

**Aufmerksamkeitsprozesse bei Kindern mit ADHS:
geringere Ressourcen und / oder höhere Variabilität
auf neuronaler Ebene?**

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. biol. hum.

vorgelegt von
Katrín Busch
aus Vilsbiburg

Als Dissertation genehmigt
von der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 21.04.2015

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler

Gutachter: Prof. Dr. Gunther Moll
PD Dr. Hartmut Heinrich
Prof. Dr. Mark Stemmler

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Abstract	3
3. Einleitung und Fragestellungen.....	6
4. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).....	8
4.1 Symptomatik	8
4.2 Epidemiologie und Komorbidität.....	11
4.3 Ätiologie und Pathophysiologie	13
4.3.1 Theoretische Modelle der ADHS.....	15
4.3.1.1 Kognitiv-energetisches Modell	17
4.3.1.2 Modell der Aufmerksamkeitsnetzwerke	18
4.3.2 Neurophysiologische Ebene	23
4.3.2.1 EEG-Studien	24
4.3.2.2 Studien zu ereignisbezogenen Potentialen (EP).....	27
4.4 Diagnostik.....	31
4.5 Behandlung.....	32
5. Methoden	36
5.1 Stichprobe.....	36
5.2 Aufgabenstellung	38
5.3 EEG-Aufzeichnung und Vorverarbeitung.....	39
5.4 Single Trial Analyse	40
5.4.1 Bandpassfilterung	41
5.4.2 Independent Component Analysis	41
5.5 Spektralanalyse	42
5.6 Statistische Analyse.....	43
5.6.1 Auswertung der Verhaltensdaten.....	43
5.6.2 Evaluation der Cue-P3-Single Trial Analyse	43
5.6.3 Auswertung der spektralen EEG-Parameter	44
5.6.4 Untersuchung von Zusammenhängen zwischen spektralen EEG- Parametern und der Cue-P3.....	44

5.6.5	Untersuchung von Zusammenhängen zwischen spektralen EEG-Parametern und Verhaltensdaten	45
6.	Ergebnisse	46
6.1	Verhaltensdaten.....	46
6.2	Cue-P3-Single Trial Analyse: Vergleich der Bandpassfilterung und der Independent Component Analysis (ICA)	47
6.3	Cue-P3-Single Trial Analyse anhand der Bandpassfilterung	49
6.3.1	NeutralCue-Bedingung	50
6.3.2	SpatialCue-Bedingung.....	52
6.4	Spektralanalyse	54
6.5	Zusammenhänge zwischen spektralen EEG-Parametern und der Cue-P3 ..58	
6.5.1	Zusammenhänge zwischen spektralen EEG-Parametern und der P3 nach einem neutralen Warnreiz (NeutralCue)	58
6.5.2	Zusammenhänge zwischen spektralen EEG-Parametern und der P3 nach einem räumlichen Warnreiz (SpatialCue)	60
6.6	Zusammenhänge zwischen spektralen EEG-Parametern und Verhaltensdaten.....	60
7.	Ergebniszusammenfassung und Diskussion.....	64
	Literaturverzeichnis.....	72
	Tabellen- und Boxverzeichnis.....	90
	Abbildungsverzeichnis	91
	Abkürzungsverzeichnis	92
	Vorveröffentlichungen.....	93
	Danksagungen	94

1. Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele:

Aufmerksamkeitsprozesse können auf neuronaler Ebene mittels ereignisbezogener EEG-Potentiale (EPs) untersucht werden. Bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurde in mehreren EP-Studien eine Verringerung der P3-Komponente nach einem Hinweisreiz (Cue-P3) beschrieben, was auf eine geringere Mobilisierung von Aufmerksamkeitsressourcen hindeutet. Die bisherigen Studien basierten auf gemittelten Signalen, so dass die Variabilität der P3 in Einzeldurchgängen nicht betrachtet werden konnte. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung der Cue-P3 auf Single Trial Ebene, um ein differenzierteres Bild über die Cue-P3 hinsichtlich der Pathophysiologie der ADHS zu gewinnen.

Untersuchungen zur spektralen Zusammensetzung des EEG können ebenfalls zu einem besseren Verständnis der ADHS beitragen. Während für das Ruhe-EEG in jüngeren Studien keine generellen Unterschiede für Kinder mit ADHS gefunden wurden, liegen für das EEG unter Anforderungsbedingungen bislang nur einzelne Studien vor. Daher sollten in dieser Arbeit auch eine spektrale EEG-Analyse während einer Aufmerksamkeit fordernden Phase durchgeführt und Zusammenhänge mit der Cue-P3 sowie der Testleistung untersucht werden.

Methoden (Patienten, Material und Untersuchungsmethoden):

Bei 24 Kindern mit ADHS (15 Kinder mit ADHS vom Mischtyp „ADHS-M“, 9 Kinder mit ADHS vom vorwiegend unaufmerksamen Typ „ADHS-U“ nach DSM-IV) sowie 19 Kontrollkindern wurde während der Ausführung des Attention Network Tests (ANT) die hirnelektrische Aktivität abgeleitet. Für die P3-Single Trial Analyse kamen zwei Methoden zum Einsatz und wurden auf ihre Eignung überprüft: eine Bandpassfilterung (0.5-7 Hz) sowie ein auf der Independent Component Analysis basierender Ansatz. Die Verteilungen der Cue-P3 Amplituden in den Single Trials nach einem neutralen und einem räumlichen Hinweisreiz wurden über Quantile abgebildet. Über die Fast Fourier Transformation wurde die spektrale Verteilung in einem 1.5-sekündigen Abschnitt des ANT, in dem dem Zielreiz kein Warnreiz vorausging und somit keine Verarbeitung von Warn- oder Zielreizen stattfand, ermittelt. Gruppenunterschiede wurden mittels Varianzanalysen geprüft. Zusammenhänge mit der Cue-P3 sowie der Testleistung wurden mittels Korrelationen untersucht.

Ergebnisse und Interpretation:

Zur Analyse der P3-Single Trials erwies sich die Bandpassfilterung, nicht jedoch die Independent Component Analysis in der angewendeten Form als geeignet.

In der ADHS-M-Gruppe zeigten sich nach einem neutralen Hinweisreiz im Vergleich zur Kontrollgruppe verringerte Cue-P3 Amplituden für einen größeren Teil der Durchgänge. Die ADHS-M-Gruppe unterschied sich jedoch nicht in der maximalen Ausprägung der Cue-P3 (an höheren Quantilen). Somit scheint bei diesem ADHS-Subtyp das 'Auslösen' phasischer Alertness beeinträchtigt zu sein. Außerdem wurden für die ADHS-M-Gruppe signifikant höhere Theta- und Alpha-Aktivitäten (insbes. im Bereich 5.5-10.5 Hz) gefunden, die wiederum mit der Spannbreite der Cue-P3-Single Trial Amplituden nach einem neutralen Hinweisreiz assoziiert waren.

In der ADHS-U-Gruppe zeigten sich signifikant niedrigere Cue-P3 Amplituden als in der Kontrollgruppe sowohl nach neutralen als auch nach räumlichen Hinweisreizen. Im Gegensatz zur ADHS-M-Gruppe unterschied sich die ADHS-U-Gruppe bezüglich der maximalen Ausprägungen der Cue-P3 Amplituden, so dass bei diesem Subtyp die Kapazität der Aufmerksamkeitsressourcen vermindert zu sein scheint. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise auf ein höheres Theta/Beta-Ratio im EEG in der ADHS-U-Gruppe.

Für die Gesamtstichprobe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der EEG-Aktivität im 5.5-10.5 Hz Band und der Reaktionszeitvariabilität, der in der ADHS-M-Gruppe am stärksten ausgeprägt war. Zudem ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Theta/Beta-Ratio und der Reaktionszeit, insbesondere in der ADHS-U-Gruppe. Somit könnten die Unterschiede im EEG die schlechteren Testleistungen bei Kindern mit ADHS (ADHS-M: höhere Standardabweichung der Reaktionszeiten; ADHS-U: insbesondere längere Reaktionszeiten) abbilden.

Schlussfolgerungen:

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass bei den verschiedenen ADHS-Subtypen eine im Mittel verringerte Cue-P3-Komponente durch unterschiedliche Verteilungen der Einzelantworten zustande kommt, bedingt durch unterschiedliche neuronale Prozesse (ADHS-M: Auslösen phasischer Alertness; ADHS-U: geringere Kapazität an Aufmerksamkeitsressourcen). Zudem waren Kinder mit ADHS während einer Aufmerksamkeit fordernden Phase durch einen unteraktivierten

neuronalen Zustand gekennzeichnet, der sich ebenfalls subtypenspezifisch unterschied (ADHS-M: höhere Theta- und Alpha-Aktivität; ADHS-U: erhöhtes Theta/Beta-Ratio). Auch dieser Befund legt nahe, dass den Aufmerksamkeits-schwierigkeiten von Kindern verschiedener ADHS-Subtypen unterschiedliche neuronale Mechanismen zugrunde liegen könnten.

Die beschriebenen Zusammenhänge zwischen spektralen EEG-Parametern, Cue-P3 und Reaktionszeitmaßen tragen zu einem besseren Verständnis der beeinträchtigten Aufmerksamkeitsfunktionen von Kindern mit ADHS bei. Vor diesem Hintergrund sollten sich weitere Untersuchungen der Single Trial Analyse von EPs widmen sowie den neuronalen Zustand vor der Stimulusverarbeitung mit einbeziehen, um kognitive Verarbeitungsprozesse bei Kindern mit ADHS detaillierter darstellen zu können.

2. Abstract

Objective:

Attentional processing can be studied at the neural level using event-related potentials (EPs). For children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), a series of EP studies reported a reduced P3 component following cue stimuli. This has been interpreted as reflecting deficits in allocation of attentional resources. Analyzing averaged event-related potentials, however, neglects aspects of variability of the cue-P3 in single trials. In order to get a refined picture of underlying attentional processes in children with ADHD, a single trial analysis of the cue-P3 was conducted in the present work.

Investigations of the spectral content of the EEG can also contribute to a better understanding of the mechanisms underlying ADHD. For the resting EEG, most recent studies did not report global effects between children with ADHD and typically developing children. Spectral analysis of the EEG during an active state has not been studied comprehensively in ADHD thus far. Therefore, the present study also aimed at analyzing the spectral content of the EEG during an attention demanding period and at relating EEG activity in different frequency bands with the cue-P3 and test performance, respectively.

Methods:

In 24 children with ADHD (15 children of the combined type "ADHD-M", 9 children of the predominantly inattentive type "ADHD-U" according to DSM-IV) as well as 19

typically developing children, EEG activity was recorded during the Attention Network Test (ANT). To analyze cue-P3-single trials, two methods were tested: bandpass filtering (0.5-7 Hz) as well as an approach based on the Independent Component Analysis. Analysis of the distributions of cue-P3 amplitudes in neutral cue and spatial cue trials was based on quantiles.

Using Fast Fourier Transformation, spectral analysis was conducted for episodes of 1.5s length during the ANT in which the target stimulus wasn't preceded by a cue stimulus. Thus, no processing of stimuli took place during those episodes. ANOVAs were used to test for group differences and correlation coefficients were calculated to study relations between spectral EEG measures and the cue-P3 as well as performance measures.

Results and interpretation:

The application of the bandpass filter proved successful in estimating / describing the cue-P3 in single trials whereas the Independent Component Analysis approach as applied in this study did not fulfill these requirements.

In the ADHD-M-group, reduced cue-P3 amplitudes were found in the major part of neutral cue single trials compared to typically developing children. However, there were no significant differences in the maximum amplitudes indicating a similar capacity of resource allocation but impaired triggering of phasic alertness. Moreover, increased theta and alpha power (particularly in the range 5.5-10.5 Hz) was revealed for this subtype as well as a significant association between this EEG band and the range of the cue-P3 amplitude in neutral cue trials.

For children of the ADHD-U-group, reduced cue-P3 amplitudes were obtained in both neutral cue and spatial cue trials. In contrast to the ADHD-M-group, this subtype was characterized by lower maximum amplitudes indicating a reduced capacity of resource allocation. Beyond that, we found evidence of an increased theta/beta-ratio in this subtype.

Associations were found between the neural state while expecting a stimulus and performance measures for the total sample: the correlation between the theta/alpha-band (particularly in the range 5.5-10.5 Hz) and reaction time variability was most pronounced in the ADHD-M-group, whereas the relation between the theta/beta-ratio and the reaction time was strongest in the ADHD-U-group. So, EEG differences may contribute to an impaired performance in children with ADHD (ADHD-M: higher reaction time variability; ADHD-U: primarily longer reaction times).

Conclusions:

Results of the present study indicate that different distributions of single trials account for reduced cue-P3 amplitudes in the averaged EP in ADHD subtypes induced by different processes (ADHD-M: impaired triggering of phasic alertness; ADHD-U: reduced capacity of resource allocation). Moreover, children with ADHD were characterized by an underactivated state during an attentional demanding period with again subtype-specific differences (ADHD-M: increased theta and alpha; ADHD-U: increased theta/beta-ratio). So, different underlying mechanisms may account for attentional deficits on the behavioral level in ADHD subtypes.

The above-mentioned associations between spectral EEG measures, cue-P3 and reaction time measures also contribute to a better understanding of deviant attentional functioning in children with ADHD. Against this background, more research on single trial analysis of event related potentials should be conducted also taking the pre-stimulus neural state into account in order to get a more detailed picture of cognitive processing in children with ADHD.

3. Einleitung und Fragestellungen

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen stellen eines der häufigsten und am intensivsten erforschten kinder- und jugendpsychiatrischen Störungsbilder dar. Dabei lieferten neurophysiologische Untersuchungen mittels Elektroenzephalogramm (EEG) und ereignisbezogener Potentiale (engl.: event-related potentials, EPs) einen wichtigen Beitrag zum differenzierteren Verständnis abweichender Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsprozesse bei Kindern mit ADHS (Übersicht bei Barry et al., 2003a und 2003b; Albrecht et al., 2010; Johnstone et al., 2013). Zu den am besten replizierten Befunden zählt hierbei die Verringerung der P3-Komponente nach einem Hinweisreiz (Cue-P3), woraus auf Defizite in der Mobilisierung und Orientierung von Aufmerksamkeit¹ geschlossen werden kann (Banaschewski & Brandeis, 2007). Dieser Befund ergab sich auch in der Untersuchung von Kratz et al. (2011), deren Stichprobe zur Beantwortung der Fragestellungen in der vorliegenden Dissertation verwendet wurde. Darin fand erstmals die Untersuchung ereignisbezogener Potentiale unter Verwendung des Attention Network Test (ANT in der Kinderversion, Rueda et al., 2004) statt, um Prozesse auf neuronaler Ebene im Zusammenhang mit verschiedenen Aufmerksamkeitsnetzwerken zu untersuchen.

Aus EEG-bedingten methodischen Gründen fand bei Kratz et al. (2011) wie im Großteil der EP-Studien eine Mittelung der einzelnen P3-Epochen statt. Dabei geht jedoch die bedeutende Information verloren, ob eine Verringerung eines ereignisbezogenen Potentials durch durchgängig kleinere Amplituden zustande kommt oder durch einzelne sehr kleine bzw. fehlende Amplituden (Heinrich et al., 2001; Banaschewski & Brandeis, 2007). So fanden Lazzaro et al. (1997) eine erhöhte Variabilität der P3-Komponente bei unmedizierten Jugendlichen mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch die gefundene Variabilität ereignisbezogener Potentiale bezüglich ADHS bei Heinrich et al. (2001) sowie bezüglich Schizophrenie bei Ford et al. (1994) weisen auf die Bedeutung der Untersuchung von EP-Single Trials hin. Um also der Frage nachzugehen, ob es sich um geringere Ressourcen und / oder eine höhere Variabilität handelt, war ein Ziel dieser Arbeit die Durchführung und Auswertung einer Single Trial Analyse der Cue-P3-Komponente. Da es hierfür kein festgelegtes standardisiertes Vorgehen gibt, kamen zwei Methoden zum Einsatz, die zunächst hinsichtlich ihrer Eignung überprüft wurden.

¹ Der Begriff des „attentional orienting“ (hier übersetzt mit Orientierung von Aufmerksamkeit) meint die Aufmerksamkeitszuwendung auf einen Hinweisreiz (nicht nur räumlich) und ist nicht mit dem des „Orienting-Netzwerkes“ nach Posner & Petersen (1990) gleichzusetzen.

Darüber hinaus lässt die Studienlage keine Aussagen darüber zu, ob und in welcher Form der neuronale Zustand vor dem Erscheinen eines die Cue-P3 auslösenden Stimulus mit der nachfolgenden Cue-P3 zusammenhängt. Die Studie von Lazzaro et al. (2001), die einen Zusammenhang zwischen der Theta-Ausprägung vor Erscheinen eines Stimulus und nachfolgenden EPs (N200, P200, P300) anhand eines auditorischen Oddballparadigmas bei Jugendlichen mit ADHS ergab, weist jedoch auf die Bedeutung dieser Frage hin.

Den zahlreichen Studien zu Ruhe-EEGs bei Kindern mit und ohne ADHS (Übersicht bei Barry et al., 2003a) stehen wenige (u.a. Monastra et al., 1999; Lazzaro et al., 2001; El-Sayed, 2002) gegenüber, die die hirnelektrische Aktivität während der Ausführung Aufmerksamkeit fordernder Aufgaben erhoben. Letzterer Ansatz erscheint jedoch angebracht, um den direkten Zusammenhang zwischen EEG-Aktivität und EP-Komponenten zu untersuchen. Diese Herangehensweise erfolgte ebenfalls in der vorliegenden Arbeit. Es fand also zunächst eine Betrachtung der spektralen Verteilung bei Kindern mit und ohne ADHS während eines bestimmten Zeitabschnittes im ANT statt, um anschließend Zusammenhänge mit der Cue-P3 zu untersuchen.

Ebenso stellt sich die Frage, ob und in welcher Form die EEG-Aktivität während der Durchführung einer Aufgabe mit der Leistung (Fehlerrate, Reaktionszeit, Reaktionszeitvariabilität) in dieser Aufgabe zusammenhängt. Die Untersuchung von Loo & Smalley (2008), die eine Beziehung zwischen der Ausprägung von Alpha und Theta mit der Leistung (Performance) in einer Aufgabe fanden, unterstützt die Bedeutung dieser Fragestellung.

Daraus ergaben sich für die vorliegende Arbeit die folgenden Fragestellungen:

1. Spiegelt die verringerte gemittelte Cue-P3 bei Kindern mit ADHS geringere Ressourcen (eine durchgängige Verringerung der einzelnen P3 Amplituden) oder aber eine höhere Variabilität (mit wenigen zu gering ausgeprägten P3 Amplituden) wider?
2. Unterscheiden sich Kinder mit und ohne ADHS hinsichtlich der spektralen Verteilung während der Durchführung einer Aufmerksamkeit fordernden Aufgabe?

3. Zeigen sich Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der spektralen EEG-Anteile mit
 - a. Verhaltensdaten („brain-behavior relationships“) sowie
 - b. der Ausprägung der Cue-P3?

Ergeben sich dabei Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS?

Neben dem Vergleich zwischen Kindern mit und ohne ADHS war bei allen Fragestellungen ebenfalls von Interesse, ob sich Unterschiede zwischen den beiden ADHS-Subtypen (ADHS-Mischtyp sowie ADHS vom vorwiegend unaufmerksamen Typ) ergeben.

4. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Zur thematischen Einführung erfolgt zunächst ein theoretischer Überblick über das Störungsbild der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) unter Auswahl der zum Verständnis der vorliegenden Untersuchung und Ergebnisse relevanten Aspekte. Neben der Darstellung von Symptomatik und Epidemiologie wird auf ätiologische Faktoren und Modelle eingegangen. Aus der Vielzahl wissenschaftlicher Erkenntnisse und Theorien zeigen die Modelle der kognitiv-energetischen Zustandsregulation nach Sergeant (2000, 2005) sowie der Aufmerksamkeitsnetzwerke nach Posner & Petersen (1990) Bedeutung für diese Arbeit. Anschließend erfolgt eine Darstellung von Befunden zu EEG und EP bei Kindern mit ADHS. Den Abschluss dieses Theoriekapitels bildet ein Überblick über Diagnostik und Behandlung mit einer Ausführung des auf neurophysiologischen Erkenntnissen basierenden Neurofeedbackverfahrens.

Eine ausführliche Darstellung der zahlreichen Befunde und Modelle aus den verschiedenen Forschungsdisziplinen, der therapeutischen Ansätze sowie offenen Fragen zu ADHS würde an dieser Stelle zu weit führen. Hinweise auf weiterführende Literatur finden sich an den entsprechenden Stellen.

4.1 Symptomatik

Entsprechend der Definition in den Klassifikationssystemen DSM-IV (Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, American Psychiatric Association, 2000) und ICD-10 (Internationale Klassifikation psychischer Störungen, Dilling et al., 1991) bestehen die drei Kardinalsymptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in Unaufmerksamkeit, motorischer

Überaktivität sowie Impulsivität. Während in der ICD-10 die Bezeichnung der Hyperkinetischen Störung verwendet wird, weist der aus dem DSM stammende Ausdruck „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung“ eine weitaus größere Bekanntheit und Verwendung auf.

Da die Diagnostik in dieser Untersuchung auf Grundlage des DSM-IV vorgenommen wurde, findet hier eine Bezugnahme auf diese Version statt, obwohl seit 2013 das DSM-V (American Psychiatric Association) zur Verfügung steht.

Beide Klassifikationssysteme spezifizieren die drei Kardinalsymptome anhand festgelegter Verhaltensweisen und Kriterien, von denen eine bestimmte Anzahl vorliegen muss, um die Störung zu diagnostizieren. Darüber hinaus stimmen beide Systeme darin überein, dass sie einen Beginn der Symptomatik vor dem siebten Lebensjahr sowie ein Vorliegen von mindestens sechs Monaten Dauer voraussetzen.

Während in der ICD-10 die erforderlichen Kriterien in allen drei Symptombereichen erfüllt sein müssen, werden im DSM-IV (2000) folgende Subtypen unterschieden:

- vorwiegend unaufmerksamer Typ (ADHS-U),
- vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typ (ADHS-HI) sowie
- Mischtyp (ADHS-M).

In der ICD-10 hingegen wird mit der Diagnose „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1) der Tatsache Rechnung getragen, dass ADHS und Störungen des Sozialverhaltens sehr häufig gemeinsam auftreten, wie unter 4.2 ausgeführt wird.

Die Validität dieser Subtypen, deren Einteilung auf Grundlage beobachtbaren Verhaltens erfolgte, wurde vielfach in Frage gestellt (Desman & Petermann, 2005). Dies erfolgte auch vor dem Hintergrund, dass die DSM-Subtypen sich im Altersverlauf nicht als stabil erwiesen (Lahey et al., 2005). Willcutt et al. (2012) schließen in ihrer Metaanalyse, dass sich die Unterscheidung der Symptome Unaufmerksamkeit einerseits und Hyperaktivität/Impulsivität andererseits als ausreichend valide erweisen, jedoch nicht die kategoriale Einteilung der Subtypen. Darüber hinaus zeigt die zwischenzeitliche Vielzahl an neurobiologischen und neuropsychologischen Erkenntnissen, dass eine solche Kategorisierung zu kurz greift und diese Befunde in die weitere Suche nach geeigneten Subtypen einzubeziehen sind, mit dem Ziel, effektive Behandlungsverfahren für die jeweiligen Gruppen zu identifizieren (Desman & Petermann, 2005). Aus diesem Bedarf, der großen Heterogenität von Kindern mit ADHS gerecht zu werden, entwickelte sich

die Suche nach Endophänotypen (u.a. Castellanos & Tannock, 2002; Doyle et al., 2005; Nigg & Casey, 2005), die zwischen Genotyp und Phänotyp liegen (Definitionen siehe Box 1), und mitunter anhand neurophysiologischer und neuropsychologischer Befunde festgelegt werden können.

Box 1: Definition der Begriffe Genotyp und Phänotyp nach Schaaf & Zschocke (2013, S.51)

Genotyp:

Gesamtheit der genetischen Information eines Organismus oder einer Zelle, entweder in ihrer Gesamtheit oder in Bezug auf einen spezifischen Genlocus bzw. eine bestimmte zelluläre Funktion.

Phänotyp:

Physische Manifestation der genetischen Information.

Zu Forschungszwecken hat sich die Verwendung des DSM durchgesetzt, wobei den aktuell meist zitierten Untersuchungen vorwiegend die DSM-III-, DSM-III-R- sowie DSM-IV-Kriterien zugrunde liegen (vgl. Steinhausen, 2010b).

