtet messen Go/Nogo-Aufgaben die Inhibition der gesamten motorischen Antwort einschließlich Planung, während hingegen Stoppsignal-Aufgaben die Inhibition bereits gebahnter Bewegungen messen. Wie aus bildgebenden Untersuchungen und Studien mit kortikalen Läsionen hervorgeht, ist der (rechte) IFC die entscheidende Struktur für die Antworthemmung (Aron & Poldrack, 2005; Rubia et al., 2003). Daneben finden sich aber auch Aktivierungen im superioren PFC,



## 1 Einleitung

DLPFC, Zingulum, supplementär-motorischen Areal, inferioren parietalen Kortex und in den Basalganglien (Chevrier et al., 2007; Li et al., 2006; Rubia et al., 2001; 2003).

Problematisch bei bildgebenden Arbeiten zur Antworthemmung ist die Konfundierung der gerechneten Kontraste mit zahlreichen anderen kognitiven Prozessen (Rubia et al., 2003). Aktivierungen nur für Nogo- oder Stoppsignal-Bedingungen beinhalten natürlich visuelle und motorische Verarbeitungsprozesse. Kontraste mit Go-Bedingungen können neben Inhibition u. a. auch eine unterschiedliche Anzahl von motorischen Antworten, höhere kognitive Anforderung, kognitive und emotionale Fehlerverarbeitungsprozesse und Oddball- oder Häufigkeitseffekte enthalten (Chevrier et al., 2007; Li et al., 2006; Rubia et al., 2003). Durch die Kontrastierung von erfolgreichen und erfolglosen Inhibitions-Trials können zwar einige dieser konfundierenden Variablen kontrolliert werden, allerdings misst dieser Kontrast entsprechend dem Stoppsignal-Prozessmodell eher Fehlerverarbeitung als Inhibition, da in beiden Trialarten Inhibition stattfindet. Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit die Aktivierung während erfolgreicher Stoppsignal-Trials in Hirnarealen, die nur im Kontrast erfolgreicher Stoppsignale gegen Go-Trials signifikant sind, als Maß für Inhibition gewählt.

Meta-Analysen zeigen Defizite in der Antworthemmung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS in Form von mittleren Effektstärken für Go/Nogo-Kommissionsfehler und SSRZ (Hervey et al., 2004; Lijffijt et al., 2005; Willcutt et al., 2005). Das Defizit scheint bei den Erwachsenen ein spezifisches Antworthemmungsdefizit zu sein, wie die Meta-Analyse von Lijffijt und Kollegen (2005) nahelegt. Während Kinder und Jugendliche veränderte Go- und Stoppsignal-Reaktionszeiten zeigen, finden sich bei den Erwachsenen nur signifikante Unterschiede für die SSRZ.

## 1 Einleitung

Neben den behavioralen Unterschieden finden sich bei den Patienten auch veränderte Aktivierungsmuster in den mit Antworthemmung assoziierten Hirnregionen, wie Meta-Analysen und Übersichtsarbeiten zeigen konnten (Bush et al., 2005; Dickstein et al., 2006; Durston, 2003; Paloyelis et al., 2007; Roth & Saykin, 2004; Schneider et al., 2006). Berichtet wurden Minderaktivierungen, die als defizitäre Hirnfunktion interpretiert werden, aber auch Überaktivierungen, die in Zusammenhang mit einem größeren Bedarf an Hirnaktivität wegen größerer kognitiver Anstrengung gebracht wurden. Die Befunde sprechen v. a. für ein fronto-striatales Defizit bei ADHS.

### **1.1.5 Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung als ein Endophänotyp der ADHS**

Defizite im Arbeitsgedächtnis und in der Antworthemmung sind mit der Erkrankung ADHS assoziiert. Das erste Kriterium für einen Endophänotyp erfüllen somit beide Funktionen. Beide Prozesse scheinen auch eine genetische Komponente zu besitzen (Greene et al., 2008). Darüber hinaus zeigen selbst nicht betroffene Familienmitglieder Defizite (Rommelse et al., 2008; Slaats-Willemse et al., 2003). Kritisch angemerkt werden jedoch das Fehlen von Daten zu den Gütekriterien (Doyle et al., 2005a) und eine mögliche Beeinflussbarkeit durch Medikamente (Arnsten, 2006). Allerdings findet die Unabhängigkeit der Defizite von Medikamenteneinnahme als Voraussetzung für einen Endophänotyp keine Erwähnung in der Literatur zur ADHS (Doyle et al., 2005a, 2005b). Insgesamt scheinen die beiden exekutiven Funktionen die Kriterien zu erfüllen, um als Endophänotyp der ADHS in Frage zu kommen.

Sonuga-Barke (2002, 2005) verwendet nicht die Terminologie der Endophänotypen, sondern spricht von Entstehungswegen. Er behandelt Defizite in Arbeitsgedächtnis

und Antworthemmung nicht als getrennte ätiologische Ursachen, sondern geht von einem zentralen Defizit in exekutiven Funktionen aus. Diese biologisch angelegten kognitiven Defizite zeigen sich auf der Symptomebene als Hyperaktivität, Impulsivität und Störung der Aufmerksamkeit. Er bezieht sich dabei auf Barkley (1997), der allerdings von einem zentralen Inhibitionsdefizit ausgeht, das Störungen in mehreren exekutiven Funktionsbereichen wie Arbeitsgedächtnis nach sich zieht. Kerndefizit bei ADHS sei demnach eine Störung in der inhibitorischen Kontrolle, die eine exekutive Dysfunktion zur Folge hat. Nach dieser Vorstellung sollten Patienten mit ADHS mit Defiziten im Arbeitsgedächtnis auch eine Störung in der Antworthemmung zeigen. Grundlage für diese Vorstellung ist die neuroanatomische Verknüpfung des PFC und des Striatums über den fronto-striatalen Weg (Abbildung 3). Zudem scheinen beide Funktionen teilweise in gleichen Hirnarealen verarbeitet zu werden (McNab et al., 2008).

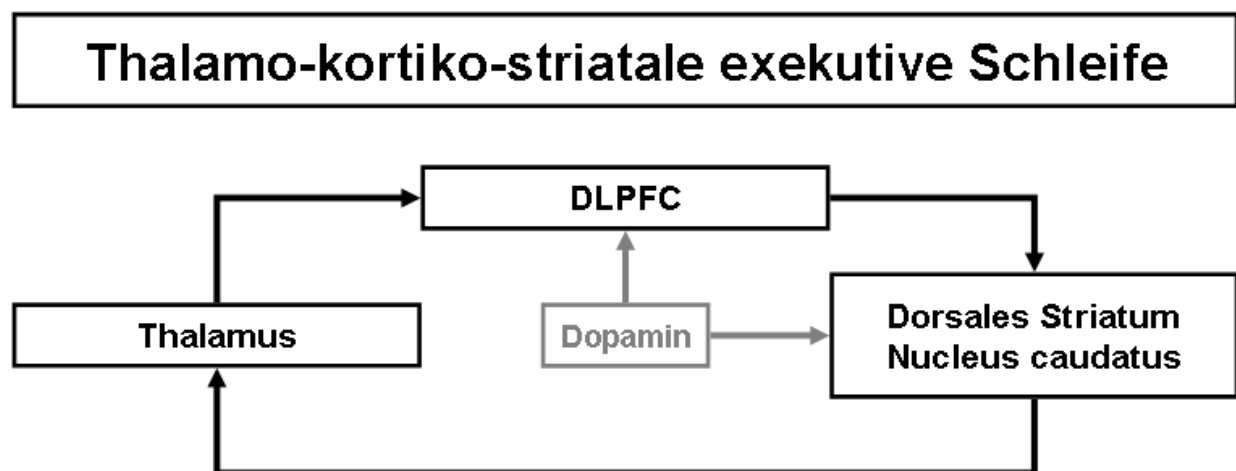


Abbildung 3: Fronto-striataler Kreislauf (modifiziert nach Sonuga-Barke, 2005)

ADHS scheint auch mit einem fronto-striatalem Defizit assoziiert zu sein, wie neuropsychologische und hirnfunktionelle Arbeiten zeigen (vgl. Kapitel 1.1.3 und 1.1.4). Allerdings beruhen diese Arbeiten auf Mittelwertsvergleichen. Diese erlauben keinen Rückschluss über einen Zusammenhang dieser beiden Funktionen bei ADHS.

## 1 Einleitung

Eine statistische Lösung zur Untersuchung dieser Fragestellung wären Korrelationsanalysen. Diese liefern zwar keine Aussage über einen kausalen Zusammenhang, geben aber Auskunft darüber, ob überhaupt eine Assoziation besteht. Bisher wurde diese Frage nur in Zusammenhang mit ADHS diskutiert. Grundsätzlich ist aber auch von Interesse, wie es sich bei Gesunden verhält. Gerade bei Gesunden sollte der fronto-striatale Kreislauf im normalen Funktionsbereich liegen. Die Höhe der Korrelation zwischen beiden Funktionen bei Gesunden würde angeben, inwieweit die Prozesse grundsätzlich verknüpft sind. Verschiedene Szenarien sind denkbar. Wenn in beiden Gruppen vergleichbare und starke Korrelationen vorhanden sind, wäre grundsätzlich eine Assoziation zwischen Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung gegeben. Wäre eine Korrelation nur bei den Patienten zu finden, würde dies bedeuten, dass ein Defizit in dem einen Prozess ein Defizit im anderen Prozess nach sich zieht. Man könnte dann von einem gemeinsamen Endophänotyp der ADHS sprechen. Wäre eine Korrelation nur bei Gesunden zu finden, würde dies bedeuten, dass die beiden Funktionen zwar bei Gesunden assoziiert sind, aber auch, dass bei ADHS ein Defizit in dem einen Prozess kein Defizit im anderen nach sich ziehen muss. Finden sich in beiden Gruppen keine Korrelationen, sind die beiden Prozesse grundsätzlich voneinander abgekoppelt.

Bisher gibt es wenige Arbeiten, die direkt Antworthemmung und Arbeitsgedächtnis korreliert haben (Clark et al., 2007; Geurts et al., 2004; Mahone et al., 2005; McNab et al., 2008; Pasini et al., 2007; Tsujimoto et al., 2007; Verté et al., 2006). Tsujimoto und Kollegen (2007) untersuchten den Zusammenhang zwischen einer visuellen Go/Nogo- und einer visuellen und akustischen N-Back-Aufgabe bei gesunden Kindern in zwei Altersbereichen (5- und 6-Jährige; 8- und 9-Jährige). Die jüngere Gruppe bearbeitete eine 1-Back-Aufgabe, die ältere Gruppe eine 2-Back-Aufgabe. Die Autoren fanden signifikante Korrelationen zwischen Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung nur bei

## 1 Einleitung

der jüngeren Gruppe. Mahone und Kollegen (2005) untersuchten 40 Vorschüler mit ADHS und 40 nach Alter und Geschlecht vergleichbare Kontrollkinder, konnten aber keine Korrelation zwischen Maßen einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe und einem akustischen kontinuierlichen Go-/Nogo-Leistungstest (engl. continuous performance test, CPT) finden. Geurts und Kollegen (2004) untersuchten bei 54 Kindern mit ADHS, 41 Kindern mit Autismus und 41 Kontrollkindern neben mehreren kognitiven Funktionen auch das visuelle Arbeitsgedächtnis und drei verschiedene Aufgaben zur Antworthemmung (Stoppsignal-Aufgabe, Aufgabe zum lauten Aussprechen des logischen Gegenteils eines Begriffs, Aufgabe zur Verlangsamung einer motorischen Aufgabe). Sie berichteten für die Gesamtgruppe einen kleinen mittleren Korrelationskoeffizienten ( $r=0.15$ ) mit einer Spannweite von 0.001 bis 0.630 innerhalb der Aufgaben zu den exekutiven Funktionen und ziehen daraus den Schluss, dass die mit den gewählten Aufgaben gemessenen exekutiven Funktionen doch eher getrennte als einheitliche Prozesse darstellen. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen trafen auch für Korrelationsanalysen der einzelnen Gruppen zu. Pasini und Kollegen (2007) untersuchten bei 50 Jungen mit ADHS und 44 gesunden Jungen neben anderen kognitiven Funktionen auch Antworthemmung (CPT) und Arbeitsgedächtnis (N-Back). Regressionsanalysen zeigten, dass die Leistung in der Antworthemmung die Leistung in Aufgaben zum bildlichen, visuell-räumlichen und phonologischen Arbeitsgedächtnis vorhersagen konnte (keine statistischen Angaben). In der räumlichen ( $R^2=0.256$ ) und phonologischen Aufgabe ( $R^2=0.304$ ) trug nur der unaufmerksame und nicht der kombinierte Typ zum statistischen Effekt bei. Für die Kontrollkinder wurden keine Regressionen gerechnet. Verté et al. (2006) untersuchten mehrere Gruppen, darunter 65 Kinder mit ADHS und 82 gesunde Kontrollkinder im Alter von 6 bis 13 Jahren. Als Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis wurde eine „self-ordered-pointing“-Aufgabe durchgeführt. Dabei wurden nacheinander Blätter

## 1 Einleitung

vorgelegt, auf denen verschiedene abstrakte Zeichnungen abgebildet sind. Auf jedem Blatt waren die Zeichnungen anders angeordnet. Die Kinder hatten die Aufgabe, bei jedem neuen Blatt auf eine Zeichnung zu zeigen, auf welche sie bei den vorherigen Blättern noch nicht gezeigt hatten. Als abhängige Variable diente die Fehlerzahl. Die Kinder absolvierten als Aufgabe zur Antworthemmung eine sogenannte Change-Aufgabe, die neben Go- und Stopp-Trials auch Change-Trials beinhaltete, bei denen man die Antwort nicht nur unterdrücken, sondern auch ändern, also eine andere Taste drücken musste. Als abhängige Variable diente die SSRZ. Die Autoren fanden geringe Korrelationskoeffizienten (Kontrollen:  $r=0.10$ ; Patienten:  $r=0.25$ ), die sich statistisch nicht unterschieden. Clark und Kollegen (2007) untersuchten 20 erwachsene Patienten mit ADHS und 16 Kontrollen in einer Stoppsignal-Aufgabe und einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Nur in der Gruppe der Patienten fand sich eine Korrelation zwischen der Anzahl in einer bestimmten Fehlerart und der SSRZ ( $r=0.54$ ). Bei den Kontrollen zeigte sich kein Zusammenhang ( $r=-0.13$ ). McNab untersuchten mit fMRT 11 gesunde Erwachsene mit 3 Inhibitions- (Go/Nogo, Stoppsignal und Interferenz) und 2 Arbeitsgedächtnis-Aufgaben (verbal und räumlich) und fanden kleine bis hohe Korrelationskoeffizienten zwischen Kommissionsfehlern während der Go/Nogo-Aufgabe (0.27 bis 0.57) und Stoppsignal-Reaktionszeiten (0.15 bis 0.62) mit Fehlern und Reaktionszeiten der Arbeitsgedächtnisaufgaben. Für die bildgebenden Daten rechneten die Autoren keine Korrelationen, sondern bestimmten nur gemeinsame Regionen, die in allen Aufgaben signifikant aktiv waren.

Insgesamt betrachtet existiert nur zwei Untersuchungen bei Erwachsenen, die eine mittlere Korrelation bei den Patienten (Clark et al., 2007) und kleine bis hohe Korrelationen bei Gesunden fanden. Außerdem wurden verschiedene Operationalisierungen von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung verwendet, als abhängige Variablen dienten nur Verhaltensmaße, und es zeigten sich in den

## 1 Einleitung

Untersuchungen der Kinder eher kleine Korrelationskoeffizienten. Auch ist nicht klar, ob die Assoziation der beiden Funktionen unabhängig von der Diagnose ist. In der Zusammenschau der Literatur spricht somit wenig für eine deutliche Assoziation von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung auf der Verhaltensebene. Allenfalls ist für Erwachsene eine Assoziation bei Patienten mit ADHS aber auch bei Gesunden zu erwarten. Auch Castellanos und Tannock (2002) behandeln in ihrem Artikel über Endophänotypen der ADHS Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung getrennt.

In der vorliegenden Arbeit soll auf Grund der bisherigen Einschränkungen eine erwachsene ADHS-Stichprobe mit einer N-Back und einer Stoppsignal-Aufgabe untersucht werden. Dabei sollen neben Verhaltensmaßen auch hirnfunktionelle Daten erhoben werden. Als Operationalisierung wurde die fNIRS gewählt, die eine relativ einfache, ökonomische und ökologisch valide Messung einer großen Zahl von auch körperlich unruhigeren Probanden erlaubt. Im folgenden Kapitel wird die Methode der fNIRS beschrieben.

### 1.2 Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie

Die fNIRS beruht auf zwei grundlegenden Prinzipien, der *neurovaskulären Kopplung* (Heeger & Rees, 2002) und dem *optischen Fenster* (Strangman et al., 2002). Die neurovaskuläre Kopplung bezeichnet die zeitliche und räumliche Korrelation von neuronaler Aktivität und Veränderung von Blutfluss und Blutoxygenierung (Logothetis & Wandell, 2004). Der Anstieg des lokalen Blutflusses nach neuronaler Aktivität übersteigt den erforderlichen Sauerstoffverbrauch (Buxton et al., 2004) und es kommt zu einer Hyperperfusion mit sauerstoffreichem bzw. oxygeniertem Blut ( $O_2Hb$ ). Der Anstieg des  $O_2Hb$  ist begleitet von einem Abfall des sauerstoffarmen oder deoxygenierten Blutes ( $HHb$ ). Die Konzentrationsveränderungen der Chromophoren bzw. Farbträger  $O_2Hb$  und  $HHb$  erreichen ihren Scheitelpunkt nach einigen Sekunden und fallen einige Sekunden später wieder auf ihr Ausgangsniveau zurück. Die Scheitelpunkte und die Gesamtdauer der hämodynamischen Antwort variieren innerhalb einer Person (Fox et al., 2006), zwischen den Personen (Huppert et al., 2006) und zwischen den Chromophoren (bis zu 2 Sekunden verzögert für  $HHb$ ; Huppert et al., 2006).

Das optische Fenster bezeichnet den nah-infraroten Wellenlängenbereich von 650 bis 950 nm und die Eigenschaft, dass Licht dieser Wellenlängen biologisches Gewebe mit nur geringer Absorption durchdringen kann (Strangman et al., 2002). Ein anschauliches Beispiel ist, dass weißes Licht einer Taschenlampe in einem abgedunkelten Raum nicht die Hand durchdringen kann. Nur der Rot-Anteil des Weißlichts scheint durch die Hand. Die Chromophoren mit den größten Absorptionskoeffizienten in diesem Wellenlängenbereich sind  $O_2Hb$  und  $HHb$  (Abbildung 4). Beide dienen als Indikatoren für neuronale Aktivität.



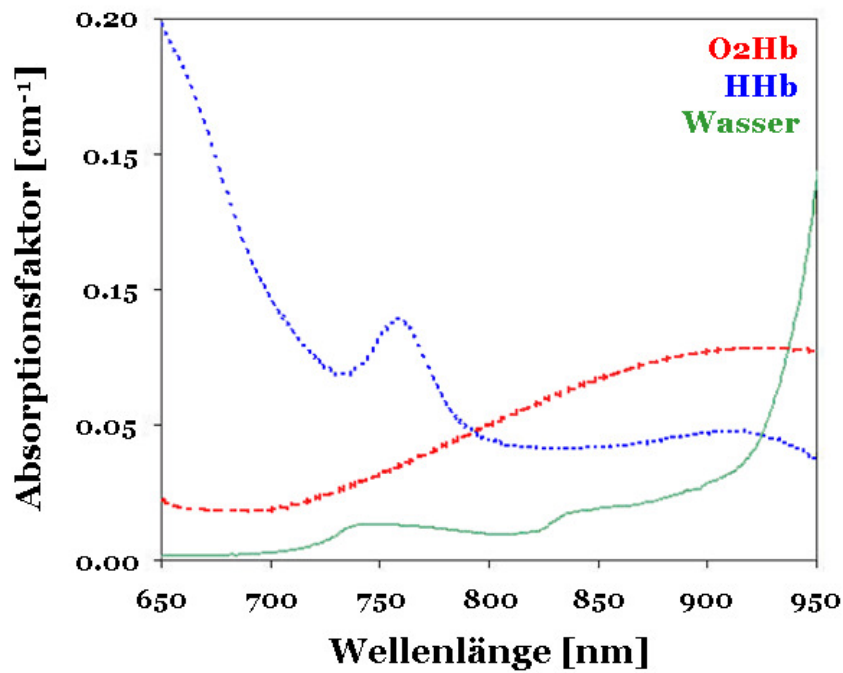


Abbildung 4: Absorptionsspektren (<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/figures/1475-925X-3-9-1.jpg>)

Als Messfühler werden sogenannte Optoden (optische Dioden) auf dem Kopf angebracht. Diese senden (Emitter) oder empfangen Licht (Detektoren). Licht, das am Detektor ankommt, hat einen bananenförmigen Verlauf durch Haut, Schädelknochen, Zerebrospinalflüssigkeit, und Gehirn genommen (Abbildung 5).

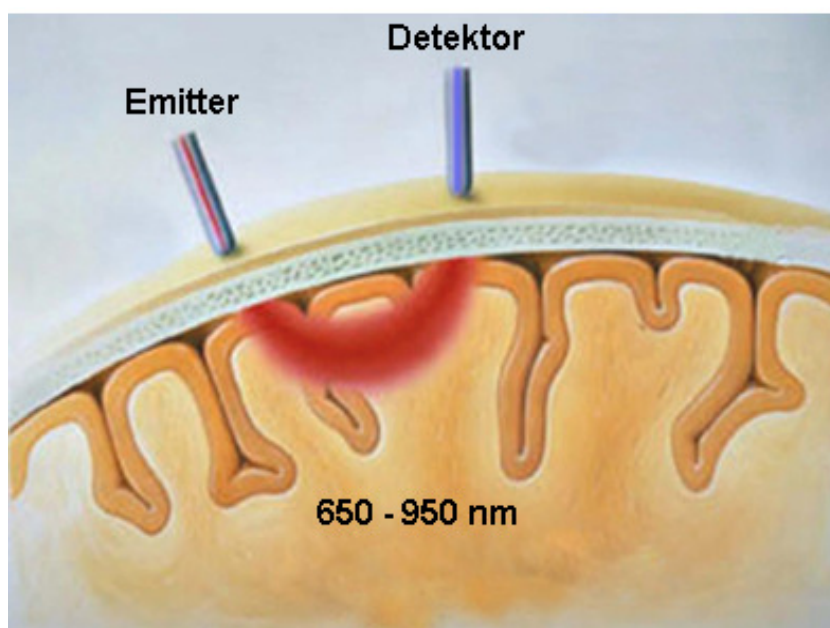
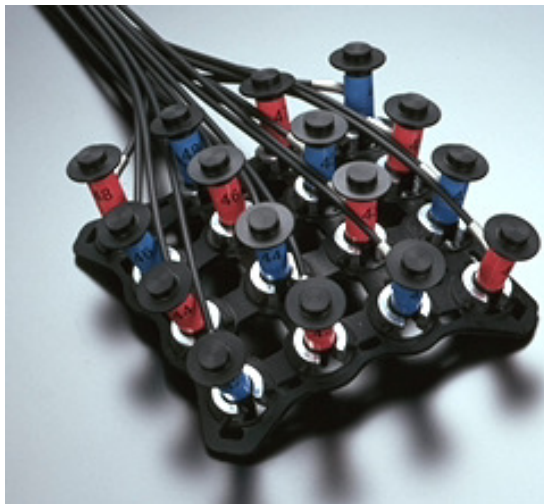


Abbildung 5: Bananenförmiger Weg nah-infraroten Lichts durch Haut, Knochen und Gehirn

## 1 Einleitung

Eine Modifikation des Lambert-Beer-Gesetzes bei aufeinander folgenden Messungen<sup>2</sup> stellt einen Zusammenhang zwischen Intensitätsschwächung (A), Konzentration (c), Extinktionskoeffizient ( $\epsilon$ ), Abstand der Optoden (d) und differentiellen Pfadlängenfaktor (DPF) bei einer bestimmten Wellenlänge ( $\lambda$ ) her, die die Messung der Konzentrationsveränderungen eines Chromophors erlaubt (Obrig et al., 2000). Grundlegende Annahmen dieser Berechnung sind die Konstanz der Streuung im Gewebe und des DPF.

Für ein Emitter-Detektor-Paar ergibt sich ein Messpunkt oder Messkanal. Im Laufe der letzten Jahre finden überwiegend Multi-Kanal-Systeme Anwendung, welche die Messung größerer Hirnareale erlauben. Die Optoden sind meist auf Plastikteilen („Probesets“) angebracht, die wiederum mit elastischen Bändern oder einer Art Kappe am Kopf befestigt werden (Abbildung 6).



**Abbildung 6: Probeset (zur Verfügung gestellt von Hitachi Medical Co., Japan)**

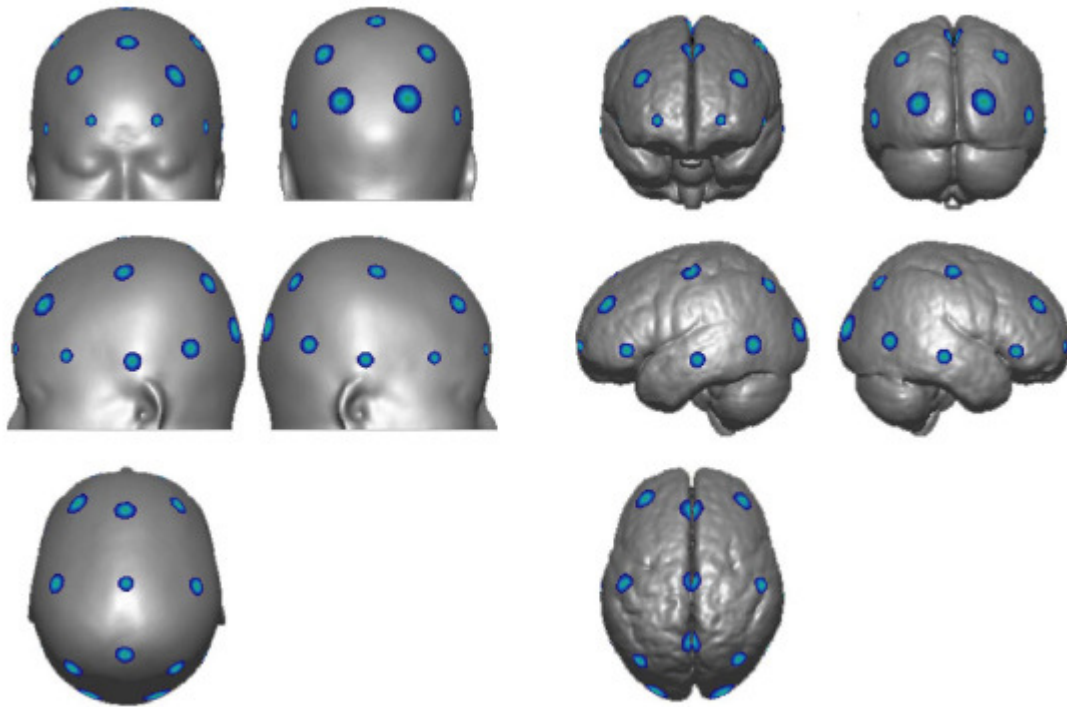
Die Orientierung der Probesets erfolgt anhand des internationalen 10-20-Systems, das bei der Elektroenzephalographie (EEG) gebräuchlich ist (Jasper, 1958). Ohne

---

<sup>2</sup>  $\Delta c = \frac{\Delta A(\lambda)}{\epsilon(\lambda) * d * DPF(\lambda)}$

## 1 Einleitung

vorhandene neuroanatomische Aufnahmen kann anhand dieser Elektrodenpositionen eine grobe Zuordnung zum gemessenen Hirnareal erfolgen (Okamoto et al., 2004).



**Abbildung 7: 10-20-EEG-Positionen auf der Kopfoberfläche und deren Zuordnung zum Gehirn (Jasper, 1958; Okamoto et al., 2004)**

Die fNIRS misst im Vergleich zur fMRT mit einem optischen Ansatz die lokalen Oxygenierungsversänderungen im Gehirn. Sie kann aufgrund einer Eindringtiefe von ca. 2 cm (Ferrari et al., 2004; Huppert et al., 2006) allerdings nur die äußere Schicht der grauen Substanz messen (Hoshi, 2007) und besitzt aufgrund eines bestimmten erforderlichen Optodenabstandes im Zentimeterbereich eine insgesamt begrenztere räumliche Auflösung im Vergleich zur fMRT. Im Gegensatz zur EEG liegt aber der Ursprung des gemessenen Signals sicher unter den Ableitorten. Auch wenn fMRT und fNIRS die verzögerte hämodynamische Antwort messen, besitzt fNIRS eine höhere zeitliche Aufzeichnungsrate. Weitere Vorteile im Vergleich zur fMRT sind Fehlen einer lauten Geräuschkulisse (keine lauten Radiofrequenzen), Messung in aufrechter

## 1 Einleitung

Sitzposition (kein Liegen in enger Röhre mit Kopffixierung), geringe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte (leichte Messbarkeit von agitierten Personen, unruhigen Patienten, oder während sprachlicher Aufgaben), hohe Mobilität (Messung am Bett möglich) und Kostengünstigkeit. Dadurch ermöglicht die fNIRS einfache, schnelle und ökonomische Untersuchungen.

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass die fNIRS Blutflussänderungen in verschiedenen Hirnregionen valide messen kann. Visuelle Stimulation ist verbunden mit lokal spezifischer Hirnaktivität (Anstieg von O<sub>2</sub>Hb und Abfall von HHb) über dem visuellen Kortex, und motorische Aktivität eines oder mehrerer Finger führt zu Hirnaktivität über dem somato-sensorischen Kortex (z. B. Jasdzewski et al. 2003; Plichta et al., 2006a). Im Bereich kognitiver Aufgaben findet sich Aktivität in entsprechenden Bereichen des PFC u. a. während Aufgaben zu Arbeitsgedächtnis (Ehlis et al., 2008; Tsujii et al., 2007), Antworthemmung (Böcker et al., 2007; Herrmann et al., 2005b), Interferenz (Ehlis et al., 2005; Schröter et al., 2002) und Wortflüssigkeit (Herrmann et al., 2005a; Quaresima et al., 2005). Untersuchungen zur Reliabilität zeigen eine gute Reproduzierbarkeit der Hirnaktivität während visueller Stimulation (Plichta et al., 2006b), motorischer Aktivität (Plichta et al., 2007; Sato et al., 2006) und Aufgaben zur Wortflüssigkeit (Kono et al., 2007; Schecklmann et al., 2008a). Es existieren zahlreiche Untersuchungen an Patientengruppen mit psychiatrischen Erkrankungen wie Depression (z. B. Matsuo et al., 2005; Kameyama et al., 2006), Schizophrenie (z. B. Ehlis et al., 2007a; Kubota et al., 2005) und ADHS (Ehlis et al., 2008; Schecklmann et al., 2008b; Weber et al., 2005, 2007).

Weber und Kollegen (2005; 2007) untersuchten Jungen mit ADHS im Trail-Making-Test (TMT; Verbinden von Zahlen mit einem Stift auf einem Blatt Papier) und leiteten 2 Kanäle über dem linken und rechten DLPFC ab. Sie fanden Gruppenunterschiede und einen Einfluss von Methylphenidat bezüglich der Konzentrationsveränderungen

## 1 Einleitung

bestimmter Chromophoren. Insgesamt weisen beide Arbeiten gewisse Einschränkungen bezüglich Methodik und Interpretation auf (z. B. wenig Kanäle, nur Jungen, verschiedene Blocklängen der Aktivierungsphasen, Interpretation nicht im Rahmen der Theorie zur neurovaskulären Antwort, Unspezifität des TMT, mögliche Reihenfolgeeffekte). Ehliis und Kollegen (2008) fanden in einer N-Back-Aufgabe mit Multikanal-Messung eine verringerte O<sub>2</sub>Hb-Konzentration im VLPFC bei erwachsenen Patienten mit ADHS, dies insbesondere bei der 2-Back-Bedingung, bei einer gleichzeitigen statistischen Tendenz zu mehr Auslassungsfehlern. Dies wurde von den Autoren als nicht ausreichende Rekrutierung von Hirnstrukturen, die für das Arbeitsgedächtnis relevant sind, interpretiert. Schecklmann und Kollegen (2008b) untersuchten ebenfalls in einer Multikanal-Messung erwachsene Patienten mit ADHS während einer Aufgabe zur phonologischen und semantischen Wortflüssigkeit. Auch hier zeigten die Patienten eine verringerte O<sub>2</sub>Hb-Konzentration in fronto-temporalen Hirnarealen. Allerdings schnitten die Patienten in phonologischen Aufgaben gleich und in der semantischen Aufgabe sogar besser ab. Zusätzlich fanden die Autoren eine signifikant negative Korrelation der Leistung mit der O<sub>2</sub>Hb-Konzentration nur bei den Patienten. Die Autoren schlagen hier eine Interpretation der verminderten O<sub>2</sub>Hb-Konzentration in der Gruppe der Patienten als Vorteil, nicht wie häufig als Defizit vor. Die fNIRS ist eine einfache und schnelle Methode, um exekutive Funktionen wie Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung valide und reliabel zu messen. Sie bietet sich auch bei unruhigeren Probanden wie Patienten mit ADHS an. Bei der vorliegenden Arbeit wurde die fNIRS zur Messung der Konzentrationen von O<sub>2</sub>Hb und HHb während einer N-Back- und Stoppsignal-Aufgabe verwendet.

### **1.3 Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Polymorphismus**

Eine Veränderung im dopaminergen System scheint eine zentrale Rolle bei ADHS zu spielen. Das zeigen Befunde zur positiven Wirkung des Dopamin-Agonisten Methylphenidat (MPH) auf Symptome und kognitive Defizite bei ADHS (Pietrzak et al., 2006). Auch verbessert MPH die kognitiven Leistungen bei Gesunden (Pietrzak et al., 2006). Auch für Arbeitsgedächtnis (z. B. Bedard et al., 2007; Cooper et al., 2007) und Antworthemmung (z. B. Kenemans et al., 2005; Peloquin & Klorman, 1986) existieren entsprechende Arbeiten. Untersuchungen an Primaten, Untersuchungen mit dopaminerg wirkenden Substanzen und Untersuchungen bei Erkrankungen, bei denen das dopaminerge System betroffen ist, legen eine Beteiligung des Dopamins am Arbeitsgedächtnis (Marié & Defer, 2003) und an der Antworthemmung (Cropley et al., 2006) nahe.

Die Modulation von Neurotransmittern kann nicht nur durch die Gabe von psychotropen Substanzen oder in Tiermodellen, sondern auch anhand von Polymorphismen bestimmter Gene mit Wirkung auf den Neurotransmitterstoffwechsel untersucht werden. Unter Polymorphismus versteht man das Auftreten einer bestimmten Genvariante bzw. eines bestimmten Allels in einer Population, d. h. es handelt sich um natürlich vorkommende genetische Variationen (Eley & Craig, 2005; Goldberg & Weinberger, 2004). Jede Person kann nur eine bestimmte Allel-Kombination tragen. Die statistische Analyse beschränkt sich damit auf Zwischengruppenvergleiche.

Bisher wurden schon viele verschiedene Polymorphismen mit psychischen Erkrankungen und kognitiven Funktionen in Zusammenhang gebracht (Goldberg & Weinberger, 2004; Zobel & Maier, 2004). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erscheint der Catechol-O-Methyltransferase-(COMT)Polymorphismus besonders

## 1 Einleitung

interessant. Die COMT katalysiert eine große Anzahl von Katecholsubstraten, darunter auch die Katecholamine Dopamin und Noradrenalin (Tunbridge et al., 2006). Das Gen für die COMT liegt auf der elften Bande des langen „q“-Arms des Chromosoms 22 (22q11; Goldberg & Weinberger, 2004). Aus einer Guanin-Adenin-Substitution auf dem Codon 158 resultiert eine Valin(Val)-Methionin(Met)-Substitution (Goldberg & Weinberger, 2004). Die Met-Variante des COMT-Enzyms besitzt im Gegensatz zur Val-Form eine geringere Aktivität bei physiologischen Temperaturen und baut deshalb drei- bis viermal weniger freigesetztes Dopamin ab (Egan et al., 2001; Tunbridge et al., 2006). Val/Val-Träger besitzen also die geringsten, Met/Met-Träger die höchsten und Val/Met-Träger mittlere Dopaminniveaus. Untersuchungen mit In-Situ-Hybridisierung, mit COMT-Inhibitoren oder mit Knock-Out-Tieren deuten auf eine spezifische Wirkung der COMT auf die Verfügbarkeit von Dopamin im präfrontalen Kortex hin (Tunbridge et al., 2006; Winterer et al., 2006).

Zahlreiche neuropsychologische und bildgebende Arbeiten legen einen Zusammenhang zwischen der COMT-Ausprägung und präfrontalen kognitiven Funktionen nahe (Tunbridge et al., 2006). Im Gegensatz zu Met-homozygoten bringen Val-homozygote Personen schlechtere Leistungen und zeigen eine erhöhte präfrontale Hirnaktivität. Die Heterozygoten liegen dazwischen. Dies wird als ineffiziente präfrontale Funktion bei Val-Trägern aufgrund geringerer Dopamin-Level interpretiert (Heinz & Smolka, 2006; Tunbridge et al., 2006). Dieser Zusammenhang trifft bei von Dopamin vermittelten Prozessen des präfrontalen Kortex zu, also bei Aufgaben zu exekutiven Funktionen und selektiver Aufmerksamkeit (Heinz & Smolka, 2006; Tunbridge et al., 2006). Die Anzahl der Met-Allele scheint aber auch mit erhöhter Reaktivität bei emotionalen Stimuli in limbischen Arealen assoziiert zu sein (Heinz & Smolka, 2006; Tunbridge et al., 2006). Allerdings zeigen hier die Met-Allelträger die höchsten Hirnaktivitäten. Die neuesten Überlegungen gehen davon aus, dass Met-

## 1 Einleitung

Träger besser mit Aufgaben zu Recht kommen, in denen kognitive Informationen in einem bestimmten Zustand gehalten werden sollen, während es bei Val-Trägern Aufgaben sind, die ständige Aktualisierung und Flexibilität erfordern (Bilder et al., 2004). Während Tunbridge und Kollegen (2006) grundsätzlich von einer besseren Verarbeitung bei Arbeitsgedächtnis-Aufgaben der Met-Träger ausgehen, postulieren Bilder und Kollegen (2004) Vorteile für die Met-Träger in Arbeitsgedächtnis-Aufgaben zur Aufrechterhaltung von Informationen und Vorteile für die Val-Träger für das Aktualisieren von kognitiven Zuständen. Die Hypothese von Bilder et al. (2004) ist im Moment noch als Arbeitshypothese zu bewerten. Zusammenfassend betrachtet beeinflusst der COMT-Polymorphismus gerade Aufgaben mit Beteiligung präfrontaler Areale. Wie dieser Einfluss gestaltet ist, hängt allerdings von der Aufgabenart ab (Bilder et al., 2004; Tunbridge et al., 2006).

Es gibt zahlreiche Arbeiten mit gesunden Stichproben, die den soeben beschriebenen Zusammenhang des COMT-Polymorphismus mit Arbeitsgedächtnis-Aufgaben, und speziell dem N-Back-Paradigma, untersucht haben (z. B. Bertolino et al., 2006a, 2006b, 2008; Diaz-Asper et al., 2008; Egan et al., 2001; Goldberg et al., 2003). Diese Arbeiten zeigen eine negative Assoziation der Aktivierung des DLPFC mit der Anzahl der Met-Allele bei gleicher Leistung. Auch in anderen Arbeitsgedächtnis-Aufgaben finden sich entsprechende behaviorale und bildgebende Befunde (Barnett et al., 2007; de Frias et al., 2005; Tan et al., 2007a, 2007b). Nur wenige Arbeiten finden keinen Zusammenhang (Caldú et al., 2007) oder postulieren einen speziellen Zusammenhang mit der manipulativen, weniger mit der aktualisierenden oder speichernden Komponente von Arbeitsgedächtnis-Aufgaben (Aguilera et al., 2008; Bruder et al., 2005).

Nur wenige Untersuchungen fanden bei gesunden Stichproben einen Zusammenhang des COMT-Polymorphismus mit Aufgaben zur Antworthemmung. Caldú et al. (2007)



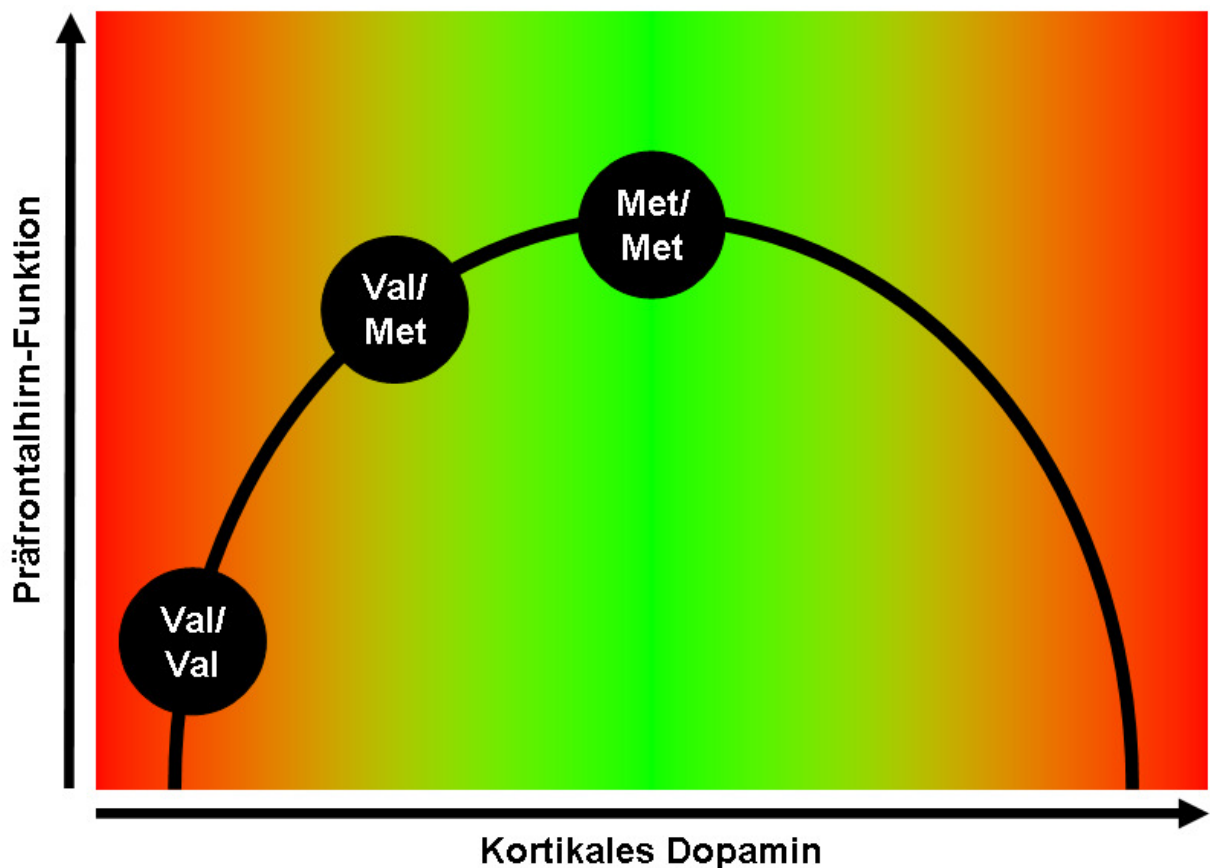
## 1 Einleitung

fanden in einem CPT, der Daueraufmerksamkeit und Antworthemmung misst, eine erhöhte Zahl an Kommissionsfehlern für die Val/Val-Träger. Andere CPT-Untersuchungen fanden allerdings keine COMT-Effekte (Aguilera et al., 2008; Goldberg et al., 2003). Krämer et al. (2007) beschrieben in einer Stoppsignal-Aufgabe eine erhöhte N2- und P3a-Komponente in erfolgreichen Stopptrials für die Val- im Vergleich zu den Met-Trägern.

Diese Diskrepanz zwischen der Anzahl positiver Untersuchungen zu Arbeitsgedächtnis- und zu Antworthemmungsaufgaben legt einen spezifischen Zusammenhang des COMT-Polymorphismus mit dem Arbeitsgedächtnis nahe und unterstützen die These von Tunbridge et al. (2006), dass der COMT-Effekt von der Aufgabenart abhängig ist.

Der COMT-Polymorphismus ist neben der Aufgabenart auch vom allgemeinen Dopaminniveau abhängig, wie Untersuchungen an Patienten oder Studien zur Gabe von dopaminerg wirksamen Substanzen zeigen (Tunbridge et al., 2006). Ehli et al. (2007b) fanden in einer EEG-Untersuchung während eines CPT eine mit der Anzahl der Met-Allele erhöhte PFC-Hirnfunktion bei schizophrenen Patienten. Mattay et al. (2003) fanden in einer N-Back-fMRT-Arbeit die typischen COMT-Effekte. Nach Gabe von Amphetamin, einem Dopamin-Agonisten, verringerte sich die Aktivierung bei den Val/Val-Trägern in allen Bedingungen und erhöhte sich bei den Met/Met-Trägern in der schweren 3-Back-Bedingung. Diese Befunde unterstützen die Annahme eines umgekehrt u-förmigen Zusammenhangs von Dopamin-Aktivität und Präfrontalhirn-Funktion (z. B. Mattay et al., 2003; Tunbridge et al., 2006; Abbildung 8). Bei mittleren Konzentrationen von Dopamin ist die Präfrontalhirn-Funktion optimal, bei zu geringen oder zu hohen verringert. Die Befunde zum linearen Zusammenhang der Präfrontalhirn-Funktion mit der Anzahl der Met-Allele legen den Schluss nahe, dass sich der COMT-Polymorphismus auf dem linken Schenkel dieser

Verteilung befindet. Die Val-Homozygoten mit geringem Dopaminniveau liegen ganz links, die Met-Homozygoten mittig, also auf optimalem Dopaminniveau, die Heterozygoten liegen dazwischen. Die Gabe von Dopamin-Agonisten schiebt gewissermaßen die Verteilung der COMT-Genotypen nach rechts. Die Val/Val-Genotypen werden besser, die Met/Met-Genotypen verschlechtern sich (vgl. Mattay et al., 2003).



**Abbildung 8: Umgekehrt u-förmiger Zusammenhang von kortikalem Dopamin und der Präfrontalhirn-Funktion (modifiziert nach Tunbridge et al., 2006)**

ADHS wird auch mit einem veränderten Dopamin-Haushalt in Verbindung gebracht (s. o.). Allerdings existieren verschiedene Theorien zur Hypo-, aber auch zur Hyperaktivität (Levy & Swanson, 2001). Es ist unklar, inwieweit es durch diese Veränderungen im dopaminergen System zu einer Verschiebung auf der  $\cap$ -Form der Präfrontalhirn-Funktion kommt. Nach einem Überblicksartikel von Levy (2001)

## 1 Einleitung

scheinen sich ADHS-Patienten auf der  $\cap$ -Form auf der gleichen Position wie Gesunde zu befinden, da die Gabe von Psychostimulanzien die Leistung der Val/Val-Genotypen verbesserte und die der Met/Met-Genotypen verschlechterte. Bellgrove und Kollegen (2005) fanden allerdings bei einer Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit ADHS eine bessere Daueraufmerksamkeit bei den Val-Homozygoten im Vergleich zu den Met-Homozygoten, die schlechter abschnitten als gesunde Kontrollen. In einer Untersuchung von Sengupta et al. (2008) zeigten die Val-Homozygoten im Vergleich zu den Met-Trägern schlechteres aufgabenorientiertes Verhalten (Kinder und Jugendliche mit ADHS). Zwei Untersuchungen mit Kindern und Jugendlichen fanden keine Assoziation des COMT-Polymorphismus mit verschiedenen Aufgaben zu exekutiven Funktionen, darunter eine Stoppsignal- und Go/Nogo-Aufgabe sowie zwei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis (Mills et al., 2004; Taerk et al., 2004). Boonstra und Kollegen (2008) fanden bei erwachsenen Patienten eine Überlegenheit von Met-Trägern gegenüber Val/Val-Genotypen in der Intelligenz, visuokonstruktiven Fertigkeiten und der CPT-Reaktionszeit. Die Befunde sind möglicherweise deshalb uneinheitlich, weil die erwähnten Arbeiten verschiedene Aufgaben und verschiedene Altersbereiche verwendeten. Nicht nur der Aufgabentyp, sondern auch das Alter spielt eine Rolle. So zeigten jugendliche Heterozygote (Val/Met) im Vergleich zu den Homozygoten (Val/Val und Met/Met) die besten Leistungen in Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Feinmotorik (Wahlstrom et al., 2007).

Der COMT-Polymorphismus beeinflusst die präfrontale Hirnfunktion. Es ist davon auszugehen, dass mehrere Faktoren diesen Zusammenhang beeinflussen. Zum einen ist er abhängig vom Aufgabentyp, zum anderen vom Dopaminniveau per se. In der vorliegenden Arbeit wird der Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung bei Gesunden und Patienten mit ADHS untersucht. Deshalb liegt es

## 1 Einleitung

nahe, die Korrelation der beiden Funktionen auch in Abhängigkeit vom COMT-Polymorphismus zu betrachten.

### 1.4 Fragestellungen

**Fragestellung 1:** ADHS ist assoziiert mit behavioralen und hirnpysiologischen Defiziten in Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung. Diese Befunde sollen mit einer N-Back- und einer Stoppsignal-Aufgabe auf behavioraler (Anzahl korrekter Antworten, Reaktionszeit, Effizienz) und hirnpysiologischer Ebene (Konzentrationsveränderungen von O<sub>2</sub>Hb und HHb gemessen mit fNIRS) repliziert werden. Dazu werden Mittelwertsvergleiche herangezogen.

**Fragestellung 2:** Unklar ist allerdings, ob es ein einzelner ätiologischer Pfad ist, der ursächlich ist für die Defizite in beiden Funktionen, oder ob es sich um zwei getrennte Endophänotypen der ADHS handelt. Darüber hinaus ist bislang nicht geklärt, ob die beiden Prozesse bei Gesunden assoziiert sind. Deshalb soll für die Gruppen getrennt untersucht werden, ob die Funktionen miteinander zusammenhängen. Dies soll mit Korrelationen überprüft werden. Auch die Stärke der Korrelationen zwischen den Gruppen soll verglichen werden. Zusätzlich soll innerhalb der Gruppen überprüft werden, ob sich die Korrelationen zwischen den Kontrollaufgaben (1-Back und Go-Trials) und den eigentlichen Prozessen (2-Back und Stoppsignal-Trials) unterscheiden. Dahinter steckt die Frage, ob die Korrelation der eigentlichen Funktionen die der Kontrollaufgaben bzw. einfacher psychomotorischer Prozesse übersteigt.

**Fragestellung 3:** Eine Modulation des Dopaminhaushalts - operationalisiert durch den Genotyp des COMT-Polymorphismus - scheint die beiden Prozesse unterschiedlich stark zu beeinflussen. Der Effekt der COMT scheint von der Aufgabenart und dem Dopaminniveau abhängig zu sein. Dieser Effekt soll durch Varianzanalysen untersucht werden, auch im Hinblick auf mögliche

## 1 Einleitung

Gruppenunterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit ADHS, einer Erkrankung mit verändertem Dopaminhaushalt.

**Fragestellung 4:** Wenn COMT die beiden Prozesse unterschiedlich beeinflusst, könnte dies Auswirkung auf die Ergebnisse der Korrelationsanalysen haben. Der Einfluss von COMT auf die Korrelation der beiden Funktionen soll deshalb mittels Korrelationen für nach COMT-Genotypen getrennte Gruppen untersucht werden.

Allgemeines Ziel der vorliegenden Arbeit ist es also festzustellen, ob behaviorale und hirnfunktionelle Veränderungen während Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und zur Antworthemmung bei Erwachsenen mit ADHS zusammenhängen, und ob ein solcher Zusammenhang vom COMT-Polymorphismus moduliert wird.

## 2 Methoden

### 2.1 Versuchsablauf und Untersuchungssituation

Die Probanden wurden über die Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Uniklinikums Würzburg diagnostiziert und im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung mit der fNIRS untersucht. Die Messung fand im Rahmen der klinischen Forschergruppe KFO 125 „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom: Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf“ des Universitätsklinikums Würzburg statt. Die Probanden wurden über die Ambulanz oder den Versuchsleiter per Telefon rekrutiert. Nach einer Aufklärung über den theoretischen Hintergrund der Untersuchung und die Funktion des fNIRS-Gerätes, dem Ausfüllen der Einverständniserklärung (Anhang A) und eines Fragebogens zu demographischen Daten, wurden die Paradigmen erklärt und geübt. Vor der fNIRS-Messung wurden die EEG-Punkte Fpz, T3 und T4 des 10-20-Systems vermessen und mit einem Rotstift markiert. Anschließend wurde für die funktionelle Messung das Probeset aufgesetzt. Insgesamt waren immer vier Paradigmen geplant (N-Back-, Stoppsignal-, Zeitverarbeitungs- und Go/Nogo-Aufgabe), wobei die Auswertung der letzten beiden Aufgaben nicht in die vorliegende Arbeit einfluss. Die Reihenfolge dieser Paradigmen in der Untersuchung wurde zufällig variiert. Die Position der Paradigmen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten und Kontrollen (N-Back:  $\chi^2=1.017$ ,  $df=3$ ,  $p=0.797$ ; Stoppsignal:  $\chi^2=3.971$ ,  $df=3$ ,  $p=0.265$ ). Die Go/Nogo- und N-Back-Aufgabe dauerten jeweils ca. 6 Minuten, das Paradigma zur Zeitverarbeitung ca. 12 Minuten und das Stoppsignal-Experiment ca. 18 Minuten. Die gesamte Sitzung dauerte ca. 90 Minuten, wenn alle vier Aufgaben durchgeführt wurden. Das Untersuchungsprotokoll wurde

## 2 Methoden

durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg genehmigt, die sich an der Deklaration von Helsinki orientiert.

Die Untersuchung fand in einem ruhigen, fensterlosen Raum statt. Die Probanden saßen auf einem bequemen Stuhl vor einem 17-Zoll-Bildschirm, mit einem Abstand von ca. 1 m zwischen Gesicht und Bildschirm. Der Bildschirm war von einer schwarzen Folie umgeben. Zwischen Proband und Bildschirm befand sich ein Tisch mit Tastatur, die beide von dem Probanden vor der Messung in eine bequeme Position gebracht wurden. Neben dem Probanden saß der Versuchsleiter mit Blick auf die Versuchsperson hinter den elektronischen Bedienelementen (Laptop, Personalcomputer (PC), Bildschirm, NIRS-Gerät und Schreibtischlampe). Zwischen Versuchsperson und Schreibtischlampe befand sich eine Stellwand mit weißem Stoffbezug, um die Beleuchtung durch die Schreibtischlampe indirekt und schwach für den Probanden zu halten. Die Zeitverarbeitungs-, N-Back- und Go/Nogo-Aufgabe wurde auf dem Laptop mit dem Präsentationsprogramm ERTS (BeriSoft Cooperation, Deutschland) auf dem Betriebssystem DOS gezeigt. Auf dem PC lief die Stoppsignalaufgabe mit dem Präsentationsprogramm Presentation (Neurobehavioral Systems, Incorporation, USA) auf dem Betriebssystem Windows XP (Microsoft Deutschland GmbH, Deutschland).



### 2.2 Stichproben

Die Diagnostik in der Poliklinik umfasste ein psychiatrisches Anamnese-Gespräch, die Evaluation demographischer Daten und psychiatrischer Erkrankungen mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID; Wittchen et al., 1997) für DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Handbuch psychischer Störungen; American Psychiatric Association; Saß et al., 2003). Die Diagnose der ADHS und des Subtyps erfolgte nach den Kriterien von DSM-IV und ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten; Weltgesundheitsorganisation; Dilling, 2004). Desweiteren wurden den Probanden Fragebögen vorgelegt. Relevant für die vorliegende Arbeit sind der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B; Lehrl et al., 1995), der I7 (Eysenck et al., 1990) und die deutsche Version der Wender-Utah-Rating-Scale (WURS; Auswertung der Kurzform WURS-k nach Retz-Junginger et al., 2003) zur Evaluation von verbaler Intelligenz (MWT-B), Impulsivität (I7) und ADHS-Symptomatik in der Kindheit (WURS-k). Erhoben wurden zudem Fragebögen zur Befindlichkeit, zur Depressivität, zum Rauchverhalten und zu Persönlichkeitseigenschaften.

Ausgeschlossen wurden Probanden mit psychotroper Medikation (ausgenommen drei Patienten mit antidepressiver Medikation), psychischen (außer bei der Gruppe mit ADHS), neurologischen oder schweren internistischen Erkrankungen. Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Methylphenidat (n=6) nahmen am Vortag und am Tag der Messung dieses Medikament nicht ein. Damit wurde sichergestellt, dass die Testung nach mehr als dem Fünffachen der Halbwertszeit erfolgte und zeitlich nach dem klinisch nicht mehr relevanten Effekt von Methylphenidat lag (Swanson & Volkow, 2003). Ein Teil der Probanden hatte Erkrankungen der Schilddrüse (Kontrollen=5; Patienten=4), des Kreislaufs (Kontrollen=2; Patienten=3) oder Asthma (Kontrollen=2) und nahm dementsprechende Medikamente ein.

## 2 Methoden

In die Auswertung konnten 41 Kontrollpersonen und 45 Patienten (Mischtyp=33; unaufmerksamer Typ=9; hyperaktiv-impulsiver Typ=3) eingeschlossen werden. Die Stichproben waren vergleichbar bezüglich Alter, Intelligenzquotient (IQ), Bildungsniveau, Kopfumfang, Geschlecht und Händigkeit, jedoch nicht bezüglich Nikotinkonsum (Tabelle 1). Bezüglich der WURS-k-Werte unterschieden sich die Mittelwerte der Gruppen signifikant. Eine Dichotomisierung nach dem Cut-Off-Wert 30 (aus Retz-Junginger et al., 2003; Spezifität=76%, Sensitivität=85%) und dem Cut-Off-Wert 24 (ermittelt aus eigener Stichprobe über eine Diskriminanzanalyse) ergab je eine signifikante Abhängigkeit der Variablen (Cut-Off 30: Spezifität = 97%, Sensitivität = 58%; Cut-Off 24: Spezifität = 83%, Sensitivität = 88%). Ein Teil der Kontrollen hatte Werte im WURS-k über und ein Teil der Patienten unter dem Cut-Off. Das ergab sich aus dem Umstand, dass ein Überschreiten bzw. Unterschreiten des Cut-Off nicht als Einschlusskriterium diente. Die Diagnosestellung erfolgte durch ein psychiatrisches Urteil, das auf den DSM-IV-Kriterien beruhte und das die WURS-k nur als unterstützendes Verfahren im Diagnoseprozess nutzte. Elf Patienten hatten aktuell eine zusätzliche psychische Achse-I-Komorbidität (affektive Störung=9; Essstörung=1; Kokainmissbrauch=1). 17 Patienten zeigten eine, neun Patienten zwei und sieben Patienten mehr als zwei Persönlichkeitsstörungen (paranoid=6; dissozial=4; emotional-instabil=5; histrionisch=9; anankastisch=12; ängstlich=7; narzisstisch=8; passiv-aggressiv=8; depressiv=7; schizoid=1). Die Persönlichkeitsstörungen enthielten auch Forschungsdiagnosen wie die depressive Persönlichkeitsstörung. Separate Analysen mit Patienten ohne zusätzlich Achse-I Störung und Patienten mit einer Dauermedikation von Methylphenidat erbrachten keine Veränderung der Gruppenunterschiede.

## 2 Methoden

**Tabelle 1: Deskriptive Beschreibung der Stichproben (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; verwendete Tests: t-Tests,  $\chi^2$ -Tests)**

	Kontrollen	Patienten	statistische Kennwerte
Alter (Jahre)	36.1 $\pm$ 10.1 (n=41)	36.4 $\pm$ 9.9 (n=45)	t =0.149; df=84; p=0.882
Intelligenz (IQ nach MWT-B)	118.5 $\pm$ 13.2 (n=41)	118.0 $\pm$ 15.2 (n=43)	t =0.172; df=82; p=0.864
Bildungsniveau (kein Abitur/Abitur)	18/23	21/24	$\chi^2=0.066$ ; df=1; p=0.797
Kopfumfang (cm)	57.0 $\pm$ 2.3 (n=38)	57.3 $\pm$ 2.5 (n=42)	t =0.601; df=78; p=0.550
Geschlecht (weiblich/männlich)	21/20	21/24	$\chi^2=0.178$ ; df=1; p=0.673
Händigkeit (rechts/links/ambidext)	37/2/2	38/4/3	p=0.795+
Nikotinkonsum (Nichtraucher/Raucher)	35/6	26/19	$\chi^2=7.919$ ; df=1; p=0.005
Impulsivität (I7)	5.5 $\pm$ 3.2 (n=41)	10.3 $\pm$ 4.1 (n=42)	t =5.976; df=81; p<0.001
WURS-k (Scores)	13.6 $\pm$ 8.5 (n=41)	33.4 $\pm$ 11.8 (n=45)	t =8.815; df=84; p<0.001
WURS-k (unter/über Cut-Off 30)	39/2	19/26	$\chi^2=27.341$ ; df=1; p<0.001
WURS-k (unter/über Cut-Off 24)	36/5	8/37	$\chi^2=42.104$ ; df=1; p<0.001

+ Freeman-Halton-Erweiterung des exakten Tests nach Fisher wegen Verletzung der Voraussetzung des  $\chi^2$ -Tests (Zellbesetzung  $\geq 5$ )

### 2.3 Dropouts

Tabelle 2 zeigt die Anzahl und Ursachen der Dropouts. Insgesamt ist die Dropout-Rate gerade für die Patienten sehr hoch. Nachträglich ausgeschlossen wurden eine Kontrollperson, die aufgrund epileptischer Anfälle in der Kindheit als Vergleichsperson nicht geeignet war, und 10 Patienten, die tatsächlich kein ADHS hatten. Zwei Patienten mit ADHS aus dem Rekrutierungspool der KFO waren genetisch verwandt. Hier wurde nur eine dieser beiden Personen in die Auswertung mit aufgenommen. Eine Verwandtschaft könnte eine Verzerrung in den genetischen, behavioralen und hirnhysiologischen Daten verursachen, da Verwandte eine gewisse Homogenität bezüglich Genen und exekutiver Leistungen aufweisen. Ein weiterer Ausschlussgrund waren ungeeignete Verhaltensdaten (zu viele Fehler etc., s. u.), was bei den Patienten zu mehr als doppelt so vielen Dropouts führte als bei den Kontrollpersonen. Wichtig war in diesem Zusammenhang, nur Personen in die Analyse aufzunehmen, die die Aufgaben verstanden und richtig absolviert hatten. Personen mit mehr als 20 % Fehlern in der einfachen 1-Back-Aufgabe und Personen ohne Verständnis für die Stoppsignal-Aufgabe mussten ausgeschlossen werden. Die letzteren erreichten keine 50 % Schwelle für erfolgreiche Stopp-Trials (vgl. Kapitel 1.1.4), da sie entweder fast immer oder nie bei Erscheinen des Stoppsignals die Tasten drückten. Die Ausschlusskriterien haben mit mangelndem Verständnis für die Aufgaben zu tun, das jedoch eine Grundvoraussetzung für die Auswertung ist. Personen mit Ausreißern in der fNIRS wurden auch ausgeschlossen. Deren Zahl war allerdings relativ gering. Ausreißer wurden durch die visuelle Inspektion der Aktivierung in den relevanten Gebieten (engl. regions of Interest, ROIs, siehe Kapitel 3.1) ermittelt. Dabei wurde für die Gesamtgruppe die jeweilige Aktivierung der einzelnen Personen für die ROIs in einem Punktdiagramm geplottet, und Personen mit visuell auffälligen

## 2 Methoden

Extremwerten wurden vor der weiteren Analyse ausgeschlossen. Ausreißer können v. a. durch Artefakte während der Messung zu Stande kommen. Artefakte entstehen meist bei sehr unruhigen Probanden. Knapp die Hälfte der ausgeschlossenen Patienten konnte eines der beiden Paradigmen nicht absolvieren. Kaum eine gesunde Kontrollperson fiel deshalb heraus. Da die Korrelationen zwischen den beiden Aufgaben für die Fragestellung der Arbeit interessant waren, führte das zum Ausschluss. Gründe für das Nichtabsolvieren waren zum einen technische Gründe (Laptop defekt, Nichtverfügbarkeit des Rechners) und zum anderen das schmerzhaft Drücken des Probesets auf dem Kopf. Aus der Erfahrung zeigt sich, dass ab einer halben Stunde das in der vorliegenden Untersuchung verwendete Probeset durchaus schmerzhaft auf die Stirn drückt. Probleme bezüglich Konzentration oder Motivation gab kaum eine Person an.

**Tabelle 2: Dropouts**

	Kontrollen	Patienten
<b>erhoben insgesamt</b>	<b>56</b>	<b>116</b>
<b>nachträglicher Ausschluss aus Gruppe</b>	<b>1</b>	<b>10</b>
genetisch verwandt	0	1
Verhaltensdaten ungeeignet	9	20
Ausreißer im NIRS	2	6
1 Paradigma nicht absolviert	3	34
<b>Dropouts insgesamt</b>	<b>15</b>	<b>71</b>
<b>endgültige Stichprobe</b>	<b>41</b>	<b>45</b>

## **2.4 Experimentelle Paradigmen zum Arbeitsgedächtnis und zur Antworthemmung**

Als Operationalisierung des Arbeitsgedächtnisses wurde eine visuell-verbale N-Back-Aufgabe (2-Back und 1-Back) mit Buchstabenmaterial im Block-Design gewählt. Die Antworthemmung wurde experimentell realisiert durch eine Stoppsignal-Aufgabe mit Buchstabenmaterial und visuellen Stoppsignalen im Event-Related-Design.

### **2.4.1 N-Back-Aufgabe**

Das Stimulusmaterial bestand aus weißen Buchstaben (A, B, C, D, E, F, G, H, J, L) auf schwarzem Hintergrund (Abbildung 9). Abwechselnd sollte eine 2-Back- und eine 1-Back-Bedingung (je 30 s) bei 3-maliger Wiederholung absolviert werden, also je 3 Blöcke für die 2- und 1-Back-Bedingung. Dazwischen waren Ruhebedingungen (je 30 s) eingebaut, in denen die Probanden via Bildschirm instruiert wurden, still zu sitzen. Es wurde auch angezeigt, welche Bedingung als nächste folgte. Ein Aufgabenblock beinhaltete 15 weiße, mittig präsentierte Buchstaben auf schwarzem Hintergrund (je 300 ms gefolgt von einem schwarzen Bildschirm für 1700 ms). Die Reihenfolge der Buchstaben war pseudorandomisiert und für jede Person gleich. Jede Bedingung beinhaltete 12 Zielreize (pro Block 4 Zielreize). In der 2-Back-Bedingung entsprach ein Zielreiz der Situation, dass der gerade sichtbare Buchstabe mit dem vorletzten Buchstaben identisch war. In der 1-Back-Bedingung sollte der letzte Buchstabe gleich sein. Wurde der Zielreiz erkannt, sollten die Probanden so schnell wie möglich die Leertaste drücken. Die Aufgabe dauerte insgesamt ca. 6 Minuten. Als abhängige Variablen auf der Verhaltensebene wurden der mittlere Anteil der richtigen Antworten, die mittlere Reaktionszeit für die richtigen Antworten und die Effizienz

## 2 Methoden

gewählt. Effizienz berechnet sich aus den zwei abhängigen Variablen „Anzahl Richtige“ und „Reaktionszeiten“<sup>3</sup>. Die Formel stammt aus Untersuchungen zum „Speed-Accuracy-Trade-Off“, also der Wechselwirkung von Schnelligkeit und Fehlerzahl (Kirk et al., 2005). Je schneller eine Person reagiert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, Fehler zu machen. Da in den Daten ein „Speed-Accuracy-Trade-Off“ nach deskriptiver Betrachtung der Daten zu erwarten war und weil es die Interpretation der Ergebnisse (Kapitel 3.3 und 3.5) erleichterte, wurde zusätzlich diese abhängige Variable verwendet. Bezüglich der abhängigen Variablen für die Hirnaktivität wird auf die Kapitel 2.5 und 2.7 verwiesen. Der Wortlaut der Instruktionen ist in Anhang B dargestellt.