Während im Kindesalter die drei dargestellten Kardinalsymptome in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen, wandelt sich das Symptombild im weiteren Altersverlauf. Bei Jugendlichen und Erwachsenen ist die Hyperaktivität weniger stark ausgeprägt und wird durch ein Gefühl innerer Unruhe ersetzt (Schmidt & Petermann, 2008). Im Erwachsenenalter zeigt sich die ADHS insbesondere in Auffälligkeiten wie Desorganisation, Affektlabilität sowie hoher Stressintoleranz mit verschiedenen assoziierten Schwierigkeiten im beruflichen und privaten Leben (Schmidt et al., 2012).

Die Diagnosekriterien von ADHS bzw. HKS beider Klassifikationssysteme zeigen insbesondere für Jungen im Alter von sechs bis zwölf Jahren Gültigkeit, erweisen sich aber als unzulänglich bei jüngeren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, Mädchen sowie Menschen mit geistiger Behinderung (Steinhausen, 2010a). Das 2013 veröffentlichte DSM-V (2013, American Psychiatric Association) versucht anhand hinzugefügter Beispiele für Verhaltensweisen in verschiedenen Altersbereichen, einer Anhebung der Altersgrenze von sieben auf zwölf Jahren sowie einer geringeren erforderlichen Symptomanzahl bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 17 Jahren einigen dieser Schwierigkeiten entgegenzutreten.

4.2 Epidemiologie und Komorbidität

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen stellen eines der häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Störungsbilder dar. Metaanalysen ergaben weltweite Prävalenzraten von 5.3% - 7.1% (Polanczyk et al., 2007; Willcutt, 2012). Die mitunter stark divergierenden Prävalenzraten in den verschiedenen Studien lassen sich zum Teil auf die Unterschiede der Diagnosekriterien der Klassifikationssysteme (ICD-10, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV) zurückführen. Als weitere Gründe sind unterschiedliche Erhebungsmethoden sowie unterschiedliche Stichprobenumfänge und Altersverteilungen zu nennen (Steinhausen, 2010a). Polanczyk et al. (2007) kamen zu dem Schluss, dass überwiegend methodische Aspekte signifikanten Einfluss auf die Prävalenzraten haben, insbesondere die (nicht) vorausgesetzte Beeinträchtigung durch die Symptome, diagnostische Kriterien und die Auswahl der Informanten. Darüber hinaus hatten Alter und Geschlecht signifikante Auswirkungen (Polanczyk et al., 2007). Polanczyk et al. (2014) schließen in ihrer aktuellen Metaanalyse, dass entgegen der häufig diskutierten Hypothese keine Zunahme der Prävalenzraten von ADHS im Verlauf der letzten 30 Jahre festzustellen ist.

Während lange Zeit ausschließlich auf das Kindesalter fokussiert und eine Remission der Störung im Jugendalter angenommen wurde, ist infolge verstärkter Forschungsbemühungen jedoch von einer Persistenzrate von 43-72% im Jugendalter sowie etwa 50% im Erwachsenenalter auszugehen (Steinhausen & Sobanski, 2010; Krause, 2007).

Jungen sind 2 bis 9mal häufiger von ADHS betroffen als Mädchen, wobei die Rate in klinischen Stichproben höher ausfällt als bei Betrachtung der Allgemeinbevölkerung (American Psychiatric Association, 2000; Rucklidge, 2008; Neuman et al., 2005). Die höhere Rate an Jungen in klinischen Stichproben ist wahrscheinlich auf ausgeprägtere externalisierende Verhaltensweisen zurückzuführen, die zu einer häufigeren Vorstellung in Behandlungseinrichtungen führen, wohingegen bei Mädchen das Symptom der Unaufmerksamkeit ausgeprägter ist (Biederman & Faraone, 2005).

Ebenso findet sich in klinischen Stichproben eine höhere Rate des ADHS-M-Subtyps (Lahey et al., 1994), während in der Allgemeinbevölkerung der ADHS-U-Subtyp am häufigsten vorkommt (z.B. Baumgaertel et al., 1995; Wolraich et al., 1996; Gaub & Carlson, 1997; Crystal et al., 2001), wie Willcutt (2012) in seiner

Metaanalyse bestätigte. Bis zu 50% der Gesamtgruppe der Kinder mit ADHS sind dem ADHS-U-Subtyp zuzurechnen (Steinhausen, 2010b). Wie bereits erwähnt, erweist sich die Zugehörigkeit zu einem Subtyp als nicht stabil (Willcutt et al., 2012), was auf die dargestellten Symptomveränderungen im Altersverlauf zurückzuführen ist.

Zahlreiche Untersuchungen ergaben, dass bei etwa zwei Dritteln der Kinder und Jugendlichen mit einer diagnostizierten ADHS mindestens eine weitere psychische Störung vorliegt (Gillberg et al., 2004; Jensen et al., 2001). Steinhausen et al. (2006) gehen von mindestens einer weiteren psychischen Störung bei über 85% der Kinder mit ADHS und von mindestens zwei zusätzlichen psychischen Störungen bei ca. 60% aus.

Angold et al. (1999) gelangten in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass für das gemeinsame Auftreten von ADHS und Störungen des Sozialverhaltens ein Chancenverhältnis (Odds Ratio) von 10.7 besteht, für die Komorbidität von ADHS und Depressionen 5.5 und für die von ADHS und Angst 3.0.

Sehr hohe Komorbiditätsraten bei Kindern mit ADHS zeigten sich auch in der nordamerikanischen Multimodal Treatment of ADHD Study (MTA), in der nur 31.8% der Kinder keine weitere psychiatrische Diagnose aufwiesen (Jensen et al., 2001). Hingegen lag bei 39.9% der Kinder eine zusätzliche Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Trotzverhalten, bei 33.5% eine zusätzliche Angststörung, bei 14.3% eine Störung des Sozialverhaltens, bei 10.9% eine zusätzliche Ticstörung sowie bei 3.8% eine zusätzliche affektive Störung vor (The MTA Cooperative Group, 1999).

Zudem sind bei etwa 10-25% der Kinder mit ADHS umschriebene Lernstörungen festzustellen (Döpfner et al., 2000). Darüber hinaus liegen bei etwa 25 bis 50% der Kinder mit ADHS verschiedenartige Schlafstörungen vor, wobei die Rate bei medizierten Kindern noch höher liegt als bei Kindern ohne Medikation (Spruyt & Gozal, 2011; Cohen-Zion & Ancoli-Israel, 2004). Jedoch liegt auch die Häufigkeit von Schlafstörungen bei Kindern mit ADHS ohne Medikation höher als bei Kindern ohne ADHS. Die Richtung des Zusammenhangs bleibt dabei noch unklar. So könnte es sich bei gleichzeitig vorliegenden Schlafstörungen um eine Folge von ADHS, einen mitbedingenden Faktor für die ADHS-Symptomatik sowie um eine komorbide Störung handeln (Cassoff et al., 2012).

Durchgängig zeigen sich in Studien und Metaanalysen die höchsten Komorbiditätsraten bei Kindern mit ADHS für Störungen des Sozialverhaltens, insbesondere diejenigen mit oppositionellem Trotzverhalten. Dass das gemeinsame Auftreten der beiden Störungsbilder tatsächlich als eigene Entität gelten kann – wie in der ICD-10 anhand des Subtyps „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ vorgegeben wird – gilt empirisch inzwischen ausreichend abgesichert (Steinhausen, 2010a), auch unter neurophysiologischen Gesichtspunkten (Banaschewski et al., 2003).

Auch im Jugend- und Erwachsenenalter liegen sehr hohe Komorbiditätsraten von bis zu 90% vor (Steinhausen, 2010c). Dabei stehen gleichzeitig auftretender Substanzmissbrauch sowie affektive und Angststörungen im Vordergrund (Kessler et al., 2006; Biederman, 2005). Im Jugendalter führt das häufig vorliegende dissoziale und delinquente Verhalten zu großen Schwierigkeiten und erhöht deutlich das Risiko für Substanzmissbrauch (Steinhausen & Sobanski, 2010).

Das gleichzeitige Vorliegen weiterer psychischer und Entwicklungsstörungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS führt zu einem größeren Grad der Beeinträchtigung in allen Lebensbereichen (Familie, Gleichaltrige, Schule / Beruf) sowie ungünstigeren Verläufen und stellt hohe Anforderungen hinsichtlich der Auswahl einer individuellen effektiven Behandlung (Steinhausen, 2010c).

4.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Hinsichtlich der Entstehung sowie des Verlaufs von ADHS wird wie bei anderen psychischen Störungen ein Zusammenspiel biologischer und psychosozialer Faktoren angenommen, die genetische, neuroanatomische, neurochemische, neuropsychologische, neurophysiologische sowie exogene und soziale Aspekte umfassen. Dabei ergaben genetische Untersuchungen nicht nur eine vergleichsweise hohe Heritabilität von 60-80% (Smidt et al., 2003), sondern auch eine oligo-/polygene „Vererbung“ von ADHS. Nicht eine einzige Genvariante, sondern mehrere Gene zusammen führen mit jeweils moderaten bis kleinen Effekten und insbesondere in der Interaktion mit Umwelteinflüssen zur Ausprägung des Phänotyps (ausführlicher bei: Schimmelmann et al., 2006; Smidt et al., 2003; Thapar et al., 2013).

Integrative Modelle (bspw. Döpfner, 2009; Lauth & Schlottke, 2002) versuchen, die Vielzahl an Einzelbefunden aus den verschiedenen Forschungsdisziplinen miteinander in Zusammenhang zu bringen. Den Modellen liegt die Annahme zugrunde, dass keine Ebene alleine das Entstehen von ADHS beim einzelnen Kind hinreichend erklärt, sondern dass im Sinne eines Diathese-Stress-Modells bei einer neurobiologischen Disposition das Hinzukommen weiterer Faktoren zur Ausbildung der Symptomatik führt.

An dieser Stelle erfolgt eine Darstellung der zum Verständnis und zur Einordnung der vorliegenden Dissertation nötigen Faktoren und Modelle. Eine ausführliche Darstellung der Ätiologie und Pathophysiologie der ADHS findet sich bei Steinhausen et al. (2010).

Zunächst werden die beiden für diese Arbeit relevanten theoretischen Modelle der kognitiv-energetischen Zustandsregulation von Sergeant (2000, 2005) sowie der Aufmerksamkeitsnetzwerke nach Posner & Petersen (1990) vorgestellt. Im Anschluss erfolgt eine Beschreibung der neurophysiologischen Ebene (EEG, EPs). Da die gängigen ADHS-Modelle neuropsychologisch orientiert sind, existiert aus diesem Bereich eine Vielzahl an Testparadigmen. Die Messung von EEG und EPs findet u.a. während der Durchführung solcher Aufgaben statt, so dass auch Zusammenhänge zwischen Gehirnfunktion und Verhalten ("brain-behavior-relationships") untersucht werden können. In Box 2 werden zum besseren Verständnis der nachfolgenden Abschnitte relevante neuropsychologische Testparadigmen kurz dargestellt (Überblick bei Petermann & Toussaint, 2009; Drechsler, 2010).

Box 2: Überblick über relevante neuropsychologische Testparadigmen

In den verschiedenen computergestützten Varianten des **Continuous Performance Test (CPT)** werden die Funktionsbereiche der Daueraufmerksamkeit, Impulskontrolle sowie der selektiven Aufmerksamkeit erhoben (Petermann & Toussaint, 2009), indem der Proband über einen längeren Zeitraum hinweg nur dann per Tastendruck reagieren soll, wenn ein bestimmter Zielreiz erscheint (bspw. immer dann, wenn einem X ein A folgt). Gemessen werden dabei die Reaktionszeiten sowie Fehler und Auslassungen, die auf Defizite in den untersuchten Funktionsbereichen hindeuten.

Go/Nogo-Aufgaben beziehen sich auf den Bereich der Inhibition und erfordern eine schnellstmögliche Reaktion bzw. keine Reaktion auf bestimmte Zielreize (Drechsler, 2010). Stoppsignal-Aufgaben zielen ebenfalls auf die Messung der Inhibition ab, bei der es auch um die schnellstmögliche Reaktion auf bestimmte Reize geht. Allerdings erfolgt nach manchen Reizen ein Stoppsignal, woraufhin die bereits begonnene motorische Handlung gestoppt werden soll.

In sog. **Flanker-Aufgaben** (nach Eriksen & Eriksen, 1974) wird ein Zielreiz zusammen mit kongruenten oder inkongruenten flankierenden Ablenkungsreizen dargeboten. Kongruente Flankerreize zeigen im Gegensatz zu inkongruenten in dieselbe Richtung wie der Zielreiz, auf den schnell reagiert werden soll. Dieses Paradigma zielt auf die Untersuchung kognitiver Kontrolle ab und stellt einen Bestandteil des in dieser Studie verwendeten und unter 5.2 ausgeführten Attention Network Test (Rueda et al., 2004) dar.

4.3.1 Theoretische Modelle der ADHS

Forschungsbemühungen zur Entwicklung theoretischer Modelle der ADHS fokussierten zunächst auf jeweils ein Kerndefizit zur Erklärung der Symptomatik. So nahm Barkley (1997, 2000) in seinem sehr bekannten und weiterhin in der Literatur sehr präsenten Modell beeinträchtigter Selbstregulation ein zugrundeliegendes Inhibitionsdefizit bei Kindern mit ADHS an, das über eine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen zu den typischen beobachtbaren Symptomen führt. Für die postulierten Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen bei Kindern mit ADHS gibt es inzwischen eine Vielzahl von Belegen (Übersicht bei Willcutt et al., 2005). Willcutt et al. (2005) zeigten in ihrer Meta-Analyse, dass signifikante Beeinträchtigungen in den Exekutivfunktionen bei Kindern mit ADHS insbesondere die Bereiche Antworthemmung, räumliches Arbeitsgedächtnis, Vigilanz sowie mehrere Maße zur Erfassung von Planungsprozessen betreffen, dass diese jedoch weder die einzige noch eine hinreichende Erklärung für ADHS bei allen Betroffenen darstellen und auch nicht notwendigerweise bei allen Betroffenen vorliegen müssen.

Die auf ein Kerndefizit beschränkten Ansätze erwiesen sich angesichts der Heterogenität des Störungsbildes als unzureichend. Dieser Tatsache wurde in sog. Mehrpfade-Modellen Rechnung getragen. So fügte Sonuga-Barke (2002, 2003, 2005) dem Entwicklungspfad des Inhibitionsdefizites einen weiteren motivationalen Pfad hinzu, der die Abneigung vieler Kinder mit ADHS gegen Belohnungsverzögerung abbildet.

Castellanos et al. (2005, 2006) hingegen legten eine stärkere Betonung auf den replizierten Befund erhöhter Reaktionszeitvariabilität bei einer großen Gruppe an

Kindern mit ADHS und postulierten ein Mehrpfade-Modell, in dem Störungen in kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schaltkreisen zu den Auffälligkeiten in Verhalten und Kognition bei ADHS führen. Diese Schaltkreise stellen das anatomische Substrat sog. "heißer" und "kalter" exekutiver Funktionen dar. Während „kalte“ exekutive Funktionen kognitive Regulationsmechanismen umfassen, stehen „heiße“ exekutive Funktionen stärker im Zusammenhang mit Motivation und Emotion, deren Zusammenspiel bei ADHS den Autoren zufolge in individuell unterschiedlicher Ausprägung beeinträchtigt ist (Castellanos et al., 2006; Drechsler, 2010).

Tatsächlich konnte eine erhöhte Reaktionszeitvariabilität als einer der robustesten Befunde bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS ausgemacht werden, wie Kofler et al. (2013) in ihrer Metaanalyse aufzeigten. Dabei ergaben sich große Gesamt-Effektstärken beim Vergleich von Kindern und Jugendlichen mit ADHS und Gleichaltrigen ohne psychiatrische Auffälligkeiten (Hedges' $g = 0.76$) sowie mittlere Gesamt-Effektstärken bei Betrachtung von Erwachsenen (Hedges' $g = 0.46$). Eine erhöhte Reaktionszeitvariabilität erwies sich jedoch nicht als spezifisch für ADHS, da Kinder mit ADHS nur mit einer geringen Gesamt-Effektstärke (Hedges' $g = 0.25$) und Jugendliche sowie Erwachsene mit ADHS gar nicht von klinischen Kontrollgruppen zu unterscheiden waren. Kofler et al. (2013) vermuten, dass bei verschiedenen klinischen Gruppen unterschiedliche Prozesse mit dem Befund der erhöhten Reaktionszeitvariabilität in Zusammenhang stehen könnten und verweisen auf die Bedeutung weiterführender Untersuchungen hierzu.

Ein Modell, das sich zur Einordnung verschiedener neurophysiologischer und neuropsychologischer Befunde und insbesondere auch einer erhöhten Variabilität im Verhalten und auf neuronaler Ebene bei Kindern mit ADHS als hilfreich erwies, stellt Sergeants Hypothese einer beeinträchtigten Zustandsregulation dar (2000, 2005). Im Anschluss an dessen Vorstellung wird das Modell der Aufmerksamkeitsnetzwerke von Posner & Petersen (1990) eingehender dargestellt. Dessen Kenntnis ist für die vorliegende Arbeit von großer Bedeutung, da das in dieser Dissertation verwendete Testverfahren des Attention Network Test (ANT) auf Grundlage dieses Modells entwickelt wurde.

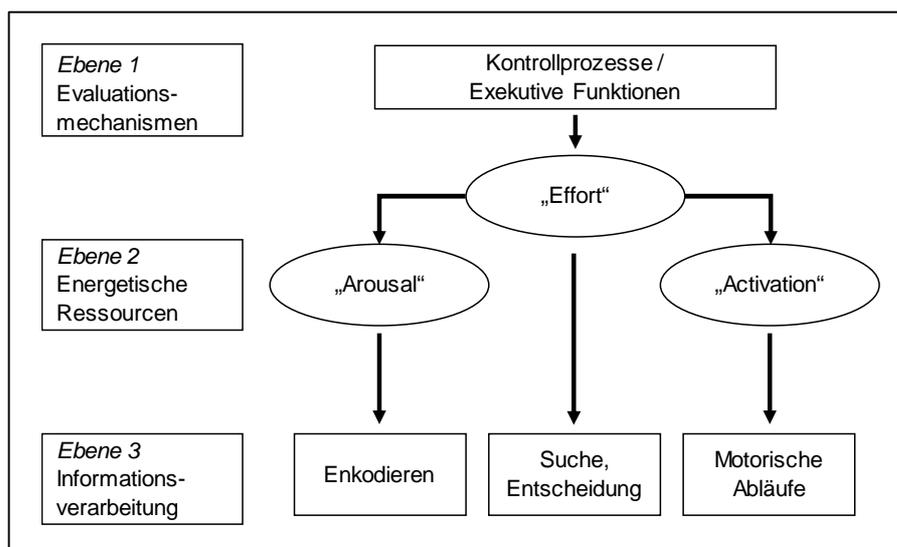
4.3.1.1 Kognitiv-energetisches Modell

Das **kognitiv-energetische Modell** von **Sergeant** (2000, 2005) (basierend auf Sanders, 1983) geht von Schwierigkeiten von ADHS-Betroffenen aus, ihren energetischen Zustand an die Anforderungen der Umgebung anzupassen. Wie Abbildung 1 zeigt, werden dabei drei Ebenen angenommen, deren Zusammenspiel die Effizienz der gesamten Informationsverarbeitung bestimmt: die unterste Ebene grundlegender Informationsverarbeitungsprozesse, die mittlere Ebene energetischer Ressourcen sowie die oberste Ebene der Kontrollprozesse bzw. Exekutivfunktionen. Die Ebene der Informationsverarbeitungsprozesse umfasst vier Phasen, nämlich Enkodierung, zentrale Verarbeitung bestehend aus Suche und Entscheidung sowie motorische Antwortorganisation.

Diese Ebene wird von der Ebene der energetischen Ressourcen beeinflusst, bestehend aus „Arousal“, „Activation“ sowie „Effort“, wobei sich „Effort“ bzw. willentliche Anstrengung seinerseits auf die anderen beiden energetischen Komponenten auswirkt. „Arousal“ bezeichnet einen Zustand erhöhter Wachheit und hängt mit der Intensität sowie Neuartigkeit von Stimuli zusammen. Unter „Activation“ ist die physiologische Reaktionsbereitschaft zu verstehen, die von Variablen wie Alertness, Vorbereitung, Tageszeit sowie Aufgabenzeit beeinflusst wird.

Die oberste Ebene umfasst die Exekutivfunktionen, wie z.B. Planung, Beobachtung, Kontrolle, Fehleridentifikation sowie Fehlerkorrektur.

Abb 1: Das kognitiv-energetische Modell von Sergeant (2000) nach Drechsler (2010, S.95)



Das Modell erfasst sowohl Top-down als auch Bottom-up-Prozesse und postuliert, dass sich ADHS auf alle drei Ebenen auswirkt, wobei Sergeant (2000,2005) zufolge hinsichtlich der untersten Ebene Beeinträchtigungen in der motorischen Antwortorganisation bestehen, nicht jedoch beim Enkodieren und in der zentralen Verarbeitung. In Übereinstimmung damit zeigen sich nach seiner Annahme auf der mittleren Ebene insbesondere Auswirkungen von ADHS auf „Activation“ und „Effort“.

Mehrfach wurde in Studien die zentrale Bedeutung der Ereignisrate (Event Rate) auf die Aufgabenleistungen bei Kindern mit ADHS deutlich² (u.a. van der Meere et al., 1992; Scheres, 2001). Kinder mit ADHS zeigten in verschiedenen Aufgaben schlechtere Leistungen bei langsamen Ereignisraten im Gegensatz zu mittleren und schnellen Ereignisraten (Sergeant, 2005). Sergeant (2000) vermutet, dass bei Kindern mit ADHS eine schnelle Rate ein Über-Arousal bzw. eine Über-Aktivierung hervorruft, die zu schnellem und ungenauem Antwortverhalten führt, wohingegen eine langsame Rate ein Unter-Arousal bzw. eine Unter-Aktivierung mit einhergehendem verlangsamten und ungenauen Antwortverhalten bedingt. Er schlussfolgert, dass die mangelnde Verhaltenshemmung bei Kindern mit ADHS dementsprechend im Zusammenhang mit ihren Schwierigkeiten steht, ihren energetischen Zustand anzupassen. Weitere Studien erfassten neben den genannten Verhaltensdaten auch ereignisbezogene Potentiale, die ebenfalls in Abhängigkeit der Ereignisrate Abweichungen bei Kindern mit ADHS aufwiesen und ebenfalls die Annahme einer beeinträchtigten Zustandsregulation bestätigten (Übersicht bei Johnstone et al., 2013). So zeigten sich bspw. bei Wiersema et al. (2005) in einer Go/Nogo-Aufgabe bei Kindern vom ADHS-Mischtyp langsame Reaktionszeiten, eine höhere Reaktionszeitvariabilität sowie eine kleinere P3 in der Bedingung der langsamen Ereignisrate.

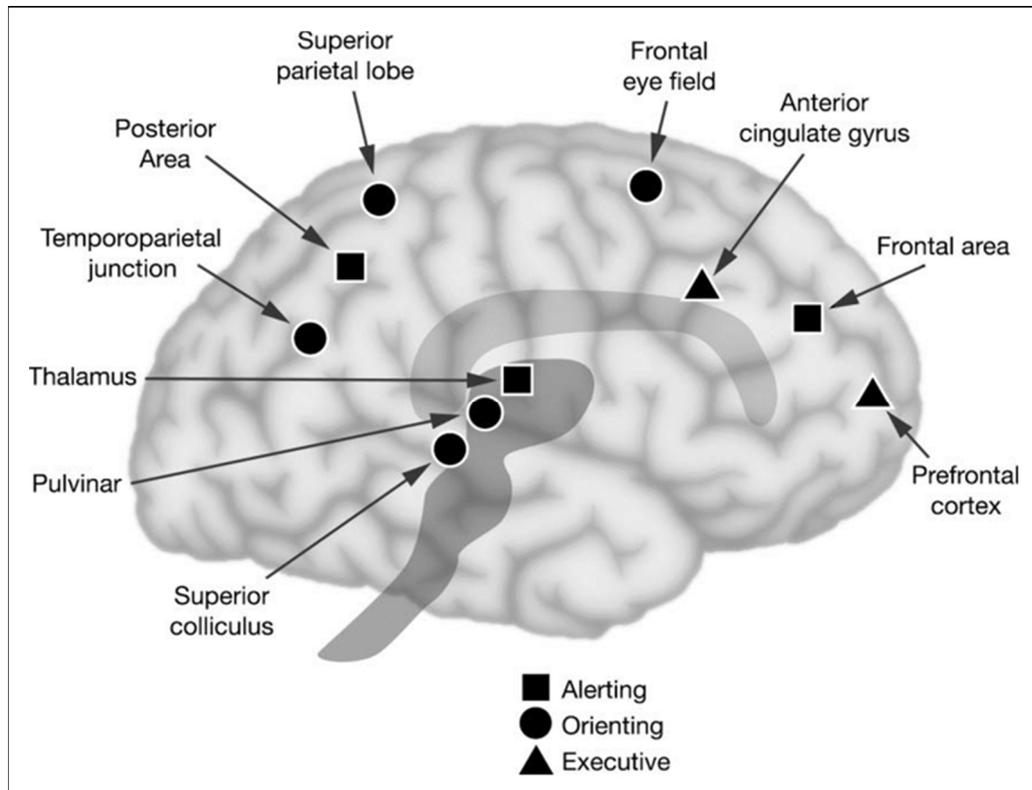
4.3.1.2 Modell der Aufmerksamkeitsnetzwerke

Ein weiteres Modell von Bedeutung für ein differenzierteres Verständnis von Aufmerksamkeitsprozessen bei ADHS stellt die **Theorie der Aufmerksamkeitsnetzwerke von Posner & Petersen** (1990) dar. Dieses Modell postuliert Aufmerksamkeit als ein Organsystem mit spezifischer Anatomie bestehend aus drei voneinander unabhängigen Aufmerksamkeitsnetzwerken „Alerting“, „Orienting“ und „Exekutive Kontrolle“ bzw. „Conflict“, die sich gegenseitig beeinflussen können (Fan

² Unter Ereignisrate ist die Geschwindigkeit, mit der Stimuli präsentiert werden, zu verstehen.

et al., 2002; Callejas et al., 2005). Abbildung 2 gibt einen Überblick über die den Aufmerksamkeitsnetzwerken zugeordneten anatomischen Strukturen.