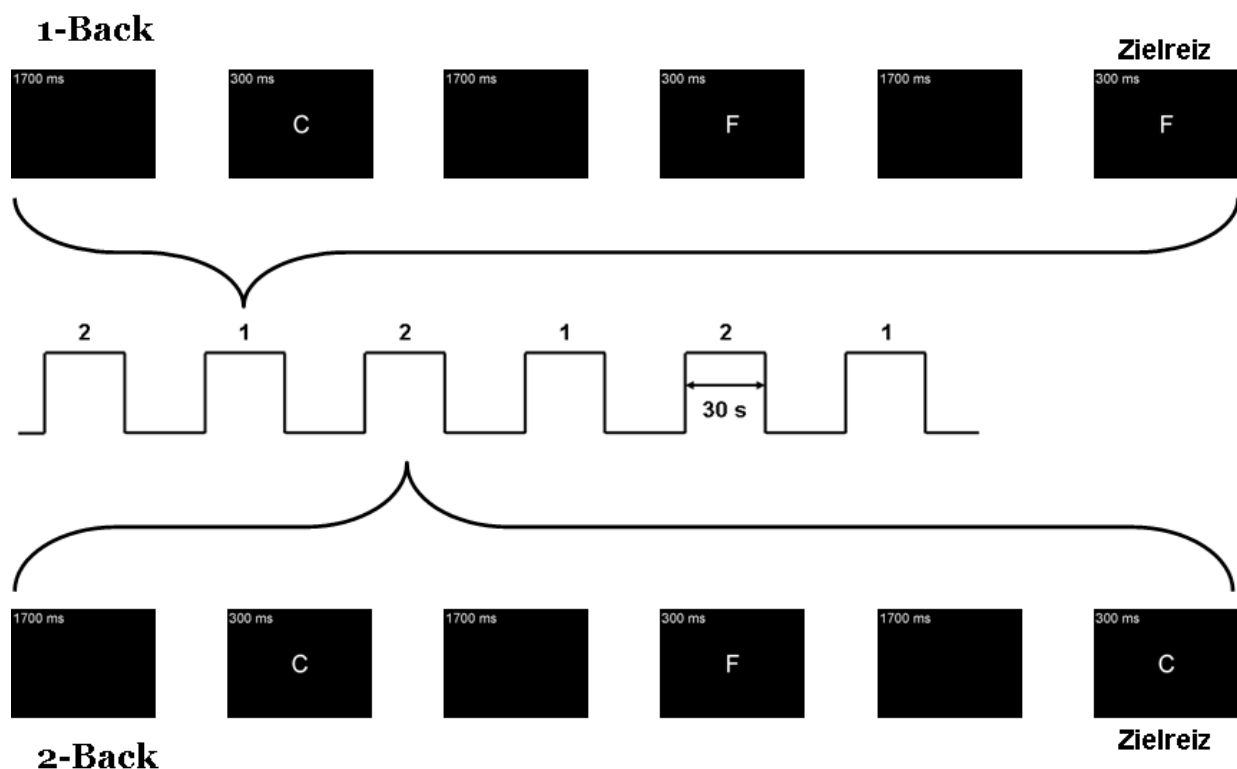


Abbildung 9: Zeitlicher Ablauf der N-Back-Aufgabe und exemplarische Darstellung der 1- und 2-Back-Bedingungen mit Zielreizen

<sup>3</sup>  $100 * \frac{1/RT}{\sqrt{\text{AnzahlFehler} + 1}}$

### 2.4.2 Stoppsignal-Aufgabe

Stimulusmaterial waren die Buchstaben A und B in weißer und roter Farbe und ein weißes Fixationskreuz auf jeweils schwarzem Hintergrund (Abbildung 10). Beim weißen Buchstaben A sollte die linke Pfeiltaste und beim weißen Buchstaben B die rechte Pfeiltaste so schnell wie möglich gedrückt werden (Go-Stimulus). Färbte sich der weiße Buchstabe rot, sollte die Reaktion unterdrückt werden (Stopp-Stimulus). Jeder Stimulus wurde für 500 ms gezeigt. Der Beginn der *Rotfärbung* war zunächst auf 200 ms festgelegt, änderte sich aber in Abhängigkeit des Verhaltens der Versuchsperson. Wurde auf einen Stopp-Stimulus reagiert (erfolgloser Stopp-Trial), wurde der Beginn des nächsten Stopp-Stimulus um 25 ms verkürzt, wurde nicht reagiert (erfolgreicher Stopp-Trial), wurde der Beginn zum nächsten Mal um 25 ms verzögert (SOA). Fiel der Beginn des Stoppsignals auf 0 oder 500 ms, wurde der Beginn automatisch auf 25 bzw. 475 ms gesetzt. Ansonsten wäre entweder nur der Stopp-Stimulus oder nur der Go-Stimulus zu sehen gewesen, was einem Nogo- oder einem reinen Go-Trials entsprochen hätte.

Zu Beginn jedes Trials erschien für 500 ms ein Fixationskreuz, gefolgt von einem schwarzen Bildschirm für 500 ms. Danach folgte die Präsentation der Buchstaben für 500 ms, gefolgt von einem schwarzen Bildschirm. Für kurze Go-Trials betrug das Intervall für diesen schwarzen Bildschirm 500 ms, für lange Go-Trials und Stopp-Trials betrug die Länge 4500 ms. Darauf folgte ein schwarzer Bildschirm für ein weiteres Intervall mit einer zufälligen Länge zwischen 500 und 1500 ms. Es wurden 100 kurze Go-Trials, 50 lange Go-Trials und 50 Stopp-Trials in zufälliger Reihenfolge (Neu-Randomisierung für jede Versuchsperson durch den PC) präsentiert (25 % Stopp-Trials). Der Wortlaut der Instruktion ist in Anhang B dargestellt.



## 2 Methoden

Die Auswertung erfolgte nur für die langen Go- und die Stopp-Trials. Die kurzen Go-Trials waren eingebaut, um den Anteil der Go-Signale auf 75 % zu setzen. Die Aufgabe dauerte insgesamt ca. 18 Minuten. Aus dem Mittelwert der Stopp-Stimulus-Onsets und dem Mittelwert der Reaktionszeiten für die langen Go-Trials wurde die SSRZ berechnet. Als abhängige Variablen auf der Verhaltensebene wurden die mittlere Reaktionszeit für die richtigen Antworten während der Go-Trials und die SSRZ gewählt. Der Schwellenalgorithmus wurde als akzeptabel bewertet, wenn der Anteil der erfolgreichen Stopptrials bezüglich aller Stopptrials 40 bis 60 % betrug. Bezüglich der abhängigen Variablen für die Hirnaktivität wird auf Kapitel 2.5 und 2.7 verwiesen. Aufgrund geringer Fehlerzahlen (viele Personen ohne Fehler) wurde die Anzahl der richtigen Reaktionen bei langen Go- und Stopptrials nicht in die Analyse aufgenommen.

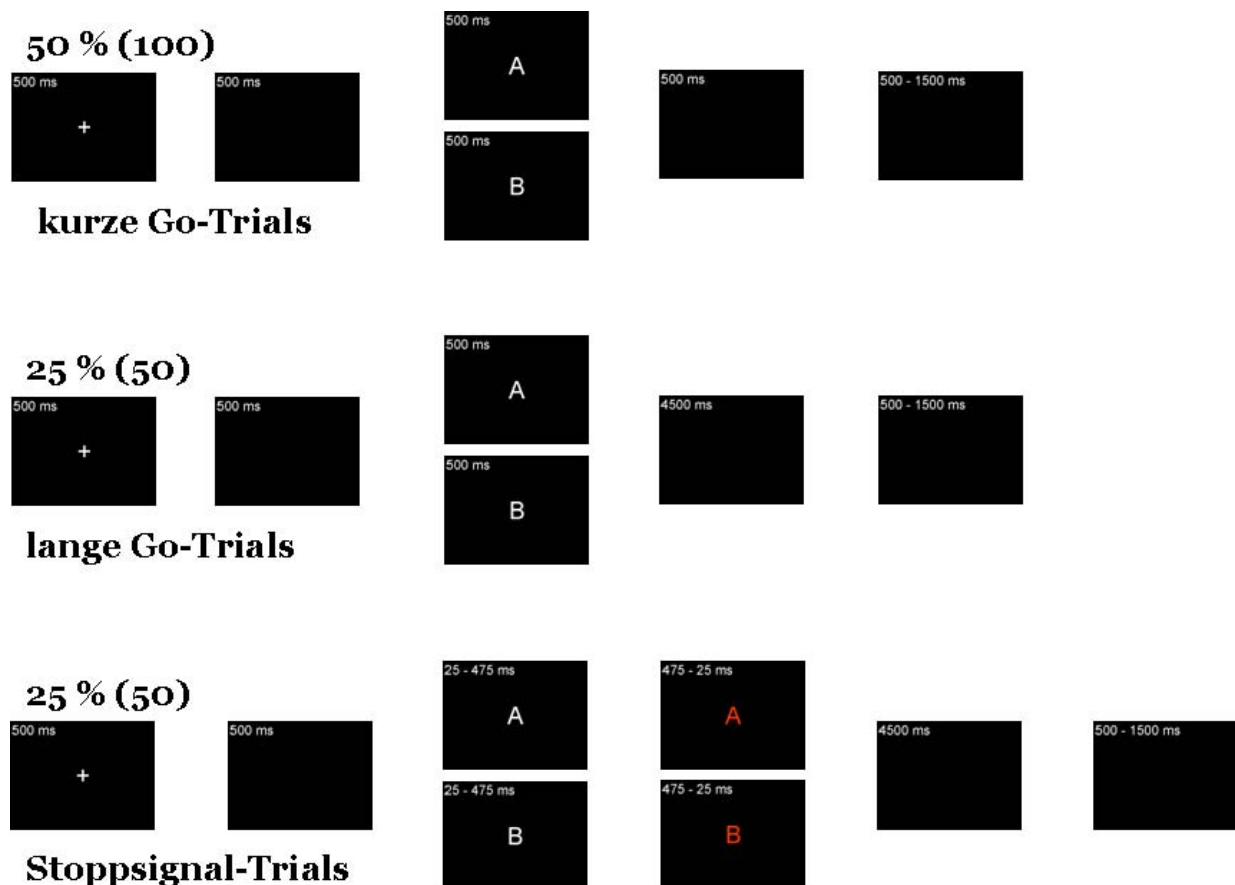


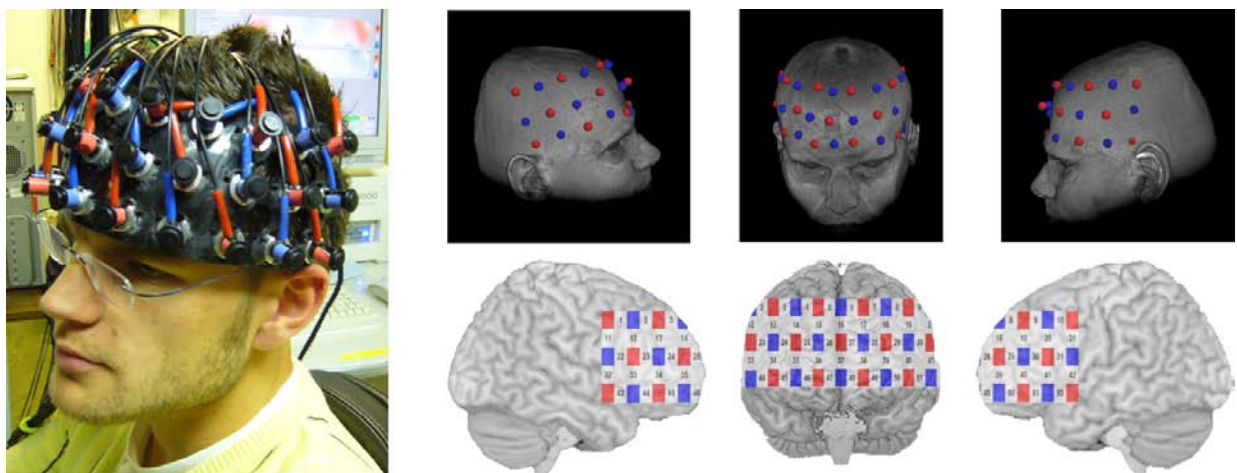
Abbildung 10: Ablauf und Häufigkeit der Trials der Stoppsignal-Aufgabe

## 2 Methoden

Da in die Berechnung der SSRZ die mittleren Stoppsignal-Onsets eingingen und über einen Schwellenalgorithmus ca. 50 % erfolgreiche Stopptrials erreicht werden sollten wurden die Gruppen hinsichtlich dieser beiden Parameter verglichen. T-Tests für unabhängige Stichproben zeigten keine signifikanten Unterschiede für die Stoppsignal-Onsets (Kontrollen:  $215.0 \pm 73.4$  ms; Patienten:  $211.8 \pm 75.7$  ms;  $t=0.197$ ;  $df=84$ ;  $p=0.844$ ) und den Anteil der erfolgreichen Stopptrials an allen Stopptrials (Kontrollen:  $51.7 \pm 4.2$  %; Patienten:  $51.1 \pm 4.3$  %;  $t=0.711$ ;  $df=84$ ;  $p=0.479$ ). Zusätzlich barg die Stoppsignal-Aufgabe aufgrund ihrer Länge die potentielle Konfundierung mit Daueraufmerksamkeit oder Vigilanz. Beides könnte mit der ADHS assoziiert sein (Tucha et al., 2008). Die langen Go- und Stoppsignale wurden entsprechend der zeitlichen Reihenfolge in 5 gleiche Segmente (je 10 Trials; letztes Segment abzüglich fehlerhafter Trials) eingeteilt. Signifikante Interaktionen in Varianzanalysen zwischen den Faktoren Gruppe (Kontrollen und Patienten) und Zeit (5 Zeitsegmente) für die mittlere Go-Reaktionszeit und die SSRZ würden eine potentielle Konfundierung der Inhibition mit Daueraufmerksamkeit oder Vigilanz anzeigen. Das war für die abhängigen Variablen mittlere Go-Reaktionszeit ( $F=0.312$ ;  $df=4, 336$ ;  $p=0.870$ ) und die SSRZ ( $F=0.290$ ;  $df=4, 336$ ;  $p=0.884$ ) allerdings nicht der Fall.

## 2.5 Methode der funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie

Zur Aufzeichnung der funktionellen Daten diente das Gerät ETG-4000 Optical Topography System (Hitachi Medical Co., Japan). Wie in Abbildung 11 zu sehen, wurde ein 52-Kanalsystem (17 Emitter, 16 Detektoren) mit einem Optodenabstand von 3 cm (3 x 11 Optoden) verwendet. Das Probeset wurde mit elastischen Gummibändern am Kopf fixiert (Abbildung 11). Die mittlere untere Optode wurde über der Fpz-Elektroden-Position angebracht. Die untere Reihe wurde in Richtung T3 und T4 orientiert. Entsprechend Okamoto et al. (2004) können damit große Teile des frontalen Kortex und Teile des somato-sensorischen und temporalen Kortex gemessen werden. Als Wellenlängen dienten die Bereiche  $695 \pm 20$  und  $830 \pm 20$  nm. Die zeitliche Auflösung betrug 10 Hz. Als abhängige Variablen der Hirnfunktion wurden  $O_2Hb$  und  $HHb$  verwendet. Die Einheit mM\*mm dieser Chromophoren drückt aus, dass das Gerät von einem unbekannten Pfadlängenfaktor - der Wegstrecke zwischen Emitter und Detektor - ausgeht.



**Abbildung 11: Orientierung des Probesets und der Optoden (rot = Emitter, blau = Detektor) auf einem Beispielkopf mittels Neuronavigation (Localite GmbH, Deutschland) und resultierende Kanäle auf einem exemplarischen Gehirn (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html>)**

Erster Schritt der Verarbeitung der fNIRS-Daten war die Glättung des Signals mit einem Moving-Average-Verfahren mit einem Zeitfenster von 5 s. Dadurch wurden hohe Frequenzen gefiltert. Danach folgte die Filterung der Daten mit einem Hochpass-Filter mit 9 diskreten Cosinus-Basis-Funktionen (Homes & Friston, 1997).

Für beide Paradigmen (N-Back: Block-Design<sup>4</sup>; Stoppsignal: Event-Related-Design) wurde eine modellgetriebene Auswertung verwendet. Die Datenanalyse erfolgte nach der Methode der Kleinsten Quadrate, wie sie in der fMRT- und fNIRS-Literatur Verwendung findet (Friston et al., 1995; Plichta et al., 2007). Eine Gammafunktion mit zwei Parametern diente als Modell für die hämodynamische Antwortfunktion (HRF, engl. haemodynamic response function). Für O<sub>2</sub>Hb wurde ein Maximum<sup>5</sup> zum Zeitpunkt 7.5 s, für HHb 8.5 s (Verschiebung für HHb; vgl. Einleitung) angenommen, für beide Chromophoren mit einer Standardabweichung von 2.5 s. Der Beginn jedes Trials (Anfang der Buchstaben) wurde modelliert als Delta-Funktion (Stick-Funktion) und im Anschluss mit der HRF gefaltet. Für die N-Back-Aufgabe wurden die Buchstaben während 1-Back und die Buchstaben während 2-Back (2 Bedingungen), für die Stoppsignal-Aufgabe wurden kurze und lange Go-Trials, erfolgreiche und erfolglose Stopptrials und Fehler während Go- und Stopp-Trials als Prädiktoren aufgenommen (5 Bedingungen). Die Auswertung erfolgte nur für lange Go- und Stopp-Trials (vgl. Einleitung). Als Maß für die Hirnaktivität wurden aus dem Vergleich zwischen Modell und Rohdaten Betagewichte geschätzt. Die Höhe der Betagewichte entspricht dabei der Höhe der Hirnaktivität (vgl. Einleitung).

---

<sup>4</sup> Üblicherweise werden Block-Designs über die gesamte Länge des Blocks ausgewertet, d. h. entweder wird der Aktivierungsblock mit einer Boxcar-Funktionen modelliert oder es wird über die Länge der Aktivierung die mittlere Amplitude berechnet (Ehlis et al., 2005; Friston et al., 1999). Möglich ist aber auch eine modellgetriebene Auswertung mit der Modellierung der einzelnen Trials. In der vorliegenden Arbeit entsprachen die Aktivierungsmuster gemäß der letzten Auswertungsmethode am besten den hypothesenkonformen Aktivierungen für beide Aufgaben und beide Chromophoren (siehe Kapitel 3.1).

<sup>5</sup> Die optimale Maximum-Zeit hängt von zahlreichen verschiedenen Faktoren (Hirnregion, Stimulusdauer, Design der Stimuluspräsentation, Messtechnik, Chromphor) ab und variiert sogar zwischen und innerhalb der Versuchspersonen (Aguirre et al., 1998; Miezin et al., 2000; Robinson et al., 2006). Die Aktivierungsmuster entsprachen am besten den hypothesenkonformen Aktivierungen mit den gewählten Maximum-zeiten der hier vorliegenden Arbeit.

## 2 Methoden

Neben den Betagewichten wurden auch für jeden Kanal, jede Aufgabe und jedes Chromophor die Residuen der Kleinst-Quadrate-Schätzung untersucht. Die Residuen unterschieden sich zwischen den Gruppen in nur zwei Kanälen (je einer für O<sub>2</sub>Hb und HHb für die Stoppsignal-Aufgabe) der später in die Analyse eingehenden Kanäle (vgl. 3.1) ohne Korrektur für multiples Testen. Es konnte also davon ausgegangen werden, dass sich das Rauschen - also das nicht durch das Modell für Hirnaktivität erklärbare Signal - zwischen den Gruppen nicht unterschied. Das bedeutete zum einen, dass das Signal der Patienten nicht verrauschter war als das der Kontrollpersonen und zum anderen, dass es auch keine Unterschiede in der Form der hämodynamischen Antwort zwischen den Gruppen gab. Das bedeutete somit auch, dass Gruppenunterschiede in den NIRS-Signalen als Gruppenunterschiede in der Hirnaktivität interpretiert werden können.

### **2.6 Methode der Genotypisierung des COMT-Polymorphismus**

Die Blutentnahme fand im Rahmen der diagnostischen Einschätzung in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Uniklinikums Würzburg statt. Technische Assistenten des Labors für Klinische und Molekulare Psychobiologie waren für die Genotypisierung des COMT-Polymorphismus verantwortlich. Das genaue Protokoll findet sich in Anhang C. Die untersuchten Personen wurden am Ende der Genotypisierung als Val/Val-, Val/Met- oder Met/Met-Träger klassifiziert.

### 2.7 Statistische Auswertungsmethoden

Zur Datenverarbeitung, Auswertung und graphischen Bearbeitung wurden die Programme MatLab (The MathWorks Inc., USA), Microsoft Office Excel, Microsoft Office PowerPoint (Microsoft Corp., Deutschland) und SPSS (SPSS Inc., USA) verwendet. Bevor im Ergebnisteil die Resultate bezüglich der Fragestellungen beschrieben werden, wird zugunsten einer besseren Verständlichkeit und Übersichtlichkeit der funktionellen Daten zunächst auf die grundsätzlichen Aktivierungsmuster und die damit einhergehende Definition der ROIs eingegangen. Im Folgenden werden 1-Back und Go während der Stoppsignal-Aufgabe als Kontrollaufgaben, 2-Back und Stopperfolge als eigentliche Aufgaben und die Differenz zwischen den eigentlichen und Kontrollaufgaben als Aufgabenkontraste bezeichnet. Die Abbildungen 12 bis 14 zeigen deskriptiv eine graphische Darstellung der signifikanten Ergebnisse der t-Tests gegen Null und gegen die Kontrollaufgaben. Die t-Werte wurden für die Fläche interpoliert, und anhand der EEG-Elektrodenpositionszuordnung (vgl. Okamoto et al., 2004) wurde die Fläche auf ein exemplarisches Gehirn geplottet (MRIcro, <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>). Diese Abbildungen verdeutlichen die Aktivierungen innerhalb der Gruppen und dienen als deskriptive Darstellung der funktionellen Ergebnisse. Bei der Bestimmung der signifikant aktiven Kanäle, ergab sich das Problem der  $\alpha$ -Fehler-Inflation, da für das ganze Probeset 52 Tests (52 Kanäle) gerechnet wurden. Die Experimente waren allerdings die ersten in diesem Kontext (spezielles Probeset, spezielle Probandengruppe, neues Paradigma Stoppsignal-Aufgabe), d. h. die Größe der zu erwartenden Effekte war nicht bekannt. Deshalb wurde als Kriterium für signifikante Aktivität ein Top-13-Kanal-Kriterium gewählt, d. h. die 13 Kanäle (25 % aller Kanäle) mit den höchsten t-Werten bei p-Werten unter 5 %. Dieses Vorgehen

fand bereits Anwendung bei fMRT- (Tegeler et al., 1999) und fNIRS-Untersuchungen (Plichta et al., 2006b). Dieses Verfahren ist liberaler und erlaubt auch die Identifikation signifikant schwächer aktiver Kanäle, wie z. B. in der Patientengruppe, die insgesamt geringere Aktivität bzw. höhere p-Werte zeigte (s. u.). Für die Kontraste gegen die Kontrollaufgaben (1-Back und Go-Trials) wurde das gleiche Signifikanzkriterium verwendet. Zusätzlich wurden aber von diesen signifikanten Kanälen nur die Kanäle berücksichtigt, die bei dem Kontrast der eigentlichen Aufgaben (2-Back und Stopperfolge) gegen Null bereits signifikant aktiv waren. In die Beschreibung der statistisch signifikanten Kanäle in Kapitel 3.1 fallen also die Kanäle, die das oben gewählte Signifikanzkriterium unterschritten.

Aus den bestehenden Ergebnissen wurden für die nachfolgenden Analysen ROIs definiert. Auch wenn aus der Literatur die zu erwartenden aktiven Regionen bekannt sind (vgl. Einleitung), wurde aus mehreren Gründen auf eine a-priori-Definition verzichtet. Die Untersuchung ist die erste unter diesen Bedingungen (spezielles Probeset, spezielle Probandengruppe, neues Paradigma Stoppsignal-Aufgabe). Daher ist keine eindeutige Zuordnung der Kanäle zu den für die einzelnen Aufgaben aktiven Regionen möglich. Zum anderen ist für fNIRS die räumliche Zuordnung der Kanäle zu den darunter liegenden, interessierenden Hirnregionen relativ unscharf. Zudem ist die räumliche Auflösung auf den Interoptoden-Abstand von 3 cm beschränkt. Die Post-Hoc-Definition der ROIs wurde auch gewählt, um die Hirnaktivierung der vorliegenden Stichproben möglichst exakt abbilden zu können. Damit sollte gewährleistet werden, dass geringe Korrelationen nicht aufgrund unzureichender Erfassung der Hirnaktivität zu Stande kämen. Die ROIs wurden für O<sub>2</sub>Hb und HHb getrennt berechnet, da beide Chromophore eine teilweise unterschiedliche räumliche Spezifität besitzen (Plichta et al., 2007). Das entspricht wiederum dem Gedanken, die Hirnaktivität möglichst exakt abbilden zu können.



Für die Kontrollaufgaben und die eigentlichen Aufgaben ergaben sich die ROIs aus den jeweils signifikant aktiven Kanälen der beiden Gruppen bei den t-Tests gegen Null (s. o.). Zusätzlich wurden auch ROIs für die Kontraste zwischen den eigentlichen und den Kontrollaufgaben gerechnet. Diese Kontraste<sup>6</sup> sollten die reine Hirnfunktion der eigentlichen Aufgaben (Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung) widerspiegeln, da die Aktivierung während der Kontrollaufgaben nicht mit eingerechnet wird. Die Analyse über die Kontraste der eigentlichen Aufgaben gegen Null (s. o.) war auch interessant, da diese Kontraste, wie die eigentlichen Aufgaben auch, grundlegende und einfache Funktionen (z. B. Wahrnehmung der Reize) beinhalten, wie sie in den Kontrollaufgaben abgebildet werden. Unterschieden sich die aktiven Kanäle zwischen den Gruppen, wurden die aktiven Kanäle beider Gruppen in die ROI mit aufgenommen, um die Hirnaktivität für beide Gruppen möglichst exakt abbilden zu können. Das Aktivierungsmuster für beide Gruppen für diese Kanäle war immer in die gleiche Richtung gerichtet. Ausgenommen wurden allerdings Kanäle, die räumlich getrennt von dem Hauptcluster der Aktivierung waren (O<sub>2</sub>Hb 2-Back und 2-Back gegen 1-Back: Kanal 27; HHb 1-Back: Kanäle 9, 10; HHb 2-Back: Kanäle 5, 9, 10, 11; HHb 2-Back gegen 1-Back: Kanäle 9, 10; O<sub>2</sub>Hb Go: Kanal 14; HHb Stopperfolg und Stopperfolg gegen Go: Kanal 17). Die ausgeschlossenen Kanäle entsprachen nicht den hypothesenkonformen Aktivierungsmustern und beeinflussten die Zahl der ausgewählten aktiven Kanäle nach dem Top-13-Kriterium nicht (s. o.). Somit ergaben sich ROIs für die Kontrollaufgaben, die eigentlichen Aufgaben, die Aufgabenkontraste, jeweils für O<sub>2</sub>Hb und HHb und jeweils für die linke und rechte Hemisphäre. Die Aktivierungen der Kanäle der definierten ROIs wurden gemittelt. Diese mittleren Aktivierungen pro ROI dienten als abhängige Variablen zur Überprüfung der Fragestellungen 2-4.

---

<sup>6</sup> Die Berechnung solcher Kontraste setzt additive Effekte ohne Wechselwirkungen zwischen den Aufgaben der Kontraste voraus (für eine Diskussion vgl. Sartori & Umiltà, 2000).

Danach wurden Schritt für Schritt die einzelnen Fragestellungen abgearbeitet. Am Ende folgten zusätzliche, sich aktuell bei der Auswertung ergebende Analysen. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig gerechnet.

Bezüglich der gerechneten t-Tests (Kapitel 3.1 und 3.2) für die Gesamtgruppe der Kontrollen und Patienten, der t-Tests gegen die Kontrollaufgaben und der t-Tests zwischen den Gruppen, wurde auf eine Korrektur bei Verletzung der Annahmen (Normalverteilung, Varianzgleichheit) verzichtet, da sich t-Tests bei abhängigen und unabhängigen Stichproben gerade bei großen Stichproben als robust erwiesen haben (Bortz, 2005, S. 141, 144-145). Darüber hinaus brachte der Wilcoxon-Rangsummen-Test als verteilungsfreies Verfahren vergleichbare Ergebnisse.

Für die nachfolgenden Analysen (Korrelationen und ANOVAs) im Zusammenhang mit den Verhaltensdaten der N-Back-Aufgabe wurde aufgrund besserer Verständlichkeit und Interpretierbarkeit nur noch mit dem Effizienzmaß (vgl. Kapitel 2.4.1) gerechnet.

Für die Korrelationsanalysen zwischen den Bedingungen wurden Pearson-Korrelationskoeffizienten verwendet (Kapitel 3.3 und 3.5). Aufgrund besserer Übersichtlichkeit wurde für die Hirnaktivität die linke und rechte ROI zu einer zusammengefasst. Auf eine Korrektur bei Verletzung der Annahmen (bivariate Normalverteilung, Homoskedastizität) wurde verzichtet, da sich diese Tests als robust erwiesen haben (Bortz, 2005, S. 213-214). Darüber hinaus brachten Korrelationen auf ordinalem Skalenniveau (Spearman-Korrelationskoeffizienten) vergleichbare Ergebnisse. Der Vergleich der Korrelationskoeffizienten zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen erfolgte über die z-transformierten Korrelationskoeffizienten ( $zr$ ) nach Fisher (vgl. Bortz, 2005, S. 218-219) und einer z-Statistik für die Differenzen der Korrelationskoeffizienten. Für den Vergleich zwischen den Gruppen<sup>7</sup> der Patienten

---

<sup>7</sup>  $z = zr1 - zr2 / \sqrt{\frac{1}{n1-3} + \frac{1}{n2-3}}$

und Kontrollen und innerhalb der Gruppen<sup>8</sup> dienten als Grundlage die Vorschläge in Bortz (2005, S. 220, S. 223). Der Vergleich zwischen den Gruppen umfasste den Vergleich der Höhe der Korrelationskoeffizienten zwischen Kontrollen und Patienten für die Verhaltensdaten und für die Hirnaktivität (O<sub>2</sub>Hb und HHb) während der Kontrollaufgaben, der eigentlichen Aufgaben und der Aufgabenkontraste. Ziel dieser Vergleiche war die Analyse unterschiedlich hoch ausgeprägter Korrelationen zwischen den Gruppen. Der Vergleich innerhalb der Gruppen umfasste den Vergleich der Höhe der Korrelationskoeffizienten zwischen den eigentlichen und den Kontrollaufgaben und zwischen den Aufgabenkontrasten und den Kontrollaufgaben. Ziel dieser Vergleiche war die Fragestellung, ob sich die Korrelationen der einfachen Funktionen von denen der eigentlichen Aufgaben und der Aufgabenkontraste unterschieden. Die Effektstärke bzw. die Höhe der Effekte entspricht nach Bortz den Korrelationskoeffizienten (Bortz, 2005, S. 218;  $r < 0.1$  vernachlässigbarer Effekt;  $r < 0.3$  kleiner Effekt;  $r < 0.5$  mittlerer Effekt;  $r \geq 0.5$  starker Effekt). Zusätzlich zu diesen Analysen wurden auch Korrelationen dieser abhängigen Variablen mit den Impulsivitätswerten aus dem I7 gerechnet.

Für die Untersuchung des Einflusses des COMT-Polymorphismus auf die abhängigen Variablen wurden Varianzanalysen (ANOVAs) mit den Faktoren COMT (Val/Val, Val/Met und Met/Met) und Gruppe (Kontrollen und Patienten) gerechnet (Kapitel 3.4). Aufgrund der kleinen und ungleichmäßigen Zellbesetzung der Varianzanalyse war eine ungleiche Verteilung von möglichen konfundierenden Variablen wie Alter, IQ, etc. auf diese Zellen gegeben. Da bei gleich und genügend großen ( $n=10$ ) Zellbesetzungen die ANOVA als robust gegenüber Verletzungen (Normalverteilung, Varianzgleichheit) gilt (Bortz, 2005, S. 284-287), wurden Zellgrößen mit einer

---

<sup>8</sup>  $z = \sqrt{n-3} * (z_{rab} - z_{rbc}) / \sqrt{2 - 2 * \frac{0.5 * [(r_{ac} - r_{ab} * r_{bc}) * ... * (r_{bc} - r_{bd} * r_{dc})]}{(1 - ((r_{ab} + r_{cd}) / 2)^2)^2}}$

Zellbesetzung von 10 (kleinste Gruppe Met/Met der Patienten = 10) gebildet unter der Voraussetzung, die Gruppen nach Alter, IQ, Bildung, Kopfumfang und Geschlecht vergleichbar zu machen<sup>9</sup>. Es wurden also Personen ausgeschlossen, bis eine Zellbesetzung von zehn erreicht war und möglichst keine oder nicht signifikante Gruppen- und Interaktionseffekte auftraten. Aufgrund der kleinen Zellbesetzung und der möglicherweise nicht mehr zufälligen Auswahl an Probanden sind diese Analysen als explorativ anzusehen. Tabelle 3 zeigt die statistischen Genotyp-Gruppenvergleiche nach dem Parallelisieren.