Abb 2: Anatomie der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke: Alerting, Orienting und Exekutive Kontrolle nach Posner & Rothbart (2007, S.6)



Unter Alerting ist dabei die Fähigkeit zu verstehen, einen aufmerksamen und wachen Zustand zu erreichen und aufrechtzuerhalten (Fan et al., 2002), so dass eingehende Stimuli wahrgenommen werden und schnell darauf reagiert werden kann. Dabei sind intrinsische und phasische Alertness voneinander abzugrenzen (Fan & Posner, 2004). Intrinsische Alertness bezeichnet die kognitive Kontrolle von Wachheit und Aktivierung, wohingegen unter phasischer Alertness ein Aktivierungsanstieg auf einen Warnreiz zu verstehen ist. Dementsprechend wird intrinsische Alertness in allgemeinen Reaktionsaufgaben getestet, wohingegen phasische Alertness anhand eines dem Stimulus vorausgehenden Hinweisreizes untersucht wird. Alerting wird auf anatomischer Ebene im Zusammenhang mit dem Locus coeruleus sowie dem rechten Frontal- und Parietalkortex gesehen (Posner & Rothbart, 2007). Unter den Neurotransmittersystemen ist das vom Locus coeruleus ausgehende noradrenerge System wesentlich an diesem Netzwerk beteiligt, was aus verschiedenen Befunden geschlossen wurde (Petersen & Posner, 2012). So führt ein Warnreiz zur Aktivierung von Locus coeruleus-Neuronen (Aston-Jones & Cohen, 2005) und solche Effekte von Warnreizen können durch Gabe von Clonidin

oder Guanfazin, welche die Noradrenalinausschüttung verringern, reduziert werden (Marrocco & Davidson, 1998, zitiert nach Petersen & Posner, 2012). Petersen & Posner (2012) fassen mehrere Studien dahingehend zusammen, dass sich die Noradrenalinausschüttung auf das Alerting auswirkt, wohingegen Medikamente, die Acetylcholin beeinflussen, nur das Orienting (siehe nachfolgender Absatz), jedoch nicht das Alerting, betreffen. Während sich in Bildgebungsstudien ein enger Zusammenhang zwischen der Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit, also intrinsischer Alertness, und der rechten Hemisphäre ergab (Posner & Petersen, 1990), führte der Einsatz von Hinweisreizen (phasische Alertness) zu einer linkshemisphärischen Aktivierung (Coull et al., 2000; Fan et al., 2005).

Orienting bezeichnet die Auswahl von Informationen aus dem sensorischen Input. Dies kann offen oder verdeckt stattfinden, je nachdem, ob Augenbewegungen der Aufmerksamkeitsverschiebung folgen (Posner & Rothbart, 2007). Darüber hinaus unterscheidet man reflexives Orienting, wenn ein plötzlicher Zielreiz die Aufmerksamkeit auf den Entstehungsort lenkt, von absichtlichem Orienting, wenn die Person nach einem Zielreiz sucht (Fan & Posner, 2004). Auf anatomischer Ebene wird Orienting im Zusammenhang mit dem oberen Parietallappen, dem temporoparietalen Übergang, dem frontalen Augenfeld sowie dem Colliculus superior gesehen (Posner & Rothbart, 2007). Anhand ereignisbezogener funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRI) konnte eine Aktivierung des oberen Parietallappen mit dem Orienting nach einem Hinweisreiz festgestellt werden (Corbetta & Shulman, 2002). Die Injektion von Scopolamin in die Laterale Intraparietale Area (LIP) beim Affen, die dem oberen Parietallappen beim Menschen entspricht (Petersen & Posner, 2012), führte zu einer Zunahme der Reaktionszeiten sowie einer Abnahme in der Genauigkeit der Aufgabenausführung bei verdecktem Orienting (Davidson & Marrocco, 2000). Diese Untersuchung lieferte einen Beleg für den großen Einfluss von Acetylcholin auf das Orienting-Netzwerk.

Das Netzwerk der exekutiven Kontrolle beinhaltet komplexe kognitive Vorgänge zur Kontrolle und Konfliktbearbeitung (Fan & Posner, 2004). Es spielt eine große Rolle bei Planungs- und Entscheidungsprozessen, Fehlerentdeckung, neuen oder nicht ausreichend gelernten Antwortmöglichkeiten, in als schwierig oder gefährlich beurteilten Situationen und bei der Überwindung gewohnter Handlungen (Fan & Posner, 2004). Darüber hinaus ist dieses Netzwerk von Bedeutung bei der Emotionsregulation (Posner & Rothbart, 2007). Es umfasst auf anatomischer Ebene das anteriore Cingulum, den ventrolateralen präfrontalen Kortex sowie die

Basalganglien und wird vorwiegend von Dopamin reguliert (Posner & Rothbart, 2007). So kommt es bei Aufgaben zur Testung dieses Netzwerkes, die Konfliktlösung beinhalten (z.B. Flanker Task), zur Aktivierung des anterioren Cingulums sowie des lateralen präfrontalen Kortex (Botvinick et al., 2001; Fan et al., 2005). In der Studie von Fan et al. (2005) wurde mittels ereignisbezogener fMRI gezeigt, dass neben der Aktivierung des anterioren Cingulums sowie von rechten und linken frontalen Arealen zusätzlich weitere Bereiche aktiviert wurden, wie bspw. der linke und rechte fusiforme Gyrus. Dies wurde auf die Komplexität der durchgeführten Flanker Task zurückgeführt.

Anhand der Kinder- und Erwachsenenversion des Attention Network Test untersuchten Rueda et al. (2004) den Entwicklungsverlauf der drei Netzwerke. Dabei zeigte sich eine Abnahme von Reaktionszeit und Fehlerrate zwischen dem sechsten und zehnten Lebensjahr. Die Abnahme der Reaktionszeiten setzt sich in der Entwicklung auch nach dem zehnten Lebensjahr fort, wie ein direkter Vergleich von Zehnjährigen und Erwachsenen ergab. Hinsichtlich des Alerting-Netzwerkes wurde eine Entwicklung bis zum zehnten Lebensjahr und darüber hinaus festgestellt mit einem signifikanten Unterschied zwischen Zehnjährigen und Erwachsenen. Kinder wiesen Schwierigkeiten auf, einen aufmerksamen Zustand ohne Hinweisreize aufrechtzuerhalten. Bei Betrachtung des Orienting-Netzwerkes zeigten sich keine Unterschiede innerhalb der untersuchten Altersgruppen (zwischen sechs und zehn Jahren sowie im Vergleich zwischen Zehnjährigen und Erwachsenen). Dahingegen konnte beim Netzwerk der Exekutiven Kontrolle eine Entwicklung bis zum siebten Lebensjahr festgestellt werden, danach jedoch keine Veränderung bezüglich Reaktionszeiten und Fehlerquote.

Zur Untersuchung der Entwicklung der drei Netzwerke auf anatomischer Ebene führten Konrad et al. (2005) eine Bildgebungsstudie durch, in der zum einen die beschriebenen neuroanatomischen Korrelate der Netzwerke bei Erwachsenen bestätigt werden konnten. Zum anderen zeigte sich bei Kindern (8 bis 12 Jahre) eine insgesamt diffusere und breitere Aktivierung verschiedener Bereiche, woraus geschlussfolgert wurde, dass die Aufmerksamkeitsnetzwerke in dieser klar umrissenen Form auf neuronaler Ebene erst zu einem späteren Zeitpunkt der Entwicklung erreicht werden.

In Einklang mit der in diesem Modell postulierten Beteiligung der Neurotransmittersysteme wird bei ADHS in einer Monoamin-Defizithypothese von einer Dysbalance von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin ausgegangen (Banaschewski et al.,

2004; Del Campo et al., 2011; Fusar-Poli et al., 2012; Prince, 2008). Dies wurde auch aus Untersuchungen geschlossen, die ergaben, dass Stimulanzien sowie selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Atomoxetin und trizyklische Antidepressiva mit gemischt noradrenerg-serotonergem Wirkprofil zu einer Reduktion der ADHS-Symptomatik führen können (Roessner & Rothenberger, 2010). Dabei weisen Wankerl et al. (2014) darauf hin, dass eine differenzierte Einschätzung der Bedeutung der einzelnen Neurotransmittersysteme bei der Ätiologie von ADHS nach jetziger Befundlage noch nicht möglich ist.

Konrad et al. (2006) untersuchten zudem die Aufmerksamkeitsnetzwerke bei Kindern mit und ohne ADHS anhand funktioneller Bildgebung und zeigten eine unterschiedliche Aktivität bei Kindern mit ADHS in allen Netzwerken. Auch weitere strukturelle und funktionelle Untersuchungen, die nicht speziell die drei Aufmerksamkeitsnetzwerke zum Inhalt hatten, zeigten neuroanatomische Unterschiede bei Kindern mit ADHS. Zusammenfassend liegt den Ergebnissen und dieser Modellvorstellung zufolge bei ADHS ein zentrales Defizit im fronto-parieto-striatalen Netzwerk vor, wobei es die Hinweise auf Veränderungen weiterer Hirnstrukturen (bspw. stärkere Aktivierung des „default network“ sowie visueller Schaltkreise) sowie deren Konnektivität untereinander weiter zu untersuchen gilt (ausführlicher bei: Konrad, 2010; Cortese et al., 2012; Cortese & Castellanos, 2012; De La Fuente, 2013; Kasperek et al., 2013; Dickstein et al., 2006).

Wie auch in anderen neuropsychologischen Tests zeigten sich in ANT-Studien Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS hinsichtlich Reaktionszeit, Reaktionszeitvariabilität und Fehlerrate (Booth et al., 2007; Adólfssdóttir et al., 2008; Johnson et al., 2008). Untersuchungen zu Auffälligkeiten und Beeinträchtigungen in den drei Netzwerken auf Verhaltensebene bei Kindern mit ADHS zeigten hingegen keine einheitlichen Ergebnisse. Mullane et al. (2011) führten dies zum einen auf methodische Unterschiede der Stichprobenszusammensetzung (u.a. Unterschiede im IQ) zwischen den Studien zurück. Zum anderen sahen sie eine Erklärungsmöglichkeit in der Verwendung unterschiedlicher Versionen des ANT. Die Kinderversion nach Rueda et al. (2004) ist nicht nur bunter und aktivierender, sondern auch leichter durchzuführen und umfasst Rückmeldungen über die Leistung. Zudem reduzieren die Verwendung von Fischen statt Pfeilen sowie der ausschließliche Einsatz valider Hinweisreize in dieser Version Rueda et al. (2004) zufolge den interferierenden Effekt der flankierenden Ablenkungsreize.

Booth et al. (2007) sowie Adólfssdóttir et al. (2008) fanden keine Unterschiede in den drei Netzwerken zwischen Kindern mit und ohne ADHS. Jedoch zeigte sich bei Booth et al. (2007) ein signifikanter Unterschied zwischen Kindern der beiden Subtypen im Alerting-Netzwerk dahingehend, dass bei Kindern vom unaufmerksamen Subtyp der Alerting Score höher ausfiel als bei Kindern vom Mischtyp. Ausgehend von Effektstärken schlussfolgerten Booth et al. (2007), dass im Vergleich zu Kontrollkindern Kinder mit ADHS vom unaufmerksamen Typ etwas mehr und Kindern mit ADHS vom Mischtyp etwas weniger von Hinweisreizen profitierten und dass den beiden ADHS-Subtypen möglicherweise unterschiedliche Defizite bzw. Dysfunktionen zugrunde liegen.

Entgegen dieser Befunde fanden Johnson et al. (2008) sowie Mullane et al. (2011) Auffälligkeiten im Alerting- sowie Conflict-Netzwerk bei Kindern mit ADHS, nicht jedoch im Orienting-Netzwerk. In der bereits genannten Untersuchung von Konrad et al. (2006) fanden sich auf Verhaltensebene nur Auffälligkeiten im Conflict-Netzwerk bei Kindern mit ADHS.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie von Kratz et al. (2011) konnten zwar keine Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS hinsichtlich der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke auf Verhaltensebene festgestellt werden, wohl aber bei Betrachtung neurophysiologischer Korrelate. Darüber hinaus fand sich bei Kindern mit ADHS eine größere Reaktionszeitvariabilität. Diese Studie stellte die erste Untersuchung dar, in der ereignisbezogene Potentiale im Zusammenhang mit dem ANT bei Kindern mit ADHS gemessen wurden, während andere Aufgabenparadigmen (bspw. CPT, Go/NoGo) hierfür schon vielfach herangezogen wurden (ausführlich bei Barry et al., 2003b).

4.3.2 Neurophysiologische Ebene

Die Ableitung hirnelektrischer Aktivität erlaubt es, auch verdeckte Prozesse (bei denen auf Verhaltensebene keine Reaktion erfolgt) abzubilden. Im Vergleich zu bildgebenden Untersuchungen (wie bspw. der funktionellen Magnetresonanztomografie) können neuronale Prozesse mit hoher Zeitauflösung (im Millisekundenbereich) dargestellt werden. Anhand bestimmter neurophysiologischer Komponenten werden dadurch Aussagen über Entwicklungsstand, Zustandsregulation, Aufmerksamkeitsprozesse sowie den Einfluss von Medikamenten und (Psycho)Pathologie möglich (Banaschewski & Brandeis, 2010).

Darüber hinaus stellt die Durchführung des EEG keine invasive Methode dar und ist somit gerade auch bei Kindern gut einsetzbar.

Unterschiede in diesen verdeckten Prozessen können zum einen neurophysiologische Korrelate von Auffälligkeiten auf Verhaltensebene darstellen, aber auch auftreten, wenn im Verhalten keine Unterschiede festzustellen sind. Darüber hinaus ermöglichen neurophysiologische Untersuchungen die Überprüfung von Modellen, die zunächst anhand beobachtbarer Prozesse erstellt wurden.

Tatsächlich lieferten Untersuchungen auf neurophysiologischer Ebene umfassende zusätzliche Erkenntnisse über Aufmerksamkeitsprozesse bei Kindern mit ADHS und ergaben abweichende Vorgänge, auch wenn auf Verhaltensebene keine Unterschiede zu Kindern ohne ADHS festzustellen waren (Banaschewski & Brandeis, 2007; Barry et al., 2003b). Diese Untersuchungen trugen und tragen nicht nur bedeutend zum Verständnis des Störungsbildes bei, sondern bilden auch die Grundlage der Entwicklung des Neurofeedbackverfahrens, das – wie unter 4.5 dargestellt – heute als wirksamer Behandlungsbaustein bei ADHS angesehen wird (Heinrich, 2010).

Vor diesem Hintergrund liefern neurophysiologische Untersuchungen auch einen wichtigen Beitrag zur Suche nach geeigneten Subtypen in Form von Endophänotypen. Bei Kindern mit ADHS lassen sich Abweichungen sowohl im quantitativen EEG als auch auf Ebene ereignisbezogener Potentiale feststellen.

4.3.2.1 EEG-Studien

Über das EEG kann der mentale Zustand sowie der Entwicklungsstand der untersuchten Person dargestellt werden (Banaschewski & Brandeis, 2007). Sowohl die spektrale Verteilung über die Frequenzbänder als auch deren Topografie weisen eine hohe Heritabilität auf (van Beijsterveldt & van Baal, 2002).

Hierbei werden die Frequenzbänder Delta (0 - 3.5 Hz), Theta (3.5 - 7.5 Hz), Alpha (7.5 - 12.5 Hz), Beta (12.5 - 20 Hz) sowie Gamma (30 - 70 Hz) unterschieden (Banaschewski & Brandeis, 2010). Dabei spiegelt Delta den Zustand des Tiefschlafes wider, Theta die Phase des Einschlafens oder einen meditativen Zustand, Alpha einen wachen Zustand bei geschlossenen Augen, Beta einen wachen Zustand bei offenen Augen und Gamma Wachheit und Aufmerksamkeit

(Banaschewski & Brandeis, 2010). Im Entwicklungsverlauf kommt es zu einer Zunahme der Ausprägung von Alpha und Beta sowie einer Abnahme von Delta und Theta. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die Alterskomponente beim Vergleich von Kindern mit und ohne ADHS stets zu berücksichtigen.

In einer Vielzahl an Studien zum Ruhe-EEG bei Kindern mit und ohne ADHS wurden wiederholt bestimmte Unterschiede festgestellt. Wie Barry et al. (2003a) in ihrer Übersichtsarbeit feststellten, bestanden diese insbesondere in erhöhter Theta- und Delta-Aktivität, verringerter Alpha- und Beta-Aktivität sowie in erhöhten Theta/Beta- sowie Theta/Alpha-Ratios. Insgesamt zeigten sich stärkere Abweichungen beim ADHS-Mischtyp als beim vorwiegend unaufmerksamen Typ. Die erhöhte Theta-Aktivität war auch bei Erwachsenen mit ADHS anzutreffen (Bresnahan et al., 1999; Bresnahan & Barry, 2002), so dass zumindest diese Auffälligkeit nicht mehr als Entwicklungsrückstand interpretiert wurde, sondern als Entwicklungsabweichung.

Der Befund einer erhöhten Theta-Aktivität, einer verringerten Beta-Aktivität und somit eines erhöhten Theta/Beta-Ratios bei Kindern mit ADHS führte zu Forschungsbemühungen, das Theta/Beta-Ratio als diagnostisches Maß zur Unterscheidung zwischen Kindern mit und ohne ADHS zu etablieren (u.a. Monastra et al., 2001; Snyder et al., 2008). Während bspw. Snyder et al. (2008) von einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 94% der richtigen Klassifizierung von ADHS vs. Nicht-ADHS anhand des Theta/Beta-Ratios berichteten, ließ dieses Maß in anderen Studien (Ogrim et al., 2012; Liechti et al., 2013; Coolidge et al., 2007) keine korrekte Zuordnung zu. Darüber hinaus ist anzumerken, dass alleine die Unterscheidung zwischen Kindern mit und ohne ADHS für ein diagnostisches Instrument nicht ausreicht, da auch eine Abgrenzung zu anderen Störungsbildern getroffen werden muss.

Auch weitere Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein erhöhtes Theta/Beta-Ratio nicht bei allen Kindern mit ADHS vorliegt und ein heterogeneres Bild anzutreffen ist. Arns et al. (2013) stellten in ihrer Metaanalyse fest, dass höchstens eine Subgruppe von etwa 25-40% der Kinder mit ADHS eine erhöhte Theta-Aktivität sowie ein erhöhtes Theta/Beta-Ratio aufweist. Darüber hinaus fanden sie beim Vergleich der Studien, dass bei zunehmender Aktualität der Studien die Unterschiede im Theta/Beta-Ratio zwischen Kindern mit und ohne ADHS zunehmend geringer ausfallen, sie also überwiegend das Ergebnis älterer

Untersuchungen waren. Interessanterweise war hierbei eine Zunahme des Theta/Beta-Ratios in der Gruppe der Kinder ohne ADHS festzustellen. Die Autoren führten dies weniger auf methodische Aspekte zurück und diskutierten vielmehr den Befund der reduzierten Schlafdauer von Kindern als mögliche Grundlage eines erhöhten Theta/Beta-Ratios bei Kindern ohne ADHS. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Metaanalyse fanden sich auch bei Liechti et al. (2013) und Buyck & Wiersema (2014) keine Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS hinsichtlich der EEG-Frequenzbänder. Buyck & Wiersema (2014) fanden jedoch bei getrennter Betrachtung der ADHS-Gruppen ein erhöhtes Theta/Beta-Ratio sowie eine verringerte Beta-Aktivität in der ADHS-U-Gruppe.

Während die Beta-Aktivität bei den meisten Kindern mit ADHS verringert ist, gibt es eine Gruppe von etwa 15-20% der Kinder mit ADHS vom kombinierten Typ, bei denen sie sogar höher ausfällt (Clarke et al., 1998, 2001, 2002). Bei Clarke et al. (2002) zeigte sich neben diesem Subtyp sowie der Gruppe mit erhöhtem Theta und verringertem Beta auch ein weiterer Subtyp, der gekennzeichnet war durch erhöhte Delta- und Theta-Aktivität sowie verringerter Beta-Aktivität, was als Zeichen einer Entwicklungsverzögerung interpretiert werden kann. Denn jüngere Kinder zeichnen sich nicht nur durch eine erhöhte Theta-Aktivität – wie bei ADHS –, sondern auch durch eine erhöhte Delta-Aktivität aus (Banaschewski & Brandeis, 2010).

Im Gegensatz zu der großen Anzahl an Untersuchungen anhand des Ruhe-EEGs wurde die EEG-Aktivität während der Ausführung von Aufgaben seltener untersucht. Mann et al. (1992) stellten eine stärkere Ausprägung von Theta und eine geringere Ausprägung von Beta bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kindern ohne ADHS fest, wobei dieser Unterschied während der Ausführung einer Aufgabe noch größer ausfiel als während des Ruhezustandes. Monastra et al. (1999) erhoben die EEG-Aktivität sowohl im Ruhezustand als auch bei der Ausübung von Aufgaben und fanden für alle Bedingungen ein erhöhtes Theta/Beta-Ratio in der ADHS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei El-Sayed et al. (2002) zeigte sich in der Ruhe-Bedingung und in noch stärkerem Maße während der Ausführung einer Version des CPT eine geringe Ausprägung schneller EEG-Aktivität sowie eine verstärkte Ausprägung langsamer Wellen. Loo & Smalley (2008) fanden in ihrer Untersuchung der EEG-Aktivität bei Geschwisterkindern mit ADHS signifikante Korrelationen für Theta, Alpha und Beta insbesondere bei der Ausübung einer Aufgabe und weniger für die Ruhebedingung. Darüber hinaus ergab sich in dieser Untersuchung eine erhöhte Alpha-Aktivität bei Kindern mit ADHS, wenn mindestens eines ihrer

Elternteile ebenfalls von ADHS betroffen war. Zudem zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Ausprägung von Theta und Alpha mit der Reaktionszeitvariabilität und den Auslassungsfehlern. Bei Loo & Smalley (2008) fand jedoch bei der Betrachtung dieser Zusammenhänge keine Korrektur von Entwicklungseffekten (Alter) statt.

In einer späteren Studie untersuchten Loo et al. (2010) Kinder und Eltern aus 132 Familien mit mindestens zwei von ADHS betroffenen Kindern hinsichtlich der Ausprägung spektraler EEG-Parameter (bei geschlossenen und offenen Augen sowie während der Durchführung des CPT) sowie deren Zusammenhänge mit dem dopaminergen Rezeptorgen DRD4. Neben einer hohen Korrelation der EEG-Frequenzbänder zwischen Geschwistern sowie zwischen Kindern und Eltern (insbesondere hinsichtlich Alpha und Beta) konnte ein erhöhtes Theta bei Kindern mit ADHS festgestellt werden. Allerdings zeigten sich hierbei keine Unterschiede hinsichtlich der drei Bedingungen (geschlossene bzw. offene Augen sowie CPT). Darüber hinaus ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem DRD4-Rezeptorgen und der Ausprägung von Beta bei Kindern und Eltern sowie von Theta nur bei Kindern. Die Autoren schlossen daraus auf eine große Bedeutung von EEG-Maßen als Endophänotypen für ADHS unter Berücksichtigung der Zusammenhänge mit dem DRD4-Rezeptorgen.