**Tabelle 3: Statistischer Vergleich der deskriptiven Daten der sechs Genotyp-Gruppen**

<b>Zweifaktorielle Varianzanalysen</b>	<b>Haupteffekt Gruppe (df=1,54)</b>	<b>Haupteffekt COMT (df=2,54)</b>	<b>Interaktionseffekt Gruppe x COMT (df=2,54)</b>
<b>Alter</b>	<b>F&lt;0.001; p=0.989</b>	<b>F=2.447; p=0.096</b>	<b>F=0.195; p=0.823</b>
<b>Intelligenz</b>	<b>F=0.826; p=0.367</b>	<b>F=1.831; p=0.170</b>	<b>F=1.013; p=0.370</b>
<b>Kopfumfang</b>	<b>F=1.428; p=0.237</b>	<b>F=0.117; p=0.890</b>	<b>F=1.173; p=0.317</b>
<b>X<sup>2</sup>- Unabhängigkeits- Tests</b>	<b>Unabhängigkeit Gruppe (df=1)</b>	<b>Unabhängigkeit COMT (df=2)</b>	<b>Unabhängigkeit Genotyp-Gruppe (df=5)+</b>
<b>Bildungsniveau</b>	<b><math>\chi^2=0.067</math>; p=0.796</b>	<b><math>\chi^2=0.534</math>; p=0.766</b>	<b><math>\chi^2=2.736</math>; p=0.741</b>
<b>Geschlecht</b>	<b><math>\chi^2&lt;0.001</math>; p&gt;0.999</b>	<b><math>\chi^2=0.400</math>; p=0.819</b>	<b><math>\chi^2=3.200</math>; p=0.669</b>

+ unter Verletzung der Voraussetzung Zellbesetzung > 4

Zur Erklärung der COMT x Gruppe Interaktionseffekte auf hirnfunktioneller Ebene wurden zusätzlich Vergleiche für die Effizienz (s. o.) zwischen den Genotypgruppen innerhalb der Gruppen der Gesunden und Patienten und zwischen den Gruppen innerhalb der drei Genotyp-Gruppen gerechnet, vergleichbar den Post-Hoc-Tests für

<sup>9</sup> Auf die Berechnung von Kovarianzanalysen mit der ursprünglichen Stichprobe wurde aus mehreren Gründen verzichtet. Zum einen waren die Voraussetzungen (Normalverteilung, Varianzgleichheit, Homogenität der Regressionssteigungen) nicht immer erfüllt. Zum anderen bietet sich für die Betrachtung der Korrelationskoeffizienten der einzelnen COMT-Gruppen in Kapitel 3.5 an, gleich große Gruppen zu haben.

## 2 Methoden

die Interaktionseffekte der hirnfunktionellen Daten. Auf eine Korrektur bei Verletzung der Annahmen (Normalverteilung, Varianzgleichheit) wurde verzichtet, da sich t-Tests bei unabhängigen Stichproben bei gleich großen Stichproben als robust erwiesen haben (Bortz, 2005, S. 141).

Die für die Korrelationsanalysen (Kapitel 3.3) gebildeten Variablen und die für die ANOVAs (Kapitel 3.4) generierten Stichproben wurden auch für die Korrelationen innerhalb der einzelnen COMT-Genotypen verwendet (Kapitel 3.5). Berechnet wurden die Pearson-Korrelationskoeffizienten in Abhängigkeit des COMT-Genotyps und der Gruppe (Kontrollen und Patienten). Aufgrund der erwarteten geringen statistischen Power (n=10) wurde auf weitergehende Analysen wie Korrelationsvergleiche verzichtet. Aufgrund der kleinen Stichproben muss an dieser Stelle festgestellt werden, dass auch diese Auswertung einen explorativen Charakter besitzt.

Für die zusätzlichen Analysen in Kapitel 3.6 gelten die gleichen Annahmen wie oben bezüglich der Verletzungen genannter Voraussetzungen.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Hirnaktivität innerhalb der Gruppen

Nach dem verwendeten Signifikanzkriterium zeigten die Gesunden signifikante Oxygenierungen (Anstieg von  $O_2Hb^{10}$ ) über den mittleren Bereichen beider Hemisphären für 2-Back (Abbildung 12). Diese Region entspricht Teilen des DLPFC, der BA 46 oder des Gyrus frontalis medius. Für 1-Back war die Oxygenierung vergleichbar, nur beschränkt auf die rechte Seite. Die Patienten zeigten vergleichbare Aktivierungsmuster mit signifikanten Aktivierungen für 2-Back nur auf der rechten Seite. Signifikante Deoxygenierungen (Abfall von  $HHb^{10}$ ) fanden sich bei den Gesunden und größtenteils auch bei den Patienten in den DLPFC-äquivalenten Kanälen beider Hemisphären in beiden N-Back-Bedingungen. Bei den Patienten fanden sich auf der linken Seite während 1-Back keine signifikanten Kanäle.

Während der Stopperfolge zeigten beide Gruppen signifikante Anstiege von  $O_2Hb$  in mittleren und inferioren Kanälen beider Hemisphären (DLPFC, VLPFC, OFC). Go-Trials waren verbunden mit signifikanten Oxygenierungen über eher mittleren inferioren bzw. fronto-polaren Bereichen des Probesets (Abbildung 13).  $HHb$  zeigte für Stopperfolge ein vergleichbares Muster für beide Gruppen. Für Go-Trials waren eher superior mittlere Kanäle des Probesets (BA 9) signifikant deoxygeniert.

---

<sup>10</sup> Die hier verwendeten Umschreibungen für  $O_2Hb$ -Anstieg (Oxygenierung) und  $HHb$ -Abfall (Deoxygenierung) können auch anders als hier verwendet verstanden werden. Oxygenierung entspräche dann einem  $O_2Hb$ -Anstieg und einem gleichzeitigen  $HHb$ -Abfall und Deoxygenierung dem Gegenteil. Deshalb sei hier noch einmal explizit darauf hingewiesen, dass mit Oxygenierung ein  $O_2Hb$ -Anstieg und mit Deoxygenierung ein  $HHb$ -Abfall gemeint ist.

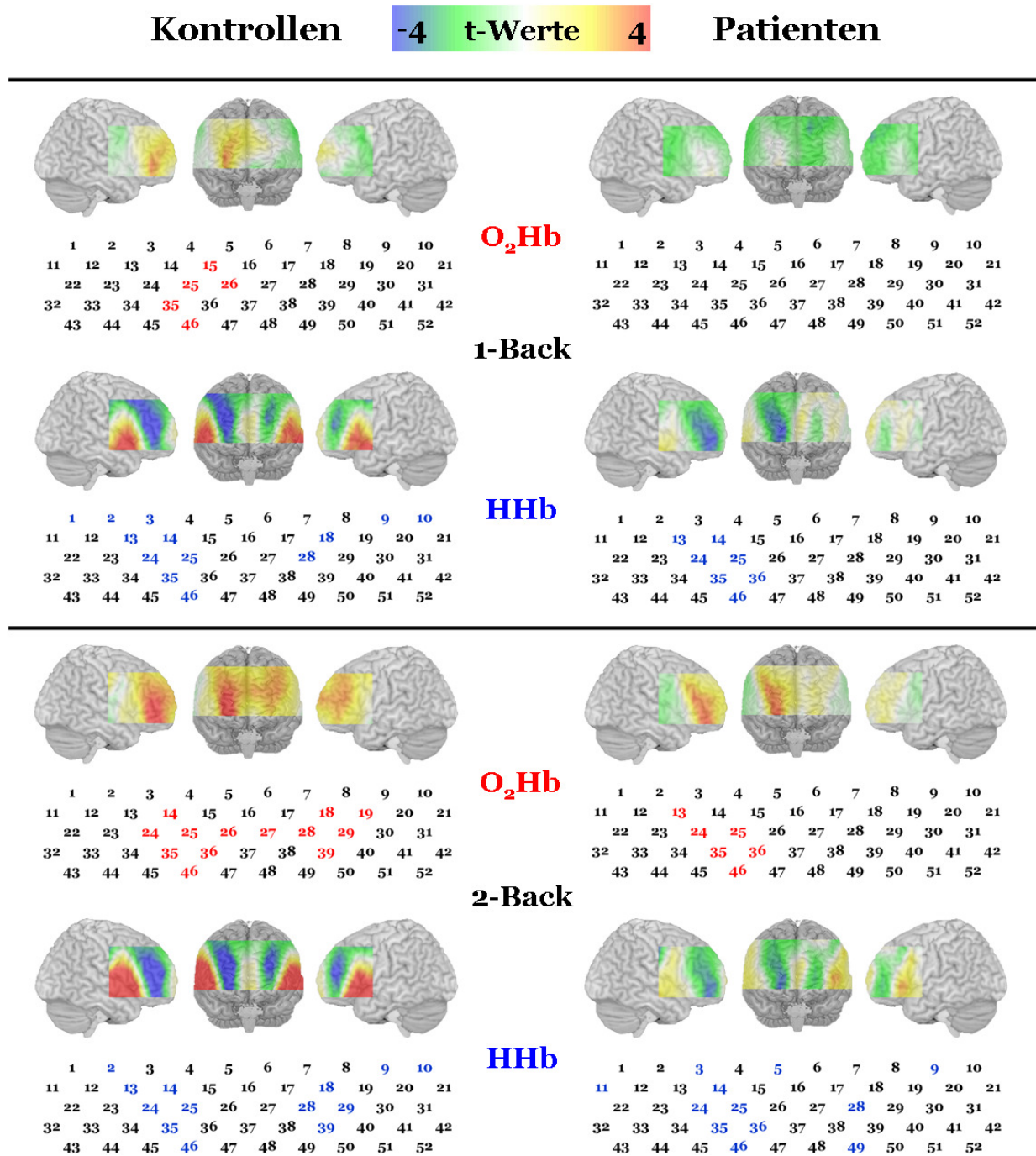


Abbildung 12: t-Maps der t-Tests gegen Null und signifikante Kanäle für die N-Back-Aufgabe



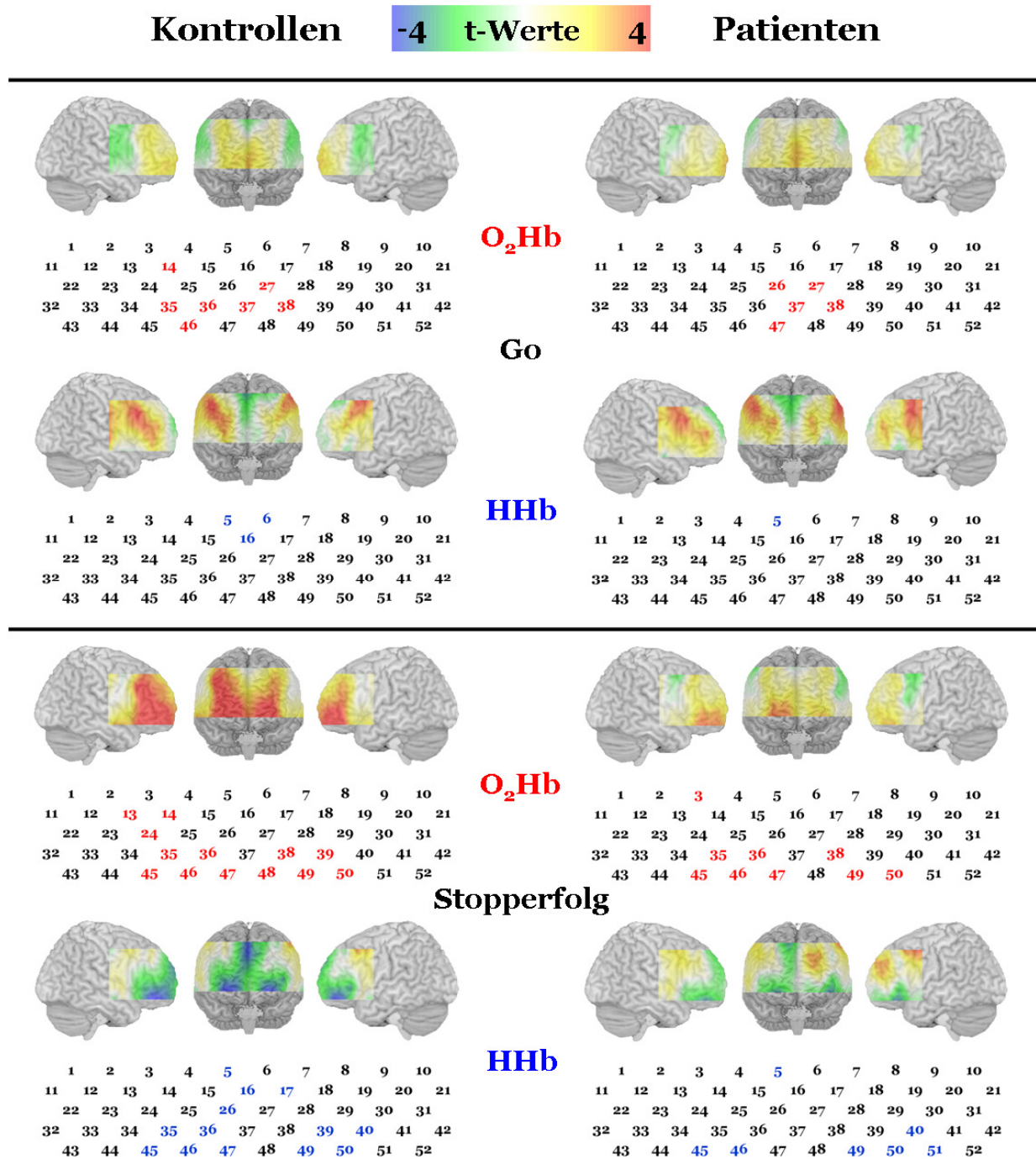


Abbildung 13: t-Maps der t-Tests gegen Null und signifikante Kanäle für die Stoppsignal-Aufgabe

Für den Kontrast 2-Back gegen 1-Back (Abbildung 14) zeigten die Kontrollen eine signifikant höhere Oxygenierung und Deoxygenierung in den mittleren Bereichen beider Hemisphären (DLPFC). Die Patienten zeigten für O<sub>2</sub>Hb erhöhte Aktivität in der rechten Hemisphäre, für HHb nur links. Für den Kontrast Stopperfolge gegen Go zeigten die Kontrollen erhöhte Oxygenierung und Deoxygenierung auf beiden Seiten in

### 3 Ergebnisse

den mittleren und inferioren Kanälen (DLPFC, IFC) der Hemisphären. Die Patienten zeigten den Kontrollen räumlich entsprechende signifikante Unterschiede nur für HHb.

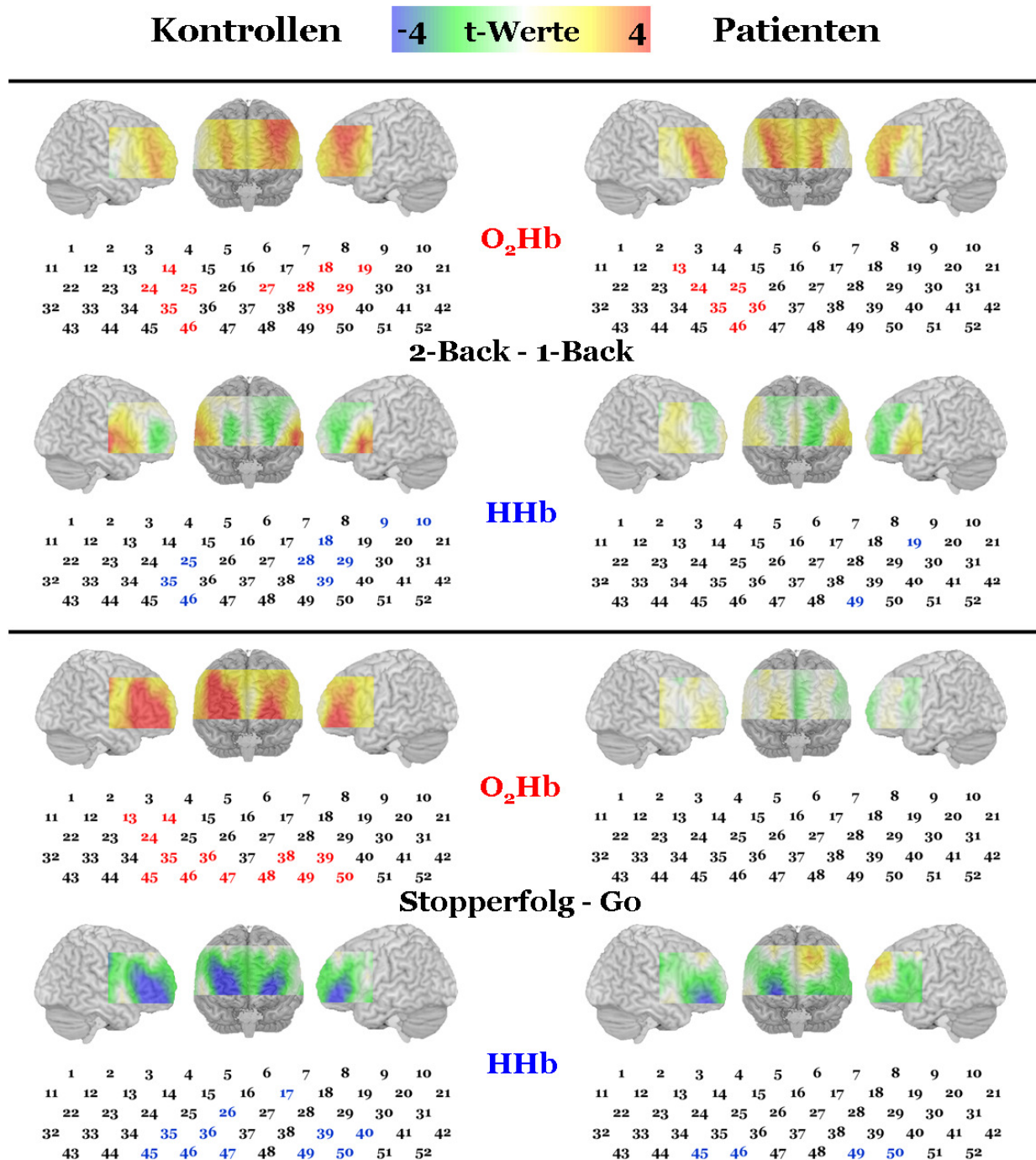


Abbildung 14: t-Maps der t-Tests gegen die Kontrollaufgaben und signifikante Kanäle

### 3 Ergebnisse

Entsprechend der in Kapitel 2.7 verwendeten Definition ergaben sich ROIs jeweils für die linke und die rechte Hemisphäre (Tabelle 4). Für die N-Back-Aufgaben waren sie über DLPFC-äquivalenten Kanälen zu finden, für die Stopperfolge eher über Kanälen entsprechend dem IFC. Für O<sub>2</sub>Hb ergab sich bei 1-Back aufgrund fehlender Aktivierung auf der linken Seite nur eine ROI für die rechte Hemisphäre. Da für O<sub>2</sub>Hb und HHb während der Go-Trials die Aktivierungen in der Mitte des Probesets lagen, ergab sich hier eine ROI über einem fronto-polaren bzw. superior medial gelegenen Areal.

**Tabelle 4: Kanäle der Regions of Interest**

		O <sub>2</sub> Hb	HHb
<b>1-Back</b>	<b>links</b>	-	<b>18, 28</b>
	<b>rechts</b>	<b>15, 25, 26, 35, 46</b>	<b>1, 2, 3, 13, 14, 24, 25, 35, 36, 46</b>
<b>2-Back</b>	<b>links</b>	<b>18, 19, 28, 29, 39</b>	<b>18, 28, 29, 39, 49</b>
	<b>rechts</b>	<b>13, 14, 24, 25, 26, 35, 36, 46</b>	<b>2, 3, 13, 14, 24, 25, 35, 36, 46</b>
<b>2-Back - 1-Back</b>	<b>links</b>	<b>18, 19, 28, 29, 39</b>	<b>18, 28, 29, 39, 49</b>
	<b>rechts</b>	<b>13, 14, 24, 25, 35, 36, 46</b>	<b>25, 35, 46</b>
<b>Go</b>	<b>mittig</b>	<b>26, 27, 35, 36, 37, 38, 46, 47</b>	<b>5, 6, 16</b>
<b>Stopperfolg</b>	<b>links</b>	<b>38, 39, 48, 49, 50</b>	<b>39, 40, 49, 50, 51</b>
	<b>rechts</b>	<b>3, 13, 14, 24, 35, 36, 45, 46, 47</b>	<b>5, 16, 26, 35, 36, 45, 46, 47</b>
<b>Stopperfolg - Go</b>	<b>links</b>	<b>38, 39, 48, 49, 50</b>	<b>39, 40, 49, 50</b>
	<b>rechts</b>	<b>13, 14, 24, 35, 36, 45, 46, 47</b>	<b>26, 35, 36, 45, 46, 47</b>

### 3.2 Fragestellung 1: Unterschiede zwischen den Gruppen

Die Gesunden zeigten in allen behavioralen Maßen signifikant bessere Werte als die Patienten (Tabelle 5). Die Oxygenierung war für 1-Back signifikant höher für die Gesunden und für 2-Back tendenziell höher in der linken ROI. Für die linke ROI während 1-Back war die Deoxygenierung tendenziell höher für die Gesunden. Stopperfolge (allein und unter Abzug der Aktivierung während Go-Trials) waren bei den Gesunden auf beiden Hemisphären mit höherer Hirnoxygenierung verbunden als bei den Patienten.

**Tabelle 5: Gruppenvergleiche bezüglich der behavioralen und hirnfunktionellen Daten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; verwendete Tests: t-Tests)**

		Kontrollen (n=41)	Patienten (n=45)	statistische Kennwerte (df=84)
1-Back	Richtige (%)	99.8 $\pm$ 1.3	98.5 $\pm$ 3.2	t =2.369; p=0.020*
	RZ (ms)	424.7 $\pm$ 64.5	478.5 $\pm$ 88.2	t =3.202; p=0.002**
	Effizienz * 100	23.9 $\pm$ 3.8	20.5 $\pm$ 4.4	t =3.880; p<0.001**
2-Back	Richtige (%)	92.5 $\pm$ 6.7	87.0 $\pm$ 11.6	t =2.635; p=0.010*
	RZ (ms)	475.1 $\pm$ 93.1	534.0 $\pm$ 119.7	t =2.592; p=0.013*
	Effizienz * 100	16.9 $\pm$ 4.9	13.5 $\pm$ 4.6	t =3.328; p=0.001**
Go	RZ (ms)	466.2 $\pm$ 78.2	499.4 $\pm$ 75.8	t =1.998; p=0.049*
Stoppsignal	SSRZ (ms)	251.3 $\pm$ 37.8	287.6 $\pm$ 63.5	t =3.190; p=0.002**

# p < 0.1; \* p<0.05; \*\* p<0.01

### 3 Ergebnisse

**Tabelle 5: Fortsetzung**

		Kontrollen (n=41)	Patienten (n=45)	statistische Kennwerte (df=84)
<b>1-Back</b> (Betagewichte*1000)	O <sub>2</sub> Hb rechts	19.1 ± 40.5	-1.9 ± 48.3	t =2.171; p=0.033*
	HHb links	-8.6 ± 14.5	-2.3 ± 17.5	t =1.814; p=0.073#
	HHb rechts	-9.7 ± 11.9	-8.7 ± 15.9	t =0.340; p=0.735
<b>2-Back</b> (Betagewichte*1000)	O <sub>2</sub> Hb links	35.5 ± 73.9	10.7 ± 60.5	t =1.709; p=0.091#
	O <sub>2</sub> Hb rechts	42.7 ± 73.4	29.3 ± 57.9	t =0.950; p=0.345
	HHb links	-9.8 ± 15.2	-8.0 ± 28.3	t =0.369; p=0.713
	HHb rechts	-11.3 ± 13.0	-9.8 ± 21.8	t =0.379; p=0.706
<b>2-Back - 1-Back</b> (Betagewichte*1000)	O <sub>2</sub> Hb links	35.2 ± 65.3	25.3 ± 52.5	t =0.772; p=0.442
	O <sub>2</sub> Hb rechts	29.1 ± 67.7	31.0 ± 59.9	t =0.206; p=0.837
	HHb links	-4.1 ± 12.5	-4.9 ± 21.0	t =0.204; p=0.839
	HHb rechts	-4.7 ± 16.1	-2.7 ± 24.8	t =0.440; p=0.661
<b>Go</b> (Betagewichte*1000)	O <sub>2</sub> Hb mittig	27.3 ± 76.5	20.9 ± 62.4	t =0.430; p=0.668
	HHb mittig	-4.6 ± 9.6	-4.0 ± 10.8	t =0.295; p=0.768
<b>Stopperfolg</b> (Betagewichte*1000)	O <sub>2</sub> Hb links	57.9 ± 77.1	20.9 ± 57.1	t =2.543; p=0.013*
	O <sub>2</sub> Hb rechts	59.4 ± 73.8	24.3 ± 47.4	t =2.652; p=0.010*
	HHb links	-9.9 ± 25.0	-9.3 ± 20.6	t =0.116; p=0.908
	HHb rechts	-13.2 ± 21.3	-7.2 ± 15.6	t =1.505; p=0.136
<b>Stopperfolg - Go</b> (Betagewichte*1000)	O <sub>2</sub> Hb links	40.2 ± 57.0	1.9 ± 60.5	t =3.015; p=0.003**
	O <sub>2</sub> Hb rechts	39.6 ± 50.7	10.3 ± 57.7	t =2.491; p=0.015*
	HHb links	-14.3 ± 18.9	-9.3 ± 23.3	t =1.092; p=0.278
	HHb rechts	-17.9 ± 25.0	-10.2 ± 21.5	t =1.521; p=0.132

# p < 0.1; \* p<0.05; \*\* p<0.01

Da auf der Verhaltensebene auch in den Kontrollbedingungen (1-Back und Go-Trials) Unterschiede gefunden wurden, wurden in einer weiteren Auswertung neue Unterstichproben gebildet, die nach dem Verhalten in den einfachen Aufgaben vergleichbar sein sollten. Dadurch sollte überprüft werden, ob Gruppenunterschiede auf der Ebene von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung auch zu finden wären,

### 3 Ergebnisse

wenn die Leistung in den Kontrollaufgaben vergleichbar wäre. Da sehr viel mehr Patienten Fehler während 1-Back machten als Kontrollen, wurden nur noch Personen aufgenommen, die bei der 1-Back-Aufgabe keine Fehler machten (Probanden mit Fehlern während 1-Back: Patienten=8, Kontrollen=1). Zusätzlich wurden besonders langsame Patienten (n=2) und besonders schnelle Gesunde (n=5) während 1-Back aus der Analyse herausgenommen, bis sich die Reaktionszeiten zwischen den Gruppen während 1-Back nicht mehr statistisch unterschieden ( $|t|=1.598$ ;  $df=68$ ;  $p=0.115$ ). Die neuen Gruppen (je n=35) waren nach Alter ( $|t|=0.790$ ;  $df=68$ ;  $p=0.432$ ), IQ ( $|t|=0.525$ ;  $df=68$ ;  $p=0.601$ ), Kopfumfang ( $|t|=1.087$ ;  $df=63$ ;  $p=0.281$ ), Geschlecht ( $\chi^2=1.429$ ;  $df=1$ ;  $p=0.232$ ), Händigkeit ( $\chi^2=1.019$ ;  $df=1$ ;  $p=0.601$ ) und Bildung ( $\chi^2=0.057$ ;  $df=1$ ;  $p=0.811$ ) vergleichbar. Auf der Verhaltensebene unterschieden sich die Gruppen nur noch in der Anzahl der Richtigen während 2-Back ( $|t|=2.310$ ;  $df=68$ ;  $p=0.024$ ), der Effizienz ( $|t|=2.734$ ;  $df=68$ ;  $p=0.008$ ) und der SSRZ ( $|t|=2.898$ ;  $df=68$ ;  $p=0.005$ ) mit jeweils besseren Werten für die Gesunden. Bezüglich der Hirnaktivität waren für 1-Back keine Gruppenunterschiede mehr zu finden. Für die Oxygenierungen in der linken ROI während 2-Back zeigte sich jedoch immer noch ein statistischer Trend ( $|t|=1.693$ ;  $df=68$ ;  $p=0.095$ ). Die bereits in der ersten Analyse signifikanten Gruppenunterschiede für O<sub>2</sub>Hb der Stopperfolge ohne (links:  $|t|=2.333$ ,  $df=68$ ,  $p=0.023$ ; rechts:  $|t|=2.375$ ,  $df=68$ ,  $p=0.020$ ) und mit Kontrasten gegen die Kontrollaufgabe (links:  $|t|=2.599$ ,  $df=68$ ,  $p=0.011$ ; rechts:  $|t|=2.464$ ,  $df=68$ ,  $p=0.016$ ) blieben signifikant.

### 3.3 Fragestellung 2: Korrelationen innerhalb und zwischen den Gruppen

Negative Korrelationen auf der Verhaltensebene entsprechen einem positiven Zusammenhang zwischen den Leistungsmaßen der Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis (je größer die Effizienz, desto besser) und zur Anworthemmung (je schneller die Reaktionszeit, desto besser). Die Kontrollen zeigten vernachlässigbare bzw. kleine positive Assoziationen (Tabelle 6). Außer für O<sub>2</sub>Hb war die Korrelation für die Kontrollaufgaben tendenziell signifikant.

Die Patienten zeigten auf der hirnfunktionellen Ebene hauptsächlich vernachlässigbare oder negative Effekte. Auf der Verhaltensebene korrelierten die Kontrollaufgaben und die eigentlichen Aufgaben signifikant negativ mit mittleren Effektstärken, waren also positiv assoziiert. Je höher die Effizienz während der N-Back-Aufgaben war, desto schneller reagierten sie in den Stoppsignal-Bedingungen. Die Vergleiche der Korrelationskoeffizienten innerhalb und zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Bei Anpassung der Gruppen nach Unterschieden in den Kontrollaufgaben blieb für die Verhaltensdaten in der Gruppe der Patienten die Korrelation der Kontrollaufgaben ( $r=-0.318$ ;  $n=35$ ;  $p=0.062$ ) tendenziell signifikant. Die signifikante Korrelation der eigentlichen Aufgaben der Patienten verschwand ( $r=-0.250$ ;  $n=35$ ;  $p=0.147$ ).

### 3 Ergebnisse

**Tabelle 6: Korrelationen und Korrelationsvergleiche innerhalb und zwischen den Gruppen**

	Kontrollen (n=41)	Patienten (n=45)	Gruppenvergleich
<b>Verhalten+</b>			
Kontrollaufgaben	$r=-0.125$ ; $p=0.435$	$r=-0.441$ ; $p=0.005^{**}$	$ z =1.388$ ; $p=0.165$
eigentliche Aufgaben	$r=-0.113$ ; $p=0.483$	$r=-0.358$ ; $p=0.016^*$	$ z =1.166$ ; $p=0.243$
Innergruppenvergleich	$ z =0.060$ ; $p=0.952$	$ z =0.317$ ; $p=0.751$	
<b>O<sub>2</sub>Hb</b>			
Kontrollaufgaben	$r=0.273$ ; $p=0.085^{\#}$	$r=0.089$ ; $p=0.563$	$ z =0.853$ ; $p=0.394$
eigentliche Aufgaben	$r=0.182$ ; $p=0.255$	$r=0.020$ ; $p=0.898$	$ z =0.733$ ; $p=0.464$
Innergruppenvergleich	$ z =0.480$ ; $p=0.631$	$ z =0.365$ ; $p=0.715$	
Aufgabenkontraste	$r<0.001$ ; $p=0.999$	$r=-0.002$ ; $p=0.989$	$ z =0.009$ ; $p=0.993$
Innergruppenvergleich	$ z =1.231$ ; $p=0.218$	$ z =0.465$ ; $p=0.642$	
<b>HHb</b>			
Kontrollaufgaben	$r=0.001$ ; $p=0.994$	$r=-0.036$ ; $p=0.816$	$ z =0.164$ ; $p=0.890$
eigentliche Aufgaben	$r=0.084$ ; $p=0.601$	$r=-0.121$ ; $p=0.392$	$ z =0.964$ ; $p=0.335$
Innergruppenvergleich	$ z =0.369$ ; $p=0.712$	$ z =0.448$ ; $p=0.694$	
Aufgabenkontraste	$r=0.139$ ; $p=0.385$	$r=-0.172$ ; $p=0.257$	$ z =1.433$ ; $p=0.153$
Innergruppenvergleich	$ z =0.608$ ; $p=0.543$	$ z =0.610$ ; $p=0.542$	

**#  $p < 0.1$ ; \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$**

**+ Eine negative Korrelation für das Verhalten entspricht einer positiven Assoziation von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung**

Zusätzlich zu diesen Analysen wurden auch Korrelationen dieser abhängigen Variablen mit der Impulsivität aus dem I7 gerechnet. In der Gruppe der Kontrollen korrelierte die Impulsivität tendenziell positiv mit der Effizienz während 1-Back ( $r=0.277$ ;  $n=41$ ;  $p=0.079$ ) und 2-Back ( $r=0.280$ ;  $n=41$ ;  $p=0.076$ ). In der Gruppe der Patienten zeigten sich signifikant positive Korrelationen mit der Effizienz während 1-Back ( $r=0.398$ ;  $n=42$ ;  $p=0.009$ ) und 2-Back ( $r=0.443$ ;  $n=42$ ;  $p=0.009$ ) und signifikant negative Korrelationen der Impulsivität mit der Reaktionszeit während der Go-Trials ( $r=-0.355$ ;  $n=42$ ;  $p=0.021$ ) und mit der SSRZ ( $r=-0.477$ ;  $n=42$ ;  $p=0.001$ ). Für die Hirnaktivität zeigten sich keine statistisch signifikanten Korrelationen mit der Impulsivität.



### 3.4 Fragestellung 3: Unterschiede zwischen den COMT-Genotypen

Für die 2 x 3 ANOVAs mit einer Zellbesetzung von 10 in einer explorativen Analyse zeigten sich ein signifikanter COMT-Haupteffekt (Stopperfolg HHb ROI links:  $F=3.958$ ;  $df=2,54$ ;  $p=0.025$ ) und zwei tendenzielle COMT-Haupteffekte (Go O<sub>2</sub>Hb ROI mittig:  $F=2.952$ ;  $df=2,54$ ;  $p=0.061$ ; Stopperfolg O<sub>2</sub>Hb ROI rechts:  $F=2.890$ ;  $df=2,54$ ;  $p=0.064$ ). Für die linksseitige Deoxygenierung während der Stopperfolge hatten die Val/Met-Träger signifikant höhere Aktivierungswerte im Vergleich zu den Val/Val- ( $|t|=2.374$ ;  $df=38$ ;  $p=0.023$ ) und Met/Met-Trägern ( $|t|=2.372$ ;  $df=38$ ;  $p=0.023$ ). Für die Oxygenierung während Go-Trials hatte der Val/Met-Genotyp signifikant höhere ( $|t|=2.222$ ;  $df=38$ ;  $p=0.032$ ) und der Val/Val-Genotyp tendenziell ( $|t|=1.795$ ;  $df=38$ ;  $p=0.081$ ) höhere Werte als der Met/Met-Genotyp. Während der Stopperfolge war die Oxygenierung linksseitig für die Val/Met-Gruppe tendenziell größer als für die Met/Met-Gruppe ( $|t|=1.795$ ;  $df=38$ ;  $p=0.081$ ).