Obwohl die systematischen Auffälligkeiten im Ruhe-EEG und auch das Theta/Beta-Ratio zum aktuellen Zeitpunkt nicht als hinreichend spezifisches und sensitives Diagnostikinstrument für ADHS gelten können (Liechti et al., 2013; Banaschewski & Brandeis, 2010), nehmen EEG-Untersuchungen dennoch eine bedeutende Rolle ein: so konnte in mehreren Studien festgestellt werden, dass eine erhöhte Theta-Aktivität sowie einer erhöhtes Theta/Beta-Ratio Vorhersagekraft über die Wirksamkeit einer Stimulanzienbehandlung sowie Neurofeedback besitzen (Überblick bei Arns et al., 2013). Anhand von EEG-Maßen könnte somit eine bessere Zuordnung von Kindern mit ADHS zu bestimmten Therapieformen und deren spezifischer Ausgestaltung gelingen.

4.3.2.2 Studien zu ereignisbezogenen Potentialen (EP)

Ereignisbezogene Potentiale bilden Veränderungen im EEG im Zusammenhang mit Wahrnehmungs-, kognitiven oder motorischen Prozesse ab (Banaschewski & Brandeis, 2007) und treten in Erwartung oder als Antwort auf einen Reiz auf, der z.B. visueller oder akustischer Natur sein kann. Um die reizbezogene elektrische

Aktivität von Störsignalen trennen und das Hintergrundrauschen verringern zu können, findet typischerweise eine Signalmittelung statt.

Ereignisbezogene Potentiale bestehen aus einer Abfolge bestimmter Komponenten, die anhand ihrer Amplitude, Latenz sowie Topografie charakterisiert und bestimmten zugrundeliegenden Prozessen zugeordnet werden können (Barry et al., 2003b), wobei frühe, sensorische und spätere, kognitive Komponenten unterschieden werden (Banaschewski & Brandeis, 2007). Die frühe Aktivität umfasst den Zeitraum von 20 bis 200 Millisekunden nach dem Erscheinen eines Reizes und wird insbesondere von den physikalischen Stimuluseigenschaften beeinflusst (Brandeis & Banaschewski, 2010). Dahingegen spielen bei der späteren Aktivität ab etwa 200 Millisekunden nach Reizdarbietung informationsverarbeitende Prozesse eine entscheidende Rolle (Brandeis & Banaschewski, 2010; Albrecht et al., 2010). EP-Komponenten beider Gruppen werden durch Aufmerksamkeit modifiziert und unterscheiden sich, je nachdem, ob es sich um beachtete oder unbeachtete Reize handelt (Banaschewski & Brandeis, 2010). Die Interpretation von Amplitude und Latenz der Komponenten muss in Bezug auf die auslösenden Stimuli und Aufgabenparadigmen erfolgen.

Im Folgenden werden diejenigen EP-Komponenten ausführlicher dargestellt, die sich in zahlreichen Studien als auffällig bei ADHS erwiesen haben, darunter insbesondere die P3 aufgrund ihrer zentralen Bedeutung für diese Arbeit. Für einen ausführlicheren Überblick über weitere ereignisbezogene Potentiale und deren Bedeutung sei an dieser Stelle auf Banaschewski & Brandeis (2007) sowie Barry et al. (2003b) verwiesen.

Bereits in der **frühen Stufe der Informationsverarbeitung** wurden Auffälligkeiten bei Kindern mit ADHS gefunden, jedoch hauptsächlich in Bezug auf beachtete Reize (Übersicht bei Banaschewski & Brandeis, 2007). Prozesse im Zusammenhang mit unbeachteten Reizen unterschieden sich kaum zwischen den Gruppen, was für eine unbeeinträchtigte Grundverarbeitung auch bei Kindern mit ADHS spricht (Banaschewski & Brandeis, 2010). Bei Brandeis et al. (2002) zeigte sich bei Kindern mit ADHS eine erhöhte N1 gefolgt von einer verringerten P3 nach einem Warnreiz, also eine verstärkte anfängliche Orientierungsreaktion bei anschließend niedrigerem Maß an Aufmerksamkeitsressourcen. Zudem fand sich in der Untersuchung eine geringere posteriore Positivierung der Cue-P3 bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kontrollkindern. Wiersema et al. (2006) fanden eine

erhöhte P2 bei Kindern mit ADHS und zeigten damit ebenfalls eine veränderte Informationsverarbeitung auf dieser sehr frühen Stufe auf.

Die **kontingente negative Variation (CNV)** tritt nach einem Hinweisreiz auf und spiegelt kognitive Vorbereitungsprozesse wider. In Bezug auf ADHS ist die Befundlage nicht eindeutig. Banaschewski et al. (2003) fanden in ihrer Studie, in der der CPT eingesetzt wurde, bei Kindern mit ADHS eine Verminderung der CNV, nicht jedoch bei Kinder mit komorbider ADHS und Störung des Sozialverhaltens. Auch in weiteren CPT-Studien wurde in der Gruppe der Kinder mit ADHS eine Verringerung der CNV gefunden (Banaschewski et al., 2008; Perchet et al., 2001; Sartory et al., 2002), was beeinträchtigte Vorbereitungsprozesse nach Warnreizen nahelegt. Dieser Befund wurde in anderen Untersuchungen aber nicht bestätigt (Kratz et al., 2011; Strandburg et al., 1996; Yordanova et al., 1996).

Einheitlicher zeigt sich die Studienlage hinsichtlich der **P3**-Komponente bei Kindern mit ADHS. Diese tritt ab etwa 300 Millisekunden nach relevanten, seltenen und beachteten Reizen auf (bei jüngeren Kindern auch etwas später) und ist wiederum in Subkomponenten zu unterteilen (Neuhaus et al., 2010; Kok, 2001). Dabei stellt die Unterscheidung von P3a und P3b die gängigste dar (Polich, 2007). Während die P3a eine unwillkürliche Orientierungsreaktion ausdrückt und ein fronto-zentrales Maximum aufweist, stellt die „kognitive“, parietale P3b ein Korrelat von Evaluations- und Kategorisierungsprozessen von Stimuli dar (Polich, 2007; Kok, 2001; Banaschewski et al., 2003). Wenn diese Unterteilung nicht explizit vorgenommen wird, bezieht sich wie in den meisten Studien der Begriff der P3 auch in dieser Dissertation auf diese kognitive Komponente.

Je nach Aufgabentyp werden in der P3 Prozesse von Aufmerksamkeit und Inhibition widergespiegelt. Während die Ausprägung der P3 nach einem Hinweisreiz (Cue-P3) als Maß für den Grad einer verdeckten Orientierungsreaktion oder der Bereitstellung von Aufmerksamkeitsressourcen herangezogen werden kann, liefert die P3 nach vorgewarnten Zielreizen bzw. bei Ablenkreiz- oder Hemmreizbedingungen (bspw. bei Stopp-Aufgaben, in Nogo-Aufgaben und Flanker Aufgaben) Informationen über Antwortkontrolle und Inhibition (Banaschewski et al., 2003).

Die P3 wurde häufig in sog. Oddball-Paradigmen bestimmt. Bei dieser Reiz-diskriminierungsaufgabe werden in einer Reihe unbedeutsamer Reize seltene, unterscheidbare Zielreize dargeboten, auf die die Untersuchungsperson entweder durch Zählen oder durch eine schnelle Verhaltensreaktion reagieren soll. Barry et al.

(2003b) zufolge stellt die Verringerung der posterioren P3 in akustischen Oddball-Untersuchungen den stabilsten EP-Befund bei Kindern mit ADHS dar. Auch für andere Aufgabenparadigmen (bspw. CPT, ANT) wurden sowohl eine Verringerung der P3 nach Warn- und Zielreizen (bspw. van Leeuwen, 1998; Banaschewski et al., 2003; Brandeis et al., 2002; Kratz et al., 2011) als auch eine verringerte Nogo-P3 (Valko et al., 2009; Brandeis et al., 2002) gefunden. Letztere könnte jedoch mit vorangehenden Beeinträchtigungen der Zustandsregulation zusammenhängen, wie Banaschewski & Brandeis (2007) vermuten. Dabei fällt die Verringerung der P3 nach überraschenden Warnreizen deutlicher aus als nach darauffolgenden Zielreizen, was auf eine beeinträchtigte Orientierung der Aufmerksamkeit sowie Mobilisierung von Aufmerksamkeitsressourcen hinweisen könnte (Barry et al., 2003b; Banaschewski & Brandeis, 2010). Albrecht et al. (2014) stellten darüber hinaus Zusammenhänge des dopaminergen Rezeptorgens DRD4 mit der Ausprägung der Cue-P3 fest und vermuten, dass dieser Zusammenhang auf Prozesse, die die P3 auslösen, zurückzuführen ist. Denn die Cue-P3 hängt mit dem posterioren Aufmerksamkeitssystem zusammen und wird hauptsächlich von dem vom Locus coeruleus ausgehenden noradrenergen System beeinflusst (Banaschewski & Brandeis, 2007; Überblick bei Nieuwenhuis et al., 2005). Noradrenerge Polymorphismen wurden in Albrecht et al. (2014) aber nicht untersucht.

Während eine verringerte Cue-P3 insbesondere bei Kindern mit ADHS ohne komorbide Störung des Sozialverhaltens, nicht aber bei komorbidem Vorliegen beider Störungen zu finden ist, ist eine verringerte Nogo-P3 insbesondere für Kinder mit komorbidem ADHS und Störung des Sozialverhaltens charakteristisch (Banaschewski & Brandeis, 2007).

In der Untersuchung von Heinrich et al. (2014) mit Kindern mit und ohne ADHS konnte die Ausprägung der Cue-P3 zusammen mit der mittels Transkranieller Magnetstimulation gemessenen Stärke der intrakortikalen Inhibition 90% der Kinder richtig klassifizieren.

Zusammenfassend zeigen die neurophysiologischen Untersuchungsergebnisse auf, dass bei Kindern mit ADHS umfassende Unterschiede in Aufmerksamkeits- und Kontrollsystemen in frontalen und posterioren Regionen vorliegen und von einer grundlegenden Beeinträchtigung der energetischen Zustandsregulation

ausgegangen wird (Banaschewski & Brandeis, 2007; Albrecht et al., 2010; Brandeis & Banaschewski, 2010).

4.4 Diagnostik

Die Sicherung einer ADHS-Verdachtsdiagnose und differentialdiagnostische Abgrenzungen stellen angesichts der Heterogenität der ADHS-Symptomatik, der starken Überschneidung mit der Symptomatik anderer Störungsbilder sowie der hohen Rate an Komorbiditäten einen aufwendigen und anspruchsvollen Prozess dar.

Bei der kinder- und jugendpsychiatrischen Diagnostik handelt es sich stets um ein multimodales Vorgehen, bei dem verschiedene Beurteiler (Eltern, Kind / Jugendliche/r, Bezugspersonen aus Kindergarten / Schule / Freizeit) herangezogen werden und verschiedene Untersuchungsmethoden (Interviews, Fragebögen, Verhaltensbeobachtung, psychometrische Diagnostik, körperliche Untersuchung) zum Einsatz kommen. Für einen ausführlichen Überblick wird an dieser Stelle auf Döpfner et al. (2000) verwiesen.

Gemäß den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von hyperkinetischen Störungen (ausgeführt in Döpfner et al., 2000) stellt eine ausführlich **Exploration** von Kind bzw. Jugendlichen/r und den Eltern die Grundlage der Diagnostik dar. Diese beinhaltet Fragen zur Entwicklungsgeschichte und störungsspezifischen Anamnese, die Erhebung komorbider Auffälligkeiten und psychosozialer Bedingungen, die Erfassung der familiären Anamnese sowie eine Einschätzung des globalen Funktionsniveaus. Darüber hinaus werden vielfach **Fragebogenverfahren** eingesetzt, die sich für Kinder ab ca. elf Jahren auch zur Selbsteinschätzung eignen. Neben Fragebögen, die einen breiten Bereich psychopathologischer Auffälligkeiten abfragen (bspw. Child Behaviour Checklist (CBCL, als Selbstbeurteilungsversion für Jugendliche (YSR), Version für Lehrer (TRF); Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1993 und 1998a und 1998b) kommen solche Beurteilungsinstrumente zum Einsatz, die spezifisch die Ausprägung der ADHS-Symptomkriterien erfassen (bspw. Fremd- und Selbstbeurteilungsbögen für ADHS (FBB-ADHS, SBB-ADHS) aus dem Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-II; Döpfner et al., 2008)). Für einen ausführlichen Überblick über

weitere Fragebögen und Beurteilungsskalen auch für Erwachsene und zur Verlaufsdiagnostik wird an dieser Stelle auf Görtz-Dorten et al. (2010) verwiesen.

Gemäß der Leitlinien ist eine zumindest orientierende **Intelligenzdiagnostik** durchzuführen. Bei Hinweisen auf eine Intelligenzminderung, Leistungsproblemen in der Schule oder umschriebene Entwicklungsstörungen ist eine weiterführende Intelligenz-, Entwicklungs- und Schulleistungsdiagnostik vonnöten (Döpfner et al., 2000). **Neuropsychologische Testverfahren** (wie bspw. CPT) sind als ergänzende Informationsquellen geeignet, um ein differenziertes Bild über mögliche Unterschiede in bestimmten Aufmerksamkeitsbereichen und bezüglich exekutiver Funktionen zu erhalten. Angesichts der unter 4.3.1 ausgeführten Tatsache, dass diese Auffälligkeiten jedoch nicht bei allen Kindern mit ADHS in gleichem Maße festzustellen sind und die Profile sehr heterogen ausfallen, können diese Untersuchungsergebnisse keinesfalls als alleinige Diagnosebasis dienen.

Wie unter 4.3.2.1 dargestellt wurde, können auch **neurophysiologische** Auffälligkeiten, die in verschiedenen Studien bereits ein gewisses Maß an Spezifität und Sensitivität in der Unterscheidung von Kindern mit und ohne ADHS aufwiesen, zum aktuellen Zeitpunkt nicht zur Diagnosestellung herangezogen werden (Banaschewski & Brandeis, 2007).

Nach dem Zusammenführen und Einordnen der erhobenen Informationen und Ergebnisse stellt die strukturierte Diagnose-Checkliste (DCL-ADHS; Bestandteil des DISYPS-II; Döpfner et al., 2008) ein hilfreiches Instrument für den Untersucher dar, um anhand von Entscheidungsbäumen getrennt für die ADHS-Diagnosen nach ICD-10 und DSM-IV zu einem klinischen Urteil zu gelangen. Anhand all dieser gewonnenen Informationen sollen neben der Diagnosestellung auch die Erstellung einer Verhaltens- und Problemanalyse inklusive eines hypothetischen Bedingungsmodells sowie die Entwicklung eines individuellen, auf die Bedürfnisse des Kindes abgestimmten Behandlungsplans möglich sein.

4.5 Behandlung

Bei der Behandlung der ADHS handelt es sich um ein multimodales Vorgehen, um den individuellen Schwierigkeiten und Ressourcen des einzelnen Kindes möglichst gerecht zu werden. Es existiert eine Auswahl an Behandlungsbausteinen auf verschiedenen Ebenen (Kind / Jugendlicher, Eltern, Schule), die sich in

unterschiedlichem Maße als effektiv erwiesen haben, aus denen nach einer detaillierten Verhaltens- und Problemanalyse die passenden ausgewählt und durchgeführt werden.

Für einen ausführlichen Überblick der therapeutischen Ansätze ist an dieser Stelle auf Steinhausen et al. (2010) verwiesen. Metaanalysen und Reviews zur Wirksamkeit nicht-medikamentöser Ansätze finden sich u.a. bei Pelham & Fabiano (2008), Fabiano et al. (2009), Serrano-Troncoso (2013) sowie Arns et al. (2009; 2014), zur Wirksamkeit von Medikation bei Faraone (2009) und Banaschewski et al. (2006) sowie zum Vergleich medikamentöser und nicht-medikamentöser Maßnahmen bei Van der Oord et al. (2008).

Beim Vergleich der Wirksamkeit von Methylphenidat, Verhaltenstherapie (auf Ebene des Kindes / Jugendlichen und der Eltern) und einer Kombination beider Interventionen ergab sich in Metaanalysen eine signifikante Überlegenheit der Medikation (Van der Oord et al., 2008), wobei sich sowohl die Medikation als auch eine Kombination aus Medikation und Verhaltenstherapie sowie Verhaltenstherapie alleine als wirksam zeigten (Fabiano et al., 2009; Banaschewski et al., 2006; Faraone, 2009). Van der Oord et al. (2008) wiesen darauf hin, dass in den meisten Studien zunächst mit einer Medikation begonnen wurde und vermuten, dass bei den hohen Effektstärken einer intensiven Medikation keine signifikanten Effekte zusätzlicher Verhaltenstherapie mehr festzustellen sind. Aufgrund der mangelnden Wirksamkeit von Medikation bei einem Teil der Kinder mit ADHS betonen sie dennoch die Bedeutung verhaltenstherapeutischer Interventionen.

Diese Studien bezogen sich vorwiegend auf Kurzeffekte. Döpfner (2009) schließt aus den bisherigen Untersuchungen und Studien eine geringfügig höhere Effektivität multimodaler Interventionen im Vergleich zu einer ausschließlichen Stimulanzientherapie bezogen auf die ADHS-Kernsymptomatik und insbesondere bei Berücksichtigung komorbider Störungen.

Nachfolgend wird aufgrund des Zusammenhangs mit den in dieser Arbeit dargestellten und untersuchten neurophysiologischen Faktoren von ADHS näher auf die Methode des Neurofeedback eingegangen.

Angesichts der Tatsache, dass sich ein klarer Bedarf an langfristig wirksamen Interventionen ergab, der durch das bestehende therapeutische Angebot nicht gedeckt war, fand in den letzten Jahren eine Vielzahl an Untersuchungen des

Neurofeedbacks statt. Neurofeedback bzw. EEG-Biofeedback stellt eine verhaltenstherapeutische Methode dar, die auf Lernmechanismen basiert und anhand derer die Modulation bestimmter Anteile der hirnelektrischen Aktivität trainiert werden soll (Heinrich, 2010).

Hierzu wurden mehrere Protokolle bei Kindern mit ADHS entwickelt und untersucht. Ausgehend von dem unter 4.3.2.1 ausgeführten Befund einer verstärkten Theta- und verringerten Beta-Aktivität bei einer Gruppe von Kindern mit ADHS wurde das sog. Frequenzband-Training bzw. Theta/Beta-Training entwickelt, das auf die gleichzeitige Verringerung der Theta- und Steigerung der Beta-Aktivität und somit eine tonische Aktivierung abzielt (Heinrich et al., 2007). Im Training langsamer kortikaler Potentiale (SCP) hingegen stehen phasische Aspekte kortikaler Aktivierung im Vordergrund, die mit dem neurophysiologischen Maß der kontingenten negativen Variation (CNV) im Zusammenhang stehen. In diesem Training ist es Aufgabe der Teilnehmer, negative und positive SCPs zu erzeugen (Gevensleben et al., 2010). Ein drittes, bei ADHS eingesetztes Protokoll stellt das Training des sensomotorischen Rhythmus' (SMR) dar, bei dem die hirnelektrische Aktivität im 12-15 Hz Band gesteigert werden soll (Arns et al., 2014). Neurofeedback als behavioralen Ansatz interpretierend wird mit den Kindern im Training darüber hinaus erarbeitet, wie die erworbenen Regulationsstrategien im Alltag eingesetzt werden können, um eine Generalisierung der Effekte zu erzielen (Heinrich, 2010).

Arns et al. (2014) schlossen ausgehend von der 2009 durchgeführten Metaanalyse und unter Berücksichtigung von seitdem veröffentlichten Studien, dass die Verwendung dieser drei Neurofeedback-Standardprotokolle (Theta/Beta-Training, SCP-Training, SMR-Training) eine wirksame Methode zur Reduktion der ADHS-Symptome darstellt. Effekte ließen sich sowohl auf Verhaltens- als auch auf neurophysiologischer Ebene nachweisen, auf der je nach Protokoll bspw. eine Reduktion von Theta (Gevensleben et al., 2009a; Gevensleben et al., 2009b; Monastra et al., 2002), eine Erhöhung von Alpha (Doehnert et al., 2008) sowie eine Erhöhung der CNV (Heinrich et al., 2004; Wangler et al., 2011) erzielt wurden. Darüber hinaus fanden sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Ausprägung von Alpha und der CNV vor Durchführung eines SCP-Trainings (Wangler et al., 2011) bzw. zwischen der Ausprägung von Theta vor Durchführung eines Frequenzbandtrainings und der Effektivität des Trainings (Gevensleben et al., 2009a).

Arns et al. (2014) zufolge gibt es zumindest Hinweise, dass Neurofeedback ähnliche Effektstärken wie Methylphenidat hinsichtlich der Unaufmerksamkeit erreicht, jedoch

niedrigere hinsichtlich Hyperaktivität und Impulsivität. Allerdings liegen bislang keine methodisch überzeugenden Studien basierend auf einem größeren Kollektiv vor, in denen Neurofeedback und Medikation direkt miteinander verglichen wurden.

Die Mechanismen der Wirksamkeit sind nicht ausreichend geklärt. So zeigt sich bspw. das Theta/Beta-Training als wirksam, obwohl vermutlich nur ein Teil der Kinder mit ADHS überhaupt ein abweichendes Theta/Beta-Ratio aufweist (Arns et al., 2013). Eine Behebung dieses vermeintlichen Defizits kann also keine hinreichende Erklärung darstellen. Alternativ könnten die Effekte dadurch erklärt werden, dass durch das Training kompensatorische Mechanismen aufgebaut und gestärkt werden (Arns et al., 2014). Darüber hinaus stellten Arns & Kenemans (2012) die Hypothese auf, dass bei einer Subgruppe an Betroffenen die ADHS-Symptomatik durch Schlafstörungen hervorgerufen wird. Ein SMR-Training könnte vor diesem Hintergrund über ein Training von Schlafspindeln zu einer Normalisierung des Schlafverhaltens und in Folge zu einer Reduktion der ADHS-Symptomatik führen (Arns et al., 2014).

Auch wenn noch Forschungsbedarf hinsichtlich der genauen Wirkmechanismen von Neurofeedback und moderierenden Variablen des Behandlungserfolges sowie der Frage, welches Trainingsprotokoll in welcher Durchführungsform bei welchem Kind mit ADHS am geeignetsten ist, besteht, kann Neurofeedback als wirksame Intervention bei ADHS und somit wichtiger Bestandteil einer multimodalen Behandlung gelten (Heinrich, 2010).

Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich der Behandlung der ADHS anmerken, dass mehrere erwiesenermaßen wirksame Behandlungsansätze zur Verfügung stehen, die im Rahmen einer multimodalen Behandlung individuell auf das jeweilige Kind abgestimmt werden sollen. Dennoch herrschen in Bezug auf die Frage, welche Maßnahmenkombination bei welchem Kind mit welchen Auffälligkeiten, Komorbiditäten und Ressourcen am effektivsten ist, weiterhin Wissenslücken und dementsprechend großer Forschungsbedarf. Wie bereits unter 4.3.2.1 erwähnt, konnten erste Untersuchungen einen prognostischen Nutzen bestimmter neurophysiologischer Faktoren zeigen, anhand derer Wirkeffekte von Stimulanzienbehandlung und Neurofeedback vorhergesagt werden konnten (Arns et al., 2013).

5. Methoden

Die Beantwortung der zu Beginn der vorliegenden Arbeit aufgeführten Fragestellungen erfolgte unter Verwendung der Stichprobe von Kratz et al. (2011). Die Studie wurde gemäß der Bestimmungen der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg genehmigt. Sowohl das Einverständnis der Kinder als auch eine schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern wurden eingeholt.

5.1 Stichprobe

Die Stichprobe umfasste 43 Kinder zwischen acht und elf Jahren mit einem IQ >80. Sie setzte sich zusammen aus 24 Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV sowie einer Kontrollgruppe aus 19 Kindern, bei denen keine kinderpsychiatrische oder neurologische Störung bestand. Alle Kinder, deren Daten in die weitere Analyse eingingen, erreichten ein Minimum an 55% richtiger Durchgänge im ANT.

Die Gruppen der Kinder mit ADHS wurden über eine Praxis für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Bamberg sowie die Ambulanz der Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit am Universitätsklinikum Erlangen zusammengestellt. Die Kontrollgruppe setzte sich aus Kindern des persönlichen Umfelds der Mitarbeiter dieser Klinik zusammen.

Von den 24 Kindern mit der Diagnose einer ADHS nach DSM-IV erfüllten 15 Kinder die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom Mischtypus (ADHS-M) sowie 9 Kinder die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend unaufmerksamen Typus (ADHS-U). Abgesehen von Lese- und Rechtschreibstörungen (LRS), emotionalen Störungen sowie Störungen des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten wurden bei diesen 24 Kindern komorbide kinderpsychiatrische Störungen ausgeschlossen. Keines der Kinder mit ADHS hatte jemals eine Medikation zur Behandlung der ADHS-Symptomatik erhalten.

Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant hinsichtlich Alter und Geschlechterverteilung. Allerdings lag der IQ in der ADHS-U-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p=0.030$) und in der ADHS-M-Gruppe ($p=0.046$), wie Post-hoc Tests (Scheffé) zeigten.

Die ADHS-Diagnose wurde anhand eines klinischen Interviews sowie unter Verwendung der Diagnose-Checkliste für Hyperkinetische Störungen / Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (DCL-HKS; Döpfner & Lehmkuhl, 2000) durch eine/n Kinder- und Jugendpsychiater/in bzw. einer/s Psycholog/in gestellt. Darüber hinaus füllten die Eltern aller Kinder den Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen (FBB-HKS; Döpfner & Lehmkuhl, 2000) aus. Die Werte der Kinder der Kontrollgruppe im FBB-HKS lagen innerhalb einer Standardabweichung oberhalb des Normbereichs.

Die Kinder mit ADHS wiesen in allen Skalen (Gesamtwert, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität / Impulsivität) des FBB-HKS signifikant höhere Werte auf als die Kinder der Kontrollgruppe ($F(1,41) > 69.51$; $p < 0.001$). Wie Post-hoc Tests (Scheffé) zeigten, unterschieden sich ADHS-M und ADHS-U nur in der Skala „Hyperaktivität / Impulsivität“ signifikant voneinander ($p = 0.015$), nicht jedoch im „Gesamtwert“ noch in der Skala „Unaufmerksamkeit“.

Tab 1: Stichprobencharakteristika

Ergebnisse der Varianzanalyse unter Angabe von Mittelwerten \pm STD, F-Wert und Signifikanz; Geschlecht: Angabe von Chi-Quadrat und Signifikanz

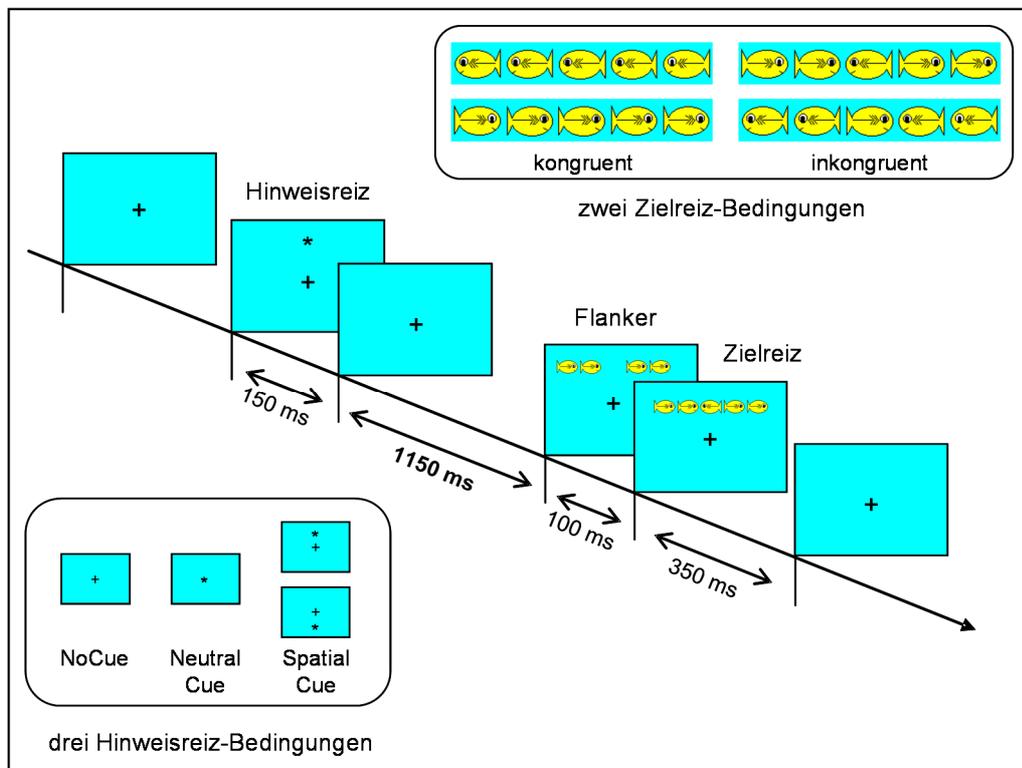
	Kinder mit ADHS		Kontrollgruppe (N = 19)	Statistik
	ADHS-M (N = 15)	ADHS-U (N = 9)		
Alter (Monate)	117.8 \pm 12.0	112.6 \pm 12.6	122.0 \pm 11.9	F(2,40)=1.9, n.s.
IQ	114.3 \pm 11.3	102.7 \pm 8.8	114.7 \pm 11.1	F(2,40)=4.4, p=0.019
Geschlecht (m/w)	10 / 5	8 / 1	15 / 4	$\chi^2 = 1.65$, n.s.
LRS	1	3	0	---
Emotionale Störungen	1	1	0	---
Störungen des Sozialverhaltens (oppositionell)	2	0	0	---
FBB-HKS				
Gesamtwert	1.56 \pm 0.37	1.34 \pm 0.38	0.34 \pm 0.22	F(2,40)=67.9, p<0.001
Unaufmerksamkeit	1.77 \pm 0.44	1.81 \pm 0.47	0.50 \pm 0.33	F(2,40)=52.4, p<0.001
Hyperaktivität/ Impulsivität	1.42 \pm 0.48	0.96 \pm 0.38	0.21 \pm 0.20	F(2,40)=46.9, p<0.001

5.2 Aufgabenstellung

Alle Kinder führten den Attention Network Test in der Kinderversion (Rueda et al., 2004) durch, anhand dessen die drei Aufmerksamkeitsnetzwerke Alerting, Orienting und Conflict untersucht werden können. Der Test wurde in der Präsentationssoftware Presentation® (Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA) dargeboten. Gleichzeitig wurde ein EEG abgeleitet.

Abbildung 3 gibt einen schematischen Überblick über den Ablauf des Tests. Die Aufgabe der Kinder bestand darin, einen hungrigen Fisch zu füttern, indem sie die linke bzw. rechte Maustaste entsprechend der Blickrichtung des Fisches drückten. Es handelte sich dabei um den mittleren von 5 Fischen, wobei die angrenzenden vier Fische („Flanker“) entweder in dieselbe Richtung (kongruente Durchgänge) oder die entgegengesetzte (inkongruente Durchgänge) zeigten. Dieser Fisch war für 350 ms sichtbar und erschien entweder oberhalb oder unterhalb eines Fixationskreuzes (etwa 1°) in der Mitte des Bildschirms. Bereits ab 100 ms vor Erscheinen des mittleren Fisches waren die angrenzenden vier zu sehen.

Abb 3: Schematischer Überblick über den Ablauf des Attention Network Test (in Anlehnung an Kratz et al., 2011)



Diesem Zielreiz gingen drei verschiedene Hinweisbedingungen („Cue“) voraus, die mit derselben Wahrscheinlichkeit auftraten: in der NoCue-Bedingung erschienen die

Fische ohne vorherigen Warnreiz. Die NeutralCue-Bedingung bestand darin, dass ein Warnreiz in Form eines Sternchens in der Mitte des Bildschirms zu sehen war, der den Zielreiz ankündigte, jedoch keinen räumlichen Hinweis lieferte. Dies erfolgte in der SpatialCue-Bedingung, bei der das Sternchen ober- oder unterhalb des Fixationskreuzes entsprechend der Position der nachfolgenden Fische erschien. Die Warnreize in Form des Sternchens waren 1400 ms vor Erscheinen des relevanten Fisches für 150 ms zu sehen. Um die P3 nach dem Warnreiz getrennt von den nachfolgenden Verarbeitungsprozessen des Zielreizes betrachten zu können, wurde entgegen der Original-Version des ANT (Rueda et al., 2004) der Zeitabstand zwischen Warnreiz und Zielreiz von 600 ms auf 1400 ms erweitert.

Jeder Fisch hatte eine Größe von ca. 1.6° Sehwinkel und der Abstand zum jeweils benachbarten Fisch betrug 0.21° . Der Zeitabstand zwischen den Durchgängen schwankte zufällig zwischen 3.5 und 5 Sekunden. Die Kinder blickten aus 72 cm Entfernung auf den Bildschirm.

Nachdem die Kinder die Anweisungen zur Testdurchführung in standardisierter Form erhalten hatten, erfolgte zunächst ein Übungsblock von 24 Durchgängen. Anschließend begann der eigentliche Test, der aus vier Blöcken mit jeweils 48 Durchgängen bestand und inklusive kurzer Pausen zwischen den Blöcken etwa 15 Minuten dauerte. Nach jedem Block erschien auf dem Bildschirm eine Rückmeldung über die Anzahl der richtigen Durchgänge zusammen mit einem Fisch, der Luftblasen erzeugte, wenn mindestens 40 Durchgänge richtig bewältigt wurden.

In Anlehnung an Fan et al. (2002) wurden folgende Maße erhoben: Anzahl richtiger Durchgänge (Hits), Median der Reaktionszeit (RZ), Reaktionszeitvariabilität (RZ_STD), Alerting Score (RZ der Durchgänge der NoCue-Bedingung minus RZ der Durchgänge der NeutralCue-Bedingung), Orienting Score (RZ der Durchgänge der NeutralCue-Bedingung minus RZ der Durchgänge der SpatialCue-Bedingung) sowie der Conflict Score (RZ der inkongruenten Durchgänge minus RZ der kongruenten Durchgänge).

5.3 EEG-Aufzeichnung und Vorverarbeitung

Die Messung des EEGs erfolgte über 23 Ag/AgCl-Sinterelektroden, die gemäß des 10/20-Systems (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2,) und an Fpz, Oz, M1 und M2 platziert wurden. Als Referenzelektrode diente FCz, als Erdelektrode CPz.

Die Aufnahme der hirnelektrischen Aktivität fand mithilfe eines BrainAmp Verstärkers (Brain Products GmbH, Gilching) statt. Zur Datenanalyse wurde die Software „Vision Analyzer 2“ (Brain Products GmbH, Gilching) eingesetzt. Die EEG-Daten wurden bei einer Abtastrate von 500 Hz aufgenommen und online gefiltert (Bandpass 0.016 - 120 Hz). Die Impedanzen wurden durchgängig unter dem Wert von 20 kOhm gehalten. Offline kamen anschließend ein 50 Hz-Notchfilter sowie ein Butterworth-Bandpassfilter (0.05 - 30 Hz, 24 dB/Oktave) zum Einsatz.

Zur Artefaktkontrolle wurden ein vertikales und horizontales Elektrokulogramm abgeleitet, indem Elektroden ober- und unterhalb des rechten Auges sowie am äußeren Augenwinkel platziert wurden. Die Augenkorrektur erfolgte anhand der ICA (Independent Component Analysis; Jung et al., 2000). Die Elektroden wurden auf die gemittelten Mastoidelektroden umreferenziert. Überschritten die Amplituden $\pm 100 \mu\text{V}$ an einer Elektrode, wurde der Zeitraum von -300 bis +700 ms um dieses Artefakt herum aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die Zeitabschnitte um die (abwesenden, neutralen, räumlichen) Warnreize mit der anschließenden P3 wurden in Segmente von 1800 ms Länge eingeteilt, die 230 ms vor Erscheinen des möglichen Warnreizes begannen. Für jedes Kind mussten für die verschiedenen Aufgabenbedingungen mindestens 20 artefaktfreie Segmente mit richtigen Antworten zur Verfügung stehen. Es wurden nur Durchgänge mit richtigen Antworten für die weitere Untersuchung verwendet.

5.4 Single Trial Analyse

Bei Kratz et al. (2011) zeigte sich in der Topografie ein deutliches Maximum der gemittelten Cue-P3 bei Pz, wie auch in Abbildung 4 zu erkennen ist, so dass die Parametrisierung der Single Trials auch für den Zeitabschnitt 400 bis 800 ms nach Erscheinen des Warnreizes an dieser Elektrode erfolgte. Somit wurde die P3 als mittlere Amplitude im Zeitraum 400 bis 800 ms nach Erscheinen des Warnreizes an Pz festgelegt.

Zur Analyse von Single Trials wurden in den letzten Jahren verschiedene, z.T. sehr aufwendige und anspruchsvolle Methoden mit einer Vielzahl an Rechenschritten entwickelt und eingesetzt, die eine (manuelle) Anpassung für die einzelnen Probanden erfordern (Übersicht bei Bandt et al., 2009). Vor diesem Hintergrund bestanden die Auswahlkriterien in dieser Arbeit darin, ein ökonomisches Verfahren zu wählen und zu überprüfen, das in gleicher Weise für die gesamte Stichprobe eingesetzt werden kann. Zu diesem Zweck kamen zwei unterschiedliche Methoden

zum Einsatz, zum einen die Anwendung eines Bandpassfilters, zum anderen die Independent Component Analysis.

Um als geeignete Methode zur Single Trial Analyse der vorliegenden Daten zu gelten, mussten die Cue-P3-Verläufe, die sich aus den beiden im Folgenden beschriebenen Verfahren ergaben, eine hohe Übereinstimmung mit den ursprünglichen Verläufen der gemittelten Cue-P3 aufweisen. Diese Überprüfung fand anhand visueller Inspektion der Grand Average-Verläufe sowie einer Berechnung der Korrelation der bearbeiteten mit den ursprünglichen Daten (s. Punkt 5.6.2) statt.

Im Folgenden sollen die beiden zur Bestimmung der Cue-P3 in den Single Trials verwendeten Methoden (Bandpassfilterung, Independent Component Analysis) genauer beschrieben werden.

5.4.1 Bandpassfilterung

Zur Schätzung der Cue-P3 in Single Trials mittels eines Bandpassfilters wurde als Filter ein Bereich von 0.5 - 7 Hz (24 dB/Oktave) gewählt, da bereits mehrfach gezeigt werden konnte, dass dem gewählten Frequenzbereich der größte Anteil an der P3-Ausprägung zukommt (Ford et al., 1994; Yordanova & Kolev, 1996; Schürmann et al., 2001; Klimesch et al., 2000). Das Bandpassfilter wurde auf Probandenebene sowohl auf die Signalverläufe der neutralen als auch auf die der räumlichen Warnreizbedingung angewendet. In einem nächsten Schritt wurde die Cue-P3 als mittlere Amplitude im Zeitabschnitt 400 bis 800 ms nach dem Warnreiz ermittelt. Zudem wurde die mittlere Amplitude in einem Zeitfenster von 230 ms Länge vor Erscheinen des Warnreizes bestimmt, um diese für eine Baseline-Korrektur zu verwenden, wodurch Verzerrungen durch unterschiedliche Ausgangsniveaus zu Beginn eines jeden Durchgangs vermieden werden sollten.

5.4.2 Independent Component Analysis

Zum anderen sollte die Cue-P3 in Single Trials mit Hilfe der Independent Component Analysis (ICA; ausführlich beschrieben bei Makeig & Onton, 2011) abgebildet werden. Hierfür wurde das folgende Vorgehen gewählt: Die ICA wurde zunächst auf die bandpassgefilterten (0.5 - 7 Hz) Verläufe unter Verwendung der gesamten Segmentlänge von 1800 ms angewendet, um die Daten in statistisch unabhängige Komponenten zu zerlegen. Das Ziel bestand darin, eine bzw. mehrere Komponenten zu identifizieren, die – über die Gesamtstichprobe hinweg – den Verlauf der P3 abbilden. Die Analyse unabhängiger Komponenten, basierend auf

dem Restricted Infomax-Algorithmus (beschrieben bei Makeig et al., 2004), erfolgte zunächst anhand der Grand Average Daten und in diesem Schritt noch nicht anhand der Single Trial Daten. Es erfolgte eine getrennte Auswertung für die Bedingung mit neutralem und für die Bedingung mit räumlichem Hinweisreiz. Entsprechend der Anzahl der vorhandenen EEG und EOG Kanäle wurden 25 statistisch unabhängige ICA-Komponenten berechnet. Aus diesen Komponenten wurden sowohl anhand des Signalverlaufs (d.h. eine Positivierung im Bereich 400 bis 800 ms) als auch anhand der Topografie (d.h. parietale Topografie) eine oder mehrere ICA-Komponenten ermittelt, die die Cue-P3 abbildeten (neutraler Hinweisreiz: zwei Komponenten, räumlicher Hinweisreiz: vier Komponenten). Basierend auf den Koeffizienten dieser ICA-Komponenten wurde eine Matrix bestimmt und per Matrizenmultiplikation (Operation 'linear derivation') der Verlauf der Cue-P3 in den Einzeltrials geschätzt.

Wie bei der Methode der Bandpassfilterung erfolgte der Export der gemittelten Cue-P3 Amplitude im Zeitfenster 400 bis 800 ms nach Erscheinen des Warnreizes sowie der gemittelten Amplitude im Zeitraum von 230 ms Länge vor dessen Erscheinen zur Ermittlung einer Baseline.

5.5 Spektralanalyse

Für die Spektralanalyse wurden Abschnitte herangezogen, in denen im ANT kein Hinweisreiz vor dem Zielreiz erfolgte (NoCue), denn in diesen 1.5 Sekunden langen Segmenten fand keine Verarbeitung von Warn- oder Zielreizen statt. Die Analyse erfolgte mittels der Fast Fourier Transformation, durch die das EEG-Signal von dem Zeit-Bereich in den Frequenz-Bereich transformiert wurde. Die Abschnitte wurden mit einem Hanning-Fenster (10%) multipliziert und das Spannungsdichte (voltage density)-Spektrum bei maximaler Auflösung (0.488 Hz) berechnet. Zur Verringerung der Varianz wurden die Spektren abschließend gemittelt und die spektralen Anteile in den Frequenzbändern Theta (3.5 - 7.49 Hz), Theta1 (3.5 - 5.49 Hz), Theta2 (5.5 - 7.49 Hz), Alpha (7.5 - 12.49 Hz), Alpha1 (7.5 - 10.49 Hz), Alpha2 (10.5 - 12.49 Hz), Beta (12.5 - 20 Hz) und Beta1 (12.5 - 15 Hz) berechnet. Aufgrund der unter 4.3.2.1 beschriebenen Befunde zu Unterschieden zwischen Kindern mit und ohne ADHS sowie zwischen ADHS-Subtypen untereinander bzgl. des Theta/Beta-Ratios wurde auch dieses Maß in die weitere Untersuchung miteinbezogen.

Für die weitere Analyse wurden die Spannungswerte an den jeweils drei frontalen (F3, Fz, F4), zentralen (C3, Cz, C4) und parietalen (P3, Pz, P4) Elektroden betrachtet.

5.6 Statistische Analyse

Die Statistische Analyse erfolgte anhand der Software IBM SPSS Statistics 20.0. Den Untersuchungen wurden folgende Signifikanzniveaus zugrunde gelegt:

- $p < 0.05$: signifikanter Effekt
- $p < 0.001$: hoch signifikanter Effekt
- $p < 0.10$: statistischer Trend (Tendenz).

Diese Signifikanzniveaus wurden auch bei der explorativen Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der EEG-Aktivität und der Cue-P3 sowie den Verhaltensdaten beibehalten, um weiter zu verfolgende Befunde entdecken zu können.

Da der IQ in der ADHS-U-Gruppe signifikant niedriger ausgeprägt war als in der Kontrollgruppe und signifikant niedriger als in der ADHS-M-Gruppe, folgten bei allen nachfolgend beschriebenen statistischen Auswertungen Post-hoc Analysen. Zu diesem Zweck wurde der IQ der Untergruppen angeglichen, indem die Stichprobengröße der Kontrollgruppe ($n=11$) sowie der ADHS-M-Gruppe ($n=10$) verkleinert wurden. Auch nach der Durchführung dieser Analysen blieben die Effekte und Gruppenunterschiede bestehen, sodass keine weitere Kontrolle des Faktors IQ in der statistischen Auswertung mehr stattfand.

5.6.1 Auswertung der Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten (Anzahl richtiger Durchgänge „Hits“, Median Reaktionszeit „RZ“, Reaktionszeitvariabilität „RZ_STD“ sowie die Scores der Aufmerksamkeitsnetzwerke Alerting, Orienting, Conflict im ANT) wurden zum Vergleich zwischen den ADHS-Gruppen und der Kontrollgruppe einer einfaktoriellem Varianzanalyse unterzogen. Zum Vergleich der beiden ADHS-Gruppen untereinander und mit der Kontrollgruppe kamen Post-hoc Tests (Scheffé) zum Einsatz.

5.6.2 Evaluation der Cue-P3-Single Trial Analyse

In einem ersten Schritt erfolgte die Überprüfung der Plausibilität und Qualität der beiden Methoden zur Single Trial Analyse auch auf statistischer Ebene. Hierfür wurde der Zusammenhang zwischen der gemittelten Cue-P3 und den Cue-P3-Single Trials nach Anwendung beider Methoden anhand von Korrelationen (nach Pearson) untersucht. Als Maß der Cue-P3-Single Trials diente das jeweilige arithmetische Mittel der Quantile. Die Berechnung erfolgte sowohl für die Daten der NeutralCue-Bedingung als auch der SpatialCue-Bedingung.

Die Verteilung der Cue-P3-Single Trial Amplituden wurde über Quantile abgebildet. Um verfälschende Effekte möglicher Ausreißer zu minimieren, wurden die Werte unterhalb des 0.1-Quantils und oberhalb des 0.9-Quantils nicht berücksichtigt.

Zur Untersuchung der Verteilung der Cue-P3-Single Trials wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor Quantile (0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 0.9) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (ADHS-M, ADHS-U, Kontrollgruppe) durchgeführt. Bei Verletzung der Sphärizitätsannahme fand eine Korrektur anhand Greenhouse-Geisser statt. Bei einer signifikanten Wechselwirkung zwischen den Faktoren gaben die Tests der Innersubjektkontraste Auskunft über lineare bzw. quadratische Trends.

Darüber hinaus erfolgten einfaktorielles Varianzanalysen der einzelnen Quantile, zur Post-hoc Testung wurde ebenfalls die Scheffé-Prozedur gewählt.

Für die Varianzanalysen wurden Effektstärken in Form des Eta-Quadrat (part. η^2) berechnet und diese folgendermaßen interpretiert (Cohen, 1988):

- part. $\eta^2 > 0.01$: kleine Effekte
- part. $\eta^2 > 0.06$: mittlere Effekte
- part. $\eta^2 > 0.14$: große Effekte.

5.6.3 Auswertung der spektralen EEG-Parameter

Um Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Aktivität in den Frequenzbändern sowie deren topographischer Ausprägung zu untersuchen, wurden die Spannungswerte Varianzanalysen mit Messwiederholung auf zwei elektrodenbezogenen Innersubjektfaktoren X (links, Mitte, rechts) und Y (frontal, zentral, parietal) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (ADHS-M, ADHS-U, Kontrollgruppe) unterzogen.

Für paarweise Mehrfachvergleiche kamen Post-hoc Tests (Scheffé-Prozedur) zum Einsatz, die die drei Gruppen hinsichtlich des Mittelwertes der genannten neun Elektroden des jeweiligen Frequenzbandes verglichen.

5.6.4 Untersuchung von Zusammenhängen zwischen spektralen EEG-Parametern und der Cue-P3

Mögliche Zusammenhänge zwischen der Cue-P3-Komponente (gemittelte und Single Trial-Größen) und spektralen EEG-Parametern wurden anhand von Korrelationen (nach Pearson) untersucht. Wie unter 4.3.2.1 ausgeführt, spielen

Entwicklungseffekte bei der Ausprägung der verschiedenen Frequenzspektren eine bedeutende Rolle, so dass eine Kontrolle der Alterseffekte stattfand. Da sich unter den jüngeren Probanden ein höherer Anteil an Kindern mit ADHS befand, erfolgte keine Alterskorrektur in Bezug auf die Gesamtstichprobe, da dies zu einer Überbetonung von Alterseffekten geführt hätte und mögliche ADHS-Effekte abgeschwächt worden wären. Aus diesem Grund wurde für Parameter, für die signifikante Alterseffekte gefunden wurden, eine Alterskorrektur in der Gesamtstichprobe auf der Grundlage des Regressionskoeffizienten der Kontrollgruppe durchgeführt.

Es fand eine explorative Untersuchung der Zusammenhänge der Frequenzbänder, bei denen sich Gruppeneffekte zeigten, mit der gemittelten Cue-P3 sowie den Cue-P3-Single Trials statt. Als Maße für die Cue-P3-Single Trials dienten das arithmetische Mittel der Quantile („Mittlere Quantile“) sowie deren Variabilität (gemessen an der Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil).

Neben der Berechnung der Korrelationen für die Gesamtstichprobe fand auch eine separate Betrachtung für alle Untergruppen statt, um Scheinkorrelationen auszuschließen.