Zwei Interaktionen COMT x Gruppe waren signifikant (O<sub>2</sub>Hb links Stopperfolge:  $F=4.283$ ;  $df=2,54$ ;  $p=0.019$ ; O<sub>2</sub>Hb rechts Stopperfolge:  $F=5.493$ ;  $df=2,54$ ;  $p=0.007$ ) und zwei tendenziell signifikant (O<sub>2</sub>Hb rechts 1-Back:  $F=3.061$ ;  $df=2,54$ ;  $p=0.055$ ; O<sub>2</sub>Hb links 2-Back:  $F=2.653$ ;  $df=2,54$ ;  $p=0.080$ ). Die Interaktionseffekte inklusive Post-Hoc-Tests zeigt Abbildung 15.

Für die Oxygenierung während 1-Back zeigten sich höhere Werte für die Kontrollen im Vergleich zu den Patienten für den Val/Val- ( $|t|=2.188$ ;  $df=18$ ;  $p=0.042$ ) und Val/Met-Genotyp ( $|t|=3.111$ ;  $df=18$ ;  $p=0.006$ ). Innerhalb der Kontrollen wiesen die Val/Val-Träger eine höhere Oxygenierung als die Met/Met-Träger auf ( $|t|=2.271$ ;  $df=18$ ;  $p=0.036$ ). Die Oxygenierung der linken Hemisphäre während 2-Back war höher für die Kontrollen im Vergleich zu den Patienten für den Val/Val-Genotyp ( $|t|=4.888$ ;  $df=18$ ;  $p<0.001$ ). Innerhalb der Patienten zeigten die Met/Met-Träger tendenziell

### 3 Ergebnisse

höhere Oxygenierungen als die Gruppe mit Val/Val-Genotyp ( $|t|=1.846$ ;  $df=18$ ;  $p=0.081$ ). Innerhalb der Gruppe der Kontrollen zeigten die Val/Met-Träger während der Stopperfolge in beiden Hemisphären größere O<sub>2</sub>Hb-Anstiege als die Val/Val- (links:  $|t|=2.720$ ;  $df=18$ ;  $p=0.014$ ; rechts:  $|t|=2.150$ ;  $df=18$ ;  $p=0.045$ ) und Met/Met-Träger (links:  $2.601$ ;  $df=18$ ;  $p=0.018$ ; rechts:  $3.063$ ;  $df=18$ ;  $p=0.007$ ) und auch größere O<sub>2</sub>Hb-Anstiege als die Val/Met-Träger der Patienten (links:  $|t|=3.618$ ;  $df=18$ ;  $p=0.002$ ; rechts:  $|t|=3.287$ ;  $df=18$ ;  $p=0.004$ ). Für die rechte ROI zeigten in der Kontrollstichprobe die Val/Val-Träger höhere Werte als die Met/Met-Träger ( $|t|=2.139$ ;  $df=18$ ;  $p=0.046$ ). Sonst fanden sich keine Unterschiede innerhalb der Kontrollen oder Patienten.

Die Gruppenvergleiche für die Verhaltensdaten während 1-Back zeigten keine Unterschiede zwischen den COMT-Gruppen innerhalb der Kontrollen oder Patienten. Die gesunden Val/Met- ( $|t|=2.728$ ;  $df=18$ ;  $p=0.014$ ) und Met/Met-Träger ( $|t|=2.055$ ;  $df=18$ ;  $p=0.055$ ) hatten eine statistisch und tendenziell bessere Effizienz als die Patienten mit diesen Genotypen für 1-Back. Für 2-Back zeigten sich keine Unterschiede innerhalb der Kontrollen oder Patienten. Der Val/Val- ( $|t|=1.911$ ;  $df=18$ ;  $p=0.072$ ) und Val/Met-Genotyp ( $|t|=2.079$ ;  $df=18$ ;  $p=0.052$ ) der Kontrollen wiesen eine bessere Effizienz auf als Patienten mit diesen Allel-Kombinationen. Die Val/Met-Heterozygoten aus der Gruppe der Patienten hatten eine verlangsamte SSRZ im Vergleich zum Val/Met-Genotyp der Gesunden ( $|t|=2.885$ ;  $df=18$ ;  $p=0.010$ ) und im Vergleich zum Val/Val-Genotyp der Patienten ( $|t|=2.751$ ;  $df=18$ ;  $p=0.013$ ). Sonst fanden sich keine Unterschiede bezüglich der SSRZ.

### 3 Ergebnisse

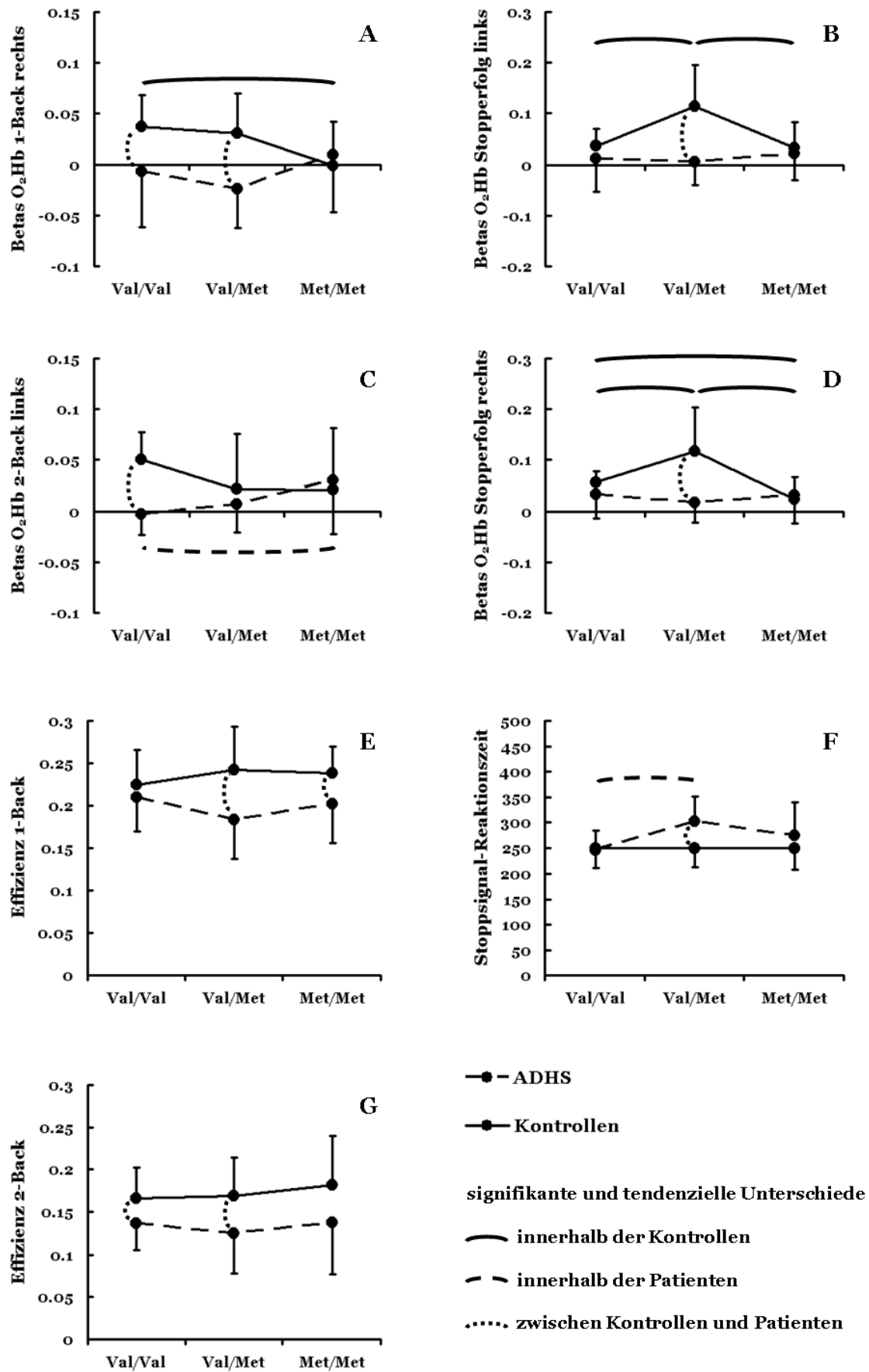


Abbildung 15: Hirnaktivität und Leistung in Abhängigkeit der Stichproben und Genotyp-Gruppen (Mittelwerte ± Standardabweichung)

#### **3.5 Fragestellung 4: Korrelationen innerhalb und zwischen den COMT-Genotypen**

Wie in der Analyse aus Kapitel 3.4 bestand auch hier eine der sechs Gruppen aus je zehn Personen. Tabelle 7 zeigt die Korrelationen von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung für das Verhalten, O<sub>2</sub>Hb und HHb für die einzelnen COMT-Genotypgruppen (Val/Val, Val/Met und Met/Met) und die einzelnen Stichproben (Kontrollen und Patienten). Wie in Kapitel 3.3 entsprechen negative Korrelationen auf der Verhaltensebene einem positiven Zusammenhang zwischen den beiden Prozessen. Aufgrund der kleinen Stichproben (n=10) wurden für den Vergleich zwischen den Gruppen nur Effektstärken berechnet.

Insgesamt zeigte sich ein sehr heterogenes Bild mit negativen und positiven Korrelationen mit vernachlässigbaren bis großen Effektstärken, die nicht systematisch für die Gruppen der Kontrollen und Patienten oder die Genotypgruppen waren. Insgesamt wurden 48 Korrelationskoeffizienten berechnet, 25 davon zeigten eine positive Assoziation von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung mit kleinen (n=6), mittleren (n=13) bis hohen Effektstärken (n=6), 23 waren vernachlässigbar oder negativ. Auf die ausführliche Darstellung der anderen Befunde sei auf Tabelle 7 verwiesen. Auf eine genauere Beschreibung wird hier wegen fehlender Systematik und geringer statistischer Aussagekraft aufgrund kleiner Stichproben verzichtet. Einzig die Korrelationen auf der Verhaltensebene in der Gruppe der Patienten waren durchgängig negativ (positive Assoziation) mit kleinen bis großen Effektstärken.

### 3 Ergebnisse

**Tabelle 7: Korrelationen und Korrelationsvergleiche für die Genotyp-Gruppen**

		Korrelationskoeffizienten Kontrollen			Korrelationskoeffizienten Patienten		
		Val/Val	Val/Met	Met/Met	Val/Val	Val/Met	Met/Met
<b>Verhalten+</b>	<b>Kontroll- aufgaben</b>	<b>-0.068</b>	<b>0.046</b>	<b>-0.498</b>	<b>-0.443</b>	<b>-0.370</b>	<b>-0.604</b>
	<b>eigentliche Aufgaben</b>	<b>-0.121</b>	<b>0.469</b>	<b>-0.174</b>	<b>-0.398</b>	<b>-0.186</b>	<b>-0.508</b>
<b>O<sub>2</sub>Hb</b>	<b>Kontroll- aufgaben</b>	<b>-0.373</b>	<b>0.297</b>	<b>0.716</b>	<b>0.089</b>	<b>0.350</b>	<b>-0.282</b>
	<b>eigentliche Aufgaben</b>	<b>0.463</b>	<b>-0.287</b>	<b>0.419</b>	<b>-0.061</b>	<b>0.308</b>	<b>-0.262</b>
	<b>Aufgaben- Kontraste</b>	<b>0.022</b>	<b>-0.026</b>	<b>0.042</b>	<b>-0.252</b>	<b>-0.052</b>	<b>-0.160</b>
<b>HHb</b>	<b>Kontroll- aufgaben</b>	<b>-0.026</b>	<b>0.017</b>	<b>-0.199</b>	<b>0.291</b>	<b>0.354</b>	<b>0.048</b>
	<b>eigentliche Aufgaben</b>	<b>0.427</b>	<b>-0.281</b>	<b>0.093</b>	<b>-0.270</b>	<b>0.318</b>	<b>0.439</b>
	<b>Aufgaben- Kontraste</b>	<b>0.601</b>	<b>-0.578</b>	<b>0.268</b>	<b>-0.589</b>	<b>0.207</b>	<b>0.557</b>

+ Eine negative Korrelation für das Verhalten entspricht einer positiven Assoziation von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung

### 3.6 Zusätzliche Analysen

In Bezug auf den Nikotinkonsum wurden innerhalb der Patientengruppe die Raucher und Nichtraucher miteinander verglichen. Die 19 rauchenden Patienten zeigten in der I7-Skala höhere Impulsivitätswerte als die 26 erkrankten Nichtraucher ( $|t|=2.361$ ;  $df=40$ ;  $p=0.023$ ). Zudem hatten sie während der Go-Trials tendenziell ( $|t|=2.361$ ;  $df=40$ ;  $p=0.023$ ) und während 2-Back signifikant ( $|t|=2.361$ ;  $df=40$ ;  $p=0.023$ ) langsamere Reaktionszeiten. Auch hatten sie tendenziell geringere Deoxygenierungen für die linke ROI während 1-Back ( $|t|=1.994$ ;  $df=43$ ;  $p=0.053$ ) und für die rechte ROI während der Stopperfolge ( $|t|=1.964$ ;  $df=43$ ;  $p=0.056$ ). Von allen gerechneten Korrelationen war der Zusammenhang der Kontrollaufgaben für O<sub>2</sub>Hb signifikant unterschiedlich ( $|z|=2.368$ ;  $p=0.018$ ), wobei die Gruppe der Nichtraucher eine positive und die der Raucher eine negative Korrelation aufwiesen. Die ANCOVAs mit Rauchen als Kovariate veränderte keines der signifikanten Ergebnisse. Die Korrelationen abhängig von den COMT-Gruppen wurden aufgrund der resultierenden kleinen Stichproben nicht gerechnet.

Die Gruppen wurden auch bezüglich der Variationskoeffizienten (Standardabweichung/Mittelwert; nach Bortz, 2005, S. 44) für die Reaktionszeiten während Go, 1-Back und 2-Back verglichen. Der Variationskoeffizient ist ein Streuungsmaß, das am Mittelwert standardisiert ist. Ein Vergleich für die SSRZ ist wegen der Berechnung der SSRZ aus der mittleren Go-Reaktionszeit und der mittleren SOA-Onsets und auch für die Effizienz nicht möglich. Es zeigten sich signifikante Unterschiede für 1-Back ( $|t|=2.631$ ;  $df=84$ ;  $p=0.010$ ) mit einem höheren Variationskoeffizienten für die Patienten. Keine Unterschiede wurden gefunden für Go ( $|t|=1.215$ ;  $df=84$ ;  $p=0.228$ ) und 2-Back ( $|t|=1.147$ ;  $df=84$ ;  $p=0.255$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Hirnaktivität innerhalb der Gruppen

Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen fNIRS-Arbeiten, die Patienten mit ADHS untersucht hat, und beinhaltet bis zum jetzigen Zeitpunkt die bisher größte mit dieser Methode untersuchte Stichprobe. Bislang gibt es nur zwei Vorarbeiten an Erwachsenen aus der eigenen (Ehlis et al., 2008; Shecklmann et al., 2008a) und zwei mit Kindern aus einer anderen Arbeitsgruppe (Weber et al., 2005, 2007). Es wurden 45 erwachsene Patienten und 41 nach deskriptiven Daten vergleichbare Kontrollen mit einer Arbeitsgedächtnis- und einer Stoppsignal-Aufgabe untersucht. Beide Gruppen zeigten vergleichbare Aktivierungsmuster mit deutlicherer Ausprägung für die Kontrollen (Kapitel 3.1, Abbildungen 12-14).

Daneben ergaben sich für die Analyse der Residuen der Modellschätzung nach der Methode der Kleinsten Quadrate keine systematischen Gruppenunterschiede in den mit den Aufgaben assoziierten Kanälen, was auf eine Vergleichbarkeit der Signalqualität beider Gruppen hindeutet (Kapitel 2.5). Zum einen bedeutet dies, dass sich die Modellannahmen der HRF zwischen den Gruppen nicht unterschieden, bzw. dass sich die HRF in Latenz und Streuung nicht zwischen den Gruppen unterschied. Zum anderen bedeutet dies aber auch, dass motorisch unruhige Probanden wie Patienten mit ADHS mit fNIRS ohne Erhöhung des Rauschens gut messbar sind (vgl. Fallgatter et al., 2004). Aufgrund der einfachen, ökonomischen und natürlichen Untersuchungssituation bietet sich die fNIRS für Fragestellungen bezüglich der Aktivität in den oberen Schichten kortikaler Areale als adäquate Alternative zur fMRT an. Zahlreiche Arbeiten belegen zudem die Reliabilität dieses Verfahrens (Kono et al., 2007; Plichta et al., 2006b, 2007; Sato et al., 2006; Shecklmann et al., 2008b) und

die hohe Übereinstimmung mit dem „blood oxygenation level dependent“ (engl. BOLD)-Signal aus fMRT-Untersuchungen (Überblick bei Steinbrink et al., 2006).

Die Aktivierungsmuster der vorliegenden Arbeit stimmen zudem mit der Literatur überein (Kapitel 3.1, Abbildungen 12-14). Für die Arbeitsgedächtnisaufgaben (1- und 2-Back) fanden sich signifikante Oxygenierungen und Deoxygenierungen in den mittleren Kanälen beider Seiten des Probesets. Wie die Kontraste zwischen der 2-Back mit der 1-Back-Aufgabe zeigten, fand sich eine erhöhte Aktivierung (größerer Anstieg für O<sub>2</sub>Hb und stärkerer Abfall für HHb) für 2-Back auch in diesen Kanälen. Auch wenn die räumliche Auflösung auf den Interoptoden-Abstand von 3 cm begrenzt ist, können diese Kanäle dem DLPFC zugeordnet werden. Zum einen kann dies aus der Zuordnung der EEG-Elektrodenpositionen zu den Gehirnregionen abgeleitet werden, wie es Okamoto et al. (2004) gezeigt haben und an deren Zuordnung wir uns orientiert hatten. Zum anderen entspricht die parametrische Aktivierung dieser Struktur (Aktivierung während 2-Back stärker als während 1-Back) den Befunden in der Literatur (vgl. Meta-Analyse von Owen et al., 2005; vgl. Aktivierungsmuster in Caldú et al., 2007). Inhaltlich bildet sich hier wohl die Funktion der Zentralen Exekutive des Arbeitsgedächtnis-Modells von Baddeley (2003) ab. Die gewählte N-Back-Aufgabe im Block-Design mit der Auswertung über alle gezeigten Stimuli erfordert Einspeicherung, Aufrechterhaltung, Abgleich und Austausch dieser Stimuli und geht weit über einfache Rehearsal-Prozesse hinaus.

Für die Stoppsignal-Aufgabe zeigten sich Anstiege in O<sub>2</sub>Hb und Abfälle in HHb für Stopperfolge in mittleren und v. a. auch inferioren Kanälen beider Hemisphären. Im Vergleich zu den Go-Trials waren insbesondere die inferioren Kanäle signifikant. Diese Kanäle entsprechen dem IFC oder lateralen Bereichen des OFC. Die Aktivität in diesen Gebieten ist auch vereinbar mit den Befunden in der Literatur, die gerade den IFC mit Antworthemmung in Verbindung bringen (z. B. Aron & Poldrack, 2005; Rubia et al.,



2003). Teilweise im Gegensatz zu diesen Studien, die häufig Stopperfolge gegen Stoppmisserfolge kontrastierten, wurde in der vorliegenden Arbeit entsprechend dem Stoppsignal-Modell nach Logan (1994) der Kontrast Stopperfolge gegen Go-Trials gerechnet. Nach diesem Modell liefern sich der Go-Prozess und der Stoppsignal-Prozess ein Wettrennen. Entsprechend dem Ausgang dieses Wettlaufs kommt es zu einer Reaktion oder zur Unterdrückung dieser Reaktion. Kontrastiert man nun Stopperfolge und Stoppmisserfolge, kontrastiert man eigentlich die Stoppprozesse gleichermaßen und findet eher Aktivierungen, die für Fehlerverarbeitungsprozesse typisch sind. Stoppmisserfolge sind mit einer Antwort verbunden, die als falsch erlebt wird, da eine Reaktion eigentlich unterdrückt werden soll. Der Kontrast aller Stopp-Trials gegen die Go-Trials würde also auch Prozesse der Fehlerverarbeitung beinhalten. Deshalb bildet der Kontrast Stopperfolge gegen Go-Trials die beste Operationalisierung für Antworthemmung. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass dieser Kontrast nicht nur Antworthemmung, sondern auch Fehlen einer motorischen Antwort und Oddball-Effekte modelliert. Im Gegensatz zur Verarbeitung von Motorik im motorischen und prämotorischen Kortex, findet Verarbeitung von neuen und unerwarteten Reizen gerade auch im IFC statt (Friedman et al., 2008; Opitz et al., 1999; Strobel et al., 2008). Diese Konfundierung ist im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht aufzulösen. Für zukünftige Untersuchungen würden sich eine Änderung des Stimulusaufbaus und eine weitere Kontrollbedingung anbieten, nämlich ein Go-Trial, auf den nicht reagiert werden soll, was vorher durch einen Reiz (in unserem Fall z. B. Rotfärbung des Fixationskreuzes vor dem Stimulus) angezeigt werden sollte, und der zudem eine Rotfärbung wie die Stoppsignale enthält. Diese Bedingung würde sowohl für eine fehlende motorische Antwort als auch für einen Oddball-Effekt kontrollieren. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die Anzahl der Stopperfolg-Trials ca. um die Hälfte geringer war als die der Go-Trials. Trotz der zu

#### 4 Diskussion

erwartenden höheren Varianz und geringeren statistischen Power, konnten dennoch deutlich erhöhte Aktivierungen für diesen Kontrast gefunden werden. Zusammenfassend beurteilt stimmen die hirnfunktionellen Daten gut mit den Befunden aus der Literatur überein, was für eine hypothesenkonforme Qualität der fNIRS-Daten spricht.

### 4.2 Fragestellung 1: Unterschiede zwischen den Gruppen

In Fragestellung 1 sollte überprüft werden, ob sich die adulten Patienten mit ADHS von gesunden Kontrollen auf behavioraler und hirnfunktioneller Ebene in einer N-Back- und Stoppsignal-Aufgabe unterscheiden (Kapitel 3.2, Tabelle 5). Diese Analysen erfolgten vor dem Hintergrund der Replikation bisheriger Studien. Auf der Verhaltensebene zeigten die Patienten eine verschlechterte Leistung (Reaktionszeiten, Anzahl an richtigen Antworten und Effizienz) in allen Aufgaben, dies sowohl in den eigentlichen Antworthemmungs- (erfolgreiche Stopptrials) oder Arbeitsgedächtnis-Bedingungen (2-Back), aber auch in den Kontrollaufgaben (Go-Trials, 1-Back). Aufgrund dessen wurden Untergruppen gebildet, die hinsichtlich relevanter deskriptiver Faktoren vergleichbar waren und sich nicht mehr in den einfachen Kontrollaufgaben unterschieden. Trotzdem fanden sich Gruppenunterschiede für die Anzahl richtig erkannter Zielreize und die Effizienz während 2-Back und für die SSRZ. Zudem war, wie für die Auswertung über die Gesamtgruppen, die Oxygenierung während 2-Back in der linken Hemisphäre (DLPFC) und für beide Seiten während der Stopperfolge (IFC) weiterhin verringert, ohne und mit Kontrast gegen die Kontrollaufgabe. Der verringerte Anstieg von O<sub>2</sub>Hb rechts und der verringerte Abfall für HHb links während 1-Back für die Analyse der Gesamtgruppe verschwand nach Anpassung der Gruppen. Es lässt sich schlussfolgern, dass die vorliegende Stichprobe adulter Patienten mit ADHS bereits Veränderungen und Defizite in den einfachen Kontrollaufgaben, aber nach Korrektur für diese Unterschiede zusätzlich auch Verschlechterungen in Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und zur Antworthemmung zeigten.

Die behavioralen Unterschiede für Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung entsprechen den zahlreichen Befunden der Literatur (vgl. Einleitung). Somit handelt

es sich um eine gelungene Replikation der bestehenden Arbeiten. Manche Autoren vertreten die Ansicht, dass v. a. das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis bei ADHS betroffen sei (Castellanos & Tannock, 2002; Willcutt et al., 2005). Andere Arbeiten (z.B. Hervey et al., 2002; Martinussen et al., 2005), wie auch die vorliegende, bestätigen allerdings, dass auch das verbale Arbeitsgedächtnis als verändert zu bewerten ist. Vielleicht ist das Defizit bei ADHS auch nicht komponentenspezifisch, sondern betrifft allgemein die Zentrale Exekutive. Zukünftige behaviorale oder hirnfunktionelle Arbeiten, die sich dieser Fragestellung mit entsprechenden Operationalisierungen annehmen, könnten die Frage nach der Komponentenspezifität möglicherweise beantworten. Die vorliegende hirnfunktionelle Arbeit kann diese Frage nicht klären. Auf hirnphysiologischer Ebene gibt es zahlreiche Befunde zu Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses und der Antworthemmung: Im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis existieren vier Arbeiten mit Erwachsenen (Ehlis et al., 2008; Hale et al., 2007; Schweitzer et al., 2002; Valera et al., 2005) und vier mit Kindern und Jugendlichen (Kobel et al., 2008; Sheridan et al., 2007; Silk et al., 2005; Vance et al., 2007). Fünf dieser acht Arbeiten finden signifikant oder statistisch tendenziell verminderte präfrontale Durchblutungsveränderungen. Im Bereich Antworthemmung existieren 14 Arbeiten mit fMRT (Booth et al., 2005; Durston et al., 2003, 2006; Epstein et al., 2007; Pliszka et al., 2006; Rubia et al., 1999, 2005, 2008; Schulz et al., 2004; Smith et al., 2006; Suskauer et al., 2008; Tamm et al., 2004; Vaidya et al., 1998, 2005), nur eine untersuchte neben Minderjährigen auch Erwachsene (Epstein et al., 2007). Vier Arbeiten untersuchten die Hirnaktivierung während einer Stoppsignal- und zehn während einer Go/Nogo-Aufgabe. Bezogen auf präfrontale kortikale Areale fanden acht Untersuchungen eine verringerte, vier eine erhöhte Aktivierung und zwei keine Unterschiede in der Hirntätigkeit. Erhöhte Aktivität bei den Patienten wird oft als Kompensation einer gestörten Inhibitionsleistung interpretiert. Die große Anzahl

der Arbeiten und die aktuelle Arbeit zu ADHS mit positiven Befunden zu Gruppenunterschieden in der Hirnaktivierung sprechen für einen klaren Zusammenhang von ADHS und veränderter Hirnfunktion im PFC. Gerade im Hinblick auf eine verschlechterte Leistung kann man davon ausgehen, dass die verminderte Hirnaktivität das Korrelat einer verschlechterten Verarbeitung dieser Prozesse ist. Da in der Literatur auch für andere Regionen Unterschiede berichtet wurden, kann man spekulieren, ob auch für die hier verwendete Stichprobe solche Kompensationsmechanismen auftraten. Das auf äußere kortikale Bereiche begrenzte Messareal bietet keine Beantwortung einer solchen Frage.

Kritisch anzumerken ist, dass sich die Gruppenunterschiede nur für O<sub>2</sub>Hb und nicht für HHb fanden. Der Großteil der Literatur zu ADHS besteht aus Untersuchungen mit fMRT, die das BOLD-Signal misst und sensitiv auf Veränderungen des HHb reagiert, das im Gegensatz zu O<sub>2</sub>Hb paramagnetische Eigenschaften besitzt und für messbare Inhomogenitäten im magnetischen Feld des Scanners verantwortlich ist (Heeger & Rees, 2002). Durchblutungsveränderungen von HHb gemessen mit fNIRS scheinen in kombinierten fNIRS-fMRT-Untersuchungen höher mit dem BOLD-Signal zu korrelieren als Veränderungen von O<sub>2</sub>Hb (z. B. Huppert et al., 2006; Überblick in Steinbrink et al., 2006). Gruppenunterschiede (aber auch COMT-Effekt, vgl. Kapitel 3.4 und 4.4) in der vorliegenden Untersuchung fanden sich nur für O<sub>2</sub>Hb. Der mangelnde Unterschied für HHb ist auf den ersten Blick ein Widerspruch. Allerdings zeichnen sich Veränderungen von HHb gemessen mit fNIRS durch eine höhere räumliche Spezifität, geringere Amplitudenunterschiede, geringere statistische Power oder gelegentliche Abweichungen vom klassischen Modell des Abfalls als Indikator für Hirnaktivität aus (Ehlis et al., 2005; Plichta et al., 2007; Schecklmann et al., 2008a). Das könnte die hier gefundenen Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Chromophoren erklären.

## 4 Diskussion

Zusätzlich zu Unterschieden in den eigentlichen Aufgaben fanden sich auch Gruppenunterschiede für die Kontrollaufgaben. Im Hinblick auf die Aufmerksamkeitsstörung der Patienten könnte ein Defizit in der Aufmerksamkeit Veränderungen in den einfachen Kontrollaufgaben verursacht haben. Eine mögliche Erklärung könnte die in der Literatur beschriebene erhöhte Ablenkbarkeit bei ADHS-Patienten sei (van Mourik et al., 2007). Eine absolut distraktorfremde Umgebung ist kaum zu erreichen, deshalb kann dies einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Auch Probleme in der Daueraufmerksamkeit oder Vigilanz könnten in Frage kommen (Tucha et al., 2008), insbesondere bei der langen Stoppsignal-Aufgabe. Dies war aber nicht der Fall (s. u.). Erhöhte Ablenkbarkeit oder Aufmerksamkeitseinbrüche würden sich in einer erhöhten Variabilität zeigen (Castellanos & Tannock, 2002). Für die drei untersuchten Variationskoeffizienten (Kapitel 3.6) zeigte sich für die 1-Back-Reaktionszeit eine erhöhte Variabilität für die Gruppe der Patienten. Teilweise könnte also auch dieser Faktor einen Teil der Varianz erklären.

Eine weitere mögliche Erklärung könnte allerdings auch sein, dass die Kontrollaufgaben keine „echten“ Kontrollaufgaben darstellten. In der Stoppsignal-Aufgabe wurden randomisiert Stopp- und Go-Trials dargeboten. Das birgt die Gefahr, dass die Go-Trials selbst eine inhibitorische Komponente beinhalteten. Trotz der Instruktion „möglichst schnell zu drücken“, konnte jederzeit ein Stoppsignal auftauchen, auf das man vorbereitet sein musste. Zudem erforderte die Auswahl einer Taste die Inhibition des Drückens der anderen Taste. Auch die Go-Trials könnten somit eine gewisse inhibitorische Komponente beinhaltet haben. Das wiederum passt zu der Vorstellung eines Inhibitionsdefizits bei ADHS (Barkley, 1997). Lijffijt et al. (2005) fanden in ihrer Meta-Analyse von Stoppsignal-Aufgaben eine Verlangsamung bei Go-Trials für Kinder mit ADHS, nicht aber für Erwachsene. Auch für die 1-Back-Bedingung zeigten die Patienten eine verringerte Anzahl richtig erkannter Zielreize,

eine verlangsamte Reaktion und eine verringerte Effizienz verbunden mit verringerter Oxygenierung und Deoxygenierung. Die 1-Back-Bedingung beinhaltet zwar geringere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis als die 2-Back-Bedingung, jedoch mehr als eine einfachere 0-Back-Bedingung, bei der unabhängig von vorhergehenden Reizen eine Reaktion erforderlich ist. Bei 1-Back muss ein Buchstabe im Gedächtnis aufrecht erhalten werden, der anschließend mit dem unmittelbar folgenden Buchstaben verglichen werden muss. Danach folgen die Löschung dieses Buchstabens aus dem Kurzzeitspeicher und die Einspeicherung des Buchstabens, mit dem zuvor verglichen werden musste. In Anbetracht der Beteiligung gewisser Komponenten des Arbeitsgedächtnisses bei der 1-Back-Aufgabe und der Antworthemmung bei der Go-Bedingung passen diese Überlegungen zu den Befunden der Defizite der Patienten mit ADHS in diesen Kontrollaufgaben. Für weitere Untersuchungen würden sich Aufgaben anbieten, die „echte“ Kontrollaufgaben beinhalten, wie z. B. eine 0-Back-Aufgabe, bei der keine fortwährende Gedächtnisrekrutierung nötig ist (analog einer Go-Bedingung: „Drücke bei X“). Für die Stoppsignal-Aufgabe würde sich auch ein Durchgang anbieten, der keine Stoppsignale beinhalten würde.

Neben Defiziten in „kalten“ exekutiven Funktionen wie Arbeitsgedächtnis oder Antworthemmung wird bei ADHS auch ein Mangel in der Verarbeitung „heißer“ Aufgaben diskutiert, die Material mit emotionalem oder motivationalem Charakter enthalten (Castellanos et al., 2006). Auch im klinischen Rahmen wird ADHS als Störung der Motivation beschrieben. Das könnte die hier gefundenen Defizite in den einfachen Kontrollaufgaben erklären. Dem entgegenzuhalten ist allerdings, dass für die beiden N-Back-Aufgaben die Leistung deutlich über der Ratewahrscheinlichkeit lag, und dass der Schwellenalgorithmus bei den eingeschlossenen Patienten ebenso wie bei den Gesunden funktionierte, was nicht für ein Motivationsdefizit sprechen würde. Ein unmotivierter Proband würde systematisch übermäßig häufig oder selten

auf die Stoppsignale reagieren. Unter diesen Voraussetzungen würde die 50 % Schwelle für die Stoppsignal-Onsets nicht erreicht werden, der Schwellenalgorithmus würde nicht greifen. Allerdings kann ein Unterschied in der Motivation nie vollkommen ausgeschlossen werden. Mögliche Fragebögen vor oder nach der Messung unterliegen immer dem subjektiven Urteil des Probanden und sind somit selbst nicht frei von Motivationseffekten. Sinnvoll wären Paradigmen, die als unabhängige Variable die Motivation manipulieren (Desman et al., 2008; Shanahan et al., 2008). Allerdings ist dies nicht immer praktikabel. Zum anderen stellt sich die Frage, ob eine in die Aufgaben eingebaute Belohnung für einen Patienten den gleichem Wert besitzt wie für eine gesunde Kontrollperson, wenn man die bei ADHS aus der Literatur berichteten sozialen und finanziellen Probleme berücksichtigt (vgl. Einleitung). Von Interesse ist in diesem Zusammenhang auch die Diskussion um einen Endophänotyp der ADHS zu motivationalen Aufgaben oder die Fragestellung, inwieweit sich Patienten mit reinen Motivationsdefiziten von Patienten mit reinen exekutiven Defiziten trennen lassen. Folgerichtig wäre natürlich die Frage interessant, ob diese beiden Endophänotypen zusammenhängen. Das könnte wie in der vorliegenden Arbeit auch über Korrelationsanalysen untersucht werden.