5.6.5 Untersuchung von Zusammenhängen zwischen spektralen EEG-Parametern und Verhaltensdaten

Auch zur Betrachtung von möglichen Zusammenhängen mit den Verhaltensdaten wurden Korrelationen (nach Pearson) ermittelt mit der unter 5.6.4 dargestellten Korrektur von Alterseffekten.

Als relevante Verhaltensdaten wurden die Anzahl richtiger Durchgänge im ANT (Hits), Reaktionszeit (RZ) und Reaktionszeitvariabilität (RZ_STD) zum einen bezogen auf alle Durchgänge in allen Bedingungen des ANT sowie bezogen auf die Durchgänge der NoCue-Bedingung gewählt, da die Spektralanalyse ebenfalls auf die NoCue-Bedingung, nicht aber auf die NeutralCue- und SpatialCue-Bedingung angewendet wurde. Diese Untersuchung der Zusammenhänge fand ebenfalls auf explorative Weise ohne gerichtete Hypothese statt. Von besonderem Interesse war jedoch, ob sich Zusammenhänge zwischen EEG-Aktivität und der Reaktionszeitvariabilität, die in zahlreichen Studien (Kofler et al., 2013; s. Punkt 4.3.1) bei Kindern mit ADHS erhöht war, zeigten.

6. Ergebnisse

6.1 Verhaltensdaten

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Aufgabenleistung der Kinder im ANT gemessen an der Anzahl richtiger Durchgänge sowie der Reaktionszeitmaße aufgeführt.

Tab 2: Verhaltensdaten im Attention Network Test (ANT)

Ergebnisse der Varianzanalyse unter Angabe von Mittelwerten \pm STD, F-Wert und Signifikanz

	Kinder mit ADHS		Kontroll- gruppe (N = 19)	Varianzanalyse	
	ADHS-M (N = 15)	ADHS-U (N = 9)		F(2,40)	p
Anzahl richtiger Durchgänge					
Gesamt	171.5 \pm 19.4	181.0 \pm 5.8	175.1 \pm 17.2	0.9	n.s.
NoCue	59.1 \pm 4.7	61.3 \pm 2.4	60.4 \pm 4.6	0.8	n.s.
NeutralCue	55.9 \pm 8.0	59.8 \pm 2.2	57.6 \pm 7.4	0.9	n.s.
SpatialCue	56.5 \pm 7.6	59.9 \pm 2.9	57.1 \pm 6.3	0.9	n.s.
Reaktionszeitmaße (in ms)					
RZ gesamt	535.0 \pm 99.7	643.3 \pm 122.9	508.3 \pm 70.3	6.5	0.004
RZ NoCue	567.0 \pm 108.1	674.6 \pm 141.5	531.2 \pm 77.0	5.9	0.006
RZ_STD gesamt	142.6 \pm 39.2	160.5 \pm 48.5	112.0 \pm 29.0	6.0	0.005
Alerting	40.5 \pm 30.3	35.1 \pm 42.9	23.3 \pm 23.0	1.4	n.s.
Orienting	23.7 \pm 27.1	31.2 \pm 30.4	28.8 \pm 27.0	0.2	n.s.
Conflict	84.0 \pm 26.2	73.9 \pm 31.3	69.9 \pm 28.5	1.1	n.s.

Weder bei der Anzahl richtiger Durchgänge (im Gesamten sowie bezogen auf die einzelnen Bedingungen) noch bei den Scores der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke (Alerting, Orienting, Conflict) unterschieden sich die Kinder mit und ohne ADHS signifikant voneinander.

Jedoch wurden für Kinder mit ADHS eine signifikant höhere Reaktionszeit sowie eine signifikant höhere Reaktionszeitvariabilität gefunden. Post-hoc Tests (Scheffé) ergaben signifikant höhere Reaktionszeiten in der Gesamtzahl der Durchgänge in der ADHS-U-Gruppe sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0.004$) als auch im Vergleich zur ADHS-M-Gruppe ($p=0.031$). Bei genauerer Betrachtung der Reaktionszeiten zeigte sich in allen Bedingungen des ANT eine signifikant höhere

Ausprägung in der ADHS-U-Gruppe. So ergaben Post-hoc Tests (Scheffé) für die NoCue-Bedingung signifikant höhere Reaktionszeiten in der ADHS-U-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0.006$) sowie einen Trend für den Vergleich zwischen ADHS-M und Kontrollgruppe ($p=0.061$).

Der signifikante Unterschied hinsichtlich der Reaktionszeitvariabilität zwischen der Gesamt-ADHS-Gruppe und der Kontrollgruppe ließ sich vorwiegend auf die ADHS-U-Gruppe zurückführen. So zeigten sich in Post-hoc Tests (Scheffé) signifikant höhere Werte in der ADHS-U-Gruppe als in der Kontrollgruppe ($p=0.010$). Der Vergleich der ADHS-M-Gruppe mit der Kontrollgruppe ergab hingegen lediglich einen Trend ($p=0.071$).

6.2 Cue-P3-Single Trial Analyse: Vergleich der Bandpassfilterung und der Independent Component Analysis (ICA)

Wie Abbildung 4 für die Grand Averages zeigt, konnte durch die Schätzmethode der Bandpassfilterung der ursprüngliche Cue-P3-Verlauf sowie die topographische Ausprägung der Cue-P3 angemessen abgebildet werden. Darüber hinaus ergaben sich hoch signifikante Korrelationen zwischen der gemittelten P3 und dem arithmetischen Mittel der Quantile der bandpassgefilterten Cue-P3-Single Trials (NeutralCue: $r=0.65$, $p<0.001$; SpatialCue: $r=0.83$, $p<0.001$).

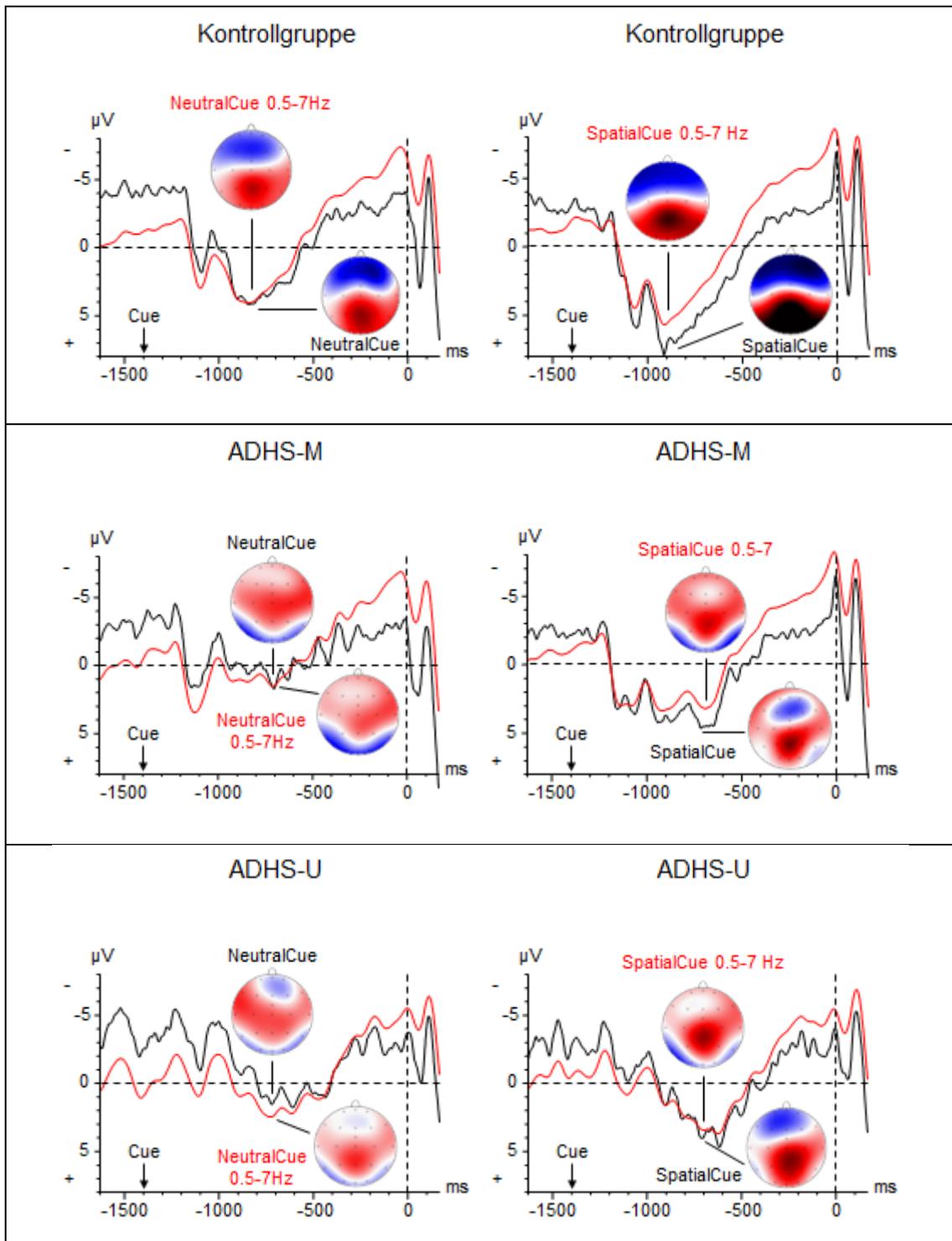
Abb 4: Vergleich der Grand Averages des ursprünglichen gemittelten P3-Signalverlaufes mit dem P3-Signalverlauf nach der Anwendung des Bandpassfilters an Pz

Schwarz: Grand Average des ursprünglichen gemittelten P3-Signalverlaufes. *Rot:* Grand Average des P3-Signalverlaufes nach Anwendung des Bandpassfilters (0.5 - 7 Hz).

Links: NeutralCue-Bedingung. *Rechts:* SpatialCue-Bedingung.

Der Cue erschien bei -1400 ms, die Cue-P3 war definiert als die mittlere Amplitude im Zeitfenster -1000 bis -600 ms.

Zudem sind die Topografien der Cue-P3 dargestellt, wobei die blaue und rote Einfärbung negative bzw. positive Amplitudenwerte im Bereich -6 bis 6 μV darstellt.



Der Vergleich der Grand Averages des ursprünglichen P3-Verlaufs mit dem Verlauf, der sich für die Mittelung der ICA-basierten Single Trial Schätzungen ergab, lieferte zunächst Hinweise auf eine passende Abbildung der P3.

Bei der Betrachtung der Standardabweichung der Cue-P3-Single Trial Amplituden der Gruppen fiel jedoch eine deutlich größere Streuung in allen Untergruppen im Vergleich zur Single Trial Analyse anhand der Bandpassfilterung auf, wie Tabelle 3 im Vergleich zu Tabellen 4 und 5 zu entnehmen ist.

Zudem ergab die visuelle Inspektion der Einzelverläufe auf der Ebene einzelner Probanden mitunter gegensätzliche P3-Verläufe mit einer starken Negativierung im Zeitfenster der ursprünglichen P3 nach der Durchführung der ICA. In Übereinstimmung hiermit wurden auch keine signifikanten Korrelationen mit der gemittelten P3 gefunden – weder für die NeutralCue-Bedingung ($r=0.04$, $p=0.795$) noch für die SpatialCue-Bedingung ($r=-0.06$, $p=0.702$).

Tab 3: Ausprägung der Standardabweichung der P3-Single Trials nach Durchführung der ICA in der NeutralCue- sowie SpatialCue-Bedingung

Angaben von Mittelwerten \pm STD [μV]

	Kinder mit ADHS		Kontrollgruppe
	ADHS-M (N = 15)	ADHS-U (N = 9)	(N = 19)
NeutralCue Quantile_STD	52.98 \pm 7.98	45.86 \pm 8.37	51.53 \pm 8.68
SpatialCue Quantile_STD	49.46 \pm 8.91	41.59 \pm 8.50	49.80 \pm 7.14

Eine auf Probandenebene durchzuführende ICA erschien zu willkürlich, um als Methode zur Single Trial Analyse zu dienen. Somit stellte der in dieser Arbeit verwendete ICA-Ansatz für die vorliegenden Stichprobendaten kein geeignetes Verfahren zur Analyse der Cue-P3-Single Trials dar und es erfolgte eine quantitative Auswertung der anhand der Bandpassfilterung gewonnenen Single Trial Daten.

6.3 Cue-P3-Single Trial Analyse anhand der Bandpassfilterung

Da es sich bei der Bandpassfilterung um eine vergleichsweise einfache Schätzmethode handelte, wurden in der weiteren Analyse nur die Werte zwischen dem 0.1-Quantil und dem 0.9-Quantil berücksichtigt, um mögliche, das Ergebnis verzerrende Ausreißer auszuschließen.

6.3.1 NeutralCue-Bedingung

Entsprechend der Betrachtung der gemittelten P3 bei Kratz et al. (2011) ergab die Varianzanalyse mit Messwiederholung einen signifikanten Zwischengruppeneffekt (Gruppe) ($F(2,40) = 6.39, p=0.004$; part. $\eta^2=0.24$). Post-hoc Tests (Scheffé) zeigten ein signifikant höheres arithmetisches Mittel aller Quantile in der Kontrollgruppe als in der ADHS-M-Gruppe ($p=0.008$) sowie einen Trend im Vergleich zur ADHS-U-Gruppe ($p=0.053$).

Zudem erwies sich die Wechselwirkung zwischen den Faktoren „Quantile“ und „Gruppe“ als signifikant ($F(8,160)=3.77, p=0.006$, part. $\eta^2=0.16$). Da sich ein signifikanter linearer Trend ($F(2,40)=5.22, p=0.01$, part. $\eta^2=0.21$) zeigte, erschien die differenziertere Betrachtung der Quantile 0.1 und 0.9 und deren Zusammenhang als besonders interessant. Die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse in Bezug auf die einzelnen Quantile, dem arithmetischen Mittel („Mean Quantile“) und der Streuung der Quantile 0.1 bis 0.9 („Quantile_STD“) sowie der Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tab 4: Ausprägung und Verteilung der Cue-P3-Single Trials in der NeutralCue-Bedingung

Ergebnisse der Varianzanalyse unter Angabe von Mittelwerten \pm STD [μ V], F-Wert und Signifikanz sowie Effektstärke (partiell η^2)

	Kinder mit ADHS		Kontroll- gruppe (N = 19)	Varianzanalyse		
	ADHS-M (N = 15)	ADHS-U (N = 9)		F(2,40)	p	part. η^2
0.1-Quantil	-14.71 \pm 4.58	-11.67 \pm 4.26	-10.38 \pm 3.45	4.9	0.012	0.20
0.25-Quantil	-7.47 \pm 2.23	-5.72 \pm 2.34	-4.29 \pm 2.83	6.6	0.003	0.25
0.5-Quantil	0.05 \pm 2.88	1.62 \pm 1.56	3.74 \pm 2.28	10.1	<0.001	0.34
0.75-Quantil	9.51 \pm 2.76	8.31 \pm 2.80	10.80 \pm 3.68	1.9	n.s.	0.09
0.9-Quantil	16.18 \pm 3.40	12.46 \pm 2.42	17.30 \pm 4.35	5.3	0.009	0.21
Mittlere Quantile	0.71 \pm 2.56	1.00 \pm 1.71	3.43 \pm 2.51	6.4	0.004	0.24
Diff Q0.9-Q0.1	30.90 \pm 4.64	24.14 \pm 5.08	27.68 \pm 4.89	5.6	0.007	0.22
Quantile_STD	12.56 \pm 1.61	9.96 \pm 2.14	11.22 \pm 2.14	5.1	0.011	0.20

Der lineare Effekt wird auch in Abbildung 5 deutlich, welche die Verteilung der Cue-P3-Single Trials nach dem neutralen Hinweisreiz über die Quantile 0.1, 0.25, 0.5, 0.75 und 0.9 zeigt. So fiel die Ausprägung der Cue-P3 am 0.1-Quantil in der ADHS-M-Gruppe signifikant kleiner aus als in der Kontrollgruppe ($p=0.013$), nicht jedoch in

der ADHS-U-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser Trend setzte sich bis zum Median fort. Dahingegen ergaben sich am 0.9-Quantil eine signifikant niedrigere P3-Ausprägung in der ADHS-U-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0.010$) sowie ein Trend im Vergleich zur ADHS-M-Gruppe ($p=0.070$). Am deutlichsten fielen die Unterschiede zwischen den beiden ADHS-Gruppen in der Verteilung der Single Trial P3 bei der Betrachtung der Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil aus, welche in der ADHS-U-Gruppe signifikant kleiner ist als in der ADHS-M-Gruppe ($p=0.008$).

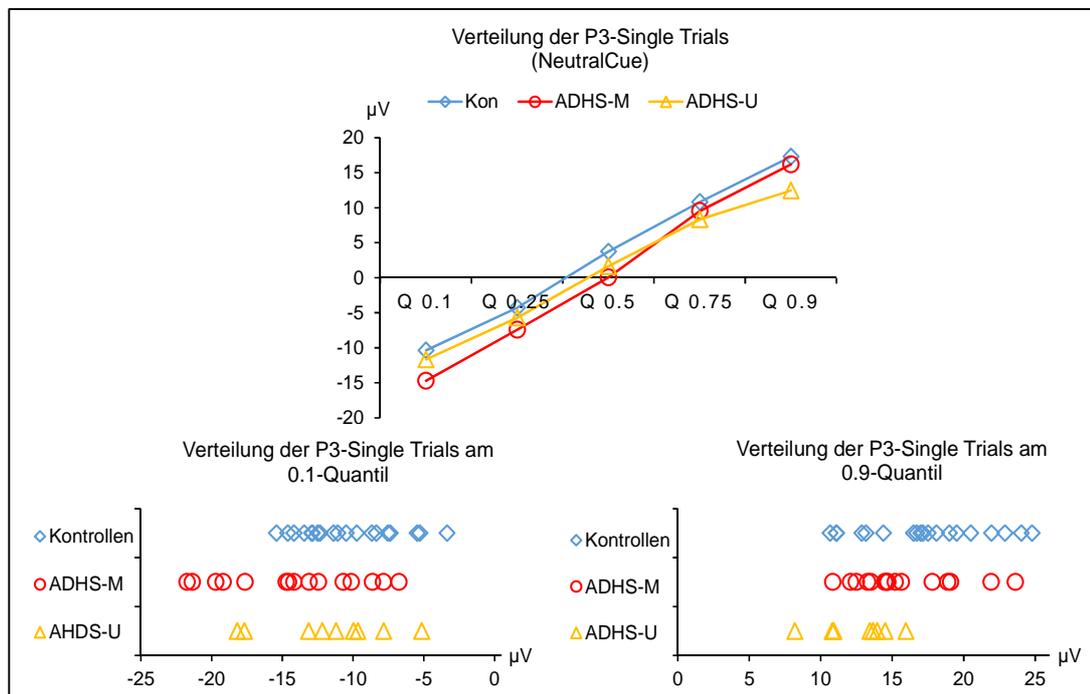
Hinsichtlich der Variabilität der P3-Quantile (Quantile_STD) zeigte sich zudem ein signifikanter Unterschied zwischen den drei betrachteten Gruppen. Dabei fiel die Variabilität in der ADHS-M-Gruppe signifikant höher aus als in der ADHS-U-Gruppe (Post-hoc Tests Scheffé: $p=0.012$), nicht jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch zwischen der ADHS-U-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigte bestand kein signifikanter Unterschied.

Abb 5: Verteilung der P3-Single Trials in der NeutralCue-Bedingung

Verteilung der P3-Single Trials über die Quantile (0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 0.9).

Kontrollgruppe: blaue Rauten; ADHS-M: rote Kreise; ADHS-U: orange Dreiecke.

Darstellung von Streudiagrammen zur Verteilung der Cue-P3-Einzelausprägungen der einzelnen Kinder am 0.1-Quantil (links unten) sowie am 0.9-Quantil (rechts unten)



6.3.2 SpatialCue-Bedingung

Auch die Varianzanalyse mit Messwiederholung bezogen auf die Bedingung eines räumlichen Hinweisreizes ergab – in Übereinstimmung mit der Untersuchung der Cue-P3 in gemittelter Form bei Kratz et al. (2011) – einen signifikanten Zwischengruppeneffekt ($F(2,40) = 3.66, p=0.035; \text{part. } \eta^2=0.16$). Post-hoc Tests (Scheffé) zeigten eine signifikant stärkere Ausprägung der Cue-P3-Single Trial Amplituden in der Kontrollgruppe im Vergleich zu ADHS-U ($p=0.047$), nicht jedoch im Vergleich zur ADHS-M-Gruppe oder im Vergleich der beiden ADHS-Gruppen untereinander.

Die Wechselwirkung zwischen den Faktoren „Quantile“ und „Gruppe“ erwies sich jedoch – anders als in der Bedingung des neutralen Hinweisreizes – als nicht signifikant ($F(8,160)=0.70, p=n.s., \text{part. } \eta^2=0.03$). Entsprechend des Vorgehens bei der NeutralCue-Bedingung erfolgte die weitere Betrachtung der Quantile unter besonderer Berücksichtigung des 0.1- sowie 0.9-Quantils. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tab 5: Ausprägung und Verteilung der Cue-P3-Single Trials in der SpatialCue-Bedingung

Ergebnisse der Varianzanalyse unter Angabe von Mittelwerten \pm STD [μ V], F-Wert und Signifikanz sowie Effektstärke (partielltes Eta-Quadrat η^2)

	Kinder mit ADHS		Kontroll- gruppe (N = 19)	Varianzanalyse		
	ADHS-M (N = 15)	ADHS-U (N = 9)		F(2,40)	p	part. η^2
0.1-Quantil	-10.64 \pm 2.53	-10.81 \pm 1.89	-8.55 \pm 4.04	2.4	n.s.	0.11
0.25-Quantil	-3.94 \pm 3.69	-4.82 \pm 2.16	-2.47 \pm 3.95	1.5	n.s.	0.07
0.5-Quantil	3.46 \pm 3.34	1.96 \pm 1.64	4.96 \pm 3.78	2.6	0.083	0.12
0.75-Quantil	10.44 \pm 3.27	8.86 \pm 1.71	12.74 \pm 4.80	3.5	0.040	0.15
0.9-Quantil	17.33 \pm 3.20	14.72 \pm 3.48	19.21 \pm 5.42	3.3	0.049	0.14
Mittlere Quantile	3.33 \pm 2.56	1.98 \pm 1.38	5.18 \pm 3.82	3.7	0.035	0.16
Diff Q0.9-Q0.1	30.90 \pm 2.65	25.53 \pm 3.80	27.76 \pm 5.38	1.0	n.s.	0.05
Quantile_STD	11.22 \pm 1.30	10.33 \pm 1.40	11.27 \pm 2.15	1.0	n.s.	0.05

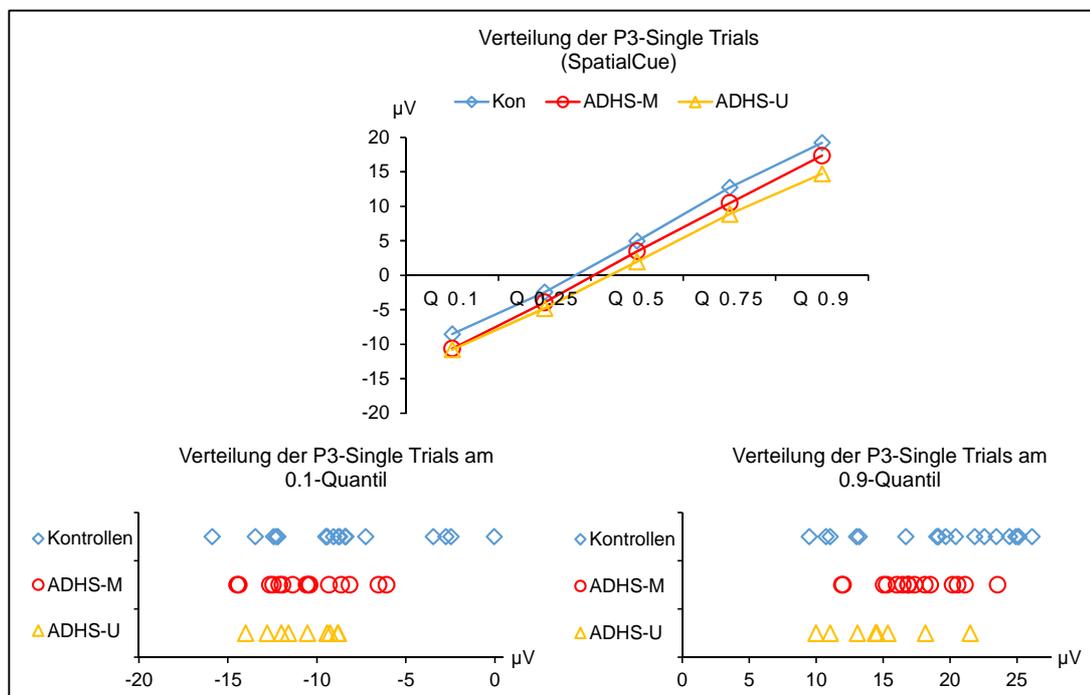
Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Cue-P3-SingleTrials nach dem räumlichen Hinweisreiz über die Quantile 0.1, 0.25, 0.5, 0.75 und 0.9. Auch unter dieser Bedingung stellte sich die P3 Amplitude in der Kontrollgruppe in allen Quantilen als

größer heraus als in den beiden ADHS-Gruppen, jedoch fiel dieser Vergleich nur bezüglich einzelner Quantile signifikant aus. So ergaben Post-hoc Tests (Scheffé) für das arithmetische Mittel aller Quantile einen signifikant größeren Wert in der Kontrollgruppe im Vergleich zur ADHS-U-Gruppe ($p=0.047$), nicht jedoch im Vergleich zur ADHS-M-Gruppe. Hinsichtlich des Medians zeigte sich lediglich ein Trend, der auf einen Trend im Vergleich der ADHS-U-Gruppe mit der Kontrollgruppe zurückzuführen ist (Post-hoc Test Scheffé: $p=0.093$). Ebenso fand sich in Post-hoc Tests (Scheffé) ein kleinerer Wert in der ADHS-U-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl für das 0.75-Quantil ($p=0.055$) als auch für das 0.9-Quantil ($p=0.051$), der jedoch nur auf einen Trend hinweist.

Im Gegensatz zur Bedingung des neutralen Hinweisreizes zeigte sich in dieser Bedingung kein signifikanter Unterschied zwischen den ADHS-Gruppen und der Kontrollgruppe sowie den ADHS-Gruppen untereinander bei Betrachtung der Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil.

Abb 6: Verteilung der P3-Single Trials in der SpatialCue-Bedingung

Verteilung der P3-Single Trials über die Quantile (0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 0.9).
Kontrollgruppe: blaue Rauten; ADHS-M: rote Kreise; ADHS-U: orange Dreiecke.
 Darstellung von Streudiagrammen zur Verteilung der Cue-P3-Einzelausprägungen der einzelnen Kinder am 0.1-Quantil (links unten) sowie am 0.9-Quantil (rechts unten)

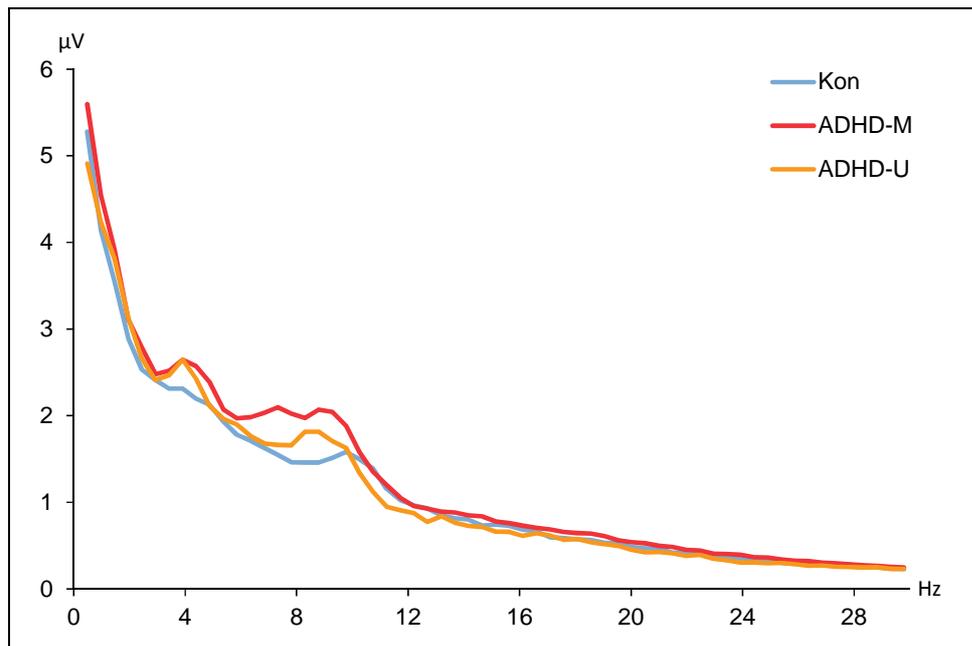


6.4 Spektralanalyse

Die Ausprägung der EEG-Frequenzspektren (an der Elektrode Cz) ist in Abbildung 7 anschaulich dargestellt, die zudem aufzeigt, dass sich die Gruppen insbesondere im Bereich 5.5 - 10.49 Hz unterschieden. Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, den Bereich der Theta2/Alpha1-Aktivität zusammenzufassen und als zusätzlichen Frequenzbereich in die weitere Untersuchung miteinzubeziehen.

Abb 7: Ausprägung der EEG-Frequenzspektren an Cz

Kontrollgruppe: blau; ADHS-M: rot; ADHS-U: orange



Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, ergaben die Varianzanalysen mit Messwiederholung signifikante Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen in der Ausprägung mehrerer Frequenzbänder, die allesamt auf signifikante Unterschiede zwischen der ADHS-M-Gruppe und der Kontrollgruppe zurückzuführen waren, wie Mehrfachvergleiche zeigten. Post-hoc Tests (Scheffé) ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen der ADHS-U-Gruppe und der Kontrollgruppe und zwischen den beiden ADHS-Gruppen.

Es zeigte sich eine signifikant höhere Theta-Aktivität in der ADHS-M-Gruppe als in der Kontrollgruppe ($p=0.037$), insbesondere im Bereich des Theta2 ($p=0.030$). Ebenfalls wiesen die Kinder der ADHS-M-Gruppe eine signifikant höhere Alpha-Aktivität auf ($p=0.026$), die sich auf das Alpha1-Band bezog ($p=0.005$). Im Alpha2-Bereich fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen. Demensprechend ergab sich eine signifikant stärkere Ausprägung im

Theta2/Alpha1-Bereich in der ADHS-M-Gruppe als in der Kontrollgruppe ($p=0.004$). Für das Beta-Band hingegen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Wie unter 4.3.2.1 ausgeführt, nimmt die Betrachtung des Theta/Beta-Ratios in der EEG-Forschung der ADHS einen besonderen Stellenwert ein. Aufgrund der mittleren Effektstärke, die sich hinsichtlich des Theta/Beta-Ratios in der vorliegenden Stichprobe zeigte, folgte eine differenziertere Betrachtung der Gruppenunterschiede anhand von t-Tests. Hierbei ergab sich ein Trend ($t(26)=-1.99$, $p=0.057$) zwischen ADHS-U und Kontrollgruppe, der auf ein höheres Theta/Beta-Ratio in dieser ADHS-Subgruppe hinweist.

Tab 6: Aktivität in den EEG-Frequenzbändern

Angabe von Mittelwerten \pm STD [μ V] der Frequenzbänder (gemittelt über die neun frontalen, zentralen und parietalen Elektroden) sowie Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung mit Zwischensubjektfaktor Gruppe (G) (Kontrollen, ADHS-M, ADHS-U) und den Innersubjektfaktoren X (Links, Mitte, Rechts) und Y (frontal, zentral, parietal) unter Angabe von F-Wert, Signifikanz sowie Effektstärke (partielles Eta-Quadrat η^2)

	Kinder mit ADHS		Kontrollgruppe (N = 19)	Varianzanalyse mit Messwiederholung			
	ADHS-M (N = 15)	ADHS-U (N = 9)		Faktor	F	p	part. η^2
Theta	8.73 \pm 1.72	8.22 \pm 1.65	7.37 \pm 1.14	G	F(2,40)=3.7	0.034	0.16
				X	F(2,80)=67.3	<0.001	0.63
				Y	F(2,80)=20.4	<0.001	0.34
				X*Y	F(4,160)=4.9	0.002	0.11
Theta1	4.77 \pm 0.87	4.52 \pm 0.99	4.09 \pm 0.66	G	F(2,40)=3.0	0.060	0.13
				X	F(2,80)=60.3	<0.001	0.60
				Y	F(2,80)=11.1	<0.001	0.22
				X*Y	F(4,160)=6.8	<0.001	0.15
Theta2	3.94 \pm 0.90	3.68 \pm 0.71	3.27 \pm 0.51	G	F(2,40)=3.9	0.028	0.16
				X	F(2,80)=38.2	<0.001	0.49
				Y	F(2,80)=23.5	<0.001	0.37
				X*Y	F(4,160)=2.4	0.062	0.06
Alpha	8.92 \pm 1.93	7.85 \pm 1.40	7.16 \pm 1.83	G	F(2,40)=4.0	0.026	0.17
				X	F(2,80)=6.1	0.004	0.13
				Y	F(2,80)=80.4	<0.001	0.67
				X*Y	F(4,160)=15.2	<0.001	0.28
Alpha1	6.02 \pm 1.51	5.33 \pm 1.09	4.52 \pm 1.08	G	F(2,40)=6.1	0.005	0.23
				X	F(2,80)=16.7	<0.001	0.30
				Y	F(2,80)=67.4	<0.001	0.63
				X*Y	F(4,160)=14.4	<0.001	0.26

Alpha2	2.53 ± 0.48	2.18 ± 0.27	2.39 ± 0.78	G	F(2,40)=0.9	n.s.	0.04
				X	F(2,80)=9.3	<0.001	0.19
				Y	F(2,80)=33.8	<0.001	0.46
				X*Y	F(4,160)=11.3	<0.001	0.22
Beta	6.46 ± 1.18	5.55 ± 1.37	5.98 ± 1.40	G	F(2,40)=1.4	n.s.	0.07
				X	F(2,80)=74.1	<0.001	0.65
				Y	F(2,80)=21.6	<0.001	0.35
				X*Y	F(4,160)=16.5	<0.001	0.29
Beta1	2.44 ± 0.47	2.17 ± 0.77	2.30 ± 0.63	G	F(2,40)=0.6	n.s.	0.03
				X	F(2,80)=28.0	<0.001	0.41
				Y	F(2,80)=22.2	<0.001	0.36
				X*Y	F(4,160)=7.6	<0.001	0.16
Theta2/Alpha1 (5.5-10.49Hz)	9.96 ± 2.34	9.01 ± 1.32	7.78 ± 1.43	G	F(2,40)=6.3	0.004	0.24
				X	F(2,80)=26.1	<0.001	0.40
				Y	F(2,80)=61.6	<0.001	0.61
				X*Y	F(4,160)=11.1	<0.001	0.22
Theta/Beta- Ratio	1.40 ± 0.29	1.55 ± 0.39	1.30 ± 0.27	G	F(2,40)=2.1	n.s.	0.09
				X	F(2,80)=184.8	<0.001	0.82
				Y	F(2,80)=23.3	<0.001	0.37
				X*Y	F(4,160)=11.0	<0.001	0.22

Wie in Abbildung 8 dargestellt ist, war in der Gesamtstichprobe die Ausprägung von Theta, Theta1, Theta2, Alpha, Alpha1 sowie Theta2/Alpha1 parietal mittig an der Elektrode Pz am größten, wobei dies einen vorwiegend linearen Trend bezüglich des Faktors Y und einen vorwiegend quadratischen Trend bezüglich des Faktors X widerspiegelt. Für die drei Gruppen wurden keine signifikanten Topografie-Unterschiede gefunden.

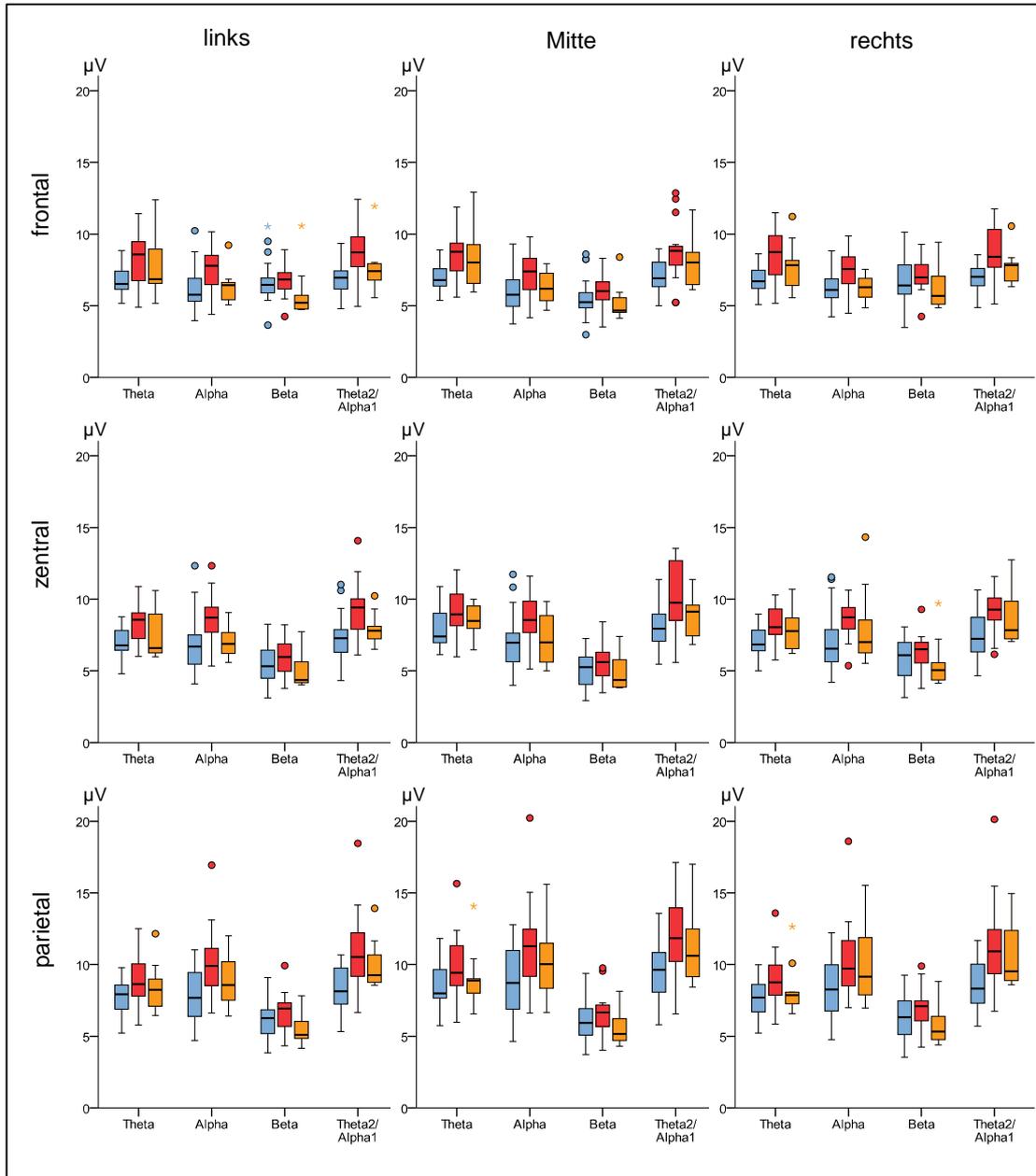
Bei Alpha2 ergab sich ein signifikanter quadratischer Effekt bezüglich des Faktors X in der Form, dass das Frequenzband über rechts liegenden Elektroden am größten und über zentralen Elektroden am niedrigsten war. Ein signifikanter linearer Effekt für den Faktor Y zeigte die größte Ausprägung über parietalen Elektroden an.

Signifikanten quadratischen Effekten für die Faktoren X und Y zufolge erwiesen sich Beta und Beta1 über der Elektrode Cz am niedrigsten. Beta war über den Elektroden F3 und F4 am stärksten ausgeprägt, Beta1 hingegen über der Elektrode P4.

Ein signifikanter quadratischer Effekt für die Faktoren X und Y zeigte die größte Ausprägung des Theta/Beta-Ratios über der Elektrode Cz an.

Abb 8: Boxplots zur Darstellung der Topografie der EEG-Aktivität in den verschiedenen Frequenzbändern

Kontrollgruppe: blau; ADHS-M: rot; ADHS-U: orange



Die Messung der hirnelektrischen Aktivität im Zeitraum 1.5 Sekunden vor Erscheinen eines potenziellen Hinweisreizes ergab also eine signifikant stärkere Ausprägung von Theta und Alpha, jedoch nicht Beta, in der ADHS-M-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem zeigte sich ein Hinweis auf ein erhöhtes Theta/Beta-Ratio in der ADHS-U-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber

hinaus waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der ADHS-U-Gruppe und der Kontrollgruppe sowie der ADHS-M-Gruppe festzustellen.

Während sich im Hinblick auf alle Frequenzbänder signifikante Effekte der Faktoren X und Y sowie eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren ergaben, zeigte sich keine signifikante Interaktion der Faktoren mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe. Das Muster der topographischen Ausprägung der Frequenzbereiche unterschied sich also nicht zwischen den drei Untergruppen.

6.5 Zusammenhänge zwischen spektralen EEG-Parametern und der Cue-P3

6.5.1 Zusammenhänge zwischen spektralen EEG-Parametern und der P3 nach einem neutralen Warnreiz (NeutralCue)

Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der gemittelten P3-Komponente und der Aktivität in einem der Frequenzbänder festgestellt werden ($|r| \leq 0.18$, $p \geq 0.24$).

In Bezug auf die Cue-P3-Single Trials sind in Tabelle 7 diejenigen Variablen aufgeführt, bei denen sich in der Gesamtstichprobe eine signifikante Korrelation ergab.

Tab 7: Korrelation der spektralen EEG-Parameter und den Cue-P3-Single Trials der NeutralCue-Bedingung

Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) und Signifikanzniveaus

	Korrelation			
	Gesamtstichprobe (N = 43)	Kinder mit ADHS		Kontrollgruppe (N = 19)
		ADHS-M (N = 15)	ADHS-U (N = 9)	
Theta* Diff Q0.9-Q0.1	r=0.32, p=0.036	r=0.67, p=0.006	r=-0.36, n.s.	r=0.33, n.s.
Theta1* Diff Q0.9-Q0.1	r=0.32, p=0.037	r=0.59, p=0.020	r=-0.23, n.s.	r=0.40, p=0.094
Theta2* Diff Q0.9-Q0.1	r=0.30, p=0.048	r=0.71, p=0.003	r=-0.51, n.s.	r=0.23, n.s.
Alpha* Diff Q0.9-Q0.1	r=0.46, p=0.002	r=0.74, p=0.002	r=-0.39, n.s.	r=0.48, p=0.037
Alpha1* Diff Q0.9-Q0.1	r=0.46, p=0.002	r=0.76, p=0.001	r=-0.40, n.s.	r=0.53, p=0.021
Theta2/Alpha1* Diff Q0.9-Q0.1	r=0.43, p=0.004	r=0.77, p=0.001	r=-0.60, p=0.086	r=0.48, p=0.038

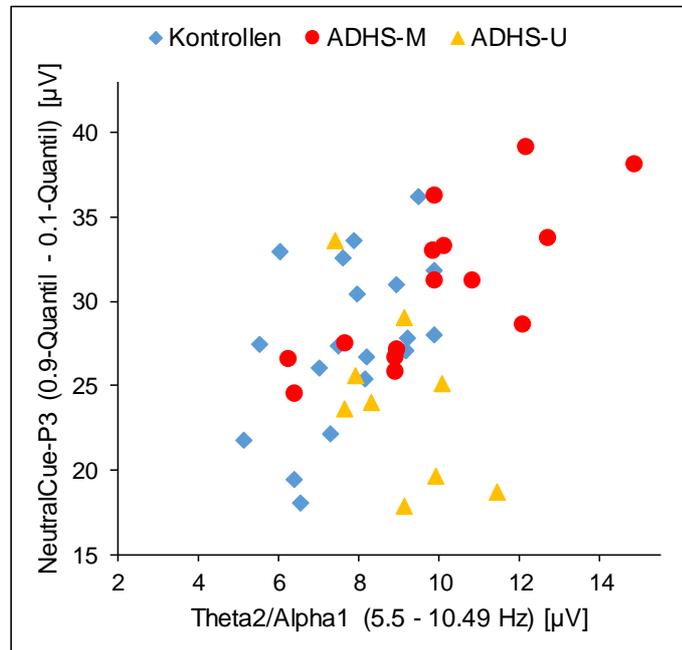
Wie deutlich zu sehen ist, zeigte sich der signifikante Zusammenhang zwischen Theta bzw. Alpha und der Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil in der Gesamtstichprobe insbesondere in der ADHS-M-Gruppe, wobei auch für die Kontrollgruppe signifikante Korrelationen festzustellen waren.

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Spektren und dem arithmetischen Mittel der Quantile. Auch hinsichtlich des Theta/Beta-Ratio zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mit den Maßen der Cue-P3-Single Trials.

Da sich die Gruppen – wie unter 6.4 dargestellt – im Theta2/Alpha1-Band (5.5 - 10.49 Hz) sehr deutlich unterschieden, war von besonderem Interesse, ob dies mit den Cue-P3-Maßen in Zusammenhang stehen könnte. Dabei ergab sich eine signifikante positive Korrelation mit der Variabilität der Cue-P3-Single Trials (Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil) für die Gesamtgruppe und die ADHS-M-Gruppe sowie in geringerer Ausprägung auch für die Kontrollgruppe, wie in Abbildung 9 graphisch dargestellt ist. Bei Kindern der ADHS-M-Gruppe fiel also die Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil umso größer aus, je stärker das Theta2/Alpha1-Band ausgeprägt war. 60% der Varianz der Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil ließen sich durch die Ausprägung der Aktivität im Theta2/Alpha1-Band erklären. Bei Kindern der ADHS-U-Gruppe zeigte sich hingegen eine negative Korrelation dahingehend, dass eine stärkere Ausprägung von Theta2/Alpha1 mit einer geringeren Variabilität der Cue-P3-Single Trial Amplituden zusammenhing. Dieser Effekt entsprach aufgrund der kleinen Stichprobengröße jedoch nur einem statistischen Trend.

Abb 9: Zusammenhang zwischen dem Theta2/Alpha1-Band (5.5 - 10.49 Hz) und den Cue-P3-Single Trials in der NeutralCue-Bedingung (Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil)

Kontrollgruppe: blaue Rauten; ADHS-M: rote Kreise; ADHS-U: orange Dreiecke.



6.5.2 Zusammenhänge zwischen spektralen EEG-Parametern und der P3 nach einem räumlichen Warnreiz (SpatialCue)

Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der gemittelten P3 der SpatialCue-Bedingung und einem der Frequenzbänder ($|r| \leq 0.23$, $p \geq 0.14$). Darüber hinaus wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen Theta bzw. Alpha und den P3-Single Trials festgestellt.

Allerdings fand sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem Theta/Beta-Ratio und der Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil ($r = -0.30$, $p = 0.049$), die in der ADHS-M-Gruppe am stärksten ausfiel ($r = -0.51$, $p = 0.054$).

6.6 Zusammenhänge zwischen spektralen EEG-Parametern und Verhaltensdaten

Die sich bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der EEG-Aktivität und den Verhaltensdaten der Kinder ergebenden signifikanten Zusammenhänge sind in Tabelle 8 dargestellt.

Dabei war festzustellen, dass die Reaktionszeitvariabilität in der Gesamtstichprobe umso größer ausfiel, je stärker Theta (sowie Theta1 und Theta2) ausgeprägt

war(en). Bei Betrachtung der Korrelationskoeffizienten galt dies in unterschiedlichem Maße für die ADHS-Gruppen, nicht jedoch für die Kontrollgruppe.