Es gibt einige Forschergruppen, die bei ADHS Unterschiede auf psychomotorischer oder perzeptueller Ebene postulieren und Belege dafür fanden. Auch solche Befunde könnten die Unterschiede in den Kontrollaufgaben erklären. Mostofsky et al. (2006) zeigten in einer einfachen Finger-Daumen-Oppositionsaufgabe veränderte neuronale Aktivierungsmuster. Lijffijt et al. (2005) fanden in ihrer Meta-Analyse bei Kindern mit ADHS neben einer verlängerten SSRZ auch eine verlängerte Go-Reaktionszeit. Rommelse und Kollegen (2008) beobachteten selbst in einer einfachen Alertness-Aufgabe Defizite. Cole et al. (2008) fanden in einfachen Aufgaben zum Tapping von Zehen und Fingern und sequentiellen Aufgaben eine Verlangsamung bei Jungen mit



ADHS, die bei Mädchen mit ADHS und Gesunden nicht zu finden war. Miyazaki und Kollegen (2007) fanden Veränderungen in somato-sensorisch evozierten Potenzialen. Woods und Kollegen (2002) sprechen in ihrem Übersichtsartikel von Veränderungen auf der Ebene einfacher Informationsverarbeitung. Mangeot et al. (2001) gehen sogar von einer Subgruppe von Patienten mit sensorischen Defiziten aus. Sie fanden in ihrer Untersuchung bei ADHS-Kindern Veränderungen in der elektrodermalen Aktivität und in Elternberichten zu sensorischen Funktionen. Diese vereinzelt Befunde könnten als mögliche Ursachen der gefundenen Unterschiede in den Kontrollaufgaben dieser Arbeit betrachtet werden. Hervey und Kollegen (2004) schlussfolgerten in ihrer Übersichtsarbeit, dass es durchaus geringe Unterschiede zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollen in einfachen Aufgaben zur Motorik und Informationsverarbeitung gibt, dass aber mit steigender kognitiver Anforderung die Gruppenunterschiede größer werden.

Neben inhaltlichen Gründen für die Unterschiede zwischen Kontrollen (n=41) und Patienten mit ADHS (n=45) könnten immer auch Stichprobeneffekte die gefundenen Unterschiede erklären. Da die Gruppen für Alter, Geschlecht, Händigkeit, Intelligenz, Bildungsniveau und Kopfumfang vergleichbar waren (Kapitel 2.2), scheinen diese Variablen keine bedeutende Rolle gespielt zu haben. Vergleichbar waren die Gruppen auch hinsichtlich der Position der zwei hier untersuchten Paradigmen in der Gesamtuntersuchung mit 4 Paradigmen (Kapitel 2.1). Deshalb sollten keine unterschiedlichen Reihenfolgeeffekte zwischen den Gruppen aufgetreten sein. In Anbetracht der langen Dauer von ca. 18 Minuten für die Stoppsignal-Aufgabe und der Diskussion eines Defizits der Daueraufmerksamkeit oder Vigilanz bei ADHS (Tucha et al., 2008) stellt sich auch die Frage, ob dies einen Einfluss auf die Gruppenunterschiede gehabt haben könnte. Um diese Frage beantworten zu können, wurden die Trials in fünf zeitlich aufeinander folgende Teile getrennt. Mit diesen

Zeitabschnitten und der Gruppenzugehörigkeit als Faktoren einer ANOVA wurde durch Signifikanzprüfung des Interaktionsterms der beiden Faktoren getestet, ob sich eventuell eine gruppenabhängige Veränderung über die Zeit zeigt (Kapitel 2.4). Da dies nicht der Fall war, kann man für die vorliegenden Stichproben davon ausgehen, dass mögliche Daueraufmerksamkeits- oder Vigilanz-Unterschiede nicht als Erklärung für Gruppenunterschiede in Frage kommen.

Die Patienten zeigten höhere Werte für ADHS-Symptome während der Kindheit (WURS-k) und aktuell höhere Werte für Impulsivität (I7). Dieser Unterschied entsprach dem erwarteten und beabsichtigten Stichprobeneffekt. Das entsprach auch der klinischen Beurteilung durch die behandelnden Psychiater. Diese Fragebogenwerte unterstützen also die klinische Beurteilung. Speziell die hohe Impulsivität ist für die Untersuchung des exekutiven Endophänotyps wichtig (Barkley, 1997; Sonuga-Barke, 2002, 2005). Barkley geht sogar davon aus, dass die erhöhte Impulsivität bzw. Antworthemmung das zentrale Defizit dieses Endophänotyps ist. Für Analysen in Hinblick auf die diagnostischen Subtypen finden sich zu kleine Stichproben für den hyperaktiven (n=3) und unaufmerksamen Typ (n=9). Außerdem widerspricht eine Aufteilung in die Subtypen der klassischen Diagnosesysteme auch dem Endophänotypen-Ansatz, der davon ausgeht, dass Untergruppen entsprechend kognitiver Phänotypen eher die Ätiopathogenese der Erkrankung abbilden als die Untergruppen nach den klassischen Diagnosesystemen. Aus diesen Gründen wurde auf eine subtypenspezifische Analyse verzichtet.

Als möglicher ungünstiger Stichprobeneffekt ist der erhöhte Anteil an Rauchern in der Gruppe der Patienten zu bewerten. Allerdings ist ADHS eben unter anderem auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Nikotinabhängigkeit verbunden (Tercyak et al., 2002). Die Untersuchung der Variable Rauchen ist aus zwei Gründen interessant, zum einen als klassische konfundierende Variable, die Gruppeneffekte beeinflussen könnte,

zum anderen als ADHS-relevanter Marker, der möglicherweise Unterschiede in der Ätiopathogenese abbildet. Die rauchenden Patienten waren impulsiver als die erkrankten Nichtraucher (Kapitel 3.6). Vereinzelte Unterschiede in den Mittelwerts- oder Korrelationsvergleichen deuten auf eine mögliche Konfundierung hin, auch wenn die Unterschiede nicht systematisch und gehäuft auftraten. Die signifikanten Ergebnisse der COMT-ANOVAs blieben durch die Hereinnahme der Variable Rauchen als Kovariate unverändert. Auch wenn die Effekte des Rauchens in der vorliegenden Stichprobe eher als gering zu erachten sind, sollte man in zukünftigen Arbeiten darauf achten, die Stichproben hinsichtlich dieses Faktors - wenn möglich - vergleichbar zu halten.

Neben der großen Anzahl von Rauchern in der Patientenstichprobe zeigten etliche Patienten komorbid psychiatrische Achse-I- und Achse-II-Störungen (Biederman, 2005; Miller et al., 2007). Die vorliegende Stichprobe scheint der klinischen Realität zu entsprechen, allerdings können dadurch auch ADHS-spezifische Effekte verfälscht werden. Zudem fand sich unter den Patienten auch eine geringe Zahl an Personen mit regelmäßiger Stimulanzien-Medikation (n=6), die aber spätestens am Vortag der Untersuchung nicht mehr eingenommen wurde. Damit konnten zumindest akute Effekte des MPH ausgeschlossen werden (Swanson & Volkow, 2003). Wie in Kapitel 2.2 berichtet, veränderte die Herausnahme der Patienten mit einer zusätzlichen Achse-I-Störung oder mit Dauermedikation die signifikanten Gruppenunterschiede nicht. Daher kann für unsere Stichprobe angenommen werden, dass Achse-I-Komorbiditäten und Dauermedikation (bei Absetzen der Medikamente vor der Messung) keine Effekte auf die Gruppenunterschiede hatte. Der Effekt durch Persönlichkeitsstörungen konnte aufgrund der hohen Zahl an Patienten mit Achse-II-Störungen (n=33) nicht überprüft werden. Hier könnte eine Konfundierung möglich sein. Grundsätzlich ist die hohe Zahl an Patienten mit diagnostizierten

#### 4 Diskussion

Persönlichkeitsstörungen bemerkenswert. Da in der Ambulanz der Uniklinik Würzburg ein besonderes klinisches und wissenschaftliches Interesse auf Persönlichkeitsstörungen liegt, ist es nicht verwunderlich, dass sich in der hier vorliegenden Stichprobe ein hoher Anteil von Patienten mit Achse-II-Störungen findet. Insgesamt stellt sich trotzdem die Frage, ob es sich bei den Patienten mit zusätzlichen Achse-I- und Achse-II-Störungen und Dauermedikation um eine ätiopathogenetisch getrennte Subgruppe der ADHS handelt. Diese Fragestellung kann in der vorliegenden Untersuchung aufgrund der kleinen Stichproben nicht beantwortet werden. Zudem war das Design der Untersuchung nicht für diese Frage ausgelegt.

Die Frage nach ätiopathogenetisch getrennten Subgruppen stellt sich auch angesichts der hohen Dropout-Quote (Kapitel 2.3). Damit könnte eine systematische Stichprobenauswahl verbunden sein. Begründete und unkritische Ausschlussgründe waren ein nachträglicher Ausschluss durch eine Korrektur der ADHS-Diagnose oder das Feststellen von Ausschlusskriterien gesundheitlicher Art. Unkritisch ist auch der Ausschluss aufgrund einer genetischen Verwandtschaft. Diese beiden Kriterien verbessern allenfalls die Validität der Stichproben. Kritisch zu bewerten ist zunächst allerdings der Ausschluss durch ungeeignete Verhaltensdaten. Dadurch kam es zu doppelt so vielen Dropouts bei den Patienten. Dieses Kriterium wurde gewählt, um Personen zu untersuchen, die die Aufgaben verstanden und richtig absolviert hatten. Dieses Ausschlusskriterium hat mit mangelndem Verständnis für die Aufgaben zu tun, das jedoch eine Grundvoraussetzung für die Auswertung ist. Andererseits besteht damit die Gefahr, besonders auffällige Patienten nicht eingeschlossen zu haben. Zu bedenken ist auch der Ausschluss von Personen aufgrund artefaktbehafteter NIRS-Daten, deren Zahl allerdings relativ gering ist. Ausreißer können v. a. durch Artefakte während der Messung zu Stande kommen. Artefakte entstehen v. a. bei sehr unruhigen Probanden. Es kann aber natürlich sein, dass der Ausschluss gerade sehr unruhiger

#### 4 Diskussion

und somit möglicherweise auch schwerer betroffener Patienten zu einer Stichprobenverzerrung führt. Besonders kritisch ist jedoch der Ausschluss durch nicht absolvierte Messungen aufgrund von technischen Problemen oder durch schmerzhaftes Drücken des Probesets. Nur wenige Probanden gaben Schwierigkeiten bei Motivation oder Konzentration an. Knapp die Hälfte der ausgeschlossenen Patienten konnte eines der beiden Paradigmen nicht bearbeiten, im Gegensatz zu den wenigen gesunden Kontrollpersonen. Da gerade die Korrelationen zwischen den beiden Aufgaben für die Fragestellung der Arbeit relevant waren, führte das zum Ausschluss. Trotzdem besteht die Gefahr, dass sich doch „empfindlichere“ Patienten unter den ausgeschlossenen befanden. Sollten tatsächlich insgesamt auffälliger Patienten ausgeschlossen worden sein, handelt es sich bei der vorliegenden und untersuchten Stichprobe um eine weniger auffällige bzw. weniger kranke Patientenstichprobe. In Hinblick auf die Fragestellungen bedeutet dies, dass den gefundenen Gruppenunterschieden zwischen Kontrollen und Patienten aufgrund kleinerer zu erwartender Effekte eine höhere Aussagekraft zugerechnet werden könnten. Problematisch wäre allerdings, wenn es sich bei den ausgeschlossenen Patienten ätiologisch um eine völlig andere Gruppe von Patienten handeln würde – nämlich eine distinkte Subgruppe der ADHS mit geringerem Verständnis, größerer Unruhe mit mehr Artefakten im fNIRS-Signal und empfindlicherer Sensorik. Die mögliche Stichproben-Verzerrung durch die hohe Dropout-Rate sollte deshalb bei der Generalisierbarkeit der Daten berücksichtigt werden.

### 4.3 Korrelationen innerhalb und zwischen den Gruppen

Auch wenn für die vorliegende Stichprobe Mittelwertsunterschiede im Arbeitsgedächtnis und in der Antworthemmung für Patienten mit ADHS gefunden wurden, beantwortet dies nicht die Frage, ob beide Prozesse zusammenhängen (vgl. Einleitung). Diese Frage lässt sich erst durch die Verwendung von Korrelationsanalysen beantworten.

Mit den Korrelationsanalysen zwischen Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und zur Antworthemmung sollte überprüft werden, ob es sich bei Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung um den Bestandteil eines gemeinsamen Endophänotyps handelt, und ob dieser Zusammenhang spezifisch für ADHS ist, da auch für Gesunde bislang kaum Information über einen Zusammenhang dieser Funktionen vorliegt. Dabei wurden jeweils die verschiedenen abhängigen Variablen (Leistung, O<sub>2</sub>Hb und HHb) zwischen Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung korreliert. Positive Assoziationen von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung in der Gruppe der Patienten mit ADHS würden dafür sprechen, dass Patienten mit Defiziten in dem einem Prozess auch Defizite in dem anderen Prozess aufweisen. Dies wiederum spräche für einen Zusammenhang bzw. für eine Verarbeitung von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung in einem System und würde die Ansicht unterstützen, dass beide Prozesse die gleiche ätiopathogenetische Basis besitzen und somit Bestandteil eines Endophänotyps sein könnten.

Für die vorliegende Untersuchung zeigten sich allerdings kaum signifikante Korrelationen oder keine signifikanten Korrelationsvergleiche (Kapitel 3.3, Tabelle 6). Von statistischer Bedeutung scheinen allein die negativen Korrelationen auf der Verhaltensebene für die Kontrollaufgaben (Korrelation der Effizienz während 1-Back mit Reaktionszeit während Go-Trials) und für die eigentlichen Aufgaben (Korrelation

der Effizienz während 2-Back mit Stoppsignal-Reaktionszeit) in der Gruppe der Patienten zu sein. Diese negativen Korrelationen mit mittleren Effektstärken bedeuten einen positiven Zusammenhang der Leistungsmaße für Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung, da für die Arbeitsgedächtnis-Aufgabe eine hohe Effizienz und für die Stoppsignal-Aufgabe eine geringe SSRZ für eine gute Leistung sprechen. Dies scheint zunächst die Hypothesen von Barkley (1997) und Sonuga-Barke (2002, 2005) zu stützen, dass Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung Bestandteil eines gemeinsamen Endophänotyps der ADHS seien.

Insgesamt finden sich sieben Arbeiten zu diesem Thema (Clark et al., 2007; Geurts et al., 2004; Mahone et al.; 2005; McNab et al., 2008; Pasini et al., 2007; Tsujimoto et al., 2007; Verté et al., 2006). Die bisher durchgeführten Untersuchungen beschäftigten sich fast ausschließlich mit Kindern mit und ohne ADHS. Zu Erwachsenen mit ADHS gibt es nur einen Artikel. Das muss nicht mit der schlechten Befundlage zusammenhängen. ADHS im Erwachsenenalter wurde im Gegensatz zu ADHS in der Kindheit und Jugend erst viel später Gegenstand klinischen und wissenschaftlichen Interesses. Diese Arbeiten beschäftigten sich hauptsächlich mit Korrelationen innerhalb der Patienten, verwendeten verschiedene Operationalisierungen von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung und untersuchten nur behaviorale Daten. Zusammenfassend betrachtet zeigten die Untersuchungen, mit Ausnahme einer mittelhohen Korrelation bei erwachsenen Patienten (Clark et al., 2007), eher kleine Korrelationskoeffizienten. Der Befund von Clark und Mitarbeitern ist somit vergleichbar mit den Befunden der hier vorliegenden Arbeit (erwachsene Stichprobe, Korrelation auf der Verhaltensebene). Im Widerspruch dazu stehen die Befunde von McNab und Kollegen (2008), die bei gesunden Erwachsenen teilweise deutliche Assoziationen von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung fanden. In der

#### 4 Diskussion

vorliegenden Arbeit fanden sich keine Assoziationen bei den Gesunden. Allerdings war die Stichprobe mit 11 relativ klein.

Kritisch anzumerken ist allerdings zum einen, dass trotz einer Assoziation noch ein beträchtlicher Teil der Varianz nicht aufgeklärt werden kann, da die Assoziation nur eine mittlere Stärke besitzt. Es scheint daher weitere Faktoren zu geben, die diese Assoziation beeinflussen. Zum anderen fand sich auch kein signifikanter Unterschied zur Höhe der Korrelationen bei den Gesunden. Zusätzlich überstieg die Korrelation der eigentlichen Aufgaben die der Kontrollaufgaben nicht. Somit sind also auch einfache Prozesse der Psychomotorik oder Informationsverarbeitung in der Patientenstichprobe miteinander assoziiert. Da die Patienten mit ADHS in der vorliegenden Untersuchung auch Defizite in den einfachen Kontrollaufgaben zeigten, ist der Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung möglicherweise nicht spezifisch für diese Prozesse, sondern Ausdruck gestörter basaler Prozesse, die in Zusammenhang stehen. Diesen Eindruck bestätigt der Befund, dass für die Gruppe der Patienten, die sich aus der Parallelisierung der Patienten und Kontrollen nach Unterschieden in den einfachen Kontrollaufgaben ergaben, die signifikante Korrelation der Effizienz für 2-Back mit der SSRZ verschwand und die Korrelation der Effizienz für 1-Back mit der Go-Trial-RZ statistisch tendenziell erhalten blieb. Insgesamt betrachtet sprechen diese Befunde nicht für eine spezifische Assoziation von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung, sondern eher für eine Assoziation einfacher psychomotorischer Prozesse, wie sie in den gestörten Kontrollaufgaben der Patienten zu finden sind. Entsprechend der vorliegenden Untersuchung kann man also nicht wie Barkley (1997) und Sonuga-Barke (2002, 2005) davon ausgehen, dass es sich bei Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung um den Bestandteil eines gemeinsamen Endophänotyps der ADHS handelt.



## 4 Diskussion

Interessanterweise zeigten sich keine Assoziationen der beiden Prozesse auf der hirnfunktionellen Ebene. Erklärungsansätze könnten sich auf mögliche Kompensationen durch andere prozessrelevante Hirnareale, die außerhalb des Messareals des NIRS-Probesets liegen (kortikal tiefere Schichten oder kortikale Areale außerhalb des Probesets), oder die Beeinflussung durch den COMT-Polymorphismus beziehen (vgl. Kapitel 4.5).

In diesem Zusammenhang sind auch die Befunde zur Impulsivität zu betrachten, erfasst als Persönlichkeitsmerkmal mit der Skala von Eysenck (Eysenck et al., 1990). Die Mittelwertsunterschiede in der Impulsivität lassen zum einen darauf schließen, dass es sich in der vorliegenden Untersuchung um eine impulsive, also eine typische ADHS-Patientenstichprobe handelt. Die Kontrollen zeigten tendenziell eine positive Assoziation der Impulsivität mit der Effizienz während 1-Back und 2-Back (höhere Impulsivität - bessere Leistung). Die Patienten zeigten eine signifikant positive Assoziation der Impulsivität mit der Effizienz während 1- und 2-Back und eine signifikant negative Assoziation mit der Go- und Stoppsignal-Reaktionszeit. Impulsive Kontrollpersonen und Patienten waren besser in Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und impulsive Patienten auch in der allgemeinen Geschwindigkeit während Go-Trials und der Antworthemmung. Besonders interessant ist der negative Zusammenhang der SSRZ mit der Impulsivität. Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal, basierend auf Maßen von Selbstbeurteilung, scheint in der vorliegenden Stichprobe nicht positiv mit einem Leistungsmaß für Impulsivität zu korrelieren. Auch Lijffijt und Kollegen (2004) fanden meta-analytisch in einer eigenen und vier anderen gesunden Stichproben keine klare Assoziation dieser beiden Maße. Groß und Kollegen (1999) halten die Impulsivitätsskala des I7 zusammen mit dem WURS-k für geeignete unterstützende Maße der Diagnosestellung der ADHS im Erwachsenenalter. Auch wenn im Mittelwert die Patienten mit ADHS impulsiver waren und Defizite in der Leistung zeigten,

#### 4 Diskussion

bestand doch kein direkter positiver Zusammenhang zwischen Impulsivität und Leistungsmaßen für Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung. Wenn schon auf der Symptomebene Impulsivität nicht mit psychologischen oder hirnphysiologischen Maßen exekutiver Funktionen in Zusammenhang steht, scheint es sich um grundsätzlich verschiedene Phänomene zu handeln. Es sollte noch einmal kritisch überprüft werden, ob die verschiedenen Operationalisierungen von Impulsivität - phänomenologisch erfasst durch Interview oder Fragebögen und behavioral durch Stoppsignal- oder Go/Nogo-Aufgaben - tatsächlich das gleiche Konstrukt abbilden.

Abschließend ist festzustellen, dass die mittlere Assoziation von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung mittlerer Ausprägung zusammen mit der Assoziation der Kontrollaufgaben innerhalb der Gruppe der Patienten mit ADHS auf der Verhaltensebene kein hinreichendes Argument für die Existenz eines möglicherweise gemeinsamen exekutiven oder impulsiven Endophänotyps der ADHS ist. Weitere Faktoren könnten noch mehr Varianz dieser Assoziation erklären. Die Assoziation der Kontrollaufgaben und das Defizit in den Kontrollaufgaben der Patienten spricht für keinen spezifischen Zusammenhang, und die positive Assoziation der behavioral erfassten exekutiven Prozesse mit den phänomenologischen Fragebogenwerten der Impulsivität wirft die Frage nach der Übereinstimmung der verschiedenen Operationalisierungen auf.

Interessant wäre auch, inwieweit sich Zusammenhänge von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung bei anderen Erkrankungen wie Depressionen oder Schizophrenien finden ließen. Auch bei diesen Patientengruppen wurden Defizite in exekutiven Funktionen beschrieben (z. B. Reichenberg & Harvey, 2007; Rogers et al., 2004). Da gerade für ADHS zahlreiche Veröffentlichungen existieren, die zugleich Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung in diesen Patientengruppen untersucht

#### 4 Diskussion

haben, würde es sich anbieten, entsprechende Korrelationsanalysen zu rechnen und in einer Meta-Analyse zusammenzufassen.

### 4.4 Unterschiede zwischen den COMT-Genotypen

Die negativen Ergebnisse der Korrelationsanalysen (Kapitel 3.3) könnten durch das Dopaminniveau moduliert sein. Deshalb wurde für Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung getrennt untersucht, ob und welchen Einfluss der COMT-Polymorphismus auf diese Prozesse besitzt (Kapitel 3.4). Der genetische COMT-Polymorphismus kodiert ein Enzym, das am Abbau von Dopamin beteiligt ist. Es wurden Varianzanalysen mit den Faktoren COMT und Gruppe gerechnet (Kapitel 3.4, Abbildung 15), wobei die Zellbesetzungen ( $n=10$ ) für Alter, Intelligenz, Bildung, Kopfumfang und Geschlecht angepasst waren (Tabelle 3). Die Anpassung der Zellbesetzung gelang für alle Variablen mit p-Werten über 0.2, für Alter und Intelligenz mit p-Werten unter 0.2. Zudem war die Zellbesetzung in den ANOVAs mit zehn Personen relativ klein. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, dass das Signifikanzniveau trotz mehrerer durchgeführter Tests nicht korrigiert wurde. Ziel der Untersuchung war es, mögliche COMT-Effekte aufzudecken. Dies wäre bei einem korrigierten Signifikanzniveau nicht unbedingt möglich gewesen, da genetische Effekte eher als klein zu bewerten sind (Doyle et al., 2005a). Die nur tendenziell signifikanten Interaktionseffekte für 1-Back und 2-Back verleihen den Interpretationen einen spekulativen Charakter. Insgesamt betrachtet muss auch festgehalten werden, dass die auf den geringen Zellbesetzungen basierenden Auswertungen und die damit verbundenen Analysen einen eher explorativen und hypothesengenerierenden Charakter besitzen. In jedem Fall sind eine Vergrößerung der Gruppen und eine Replikation sinnvoll.

Es zeigten sich nur Interaktionseffekte für die bildgebenden Variablen (Kapitel 3.4, Abbildung 15). Zur Interpretationserleichterung wurden zusätzlich die Verhaltensdaten ausgewertet. Es sollte in diesem Zusammenhang auch festgehalten

werden, dass sich die Befunde für Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung nicht auf die Differenzen mit den Kontrollaufgaben oder die Aufgabenkontraste beziehen. Die Effekte beruhen direkt auf den Arbeitsgedächtnis- und Stoppsignal-Aufgaben ohne Abzug der Kontrollaufgaben, enthalten also auch einfache und basale Prozesse der Informationsverarbeitung und Psychomotorik.

In der vorliegenden Untersuchung fand sich ein statistisch tendenzieller COMT x Gruppe Interaktionseffekt für die Oxygenierung während der 1-Back-Aufgabe in der rechten Hemisphäre (Abbildung 15-A). Die Kontrollen mit einem oder zwei Val-Allelen hatten eine erhöhte Oxygenierung im Vergleich zu den Patienten mit einem oder zwei Val-Allelen. Innerhalb der Gruppe der Kontrollen hatten die Val/Val-Träger höhere O<sub>2</sub>Hb-Werte als Met/Met-Träger. Kontrollpersonen mit einem oder zwei Met-Allelen hatten eine bessere Effizienz in der 1-Back Aufgabe als die Patienten mit einem oder zwei Met-Allelen (Abbildung 15-E).

Für 2-Back zeigte sich ein tendenzieller Interaktionseffekt für O<sub>2</sub>Hb in der linken Hemisphäre (Abbildung 15-C). Die Val-Homozygoten der Gesunden hatten höhere Oxygenierungswerte als die Val-Homozygoten der Patienten. Die Patienten mit zwei Met-Allelen hatten eine höhere Oxygenierung als die Patienten mit zwei Val-Allelen. Die Val/Val- und Val/Met-Gruppen der Kontrollen zeigten bessere Effizienz als die Val/Val- und Val/Met-Gruppen der Patienten (Abbildung 15-G).

Signifikante COMT x Gruppe Interaktionseffekte zeigten sich für die Oxygenierung in beiden Hemisphären für Stopperfolge (Abbildung 15-B, 15-D). In der Gruppe der Gesunden zeigte sich eine erhöhte Oxygenierung für Stopperfolge für die Val/Met-Allelträger im Vergleich zu den Val/Val- und Met/Met-Allelträgern. In der rechten Hemisphäre hatten die Kontrollen mit Val/Val-Allelen höhere O<sub>2</sub>Hb-Werte als die Kontrollen mit Met/Met-Allelen. Die Stoppsignal-Reaktionszeit war für den Val/Met-

Genotyp der Patienten im Vergleich zum Val/Met-Genotyp der Gesunden und im Vergleich zum Val/Val-Genotyp der Patienten verlangsamt (Abbildung 15-F).

Zudem zeigten sich COMT-Haupteffekte für die Oxygenierung für Go-Trials in frontalen Arealen und für Stopperfolge auf der rechten Hemisphäre (beide tendenziell) und für die linkshemisphärische Deoxygenierung für Stopperfolge. Zusätzlich zu den Interaktionseffekten für O<sub>2</sub>Hb während der Stopperfolge fanden sich drei signifikante bzw. tendenzielle COMT-Haupteffekte. Zusammengefasst zeigte sich eine erhöhte Hirnaktivität des Val/Met-Genotyps im Vergleich zu den homozygoten Gruppen für die Oxygenierung während Go-Trials und Stopperfolgen in der rechten Hemisphäre und für die Deoxygenierung während Stopperfolgen in der linken Hemisphäre. Diese Haupteffekte ähnelten den Interaktionseffekten für die Oxygenierung während der Stopperfolge, nur dass sie unabhängig von den Gruppen (Gesunde vs. ADHS) waren. Hier zeigten auch die Val/Met-Träger der Gesunden die höchsten Aktivierungswerte. Für die Variablen der vier gefundenen Interaktionseffekte zeigten sich in Kapitel 3.2 Gesamtgruppenunterschiede (Tabelle 5). Die Oxygenierung der Kontrollen war höher als die der Patienten für 1-Back (rechte Hemisphäre), 2-Back (linke Hemisphäre) und Stopperfolge (beide Hemisphären). Die Interaktionseffekte erlauben einen differenzierteren Blick auf diese Gesamtgruppenunterschiede. Für die N-Back-Aufgaben scheint die erhöhte Oxygenierung in der Kontrollgruppe durch die Val/Val- und Val/Met-Allelträger und für die Stopperfolge durch den Val/Met-Genotyp getragen zu werden. Zusammen mit den Verhaltensdaten (verringerte N-Back-Effizienz und verlangsamte SSRZ) sprechen die Ergebnisse für eine nicht optimale Verarbeitung dieser Aufgaben durch die Patienten mit ADHS.

Wie in der Einleitung festgestellt wurde, moduliert Dopamin die präfrontalen Hirnfunktionen möglicherweise in einem umgekehrt u-förmigen Zusammenhang. Ein mittleres präfrontales Dopaminniveau scheint dabei von Vorteil zu sein, indem es die

Grundlage für ein optimales Funktionsniveau des PFC bietet. Wenig und viel Dopamin könnte einem *zu* wenig oder einem *zu* viel entsprechen, was mit entsprechend verschlechterten Leistungen bzw. Funktionsniveaus einherzugehen scheint. Der COMT-Polymorphismus moduliert den präfrontalen Dopamingehalt, wobei generell ein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Met-Allele und guter PFC-Funktion angenommen wird. Gesunde Probanden befinden sich normalerweise auf dem linken Schenkel der umgekehrten U-Funktion, wobei Val/Val-Träger sich weiter links und somit weiter „unten“ befinden, was eine vergleichsweise schlechte PFC-Funktion anzeigt. Met/Met-Träger befinden sich am Maximum der  $\cap$ -Form und zeigen somit eine gute Leistung. Personen mit einem heterozygoten Genotyp (Val/Met) liegen zwischen den anderen beiden Genotypen. Seit der Arbeit von Egan und Kollegen (Egan et al., 2001) wird eine gute PFC-Funktion neben guten Verhaltensdaten auch häufig durch verringerte Hirnaktivität definiert. Eine verringerte Hirnaktivität wird in diesem Zusammenhang als Ausdruck einer ökonomischeren Verarbeitung betrachtet. Da sich die Met/Met-Allelträger theoretisch betrachtet in der Nähe des Scheitels der  $\cap$ -Form befinden, sollten diese bessere Leistungen und verringerte Hirnaktivität zeigen. Für Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis (v. a. N-Back-fMRT-Aufgaben) gibt es zahlreiche Untersuchungen, die diesen Zusammenhang bestätigen (vgl. Einleitung).

Für Aufgaben zur Antworthemmung ist dieser Zusammenhang noch nicht ausreichend belegt. Im Gegensatz zu Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis existieren für Aufgaben zur Antworthemmung und COMT weitaus weniger publizierte Untersuchungen, die bisher nur Gesunde untersuchten. Caldú und Kollegen (2007) fanden in einem CPT-Test eine erhöhte Anzahl von Kommissionsfehlern für die Val/Val-Gruppe, im Gegensatz zu anderen CPT-Untersuchungen, die keine signifikanten Befunde berichten (Aguilera et al., 2008; Goldberg et al., 2003). Krämer et al. (2007) fanden in einer Stoppsignal-

Aufgabe eine erhöhte N2- und P3a-Komponente in erfolgreichen Stopptrials für die Val- im Vergleich zu den Met-Allelträgern. Die Erhöhung beider Komponenten wurde von den Autoren im Sinne einer erhöhten kognitiven Effizienz interpretiert. Diese beiden Befunde widersprechen sich. Der Zusammenhang des Dopaminniveaus oder des COMT-Polymorphismus mit der Leistung in Aufgaben zur Antworthemmung ist somit unklar und bei weitem nicht so verstanden wie der Zusammenhang mit Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis. Die vorliegende Arbeit spricht eher für eine erhöhte Hirnfunktion in der Gruppe der Gesunden mit dem Val/Met-Genotyp (zwei Interaktionseffekte) oder unabhängig von den Diagnosegruppen allgemein für den Val/Met-Genotyp (drei Haupteffekte) für die Stoppsignal-Aufgabe.

Die N-Back-Befunde der Gesunden der vorliegenden Arbeit (erhöhte Aktivität bei Val-Allelträgern) entsprechen den Ergebnissen der Literatur. Allerdings wurde im Gegensatz zur Literatur eine andere Interpretation gewählt. Die erhöhten O<sub>2</sub>Hb-Werte der gesunden Val-Allelträger im Vergleich zu den Val-Allelträgern der Patientengruppe wurden als bessere Hirnleistung interpretiert und nicht als weniger ökonomische Hirnaktivität, wie entsprechend Egan und Kollegen (2001) und den nachfolgenden Arbeiten postuliert werden müsste. Es stellt sich somit die Frage nach der richtigen Interpretation. In diesem Zusammenhang bietet sich ein Blick auf die Diskussion um die jüngste Meta-Analyse über die Zusammenhänge des COMT-Polymorphismus mit kognitiven Funktionen an (Barnett et al., 2008; Goldman et al., 2009). Für Gesunde schien zunächst das Val-Allel das günstigere bei N-Back-Aufgaben (behaviorale Daten) zu sein. In dem darauf folgenden Antwortschreiben wurde aufgrund von Stichproben-Verzerrungen in den einzelnen Studien die Meta-Analyse neu berechnet und der Effekt verschwand. Allerdings brachte diese Untersuchung die Erkenntnis, dass nicht unbedingt der Met/Met-Genotyp vorteilhaft für Funktionen des Arbeitsgedächtnisses ist. Dies stützt in gewisser Weise die vorangegangene in dieser Arbeit getroffene



Interpretation, dass die erhöhte Oxygenierung der Val-Träger in der Gruppe der Gesunden einer besseren präfrontalen Hirnfunktion entspricht. Interessanterweise finden viele fMRT-Arbeiten - wie die vorliegende Arbeit auch - die bekannten COMT-Effekte nur im BOLD-Signal. Sehr viel seltener sind die entsprechenden behavioralen Befunde, gerade in Kombination mit bildgebenden Befunden. Ohne gleichzeitige Berücksichtigung der behavioralen Daten bieten funktionelle Daten nicht immer nur eine Interpretationsmöglichkeit.

Ein Beispiel für die Wichtigkeit der Verhaltensdaten bei der Interpretation bildgebender Daten bietet eine eigene Arbeit (Schecklmann et al., 2008b). In einer fNIRS-Untersuchung des fronto-temporalen Kortex zeigten erwachsene Patienten mit ADHS eine verringerte Hirnaktivität während einer phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe. Interessanterweise zeigte sich eine bessere Leistung in der semantischen Bedingung und ein stärkere negative Korrelationen der Leistung mit der Hirnoxygenierung in der Gruppe der Patienten. Diese behavioralen Effekte sprachen für eine ökonomischere Hirntätigkeit bei erwachsenen Patienten in dieser Stichprobe zumindest bei Bearbeitung dieser Aufgabe.

Leider bestehen trotz der Zuhilfennahme der Verhaltensdaten oft zwei Interpretationsmöglichkeiten. Am Beispiel des Interaktionseffekts für Stopperfolge wird dies deutlich. Betrachtet man die erhöhte Aktivierung und die schnellere Stoppsignal-Reaktionszeit der Gesunden mit Val/Met-Genotyp im Vergleich zu den Patienten mit Val/Met-Genotyp lässt sich leicht die Schlussfolgerung ableiten, dass die erhöhte Aktivierung der Gesunden dieses Genotyps als „bessere“ Verarbeitung zu interpretieren sei. Betrachtet man die erhöhte Hirnaktivität der Gesunden mit Val/Met-Genotyp im Vergleich zu den Gesunden mit Val/Val- und Met/Met-Genotyp ohne Unterschiede in der Stoppsignal-Reaktionszeit, so bleiben zwei Interpretationen offen. Zum einen könnte die erhöhte Aktivierung als „bessere“ Verarbeitung - wie

#### 4 Diskussion

oben - angesehen werden, zum anderen könnte sie aber auch als eine im Sinne eines erhöhten kognitiven Aufwandes „schlechtere“ Verarbeitung interpretiert werden, wie es seit Egan et al. (2001) häufig getan wird. So betrachtet liefern die Verhaltensdaten hier keine eindeutige Interpretationshilfe.

Generell gesprochen bleibt also die Frage offen, wie erhöhte Hirnaktivität im Kontext bildgebender genetischer Untersuchungen bei Patienten und Kontrollen zu interpretieren sei. Insbesondere wird bei Untersuchungen von COMT-Effekten auf die Hirnaktivität in rein gesunden Stichproben üblicherweise eine erhöhte Aktivierung als defizitär bewertet, während erhöhte Hirnaktivität bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu verschiedenen Patientengruppen häufig als normal und eine verringerte Aktivität, die sich oft bei den Patienten findet, als defizitär bewertet wird. In bildgebenden Arbeiten, die sich mit beiden Kontexten (Vergleich von COMT-Gruppen innerhalb gesunder Stichproben, Vergleich von Patienten und Kontrollen) zugleich beschäftigen, findet sich somit ein grundsätzliches Problem. Wie ist erhöhte oder verringerte Hirnaktivität zu interpretieren? Im Rahmen dieser Arbeit soll und kann keine Antwort auf diese Frage gegeben werden. Zum einen liefern die vorhandenen Verhaltensdaten keine eindeutige Interpretationshilfe, zum anderen besitzt die vorliegende Interaktionsanalyse auf Grund methodischer Begrenzungen nur explorativen Charakter.

Bisher gibt es eine einzige Arbeit, die sich mit dieser Problematik beschäftigt hat und vor kurzem publiziert wurde (Prata et al., 2008). Prata und Kollegen untersuchten Gesunde und Patienten mit Schizophrenie mit einer Wortflüssigkeitsaufgabe. Sie fanden eine erhöhte Aktivierung bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen und interpretierten dies als erhöhte kognitive Anstrengung der Patienten. Zudem fanden sie für beide Gruppen eine erhöhte Aktivität für den Met/Met-Genotyp. Bezüglich der Verhaltensdaten machten die Patienten mit zwei Val-Allelen mehr Fehler als die mit

zwei Met-Allelen, die Gesunden zeigten einen gegenläufigen Effekt. Auch hier scheinen Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen und zwischen COMT-Gruppen gegensätzliche Interpretationen zuzulassen. Leider wird dieses Problem nicht explizit thematisiert. Geschlussfolgert wird nur, dass bestimmte Gene unterschiedliche Effekte bei Patienten und Kontrollen haben können. Allgemein lässt sich schlussfolgern, dass hirnfunktionelle Unterschiede der Gesamtgruppen nicht unabhängig von den COMT-Gruppen und vielleicht auch von den Verhaltensdaten interpretierbar sind.

Unabhängig davon, wie nun die vorliegenden Interaktionsbefunde interpretiert werden, zeigt sich für die aktuelle Stichprobe, dass unterschiedliche Genotypen für erhöhte Aktivierungen in der N-Back- (Val/Val, Val/Met) und der Stoppsignal-Aufgabe (Val/Met) bei den Gesunden verantwortlich sind, und dass Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen in Abhängigkeit des COMT-Genotyps zu interpretieren sind. Untersuchungen zu ADHS und COMT bestanden bisher vorrangig aus behavioralen Experimenten mit uneinheitlichen Ergebnissen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Bellgrove und Kollegen (2005) fanden Vorteile für die Val-Homozygoten in einer Aufgabe zur Daueraufmerksamkeit, Sengupta und Kollegen (2008) zeigten besseres aufgabenorientiertes Verhalten bei Met-Homozygoten, Mills et al. (2004) und Taerk et al. (2004) fanden allerdings keine COMT-Effekte in verschiedenen exekutiven Funktionen, darunter einer Stoppsignal- und Go/Nogo-Aufgabe und zwei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis. Boonstra und Kollegen (2008) fanden bei erwachsenen Patienten eine Überlegenheit von Met-Trägern gegenüber dem Val/Val-Genotyp in der Intelligenz, visuokonstruktiven Fertigkeiten und der CPT-RZ. Die vorliegende Untersuchung hingegen fand keine COMT-Effekte für ADHS und Kontrollen auf behavioraler Ebene. Dafür fanden sich die schon beschriebenen O<sub>2</sub>Hb-Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen in der 1- und 2-Back-

Aufgabe insbesondere für die Val-Homozygoten und während Stopperfolgen für die Val/Met-Heterozygoten.

Allgemeiner formuliert heißt das, dass abhängig von der Aufgabe und der Stichprobe (Patienten und Kontrollen) verschiedene COMT-Gruppen Effekte zeigten. Aufgrund der Überlegung, dass Unterschiede in den Aufgaben und im Dopaminniveau einen Einfluss auf die umgekehrte U-Form haben (Tunbridge et al., 2006), ist es nicht verwunderlich, dass es zu inkonsistenten Ergebnissen in der Literatur kommt, da es sich in den verschiedenen Studien um unterschiedliche Paradigmen und ADHS-Stichproben handelt. Zudem wird (auch) konstatiert, dass dieser Zusammenhang von diversen Faktoren abhängig ist, wie z. B. Aufgabenart oder allgemeinem Dopaminniveau (Bilder et al., 2004; Tunbridge et al., 2006). So geht man z. B. bei Aufgaben mit emotionalem Charakter davon aus, dass der Zusammenhang zwischen COMT und guter PFC-Funktion bei diesen Aufgaben spiegelbildlich zum Zusammenhang bei Arbeitsgedächtnisaufgaben ist (s. o.). Val-Träger zeigten hier eine verringerte Aktivität und Met-Träger eine erhöhte (Heinz & Smolka, 2006).

Bisher gibt es eine einzelne Arbeit, die eine Aussage bezüglich der Position von ADHS-Patienten auf der  $\cap$ -Form der Präfrontal-Funktion trifft (Levy, 2001). Wenn man allerdings die konträren Befunde zu ADHS und COMT (s. o.; vgl. Einleitung) betrachtet, kommt man wiederum zu der Schlussfolgerung, dass die genaue Position auf der  $\cap$ -Form einerseits von der verwendeten Aufgabe, andererseits möglicherweise auch von der ADHS-Stichprobe abhängig sein muss. Tunbridge und Kollegen (2006) schlussfolgern, dass Aufgabenart und allgemeines Dopaminniveau den Zusammenhang von präfrontalem dopaminergem Haushalt und PFC-Funktion beeinflussen (s. o.). Die existierenden Untersuchungen von ADHS und COMT verwendeten unterschiedliche Operationalisierungen und Aufgaben und unterschiedliche ADHS-Stichproben (Unterschiede im Alter oder Symptomatik).

#### 4 Diskussion

Unterschiedliche ADHS-Stichproben können natürlich distinkte Formen von ADHS beinhalten. Auf den ersten Blick scheint das postulierte Modell des  $\cap$ -förmigen Zusammenhangs des Dopaminhaushalts und der PFC-Funktion einfach und mit wenig Freiheitsgraden dem Postulat von Occam („Occam’s Razor“; Wildner, 1999) nach möglichst wenig erklärenden Faktoren gerecht zu werden. Genauer betrachtet könnte dieses Modell aber ein ganz spezifisches sein, das nur für eine bestimmte Gruppe von Patienten und einen ganz bestimmten Aufgabentyp gilt. Die Gestalt der  $\cap$ -Form muss dann dem jeweiligen Kontext angepasst werden, sei es durch Verschiebung der Gruppen auf der Kurve, Verbreiterung oder Erhöhung der Kurve.

Abschließend lässt sich festhalten, dass der Zusammenhang des COMT-Polymorphismus und guter PFC-Funktion für die hier verwendeten Operationalisierungen von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung unterschiedlich war. D. h. in Abhängigkeit von der Aufgabe lagen verschiedene Gruppen auf einem unterschiedlichen optimalen Funktionsniveau. In Hinblick auf die Korrelationsfragestellung der Arbeit (Fragestellung 2) könnte das ein Grund dafür sein, dass die bisherigen Korrelationen für die Gesamtgruppen eher gering ausfielen. Interaktionseffekte könnten Unterschiede in den Niveaus der Mittelwerte zwischen den einzelnen COMT-Gruppen anzeigen. Diese Unterschiede könnten im Sinne einer Hintergrundvariablen eventuelle Korrelationen verschleiern.

### **4.5 Korrelationen innerhalb und zwischen den COMT-Genotypen**

Die Korrelationen zwischen den Aufgaben wurden in Abhängigkeit der COMT-Gruppen (Val/Val, Val/Met und Met/Met) und der Stichproben (Patienten und Kontrollen) berechnet (Kapitel 3.5, Tabelle 7). Verwendet wurden die nach deskriptiven Daten vergleichbaren Gruppen aus Kapitel 3.4. Die kleinen Gruppen verleihen diesen Analysen explorativen Charakter. Eine Erweiterung der Gruppen oder eine Replikation der Untersuchung wären deshalb sinnvoll.

Insgesamt wurden 48 Korrelationskoeffizienten berechnet, 25 davon zeigten eine positive Assoziation von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung mit kleinen ( $n=6$ ), mittleren ( $n=13$ ) bis hohen Effektstärken ( $n=6$ ), 23 waren vernachlässigbar oder negativ. Das kann die gefundenen vernachlässigbaren Korrelationen für die Gesamtgruppen der Patienten und Kontrollen v. a. auf hirnfunktioneller Ebene erklären, da sich Korrelationskoeffizienten mit unterschiedlicher (insbesondere gegenläufiger) Ausprägung in der Gesamtgruppe nivellieren. Bestimmte Mittelwertkonstellationen in den Untergruppen können fehlende Korrelationskoeffizienten für die Gesamtgruppen erklären. In der vorliegenden Arbeit könnten die Mittelwertsunterschiede, die sich in den COMT x Gruppe Interaktionseffekten (Kapitel 3.4 und 4.4) zeigten, Einfluss auf die Korrelationen haben. Es lässt sich konstatieren, dass der COMT-Polymorphismus durchaus einen Einfluss auf die Assoziation von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung zu haben scheint. Allerdings fanden sich nur in etwa der Hälfte der Korrelationen positive Assoziationen. Das kann auch Ausdruck der geringen statistischen Zuverlässigkeit aufgrund der kleinen Gruppengrößen sein. Insgesamt zeigte von den gefundenen positiven Korrelationen der Großteil kleine oder mittlere Zusammenhänge. Auch wenn der COMT-Polymorphismus die Korrelation der beiden Funktionen zu beeinflussen

scheint, muss der grundsätzliche Zusammenhang nicht unbedingt groß sein. Besonders hervorzuheben sind allerdings die Korrelationen auf der Verhaltensebene für die Patienten. Hier zeigten sich positive mittlere und große Assoziationen für alle COMT-Genotypen, v. a. für die Kontrollaufgaben. Diese positive Assoziation der Verhaltensdaten zeigte sich auch für die Gesamtgruppe (vgl. Kapitel 3.3 und 4.3). Für die Kontrollen fanden sich ebenfalls positive Assoziationen. Allerdings waren innerhalb der Val/Met-Gruppen der Gesunden die Aufgaben negativ assoziiert. Das scheint die geringe Korrelation auf Ebene der Gesamtgruppe der Kontrollen zu erklären. Der Befund der Assoziation des Verhaltens bei den Patienten ist der einzige Hinweis auf eine Unterstützung der These eines einheitlichen exekutiven Endophänotyps der ADHS. Indes muss hier, wie in Kapitel 4.3, einschränkend festgestellt werden, dass diese Assoziationen nicht spezifisch für Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung sind, da auch die Kontrollaufgaben eine Assoziation in vergleichbarer Höhe hatten.

Der Zusammenhang könnte auch von anderen genetischen Polymorphismen abhängen, denen bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmungsaufgaben Bedeutung zugeschrieben wird und die in der vorliegenden Untersuchung nicht betrachtet wurden. Es kommen weitere genetische Polymorphismen innerhalb des dopaminergen oder serotonergen Transmittersystems in Frage, wie z. B. der Dopamin-Transporter-Polymorphismus (z. B. Cornish et al., 2005). Für die vorliegende Arbeit ist eine zusätzliche Analyse solcher Polymorphismen aufgrund der Stichprobengröße nicht möglich. Wegen der kleinen Stichproben wird auf eine weitere und detailliertere Interpretation der einzelnen Befunde nicht eingegangen. Dennoch lässt sich feststellen, dass Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung in unterschiedlicher Höhe korrelieren, und zwar in Abhängigkeit vom COMT-Genotyp, von der Gruppenzugehörigkeit, der untersuchten abhängigen

#### 4 Diskussion

Variablen (Leistung, O<sub>2</sub>Hb, HHb) und der untersuchten Aufgabe (Kontrollaufgabe, eigentliche Aufgabe, eigentliche Aufgabe kontrastiert gegen Kontrollaufgabe). Da zahlreiche Faktoren das Zusammenspiel von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung prägen, ist es nicht verwunderlich, wenn die bisherigen Untersuchungen eher gering ausgeprägte Zusammenhänge fanden (vgl. Einleitung).

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit befasste sich mit dem Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung bei ADHS und Gesunden. Theoretisch geht man von einem Endophänotyp aus, auch wenn die Befunde aus der Literatur und der vorliegenden Arbeit weniger dafür sprechen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können die Fragestellung des Zusammenhangs dieser beiden Prozesse nicht abschließend beantworten. Für die Zukunft lohnt sich die Frage, welche Faktoren welchen Einfluss auf die Korrelation ausüben. Erst wenn man der Antwort auf diese Frage näher kommt, wird sich zeigen, ob oder für welche Subgruppe von gesunden Personen und Patienten mit ADHS Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung ein gemeinsamer ätiopathogenetischer Endophänotyp ist.



### 4.6 Zusammenfassung, Kritik und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden 45 erwachsene Patienten mit ADHS und 41 nach Alter, Geschlecht, Händigkeit, Intelligenz, Bildungsniveau und Kopfumfang vergleichbare Kontrollen in zwei Aufgaben des exekutiven Endophänotyps, Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung, mit fNIRS untersucht. Es ist eine der wenigen Arbeiten mit Stichproben solchen Umfangs, eine der wenigen ADHS-fNIRS-Arbeiten und eine der wenigen Studien zum Zusammenhang dieser beiden Prozesse bei ADHS-Patienten und Gesunden. Zudem gibt es bisher kaum Untersuchungen des Zusammenhangs des COMT-Polymorphismus und ADHS. Gerade auf bildgebender Ebene steht die Forschung noch am Anfang. Zum ersten Mal wurde auf hirnfunktioneller Ebene der Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung in Abhängigkeit des COMT-Polymorphismus untersucht.

Wie aus der Literatur erwartet, zeigten die Patienten verringerte Leistung und Hirnaktivität in den Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und zur Antworthemmung, aber auch in den Kontrollaufgaben. Nach Kontrolle der Unterschiede in den Kontrollaufgaben blieb der Gruppenunterschied in den Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und zur Antworthemmung bestehen. Positive Assoziationen fanden sich ausschließlich bei den Patienten für die Korrelation der Verhaltensmaße von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung, die allerdings nach Korrektur der Stichproben für Unterschiede in den Kontrollaufgaben verschwand. Zudem fand sich eine vergleichbar hohe Korrelation der Kontrollaufgaben. Diese Befunde zu den Korrelationen sprechen nicht für die Hypothese eines gemeinsamen exekutiven Endophänotyps der ADHS. Zudem korrelierte die Leistung im Arbeitsgedächtnis und der Antworthemmung positiv mit der Impulsivität in der Gruppe der Patienten. Der COMT-Polymorphismus zeigte unterschiedliche Effekte auf die Aufgaben. Für die

#### 4 Diskussion

Kontrollen scheint für die 2-Back-Aufgabe der Val/Val-Genotyp, für Stopperfolge der Val/Met-Genotyp von Vorteil zu sein. Unterschiedlich hoch ausgeprägte Korrelationskoeffizienten in Abhängigkeit der COMT-Gruppe (Val/Val, Val/Met und Met/Met) und der Stichprobe (Patienten und Kontrollen) bestätigen die Annahme des Einflusses von COMT auf die Korrelationen von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung.

Offene Fragestellungen für zukünftige Untersuchungen ergeben sich zum einen aus der positiven Korrelation der Impulsivität mit der Leistung in den Aufgaben in der Gruppe der Patienten. Das bedeutet, dass impulsive Patienten bessere Leistung zeigen. Wird die phänomenologisch erhobene Impulsivität überhaupt mit den bekannten behavioralen und bildgebenden Operationalisierungen richtig erfasst? Eine offene Frage ist auch die Interpretation veränderter Hirnaktivierung im Kontext der gemeinsamen Untersuchung von Unterschieden zwischen Patienten und Kontrollen (Interpretation verringerter Hirnaktivität als Defizit) und von Unterschieden von COMT-Gruppen innerhalb gesunder Stichproben (Interpretation verringerter Hirnaktivität als Vorteil). Wichtig scheint zumindest zu sein, immer die Verhaltensdaten in die Interpretation miteinzubeziehen.

Kritisch anzumerken sind für die vorliegende ADHS-Stichprobe die hohe Dropout-Rate und die hohe Komorbidität mit Persönlichkeitsstörungen. Das schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der ADHS-Patienten ein. Sowohl die Qualität der Kontrollaufgaben als auch die kleinen Stichproben und statistischen Effekte der auf den COMT-Gruppen basierenden Analysen sind kritisch zu bewerten.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung zu allgemein formuliert ist, um beantworten zu können, ob es sich bei beiden Funktionen um einen gemeinsamen Endophänotypen

#### 4 Diskussion

handelt. Die Fragestellung für zukünftige Arbeiten muss lauten, welche Faktoren den Zusammenhang dieser Prozesse beeinflussen und ob und durch welche Kombination dieser Faktoren man eine Subgruppe von Patienten mit ADHS finden kann, die tatsächlich Defizite in Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung als gemeinsamen ätiopathogenetischen Faktor besitzen.



## 5 Literaturverzeichnis

- Aguilera, M., Barrantes-Vidal, N., Arias, B., Moya, J., Villa, H., Ibanez, M. I., Ruiperez, M. A., Ortet, G., Fananas, L. (2008). Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B (6), 898-902.
- Aguirre, G. K., Zarahn, E., D'Esposito, M. (1998). The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage*, 8 (4), 360-369.
- Almasy, L., Blangero, J. (2001). Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *Am J Med Genet*, 105 (1), 42-44.
- Arnsten, A. F. (2006). Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31 (11), 2376-2383.
- Aron, A. R., Poldrack, R. A. (2005). The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1285-1292.
- Baddeley, A. D. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4 (10), 829-839.
- Baddeley, A. D. (2001). Is working memory still working? *Am Psychol*, 56 (11), 851-864.
- Band, G. P., van der Molen, M. W., Logan, G. D. (2003). Horse-race model simulations of the stop-signal procedure. *Acta Psychol*, 112 (2), 105-142.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121 (1), 65-94.
- Barnett, J. H., Scoriels, L., Munafo, M. R. (2008). Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol Psychiatry*, 64 (2), 137-144.

- Bedard, A. C., Martinussen, R., Ickowicz, A., Tannock, R. (2004). Methylphenidate improves visual-spatial memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43 (3), 260-268.
- Bellgrove, M. A., Domschke, K., Hawi, Z., Kirley, A., Mullins, C., Robertson, I. H., Gill, M. (2005). The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. *Exp Brain Res*, 163 (3), 352-360.
- Berrettini, W. H. (2005). Genetic bases for endophenotypes in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 7 (2), 95-101.
- Bertolino, A., Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V., Rampino, A., Sinibaldi, L., Caforio, G., Petruzzella, V., Pizzuti, A., Scarabino, T., Nardini, M., Weinberger, D. R., Dallapiccola, B. (2006a). Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *J Neurosci*, 26 (15), 3918-3922.
- Bertolino, A., Caforio, G., Petruzzella, V., Latorre, V., Rubino, V., Dimalta, S., Torracio, A., Blasi, G., Quartesan, R., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Weinberger, D. R., Scarabino, T. (2006b). Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val158Met genotype and working memory performance. *Psychiatry Res*, 147 (2-3), 221-226.
- Bertolino, A., Di Giorgio, A., Blasi, G., Sambataro, F., Caforio, G., Sinibaldi, L., Latorre, V., Rampino, A., Taurisano, P., Fazio, L., Romano, R., Douzgou, S., Popolizio, T., Kolachana, B., Nardini, M., Weinberger, D. R., Dallapiccola, B. (2008). Epistasis between dopamine regulating genes identifies a nonlinear response of the human hippocampus during memory tasks. *Biol Psychiatry*, 64 (3), 226-234.
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1215-1220.

- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29 (11), 1943-1961.
- Böcker, M., Buecheler, M., Schröter, M. L., Gauggel, S. (2005). Prefrontal brain activation during stopping of ongoing responses: An event-related functional near-infrared spectroscopy study. *Behavioral Brain Research*, 176 (2), 259-266.
- Boonstra, A. M., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A., Buitelaar, J. K. (2005). Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med*, 35 (8), 1097-1108.
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Lei, Z., Trommer, B. L., Davenport, N. D., Li, W., Parrish, T. B., Gitelman, D. R., Mesulam, M. M. (2005). Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry*, 46 (1), 94-111.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5 (1), 49-62.
- Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M., Gilliam, T. C. (2005). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry*, 58 (11), 901-907.

- Bush, G., Valera, E. M., Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1273-1284.
- Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D. J., Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23 (Suppl 1), 220-233.
- Caldu, X., Vendrell, P., Bartres-Faz, D., Clemente, I., Bargallo, N., Jurado, M. A., Serra-Grabulosa, J. M., Junque, C. (2007). Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage*, 37 (4), 1437-1444.
- Castellanos, F. X., Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*, 3 (8), 617-628.
- Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J. (2007). The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry*, 20 (3), 255-261.
- Chevrier, A. D., Noseworthy, M. D., Schachar, R. (2007). Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*, 28 (12), 1347-1358.
- Clark, L., Blackwell, A. D., Aron, A. R., Turner, D. C., Dowson, J., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. (2007). Association between response inhibition and working memory in adult ADHD: a link to right frontal cortex pathology? *Biol Psychiatry*, 61 (12), 1395-1401.
- Cole, W. R., Mostofsky, S. H., Larson, J. C., Denckla, M. B., Mahone, E. M. (2008). Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD. *Neurology*, 71 (19), 1514-1520.
- Cooper, N. J., Keage, H., Hermens, D., Williams, L. M., Debrota, D., Clark, C. R., Gordon, E. (2005). The dose-dependent effect of methylphenidate on performance, cognition and psychophysiology. *J Integr Neurosci*, 4 (1), 123-144.



- Cornish, K. M., Manly, T., Savage, R., Swanson, J., Morisano, D., Butler, N., Grant, C., Cross, G., Bentley, L., Hollis, C. P. (2005). Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. *Mol Psychiatry*, 10 (7), 686-698.
- Cropley, V. L., Fujita, M., Innis, R. B., Nathan, P. J. (2006). Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biol Psychiatry*, 59 (10), 898-907.
- de Frias, C. M., Annerbrink, K., Westberg, L., Eriksson, E., Adolfsson, R., Nilsson, L. G. (2005). Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *J Cogn Neurosci*, 17 (7), 1018-1025.
- Desman, C., Petermann, F., Hampel, P. (2008). Deficit in Response Inhibition in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Impact of Motivation? *Child Neuropsychol*, 14 (6), 483-503.
- Diaz-Asper, C. M., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., Weinberger, D. R. (2008). Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biol Psychiatry*, 63 (1), 72-79.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, F. X., Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 47 (10), 1051-1062.
- Doyle, A. E., Faraone, S. V., Seidman, L. J., Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Pennington, B. F., Peart, J., Biederman, J. (2005a). Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 46 (7), 774-803.

- Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., Faraone, S. V. (2005b). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1324-1335.
- Durstun, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 9 (3), 184-195.
- Durstun, S., Mulder, M., Casey, B. J., Ziermans, T., van Engeland, H. (2006). Activation in ventral prefrontal cortex is sensitive to genetic vulnerability for attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 60 (10), 1062-1070.
- Durstun, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., Eigsti, I. M., Yang, Y., Ulug, A. M., Casey, B. J. (2003). Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry*, 53 (10), 871-878.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 98 (12), 6917-6922.
- Ehlis, A. C., Bahne, C. G., Jacob, C. P., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J. (2008). Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *J Psychiatr Res*, 42 (13), 1060-1067.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Fallgatter, A. J. (2007a). Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 156 (1), 1-13.

- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wagener, A., Fallgatter, A. J. (2005). Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol*, 69 (3), 315-331.
- Ehlis, A. C., Reif, A., Herrmann, M. J., Lesch, K. P., Fallgatter, A. J. (2007b). Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*, 32 (1), 162-170.
- Eley, T. C., Craig, I. W. (2005). Introductory guide to the language of molecular genetics. *J Child Psychol Psychiatry*, 46 (10), 1039-1041.
- Epstein, J. N., Casey, B. J., Tonev, S. T., Davidson, M. C., Reiss, A. L., Garrett, A., Hinshaw, S. P., Greenhill, L. L., Glover, G., Shafritz, K. M., Vitolo, A., Kotler, L. A., Jarrett, M. A., Spicer, J. (2007). ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 48 (9), 899-913.
- Evenden, J. (1999a). Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol*, 13 (2), 180-192.
- Evenden, J. L. (1999b). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146 (4), 348-361.
- Eysenck, S. B. G., Daum, I., Schugens, M. M., Diehl, J. M. (1990). I7 IMPULSIVITÄTSFRAGEBOGEN NACH EYSENCK. Impulsiveness, Venturesomeness, and Empathy in Adults (IVE; Eysenck, Pearson, Easting, & Allsopp, 1985) - German version/author Synonym(e): Eysenck Impulsiveness Questionnaire.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A., Wagener, A., Michel, T., Herrmann, M. J. (2004). Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie. [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Nervenarzt*, 75 (9), 911-916.

- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Wilens, T., Seidman, L. J., Mick, E., Doyle, A. E. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry*, 48 (1), 9-20.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1313-1323.
- Ferrari, M., Mottola, L., Quaresima, V. (2004). Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*, 29 (4), 463-487.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Zacks, J. M., Raichle, M. E. (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci*, 9 (1), 23-25.
- Friedman, D., Goldman, R., Stern, Y., Brown, T. R. (2008). The brain's orienting response: An event-related functional magnetic resonance imaging investigation. *Hum Brain Mapp*, doi: 10.1002/hbm.20587.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2 (1), 45-53.
- Friston, K. J., Zarahn, E., Josephs, O., Henson, R. N., Dale, A. M. (1999). Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*, 10 (5), 607-619.
- Geurts, H. M., Verte, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., Sergeant, J. A. (2005). ADHD subtypes: do they differ in their executive functioning profile? *Arch Clin Neuropsychol*, 20 (4), 457-477.
- Goldberg, T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D., Weinberger, D. R. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (9), 889-896.

- Goldberg, T. E., Weinberger, D. R. (2004). Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci*, 8 (7), 325-335.
- Goldman, D., Weinberger, D. R., Malhotra, A. K., Goldberg, T. E. (2009). The role of COMT Val158Met in cognition. *Biol Psychiatry*, 65 (1), e1-2, author reply, e3-4.
- Gottesman, I. I., Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160 (4), 636-645.
- Greene, C. M., Braet, W., Johnson, K. A., Bellgrove, M. A. (2008). Imaging the genetics of executive function. *Biol Psychol*, 79 (1), 30-42.
- Gross, J., Blocher, D., Trott, G. E., Rosler, M. (1999). [Assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]. *Nervenarzt*, 70 (1), 20-25.
- Hale, T. S., Bookheimer, S., McGough, J. J., Phillips, J. M., McCracken, J. T. (2007). Atypical brain activation during simple & complex levels of processing in adult ADHD: an fMRI study. *J Atten Disord*, 11 (2), 125-140.
- Hartley, A. A., Speer, N. K. (2000). Locating and fractionating working memory using functional neuroimaging: storage, maintenance, and executive functions. *Microsc Res Tech*, 51 (1), 45-53.
- Heeger, D. J., Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*, 3 (2), 142-151.
- Heinz, A., Smolka, M. N. (2006). The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev Neurosci*, 17 (3), 359-367.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Scheuerpflug, P., Fallgatter, A. J. (2005a). Optical Topography with Near-Infrared Spectroscopy During a Verbal-Fluency Task. *Journal of Psychophysiology*, 19 (2), 100-105.

- Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Ehlis, A. C., Fallgatter, A. J. (2005b). Optical topography during a Go-NoGo task assessed with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Behav Brain Res*, 160 (1), 135-140.
- Hervey, A. S., Epstein, J. N., Curry, J. F. (2004). Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 18 (3), 485-503.
- Holmes, A., Friston, K. (1997). Statistical Models and Experimental Design. In Ashburner, J., Friston, K. J. (Ed.), *Human Brain Function*, San Diego: Acad. Press.
- Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt*, 12 (6), 062106.
- Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., Boas, D. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage*, 29 (2), 368-382.
- Jasdzewski, G., Strangman, G., Wagner, J., Kwong, K. K., Poldrack, R. A., Boas, D. A. (2003). Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 20 (1), 479-488.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., Sato, T., Uehara, T., Ito, M., Suto, T., Mikuni, M. (2006). Frontal lobe function in bipolar disorder: A multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, 29 (1), 172-184.
- Kenemans, J. L., Bekker, E. M., Lijffijt, M., Overtom, C. C., Jonkman, L. M., Verbaten, M. N. (2005). Attention deficit and impulsivity: selecting, shifting, and stopping. *Int J Psychophysiol*, 58 (1), 59-70.

- Kirk, J. W., Mazzocco, M. M., Kover, S. T. (2005). Assessing executive dysfunction in girls with fragile X or Turner syndrome using the Contingency Naming Test (CNT). *Dev Neuropsychol*, 28 (3), 755-777.
- Kobel, M., Bechtel, N., Weber, P., Specht, K., Klarhofer, M., Scheffler, K., Opwis, K., Penner, I. K. (2008). Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol*, doi: 10.1016/j.ejpn.2008.10.008.
- Kono, T., Matsuo, K., Tsunashima, K., Kasai, K., Takizawa, R., Rogers, M. A., Yamasue, H., Yano, T., Taketani, Y., Kato, N. (2007). Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men. *Neurosci Res*, 57 (4), 504-512.
- Krämer, U. M., Cunillera, T., Camara, E., Marco-Pallares, J., Cucurell, D., Nager, W., Bauer, P., Schule, R., Schols, L., Rodriguez-Fornells, A., Munte, T. F. (2007). The impact of catechol-O-methyltransferase and dopamine D4 receptor genotypes on neurophysiological markers of performance monitoring. *J Neurosci*, 27 (51), 14190-14198.
- Kubota, Y., Toichi, M., Shimizu, M., Mason, R. A., Coconcea, C. M., Findling, R. L., Yamamoto, K., Calabrese, J. R. (2005). Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia--a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Schizophr Res*, 77 (1), 65-73.
- Lehrl, S. (1995). Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz MWT-B. 5. Aufl., Balingen: Spitta-Verlag.
- Levy, F., Swanson, J. M. (2001). Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited. *Aust N Z J Psychiatry*, 35 (4), 504-511.

- Li, C. S., Huang, C., Constable, R. T., Sinha, R. (2006). Imaging response inhibition in a stop-signal task: neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. *J Neurosci*, 26 (1), 186-192.
- Lijffijt, M., Bekker, E. M., Quik, E. H., Bakker, J., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N. (2004). Differences between low and high trait impulsivity are not associated with differences in inhibitory motor control. *J Atten Disord*, 8 (1), 25-32.
- Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., van Engeland, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *J Abnorm Psychol*, 114 (2), 216-222.
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm. *Psychological Review*, 91 (3), 295-327.
- Logan, G. D., Schachar, R. J., Tannock, R. (1997). Impulsivity and inhibitory control. *Psychological Science*, 8 (1), 60-64.
- Logothetis, N. K., Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*, 66 735-769.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*, 109 (2), 163-203.
- Mahone, E. M. (2005). Measurement of attention and related functions in the preschool child. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 11 (3), 216-225.
- Mangeot, S. D., Miller, L. J., McIntosh, D. N., McGrath-Clarke, J., Simon, J., Hagerman, R. J., Goldson, E. (2001). Sensory modulation dysfunction in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*, 43 (6), 399-406.
- Marie, R. M., Defer, G. L. (2003). Working memory and dopamine: clinical and experimental clues. *Curr Opin Neurol*, 16 (Suppl 2), 29-35.



- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg Johnson, S., Tannock, R. (2005). A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44 (4), 377-384.
- Matsuo, K., Onodera, Y., Hamamoto, T., Muraki, K., Kato, N., Kato, T. (2005). Hypofrontality and microvascular dysregulation in remitted late-onset depression assessed by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 26 (1), 234-242.
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., Kolachana, B., Callicott, J. H., Weinberger, D. R. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci*, 100 (10), 6186-6191.
- McNab, F., Leroux, G., Strand, F., Thorell, L., Bergman, S., Klingberg, T. (2008). Common and unique components of inhibition and working memory: an fMRI, within-subjects investigation. *Neuropsychologia*, 46 (11), 2668-2682.
- Miezin, F. M., Maccotta, L., Ollinger, J. M., Petersen, S. E., Buckner, R. L. (2000). Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage*, 11 (6), 735-759.
- Miller, T. W., Nigg, J. T., Faraone, S. V. (2007). Axis I and II comorbidity in adults with ADHD. *J Abnorm Psychol*, 116 (3), 519-528.
- Mills, S., Langley, K., Van den Bree, M., Street, E., Turic, D., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A. (2004). No evidence of association between Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: a case-control study. *BMC Psychiatry*, 4:15.

- Miyake, A., Shah, P. (1999). *Models in Working Memory*. New York: Cambridge University Press.
- Miyazaki, M., Fujii, E., Saijo, T., Mori, K., Kagami, S. (2007). Somatosensory evoked potentials in attention deficit/hyperactivity disorder and tic disorder. *Clin Neurophysiol*, 118 (6), 1286-1290.
- Mostofsky, S. H., Rimrodt, S. L., Schafer, J. G., Boyce, A., Goldberg, M. C., Pekar, J. J., Denckla, M. B. (2006). Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. *Biol Psychiatry*, 59 (1), 48-56.
- Nigg, J. T. (2005). Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1424-1435.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., Oda, I., Isobe, S., Suzuki, T., Kohyama, K., Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 21 (1), 99-111.
- Opitz, B., Mecklinger, A., Von Cramon, D. Y., Kruggel, F. (1999). Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball. *Psychophysiology*, 36 (1), 142-147.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 25 (1), 46-59.
- Paloyelis, Y., Mehta, M. A., Kuntsi, J., Asherson, P. (2007). Functional MRI in ADHD: a systematic literature review. *Expert Rev Neurother*, 7 (10), 1337-1356.

- Pasini, A., Paloscia, C., Alessandrelli, R., Porfirio, M. C., Curatolo, P. (2007). Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes. *Brain Dev*, 29 (7), 400-408.
- Pelouquin, L. J., Klorman, R. (1986). Effects of methylphenidate on normal children's mood, event-related potentials, and performance in memory scanning and vigilance. *J Abnorm Psychol*, 95 (1), 88-98.
- Pietrzak, R. H., Mollica, C. M., Maruff, P., Snyder, P. J. (2006). Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 30 (8), 1225-1245.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Bähne, C. G., Ehli, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., Fallgatter, A. J. (2006a). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, 31 (1), 116-124.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Bähne, C. G., Ehli, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., Fallgatter, A. J. (2006b). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, 31 (1), 116-124.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Bähne, C. G., Ehli, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., Fallgatter, A. J. (2007). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: Reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, 28, 733-741.
- Pliszka, S. R. (2007). Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol Rev*, 17 (1), 61-72.
- Pliszka, S. R., Glahn, D. C., Semrud Clikeman, M., Franklin, C., Perez, R., 3rd, Xiong, J., Liotti, M. (2006). Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment. *Am J Psychiatry*, 163 (6), 1052-1060.

- Polanczyk, G., Rohde, L. A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*, 20 (4), 386-392.
- Prata, D. P., Mechelli, A., Fu, C. H., Picchioni, M., Kane, F., Kalidindi, S., McDonald, C., Howes, O., Kravariti, E., Demjaha, A., Touloupoulou, T., Diforti, M., Murray, R. M., Collier, D. A., McGuire, P. K. (2008). Opposite Effects of Catechol-O-Methyltransferase Val158Met on Cortical Function in Healthy Subjects and Patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, doi: 1.1016/j.biopsych.2008.09.027.
- Quaresima, V., Ferrari, M., Torricelli, A., Spinelli, L., Pifferi, A., Cubeddu, R. (2005). Bilateral prefrontal cortex oxygenation responses to a verbal fluency task: a multichannel time-resolved near-infrared topography study. *J Biomed Opt*, 10 (1), 11012.
- Reichenberg, A., Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull*, 133 (5), 833-858.
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Stieglitz, R. D., Georg, T., Supprian, T., Wender, P. H., Rösler, M. (2003). Reliabilität und Validität der Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform. Retrospektive Erfassung von Symptomen aus dem Spektrum der Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung. [Reliability and validity of the Wender-Utah-Rating-Scale short form. Retrospective assessment of symptoms for attention deficit/hyperactivity disorder]. *Nervenarzt*, 74 (11), 987-993.
- Robinson, P. A., Drysdale, P. M., Van der Merwe, H., Kyriakou, E., Rigozzi, M. K., Germanoska, B., Rennie, C. J. (2006). BOLD responses to stimuli: dependence on frequency, stimulus form, amplitude, and repetition rate. *Neuroimage*, 31 (2), 585-599.

- Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., Fukuda, M., Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res*, 50 (1), 1-11.
- Rommelse, N. N., Van der Stigchel, S., Witlox, J., Geldof, C., Deijen, J. B., Theeuwes, J., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A. (2008). Deficits in visuo-spatial working memory, inhibition and oculomotor control in boys with ADHD and their non-affected brothers. *J Neural Transm*, 115 (2), 249-260.
- Roth, R. M., Saykin, A. J. (2004). Executive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive and neuroimaging findings. *Psychiatr Clin North Am*, 27 (1), 83-96.
- Rubia, K., Halari, R., Smith, A. B., Mohammed, M., Scott, S., Giampietro, V., Taylor, E., Brammer, M. J. (2008). Dissociated functional brain abnormalities of inhibition in boys with pure conduct disorder and in boys with pure attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 165 (7), 889-897.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A., Bullmore, E. T. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 156 (6), 891-896.
- Rubia, K., Russell, T., Bullmore, E. T., Soni, W., Brammer, M. J., Simmons, A., Taylor, E., Andrew, C., Giampietro, V., Sharma, T. (2001). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr Res*, 52 (1-2), 47-55.
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage*, 20 (1), 351-358.

- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., Toone, B., Taylor, E. (2005). Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry*, 162 (6), 1067-1075.
- Sartori, G., Umiltà, C. (2000). How to avoid the fallacies of cognitive subtraction in brain imaging. *Brain Lang*, 74 (2), 191-212.
- Saß, H., Wittchen, H. U., Zaudig, M. (1996). DSM-IV Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994) - German version/author.
- Sato, H., Kiguchi, M., Maki, A., Fuchino, Y., Obata, A., Yoro, T., Koizumi, H. (2006). Within-subject reproducibility of near-infrared spectroscopy signals in sensorimotor activation after 6 months. *J Biomed Opt*, 11 (1), 014021.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Fallgatter, A. J. (2008a). Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage*, 43 (1), 147-155.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Romanos, J., Heine, M., Boreatti-Hummer, A., Jacob, C., Fallgatter, A. J. (2008b). Diminished prefrontal oxygenation with normal and above-average verbal fluency performance in adult ADHD. *J Psychiatr Res*, 43 (2), 98-106.
- Schneider, M., Retz, W., Coogan, A., Thome, J., Rösler, M. (2006). Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-A neurological view. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256 (Suppl 1), i32-i41.
- Schöchlin, C., Engel, R. R. (2005). Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol*, 20 (6), 727-744.

- Schröter, M. L., Zysset, S., Kupka, T., Kruggel, F., Yves von Cramon, D. (2002). Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design. *Hum Brain Mapp*, 17 (1), 61-71.
- Schulz, K. P., Fan, J., Tang, C. Y., Newcorn, J. H., Buchsbaum, M. S., Cheung, A. M., Halperin, J. M. (2004). Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related FMRI study. *Am J Psychiatry*, 161 (9), 1650-1657.
- Schweitzer, J. B., Faber, T. L., Grafton, S. T., Tune, L. E., Hoffman, J. M., Kilts, C. D. (2000). Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 157 (2), 278-280.
- Schweitzer, J. B., Hanford, R. B., Medoff, D. R. (2006). Working memory deficits in adults with ADHD: is there evidence for subtype differences? *Behav Brain Funct*, 2:43.
- Sengupta, S., Grizenko, N., Schmitz, N., Schwartz, G., Bellingham, J., Polotskaia, A., Stepanian, M. T., Goto, Y., Grace, A. A., Joober, R. (2008). COMT Val108/158Met polymorphism and the modulation of task-oriented behavior in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 33 (13), 3069-3077.
- Shanahan, M. A., Pennington, B. F., Willcutt, E. W. (2008). Do motivational incentives reduce the inhibition deficit in ADHD? *Dev Neuropsychol*, 33 (2), 137-159.
- Sheridan, M. A., Hinshaw, S., D'Esposito, M. (2007). Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46 (10), 1357-1366.
- Silk, T., Vance, A., Rinehart, N., Egan, G., O'Boyle, M., Bradshaw, J. L., Cunnington, R. (2005). Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*, 187, 282-283.

- Slaats-Willemsen, D., Swaab-Barneveld, H., de Sonnevile, L., van der Meulen, E., Buitelaar, J. (2003). Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42 (10), 1242-1248.
- Smith, A. B., Taylor, E., Brammer, M., Toone, B., Rubia, K. (2006). Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naïve children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 163 (6), 1044-1051.
- Solanto, M. V., Abikoff, H., Sonuga Barke, E., Schachar, R., Logan, G. D., Wigal, T., Hechtman, L., Hinshaw, S., Turkel, E. (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.
- Sonuga-Barke, E. J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res*, 130 (1-2), 29-36.
- Sonuga-Barke, E. J. (2005). Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1231-1238.
- Steinbrink, J., Villringer, A., Kempf, F., Haux, D., Boden, S., Obrig, H. (2006). Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies. *Magn Reson Imaging*, 24 (4), 495-505.
- Strangman, G., Boas, D. A., Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52 (7), 679-693.
- Strobel, A., Debener, S., Sorger, B., Peters, J. C., Kranczioch, C., Höchstetter, K., Engel, A. K., Brocke, B., Göbel, R. (2008). Novelty and target processing during an auditory novelty oddball: a simultaneous event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 40 (2), 869-883.



- Suskauer, S. J., Simmonds, D. J., Fotedar, S., Blankner, J. G., Pekar, J. J., Denckla, M. B., Mostofsky, S. H. (2008). Functional magnetic resonance imaging evidence for abnormalities in response selection in attention deficit hyperactivity disorder: differences in activation associated with response inhibition but not habitual motor response. *J Cogn Neurosci*, 20 (3), 478-493.
- Swanson, J. M., Volkow, N. D. (2003). Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev*, 27 (7), 615-621.
- Taerk, E., Grizenko, N., Ben Amor, L., Lageix, P., Mbekou, V., Deguzman, R., Torkaman-Zehi, A., Ter Stepanian, M., Baron, C., Joober, R. (2004). Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158 Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. *BMC Med Genet*, 5:30.
- Tamm, L., Menon, V., Ringel, J., Reiss, A. L. (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43 (11), 1430-1440.
- Tan, H. Y., Chen, Q., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Callicott, J. H. (2007a). Catechol-O-methyltransferase Val158Met modulation of prefrontal-parietal-striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *J Neurosci*, 27 (49), 13393-13401.
- Tan, H. Y., Chen, Q., Sust, S., Buckholtz, J. W., Meyers, J. D., Egan, M. F., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Callicott, J. H. (2007b). Epistasis between catechol-O-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function. *Proc Natl Acad Sci*, 104 (30), 12536-12541.

- Tegeler, C., Strother, S. C., Anderson, J. R., Kim, S. G. (1999). Reproducibility of BOLD-based functional MRI obtained at 4 T. *Hum Brain Mapp*, 7 (4), 267-283.
- Tercyak, K. P., Lerman, C., Audrain, J. (2002). Association of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms with levels of cigarette smoking in a community sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 (7), 799-805.
- Tsujii, T., Yamamoto, E., Ohira, T., Saito, N., Watanabe, S. (2007). Effects of sedative and non-sedative H1 antagonists on cognitive tasks: behavioral and near-infrared spectroscopy (NIRS) examinations. *Psychopharmacology*, 194 (1), 83-91.
- Tsujimoto, S., Kuwajima, M., Sawaguchi, T. (2007). Developmental fractionation of working memory and response inhibition during childhood. *Exp Psychol*, 54 (1), 30-37.
- Tucha, L., Tucha, O., Walitza, S., Sontag, T. A., Laufkotter, R., Linder, M., Lange, K. W. (2008). Vigilance and Sustained Attention in Children and Adults With ADHD. *J Atten Disord*, doi: 10.1177/1087054708315065.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., Weinberger, D. R. (2006). Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*, 60 (2), 141-151.
- Vaidya, C. J., Austin, G., Kirkorian, G., Ridlehuber, H. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., Gabrieli, J. D. (1998). Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci*, 95 (24), 14494-14499.
- Vaidya, C. J., Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Zalecki, C. A., Elliott, G. R., Gabrieli, J. D. (2005). Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*, 162 (9), 1605-1613.

- Valera, E. M., Faraone, S. V., Biederman, J., Poldrack, R. A., Seidman, L. J. (2005). Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57 (5), 439-447.
- Vance, A., Silk, T. J., Casey, M., Rinehart, N. J., Bradshaw, J. L., Bellgrove, M. A., Cunnington, R. (2007). Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry*, 12 (9), 826-832.
- van Mourik, R., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D. J., Konig, C. E., Sergeant, J. A. (2007). When distraction is not distracting: a behavioral and ERP study on distraction in ADHD. *Clin Neurophysiol*, 118 (8), 1855-1865.
- Verte, S., Geurts, H. M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A. (2006). The relationship of working memory, inhibition, and response variability in child psychopathology. *J Neurosci Methods*, 151 (1), 5-14.
- Wager, T. D., Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3 (4), 255-274.
- Wager, T. D., Sylvester, C. Y., Lacey, S. C., Nee, D. E., Franklin, M., Jonides, J. (2005). Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *Neuroimage*, 27 (2), 323-340.
- Wahlstrom, D., White, T., Hooper, C. J., Vrshek-Schallhorn, S., Oetting, W. S., Brott, M. J., Luciana, M. (2007). Variations in the catechol O-methyltransferase polymorphism and prefrontally guided behaviors in adolescents. *Biol Psychiatry*, 61 (5), 626-632.
- Waldman, I. D., Gizer, I. R. (2006). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev*, 26 (4), 396-432.

- Weber, P., Lutschg, J., Fahnenstich, H. (2005). Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *J Dev Behav Pediatr*, 26 (2), 105-111.
- Weber, P., Lutschg, J., Fahnenstich, H. (2007). Methylphenidate-induced changes in cerebral hemodynamics measured by functional near-infrared spectroscopy. *J Child Neurol*, 22 (7), 812-817.
- Weltgesundheitsorganisation, Dilling, H., Mombour, W. Schmidt, M. H. (1991). ICD-10 INTERNATIONALE KLASSIFIKATION PSYCHISCHER STÖRUNGEN ICD-10 KAPITEL V (F) Tenth Revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and Behavioral Disorders - German version/author.
- Wildner, M. (1999). In memory of William of Occam. *Lancet*, 354 (9196), 2172.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 57 (11), 1336-1346.
- Winterer, G., Musso, F., Vucurevic, G., Stoeter, P., Konrad, A., Seker, B., Gallinat, J., Dahmen, N., Weinberger, D. R. (2006). COMT genotype predicts BOLD signal and noise characteristics in prefrontal circuits. *Neuroimage*, 32 (4), 1722-1732.
- Wittchen, H. U., Zaudig, M., Fydrich, T. (1997). SKID-I/II Strukturiertes Klinisches Interview fuer DSM-IV Users Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I; First, M.B., Gibbon, M., Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., 1996; SCID-II; First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1996) - German modified version/author.
- Woods, S. P., Lovejoy, D. W., Ball, J. D. (2002). Neuropsychological characteristics of adults with ADHD: a comprehensive review of initial studies. *Clin Neuropsychol*, 16 (1), 12-34.

## 5 Literaturverzeichnis

Zobel, A., Maier, W. (2004). Endophanotypen-ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. [Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]. *Nervenarzt*, 75 (3), 205-214.



## 6 Anhang

### Anhang A: Versuchspersoneneinverständniserklärung

**Universitätsklinikum Würzburg**  
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**  
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung**  
Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter  
Ansprechpartner: Dipl.-Psych. M. Schecklmann

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Füchleinstraße 15  
97080 Würzburg  
Telefon: 0931-201-77440  
Telefax: 0931-201-77550



---

#### AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN EINER UNTERSUCHUNG MIT NAH-INFRAROT-SPEKTROSKOPIE

**Name:** \_\_\_\_\_

**Vorname:** \_\_\_\_\_

**Geburtsdatum:** \_\_\_\_.

#### WORUM HANDELT ES SICH BEI DER NAH-INFRAROT-SPEKTROSKOPIE?

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie ist ein nicht eingreifendes Untersuchungsverfahren, mit dem die Durchblutung des Gehirns gemessen werden kann. Dazu werden Messinstrumente in eine kleine Gummipatte auf die Kopfhaut gelegt und mit einem Gummiband befestigt. Über dieses Messinstrument wird nun unschädliches Licht genau festgelegter Wellenlängen abgegeben und die Menge an reflektiertem Licht gemessen. Aus diesem Messergebnis können dann Durchblutungsänderungen des Gehirns errechnet werden.

#### IST MIT IRGENDWELCHEN NEBENWIRKUNGEN ZU RECHNEN?

Nein. Die geplanten Untersuchungen sind nicht invasiv, das heißt, es werden keinerlei Eingriffe am Körper vorgenommen. Die Nah-Infrarot-Spektroskopie wird seit über 20 Jahren am Menschen angewandt. Nebenwirkungen sind bisher auch bei ununterbrochener Messung über mehrere Stunden nicht aufgetreten.

### **WAS SOLLEN SIE WÄHREND DER UNTERSUCHUNG TUN?**

Während der Untersuchung sollen Sie bestimmte Antworten per Tastendruck geben, je nach Anweisung des Versuchsleiters. Die Untersuchung dauert insgesamt ca. 1,5 Stunden.

### **SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG**

Mit den Messungen soll die Gehirntätigkeit während der Ausführung geistiger Aufgaben untersucht werden. Dadurch sollen weitere Erkenntnisse über normale und durch Krankheit veränderte Prozesse des Gehirns gewonnen werden und auf lange Sicht zum besseren Verständnis von Entstehung, Verlauf und Behandlung von Krankheiten beitragen.

### **IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?**

Die Teilnahme an dieser Studie ist **absolut freiwillig**. Die Teilnahme kann **jederzeit** und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

### **EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Diese Informationen habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde mir vom Untersuchungsleiter erklärt, alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der Durchführung der oben beschriebenen Untersuchungen sowie einer Speicherung, Verarbeitung und evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in **anonymisierter** Form (d. h. ohne Angabe des Namens) bin ich einverstanden.

**Ich wurde darüber informiert, dass ich die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen kann.** Ich erkläre mich somit freiwillig bereit, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
TeilnehmerIn

\_\_\_\_\_  
UntersuchungsleiterIn



**Anhang B: Wortlaut der Instruktionen am Bildschirm**

**Stoppsignal-Aufgabe (vor dem Experiment)**

Ihre Finger ruhen auf den Pfeiltasten.  
Sie sehen nun im Folgenden die Buchstaben A und B  
in zufälliger Reihenfolge.

Bei Erscheinen des Buchstaben A drücken Sie  
so schnell wie möglich auf die linke Pfeiltaste,  
bei B auf die rechte Pfeiltaste.

Manchmal wird es längere Pausen  
zwischen den Buchstaben geben.

Arbeiten Sie schnell, aber auch genau.  
Sollten Sie einen Fehler machen, korrigieren Sie ihn nicht.

Manchmal werden sich die Buchstaben rot färben.  
Ist das der Fall, sollen Sie versuchen, nicht zu reagieren.

Das wird Ihnen nicht immer gelingen.

Hauptaufgabe bleibt allerdings das Reagieren.  
Versuchen Sie  
NICHT,  
sich auf die Färbung der Buchstaben vorzubereiten!";

**N-Back-Aufgabe (vor den einzelnen Blöcken)**

Drücken Sie gleich bitte immer dann die Leertaste,  
wenn ein Buchstabe dem vorletzten Buchstaben entspricht.

Reagieren Sie bitte so schnell und so genau wie möglich.

Ruhephase: Bitte ruhig bleiben!

In 30 Sekunden geht es weiter.

Dann sollen Sie immer die Leertaste drücken,  
wenn zweimal hintereinander derselbe Buchstabe erscheint.

Reagieren Sie bitte so schnell und so genau wie möglich.

Ruhephase: Bitte ruhig bleiben!

In 30 Sekunden geht es weiter.

Dann sollen Sie immer die Leertaste drücken,  
wenn ein Buchstabe dem vorletzten Buchstaben entspricht.

Reagieren Sie bitte so schnell und so genau wie möglich.

### **Anhang C: Genotypisierung des COMT-Polymorphismus**

Zur Extraktion und Aufreinigung der DNS aus dem entnommenen Blut wurde ein Standardprotokoll des Labors für Klinische und Molekulare Psychobiologie des Universitätsklinikums Würzburg verwendet. Das entnommene Blut wurde mehrfach in Natriumlaurylsulfat (SDS) und Peptidasen lysiert, zentrifugiert und die DNA durch Isopropanol ausgefällt. Die DNS Konzentration betrug ca. 50-100ng/µl.

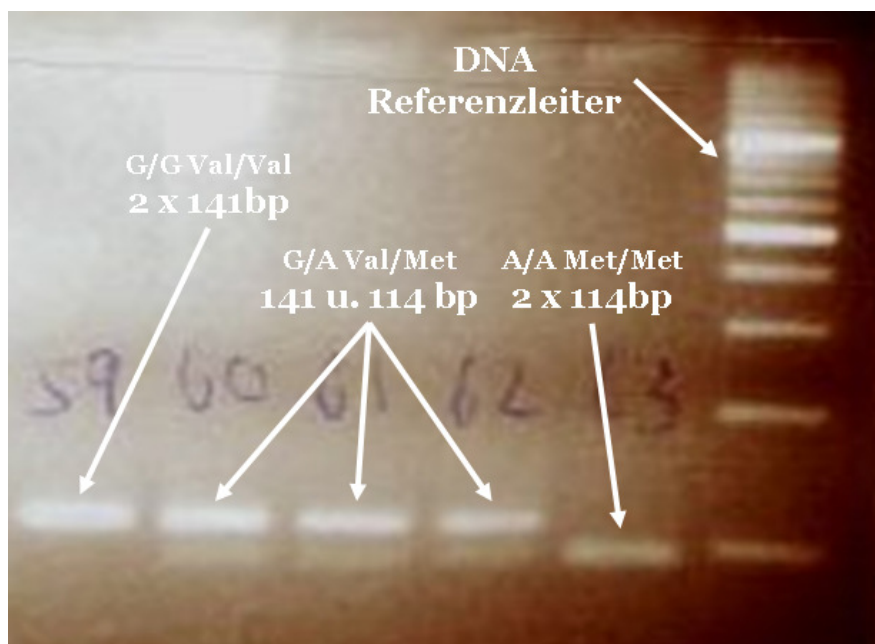
Zur gezielten Vervielfachung definierter DNA Abschnitte wurde eine Polymeraseketten-Reaktion (PCR) benutzt. Die PCR wurde mit dem TGradient Thermocycler (Biometra, Deutschland) durchgeführt (maximal 96 Proben gleichzeitig), welcher anhand des unten angegebene Cycling-Protokolls programmiert wurde. Eine Probe, welche die PCR durchlief, enthielt folgende Bestandteile: die entsprechende DNA (3 µl), eine DNA-Polymerase (0.2 µl) zur Katalyse der DNA-Synthese, ein Primer-Paar (1µl Primer, 10 pmol/µl) zur Bestimmung des Anfangs und Endes der Vervielfältigungsstrecke, Nukleotide (1 µl, 2.5 mM) als Bausteine der DNA, ein- und zweiwertige Kationen (1 µl MgCl<sub>2</sub>, 7.5mM), welche als Ko-Faktoren der enzymatischen Reaktion dienten, sowie 16.3 µl dH<sub>2</sub>O ergaben insgesamt jeweils 25 µl pro Probe. In einem ersten Schritt der Denaturierung (45 s bei 94 °C) trennt sich die DNA-Doppelhelix. Im zweiten Schritt binden innerhalb von 45 Sekunden bei einer Temperatur von 58.4 °C der Anfangsprimer 5'-GGGGCCTACTGTGGCTACTC-3' und der Endprimer 5'-TTTTTCCAGGTCTGACAACG-3' (10 pmol/µl) an den vorher aufgetrennten DNA-Strang, welcher als Vorlage dient, um den durch Start- und End-Primer definierten 174 Basenpaaren (bp) langen DNA-Abschnitt zu vervielfachenden. Im dritten Schritt der Vervielfältigung kommt es zur Verdoppelung des DNA-Abschnitts (45 s bei 72 bei °C), indem die Nukleotide durch eine enzymatische Reaktion die mit dem DNA-Einzelstrang hybridisierten Primer über

Phosphatbindungen verknüpft werden. Diese chemische Reaktion wird durch die DNA-Polymerase katalysiert. Durch das zeitweise Erhitzen und Abkühlen der Proben ( $n$ = Anzahl dieser PCR-Zyklen) wird der durch die Primer definiert DNA-Abschnitt theoretisch  $2^n$  mal vervielfältigt. Der PCR Zyklus wurde 35 Mal wiederholt. Vor den Wiederholungen des PCR-Zyklus gab es eine Denaturierungsphase und danach einen letzten Vervielfältigungsschritt für je 5 Minuten. Die Lösung kühlte dann bei 10 °C ab. Im folgenden Schritt der Digestion wird die vervielfältigte DNA an bestimmten Stellen durch Restriktionsenzyme geschnitten. Die Lösung beinhaltet 17 µl PCR-Produkt, 2 µl NE-Puffer (Nr. 4) und 1 µl NLAIII (beides BioLabs, USA) und wurde gemischt für 2,5 Stunden bei 37 °C inkubiert. Wie in Kapitel 1.3 erwähnt resultiert der COMT-Polymorphismus aus einer Guanin(G)-Adenin(A)-Substitution. Das Restriktionsenzym NLAIII schneidet DNA-Doppelstränge hochspezifisch an einer definierten Stelle, wobei insgesamt acht Basen des Doppelstrangs in genauer Anordnung vorliegen müssen. Daher kann NLAIII durch Schneiden bzw. Unterlassen des Schneidevorgangs das Vorliegen des Adenin-bzw. Guanin-Allels innerhalb des amplifizierten DNA-Abschnitts anzeigen. NLAIII schneidet an der polymorphen Stelle des Fragments (bei Vorliegen von A), sowie an einer weiteren Stelle innerhalb des Fragments. Liegt ein A-Allel vor, entstehen demnach 3 Fragmentstücke (114 bp, 27 bp und 33 bp), bei einem G-Allel nur 2 (141 bp und 33 bp).

Im letzten Schritt der Elektrophorese kann dann der Genotyp anhand der Länge der Fragmente bestimmt werden. Elektrophorese bezeichnet die Bewegung einer elektrisch geladenen Substanz durch ein elektrisches Feld. Agarose-Gelelektrophorese nutzt die Eigenschaft der negativ geladenen DNA, welche zu dem positiven Pol des elektrischen Feldes wandert. Wie weit ein DNA-Fragment innerhalb einer konstanten Zeit und konstanten elektrischen Spannung durch die netzartige Agarose-Gel-Matrix (BioLabs, USA) wandern kann, hängt jedoch maßgeblich von der Molekülgröße, d. h.

Fragmentlänge ab. Die Parameter für die Elektrophorese waren 4 % Agarose-Gel unter 120 V Spannung für 60 Minuten.

Die Molekülgröße ist proportional zur Wanderungsgeschwindigkeit der DNA, welche entsprechend der Befüllung der Geltaschen als Bande durch das Gel wanderte. Sichtbar gemacht wurde die DNA-Bande im Agarose-Gel durch Zugabe von Ethidiumbromid. Ethidiumbromid fügt sich in die DNA-Moleküle ein und fluoresziert unter UV-Licht. Die DNA-Abschnitte mit G- bzw. Val-Allel sind größer (141bp) als A- bzw. Met-Allel-Fragmente (114bp), da sie nicht von NLAIII geschnitten wurden. Da G-Allel Fragmente größer sind, wandern sie im Gel nicht so weit wie A-Allel Fragmente. Die Fragmentlänge kann bestimmt werden, indem sie mit einer DNA-Referenzleiter, welche definierte DNA-Fragmente von 100bp bis 1000bp beinhaltet, verglichen wird. Die korrespondierenden Banden bei 141bp bzw. 114bp entsprechen dann den „G-Allel“- bzw. „A-Allel“-Banden. Liegt nur eine Bande vor, so ist die Versuchsperson homozygot für das jeweilige Allel, liegen jedoch beide Banden vor so ist sie heterozygot.



**Banden im Agarose-Gel für den COMT-Polymorphismus von fünf Versuchspersonen (mit Genehmigung durch Sebastian Heinzel)**

## **7 Danksagung**

Ich danke Prof. Dr. Paul Pauli, der mir die Möglichkeit zur Promotion am Lehrstuhl für Psychologie I in Würzburg gegeben hat und Erstgutachter der vorliegenden Arbeit ist.

Mein weiterer Dank gilt dem Zweitgutachter Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter für die unmittelbare Betreuung und Unterstützung, der mich nicht nur als mein Vorgesetzter, sondern auch als Ratgeber, Betreuer und Supervisor in den letzten Jahren begleitet hat. Mit seiner sehr angenehmen Art hat er stets ein entspanntes und immer motivierendes Arbeitsklima für mich geschaffen.

Weiterhin dankbar bin ich den Kollegen aus der Psychophysiologie und Funktionellen Bildgebung, die mir nicht nur bei dieser Arbeit zahlreiche Hilfestellungen gegeben haben. Besonders hervorzuheben ist Dr. Ann-Christine Ehlis (Dipl.-Psych.), die immer der erste Ansprechpartner bei inhaltlichen Fragen und Problemen für mich gewesen ist. Ich bin ihr dankbar für den wissenschaftlichen Austausch, die Diskussionsbereitschaft und für ihre gedankliche Präzision, rasche Auffassungsgabe, Klarheit ihrer Aussagen, fachliche Kompetenz und freundschaftliche Art. Auch danke ich Dr. Michael Plichta (Dipl.-Psych.) für sein offenes Ohr, seine fachlichen Anmerkungen, statistischen und methodischen Ratschläge und die Durchsicht dieser Arbeit. Für die sprachliche und inhaltliche Durchsicht der Arbeit danke ich auch Dipl.-Psych. Thomas Dresler, dessen Durchsicht sich durch eine besondere Sorgfalt auszeichnete, Dipl.-Biol. Sebastian Heinzel, Dipl.-Psych. Julia Langer und Dipl.-Psych. Tim Hahn.

Mein besonderer Dank gilt ferner MTA Ramona Täglic, die mir bei der Datenerhebung und Datenverwaltung tatkräftig und engagiert zur Seite stand und mit

## 7 Danksagung

ihrer hilfsbereiten und freundlichen Art auch eine sehr angenehme Kollegin war und ist.

Ich danke den ärztlichen Kollegen aus der Ambulanz des Psychiatrischen Universitätsklinikums, Dr. Andrea Boreatti-Hümmer, Dr. Silke Groß-Lesch, Dr. Monika Heine, Oberarzt Dr. Christian Jacob, Dr. Susanne Kreiker, Dr. Jasmin Romanos, ohne deren Beitrag (Rekrutierung, Erhebung diverser Skalen) und äußerst kooperative und nette Zusammenarbeit diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Oberarzt Dr. Andreas Reif und Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch mit ihrem Team des Labors für Klinische und Molekulare Psychobiologie für die Genotypisierung und ansonsten sehr angenehme und zuverlässige Kooperation.

Für die moralische, freundschaftliche und liebende Unterstützung danke ich meiner Frau Judith, meiner Familie und der Familie meiner Frau. Ich danke all meinen Freunden, die mich seit meiner Zeit in Würzburg weiterhin auf meinem Lebensweg begleiten oder die ich in Würzburg als solche neu dazu gewonnen habe.



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name	Martin Willibald Schecklmann
Adresse	Steinheilstraße 42, 97080 Würzburg
Geburtsdatum, -ort	22.01.1980, Vilseck
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
Kontakt	E-Mail Arbeit: schecklman_m@klinik.uni-wuerzburg.de E-Mail Privat: schemar@freenet.de Telefon Arbeit: 0931-201-77440 Telefon Privat: 0179-9202049

## Bildungsweg

1986 -1990	Grundschule Vilseck
1990 - 1999	Albertus-Magnus-Gymnasium Regensburg Abschluss Abitur
2000 - 2005	Studium der Psychologie Universität Regensburg Abschluss: Diplom
2005 - 2008	Promotionsstudium Psychologie Julius-Maximilians-Universität Würzburg

## Wissenschaftliche Tätigkeiten

2005 - 2009	wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universitätsklinik Würzburg (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)
-------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------