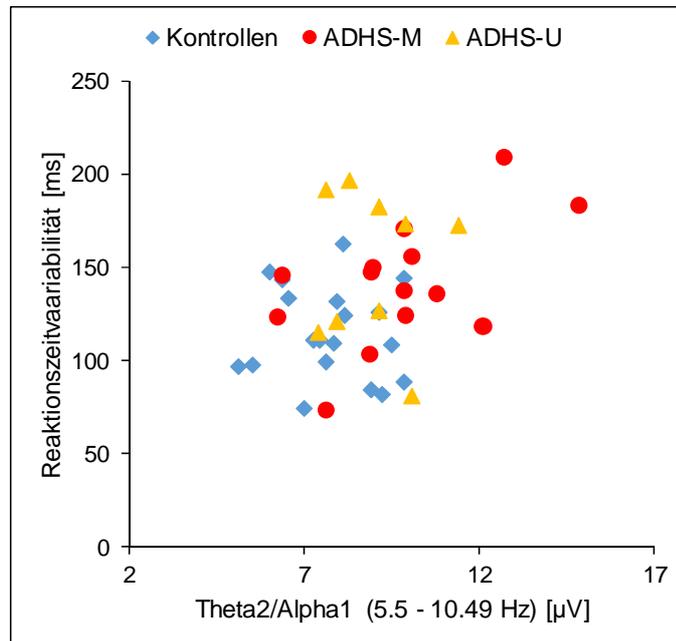
Tab 8: Korrelation der spektralen EEG-Parameter und der Verhaltensdaten im ANT
Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) und Signifikanzniveaus

	Korrelation			
	Gesamt- stichprobe	Kinder mit ADHS		Kontroll- gruppe
		(N = 43)	ADHS-M (N = 15)	
Theta* RZ_STD	r=0.30, p=0.052	r=0.39, n.s.	r=0.44, n.s.	r=-0.39, n.s.
Theta* RZ_STD (NoCue)	r=0.34, p=0.026	r=0.27, n.s.	r=0.68, p=0.045	r=-0.37, n.s.
Theta1* RZ_STD (NoCue)	r=0.31, p=0.046	r=0.20, n.s.	r=0.68, p=0.044	r=-0.37, n.s.
Theta2* RZ_STD	r=0.31, p=0.047	r=0.38, n.s.	r=0.38, n.s.	r=-0.33, n.s.
Theta2* RZ_STD (NoCue)	r=0.36, p=0.019	r=0.32, n.s.	r=0.62, n.s.	r=-0.34, n.s.
Alpha1* RZ_STD	r=0.33, p=0.034	r=0.52, p=0.046	r=-0.24, n.s.	r=0.06, n.s.
Alpha2* Hits	r=-0.34, p=0.028	r=0.08, n.s.	r=-0.22, n.s.	r=-0.54, p=0.018
Theta2/Alpha1* RZ_STD	r=0.34, p=0.025	r=0.48, p=0.069	r<0.01, n.s.	r=-0.07, n.s.
Theta2/Alpha1* RZ_STD (NoCue)	r=0.31, p=0.041	r=0.41, n.s.	r=-0.07, n.s.	r=-0.28, n.s.
Theta/Beta-Ratio* RZ	r=0.42, p=0.005	r=0.12, n.s.	r=0.54, n.s.	r=0.43, p=0.067
Theta/Beta-Ratio* RZ (NoCue)	r=0.36, p=0.017	r=0.04, n.s.	r=0.42, n.s.	r=0.43, p=0.066

Dahingegen zeigte sich die positive Korrelation zwischen Theta2/Alpha1 und der Reaktionszeitvariabilität bezogen auf die Gesamtdurchgänge sowie auf die NoCue-Bedingung nur in der ADHS-M-Gruppe, wie auch in Abbildung 10 dargestellt ist. Diese Korrelation erreichte jedoch keine Signifikanz, was auf die kleine Stichprobengröße zurückgeführt werden kann. Auch Alpha1 stand in einem positiven Zusammenhang mit der Reaktionszeitvariabilität der Gesamttreffer, wobei sich für die ADHS-M-Gruppe eine signifikante Korrelation ergab.

Abb 10: Zusammenhang zwischen dem Theta2/Alpha1-Band (5.5 – 10.49 Hz) und der Reaktionszeitvariabilität

Kontrollgruppe: blaue Rauten; ADHS-M: rote Kreise; ADHS-U: orange Dreiecke.

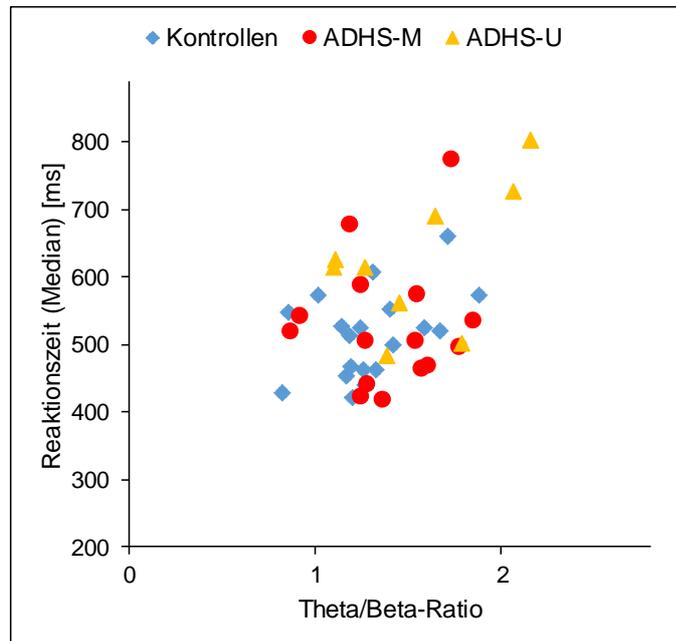


Zudem war eine signifikante Korrelation dahingehend festzustellen, dass die Ausprägung von Alpha2 positiv mit der Anzahl richtiger Durchgänge im Zusammenhang stand. Dieser Effekt fand sich auch, wenn nur die Kontrollgruppe betrachtet wurde.

Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Theta/Beta-Ratio und dem Median der Reaktionszeit der Gesamttreffer, insbesondere in der ADHS-U-Gruppe, wie auch in Abbildung 11 zu erkennen ist. Je höher das Theta/Beta-Ratio ausfiel, umso länger war also die Reaktionszeit. Dabei erreichten die Korrelationen in den Untergruppen trotz z.T. deutlicher Unterschiede der Stärke der Korrelationen aufgrund der kleinen Stichprobengrößen jedoch keine Signifikanz.

Abb 11: Zusammenhang zwischen dem Theta/Beta-Ratio und der Reaktionszeit (Median)

Kontrollgruppe: blaue Rauten; ADHS-M: rote Kreise; ADHS-U: orange Dreiecke.



7. Ergebniszusammenfassung und Diskussion

Aufbauend auf der Untersuchung von Kratz et al. (2011), in der bei Kindern mit ADHS unterschiedlicher Subtypen im gemittelten EP eine signifikant verringerte Cue-P3 aufgezeigt werden konnte, war ein Ziel dieser Arbeit die Betrachtung der Cue-P3 auf Single Trial Ebene, um ein differenzierteres Bild über die in dieser EP-Komponente wiedergespiegelten Aufmerksamkeitsprozesse zu gewinnen. Hierfür kamen zwei Methoden, eine Bandpassfilterung sowie ein auf der Independent Component Analysis basierender Ansatz, zum Einsatz. Diese wurden in einem ersten Schritt auf ihre Eignung überprüft. Darüber hinaus wurde die EEG-Aktivität in den verschiedenen Frequenzbändern während eines Aufmerksamkeit fordernden Abschnittes analysiert, was bislang deutlich seltener untersucht wurde als die spektrale Verteilung während eines Ruhe-Zustandes. Die Messung des neuronalen Aktivitätszustandes während einer Aufmerksamkeitsaufgabe (Attention Network Test) erlaubte außerdem, Zusammenhänge mit der Ausprägung der Cue-P3 sowie der Testleistung zu untersuchen.

Cue-P3-Single Trial Analysen und Zusammenhänge mit spektralen EEG-Parametern

Von den beiden Methoden zur Single Trial Analyse stellte sich die Bandpassfilterung (0.5 - 7 Hz) als geeignet heraus. Dahingegen konnte die ursprüngliche gemittelte Cue-P3-Komponente durch den Independent Component Analysis-Ansatz, der in dieser Arbeit verfolgt wurde, nicht angemessen abgebildet werden. Dieser Ansatz bestand darin, nicht für jeden Trial eines Probanden eine individuelle ICA zu ermitteln und die Komponente zu sortieren, sondern über die ICA des Grand Averages quasi topografische Filter zu definieren und diese für alle Probanden in gleicher Form anzuwenden. Für die weiteren statistischen Analysen wurden daher die durch die Bandpassfilterung gewonnenen Daten verwendet.

Diese Analysen ergaben klare Unterschiede (große Effektstärken) sowohl zwischen den ADHS-Gruppen und der Kontrollgruppe als auch zwischen den ADHS-Subtypen.

Die ADHS-M-Gruppe zeigte nach einem neutralen Hinweisreiz in einem größeren Teil der Durchgänge eine verringerte Cue-P3 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die höheren Quantile wurden hingegen keine signifikanten Unterschiede gefunden, d.h. die maximalen Amplituden waren vergleichbar.

Auch in der ADHS-U-Gruppe fielen die Cue-P3 Amplituden im Mittel geringer aus als in der Kontrollgruppe. Dabei ergaben sich für niedrigere Quantile keine Unterschiede zur Kontrollgruppe, jedoch wies die ADHD-U-Gruppe für das 0.9-Quantil niedrigere Amplituden als die Kontrollgruppe und die ADHS-M-Gruppe (Trend) auf. Entsprechend dieser unterschiedlichen Befunde für ADHS-M und ADHS-U erlaubte die Betrachtung der Variabilität (Standardabweichung der Quantile) und Spannbreite der Cue-P3-Single Trial Amplituden (Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil) eine deutliche Unterscheidung zwischen den ADHS-Subgruppen.

Dabei hing diese Spannbreite signifikant mit der Ausprägung der Frequenzbänder Theta und Alpha zusammen. Je stärker also Theta und Alpha ausgeprägt waren, umso größer fiel insbesondere in der ADHS-M-Gruppe die Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil der Cue-P3 aus. Im Hinblick auf den Theta2/Alpha1-Bereich (5.5 - 10.49 Hz) erklärte dessen Ausprägung knapp 60% der Varianz dieser Cue-P3 Spannbreite in der ADHS-M-Gruppe.

Die Cue-P3 bildet in neutralen Cue-Trials phasische Alertness ab (Posner & Petersen, 1990). Kinder vom ADHS-Mischtyp scheinen hier prinzipiell über vergleichbar hohe Ressourcen zu verfügen wie Kinder ohne ADHS. Allerdings – dies legen die verminderten Amplituden bzgl. der unteren Quantile (einschl. Median) nahe – könnte das Auslösen (Triggerung) der Cue-P3 beeinträchtigt sein. Darüber hinaus ist die Variabilität der Ausprägung der phasischen Alertness in diesem Subtyp womöglich deutlich stärker vom neuronalen Zustand vor Erscheinen des Warnreizes abhängig. Beim ADHS-U Subtyp könnte hingegen die Kapazität der Aufmerksamkeitsressourcen vermindert sein, während es keine Unterschiede bzgl. der Prozesse zu geben scheint, die die Cue-P3 auslösen.

Hinsichtlich der P3 nach einem räumlichen Warnreiz ergaben sich keine Unterschiede zwischen der ADHS-M-Gruppe und der Kontrollgruppe. In der ADHS-U-Gruppe hingegen fielen die Cue-P3 Amplituden in den Single Trials im Mittel signifikant kleiner aus als in der Kontrollgruppe, wiederum durch kleinere Amplituden an den höheren Quantilen bedingt. Die Effekte waren aber nicht so deutlich ausgeprägt wie bei neutralen Warnreizen und standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit spektralen EEG-Parametern.

Auf räumliche Hinweisreize hin fällt die Cue-P3 höher aus als nach neutralen Hinweisreizen (Kratz et al., 2011). Gemäß der Theorie von Posner & Petersen (1990) bildet sich hier nicht nur eine Alerting-, sondern auch eine Orientierungsreaktion ab. Das Alerting-Netzwerk wird primär noradrenerg moduliert, während beim Orienting-Netzwerk Acetylcholin eine zentrale Rolle spielt.

Für die ADHS-M-Gruppe wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe nur Unterschiede für die Cue-P3 nach neutralen Hinweisreizen gefunden, bei der ADHS-U-Gruppe waren die Effekte nach neutralen Hinweisreizen deutlicher als nach räumlichen Hinweisreizen. Somit legen die Ergebnisse zunächst den Schluss nahe, dass bei beiden ADHS-Subtypen Defizite im noradrenergen Alerting-Netzwerk vorliegen, während das Orienting-Netzwerk nicht beeinträchtigt zu sein scheint. Dass in der ADHS-M-Gruppe keine Unterschiede nach räumlichen Hinweisreizen gefunden wurden, könnte daran liegen, dass die Alerting-Effekte durch die überlagerte Orientierungsreaktion 'verschmiert' werden. Eine alternative Erklärung wäre, dass Kinder dieses ADHS-Subtyps dem räumlichen Hinweisreiz mehr Bedeutung beimessen und bei der Interpretation der Ergebnisse somit weitere Faktoren eine Rolle spielen, die über das Modell von Posner & Petersen (1990) hinausgehen. In der Arbeit von Albrecht et al. (2014) wirkten sich Polymorphismen des Dopamin-Rezeptorgens DRD4 auf die Cue-P3 bei Kindern (mit und ohne ADHS) aus. Dies wurde ebenfalls im Zusammenhang mit den Prozessen interpretiert, die die Cue-P3 auslösen. Insofern muss der Cue-P3 Befund in der ADHS-M-Gruppe nicht zwingend einen noradrenergen Effekt widerspiegeln. Für die für beide Hinweisreiztypen gefundenen Unterschiede in der ADHS-U-Gruppe liegt hingegen der Schluss nahe, dass es sich hier eher um einen noradrenergen Effekt handelt.

EEG-Spektralanalyse und Zusammenhänge mit Verhaltensdaten im Test

Wie die Spektralanalyse des Aufmerksamkeit fordernden Zeitabschnittes ergab, war eine signifikant höhere Ausprägung der Frequenzbänder Theta und Alpha bei Kindern mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe festzustellen, insbesondere im Bereich des Theta2/Alpha1-Bandes (5.5 - 10.49 Hz). Die getrennte Betrachtung auch der ADHS-Subtypen ließ die Feststellung zu, dass dieser Unterschied nur in der ADHS-M-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe vorlag. Diese Gruppeneffekte wiesen keine spezielle Topografie auf.

Das Ergebnis erhöhter Theta- und Alpha-Aktivität stimmt mit den bisherigen Studien überein, in denen die EEG-Aktivität während eines Aufmerksamkeit fordernden

Abschnittes bei Kindern mit ADHS untersucht wurde. Allerdings wurden im Unterschied zu diesen Studien in der vorliegenden Arbeit für die Spektralanalyse Abschnitte im Test gewählt, in denen keine kognitive Verarbeitung von Warn- oder Zielreizen stattfand. Mann et al. (1992) sowie El-Sayed et al. (2002) stellten eine geringe Ausprägung schneller EEG-Aktivität sowie eine stärkere Ausprägung langsamer EEG-Aktivität insbesondere während der Ausführung von Aufgaben (lesen und malen bei Mann et al., 1992; CPT bei El-Sayed et al., 2002) und in geringerem Maß in der Ruhebedingung bei Kindern mit ADHS fest. Mann et al. (1992) untersuchten allerdings nur Kinder mit ADHS ohne Hyperaktivität und El-Sayed et al. unterschieden nicht zwischen den ADHS-Subtypen.

Auch Loo & Smalley (2008) und Loo et al. (2010) fanden signifikante Korrelationen für die EEG-Frequenzbänder bei Geschwistern sowie zwischen Eltern und ihren Kindern (in Familien mit mehreren von ADHS betroffenen Kindern). Darüber hinaus ergab sich bei Loo & Smalley (2008) eine erhöhte Alpha-Aktivität bei Kindern mit ADHS, wenn mindestens eines ihrer Elternteile ebenfalls von ADHS betroffen war. Die Effekte in dieser Untersuchung zeigten sich in stärkerem Maße bei der Ausführung des CPT als in der Ruhebedingung. Auch hier wurden keine ADHS-Subtypen unterschieden. Neben der genannten familiären Einflüsse bei Loo et al. (2010) war in dieser Studie zudem eine erhöhte Theta-Aktivität bei Kindern mit ADHS im Vergleich zur Gruppe der Geschwisterkinder ohne ADHS festzustellen. Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Untersuchungen war dies während der Durchführung der Aufgabe nicht stärker der Fall als in den Ruhe-Bedingungen. Zudem unterschieden sich die ADHS-Subtypen in der Studie von Loo et al. (2010) nicht voneinander.

An dieser Stelle sei nochmal darauf hingewiesen, dass in jüngeren EEG-Studien, in denen das EEG in Ruhe abgeleitet wurde, keine generellen Unterschiede für Kinder mit ADHS gefunden wurden (Ogrim et al. 2012; Liechti et al. 2013; siehe auch 4.3.2.1). Somit scheinen die Abweichungen in der EEG-Aktivität bei Kindern mit ADHS während der Ausführung einer kognitiven Aufgabe stärker ausgeprägt zu sein als während der Ableitung in Ruhe. Diese EEG-Unterschiede könnten in Zusammenhang mit den schlechteren Aufmerksamkeitsleistungen der Kinder stehen. So war in der vorliegenden Arbeit in der ADHS-M-Gruppe eine höhere Ausprägung von Theta und Alpha nicht nur mit der Variabilität der Cue-P3 (bzgl. phasischer Alertness), sondern auch mit einer schlechteren Leistung im ANT assoziiert. Weiter gab es für die gesamte Stichprobe und insbesondere für die

ADHS-M-Gruppe eine positive Korrelation zwischen dem Theta2/Alpha1-Band (5.5 - 10.49 Hz) und der Reaktionszeitvariabilität. Loo & Smalley (2008) hatten ebenfalls positive Korrelationen zwischen der Ausprägung von Alpha und Theta und der Reaktionszeitvariabilität während der Ausführung eines Aufmerksamkeitsstest (CPT) beschrieben. Dass dies eine Scheinkorrelation darstellen könnte, erscheint unwahrscheinlich, da in der vorliegenden Arbeit Alterseffekte kontrolliert und die Gruppen zusätzlich getrennt betrachtet wurden. Wie unter 4.3.1 ausgeführt wurde, zählt eine erhöhte Reaktionszeitvariabilität mit großen Effektstärken (Hedges' $g = 0.76$) zu den robustesten neuropsychologischen Befunden bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS (Kofler et al., 2013). Karalunas et al. (2014) zufolge ist ein Zusammenhang dahingehend herzustellen, dass stärker ausgeprägte langsame Frequenzen im EEG ein niedriges Arousal bzw. Alerting widerspiegeln, was wiederum (den Ergebnissen ihrer Metaanalyse zufolge) einen Mechanismus erhöhter Reaktionszeitvariabilität darstellen könnte. Eine erhöhte Ausprägung langsamer Frequenzen stellt also möglicherweise ein Korrelat erhöhter Reaktionszeitvariabilität auf neuronaler Ebene dar. Zudem deuten diese Ergebnisse hinsichtlich der Zusammenhänge von Theta und Alpha mit der Variabilität von Cue-P3 sowie Reaktionszeit in der ADHS-M-Gruppe auf einen unteraktivierten Zustand im Vorfeld der Reizdarbietung sowie Schwierigkeiten in der Zustandsregulation hin.

Die Untersuchung des Theta/Beta-Ratios ergab bei Betrachtung der Gesamtstichprobe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt weisen neuere Erkenntnisse – die sich jedoch auf Messungen im Ruhe-Zustand beziehen – auf das Vorliegen eines erhöhten Theta/Beta-Ratios höchstens bei einem Teil der Kinder mit ADHS, nicht aber bei der Gesamtgruppe der Kinder, hin (Arns et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit deutet die hohe Effektstärke beim direkten Vergleich von ADHS-U mit der Kontrollgruppe auf ein erhöhtes Theta/Beta-Ratio in dieser ADHS-Untergruppe hin. Außerdem stand ein höheres Theta/Beta-Ratio insbesondere in der ADHS-U-Gruppe auch im Zusammenhang mit längeren Reaktionszeiten, so dass das Theta/Beta-Ratio auch funktionale Relevanz zu haben scheint. Buyck & Wiersema (2014) fanden in ihrer Ruhe-EEG-Studie ebenfalls ein erhöhtes Theta/Beta-Ratio nur in der ADHS-U-Gruppe. Monastra et al. (1999) hingegen berichteten für beide ADHS-Subtypen ein erhöhtes Theta/Beta-Ratio sowohl im Ruhezustand als auch während der Ausführung von Aufgaben. Da bei Mann et al. (1992), El-Sayed et al. (2002), Loo & Smalley (2008) sowie Loo et al. (2010) das Theta/Beta-Ratio nicht gesondert betrachtet wurde, erlaubt die bisherige

Datenlage keine Einschätzung, ob auch dieses Maß während einer Aufmerksamkeit fordernden Aufgabe bei Kindern mit ADHS stärker abweicht als im Ruhe-Zustand.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Arbeit also auf einen unteraktivierten neuronalen Zustand in beiden ADHS-Gruppen hin (Barry et al., 2009), der sich in unterschiedlicher Form zeigt und mit unterschiedlichen Beeinträchtigungen der Leistungen im verwendeten Aufmerksamkeitstest einhergeht. Da sich die Kinder der beiden ADHS-Subtypen nicht in der Unaufmerksamkeitsskala des FBB unterscheiden, gibt es keinen Hinweis, dass diese Abweichungen unterschiedliche Schweregrade des Symptoms der Unaufmerksamkeit widerspiegeln. Vielmehr scheinen den Unterschieden zwischen den Subtypen unterschiedliche Prozesse auf neuronaler Ebene zugrunde zu liegen.

Methodische Einschränkungen der Untersuchung

Abschließend soll auf methodische Einschränkungen dieser Arbeit hingewiesen werden. Zunächst handelt es sich bei einer Gesamtstichprobengröße von 43 Kindern bzw. Gruppengrößen von 19, 15 und 9 Kindern um relativ geringe Fallzahlen, so dass die Ergebnisse vor diesem Hintergrund vorsichtig interpretiert werden müssen und nicht generalisiert werden können. Dies ist umso mehr geboten, als es sich bei dieser Untersuchung um ein exploratives Vorgehen ohne gerichtete Hypothesen handelte. Dieses Vorgehen war erforderlich, da sich bei den Fragestellungen dieser Arbeit nicht auf vorhergehende Untersuchungen mit vergleichbaren Bedingungen bezogen werden konnte, um klare Hypothesen aufzustellen.

Um überhaupt potentielle Effekte detektieren zu können, wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$ gewählt und nicht strenger hinsichtlich mehrfachen Vergleichen korrigiert. Die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse können deshalb nur als Basis für weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben gesehen werden, in denen diese Befunde umfassender untersucht bzw. repliziert werden können.

Kritisch zu diskutieren ist weiterhin, dass es sich bei der Anwendung eines Bandpassfilters zur Analyse der Cue-P3-Single Trials um eine methodisch einfache Herangehensweise handelt. Trotz dieser methodischen Einschränkung erwies sich die Methode der Bandpassfilterung aber als geeignet, um die Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung zu bearbeiten.

Um verzerrende Effekte potenzieller Ausreißer zu minimieren, wurden die Werte unter des 0.1-Quantils sowie oberhalb des 0.9-Quantils nicht in die Berechnung mit einbezogen. Auch dies stellte einen einfachen Ansatz der Fehlerminimierung dar, der jedoch für die Fragestellungen dieser Arbeit ausreichend war.

Außerdem ist anzumerken, dass gemittelte Frequenzspektren betrachtet wurden und keine Single Trial-Analysen erfolgten. In der vorliegenden Arbeit ging es darum, den neuronalen Aktivitätszustand in einem Aufmerksamkeit fordernden Abschnitt bei Kinder mit und ohne ADHS überhaupt zu untersuchen. In weiteren Studien sollten aber natürlich auch die spektrale Verteilung auf Single Trial Ebene sowie Zusammenhänge mit EP-Komponenten und Verhaltensdaten betrachtet werden.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Trotz der methodischen Einschränkungen zeigen die Ergebnisse dieser Studie auf, dass die Untersuchung der Cue-P3 auf Single Trial-Ebene bei Kindern mit ADHS eine differenziertere Einschätzung von Aufmerksamkeitsprozessen als die gängige Betrachtung von gemittelten EPs zulässt.

Die gefundenen Effekte weisen darauf hin, dass die im Mittel verringerte Cue-P3-Komponente bei Kindern mit ADHS auf unterschiedliche Muster der Single-Trial-Verteilungen in den ADHS-Subtypen zurückzuführen ist, welche durch unterschiedliche neuronale Prozesse bedingt sein könnten (ADHS-M: beeinträchtigte Triggerung phasischer Alertness; ADHS-U: geringere Kapazität an Aufmerksamkeitsressourcen).

Zudem war bei Kindern mit ADHS während einem Aufmerksamkeit fordernden Abschnitt ein unteraktiver neuronaler Zustand festzustellen. Auch hierbei zeigten sich Unterschiede zwischen den Subtypen und damit zusammenhängende Beeinträchtigungen hinsichtlich der Reaktionszeiten im Test (stärkere Theta2/Alpha1-Ausprägung mit höherer Reaktionszeitvariabilität bei ADHS-M; größeres Theta/Beta-Ratio mit längeren Reaktionszeiten bei ADHS-U), was einen weiteren Hinweis liefert, dass die Aufmerksamkeitschwierigkeiten bei Kindern mit ADHS auf unterschiedliche neuronale Mechanismen bei den ADHS-Subtypen zurückzuführen sein könnten.

Die deutlichen Unterschiede der Gruppen insbesondere hinsichtlich des Theta2/Alpha1-Bandes (5.5 - 10.49 Hz) sind insbesondere hinsichtlich ihrer Bedeutung für das Neurofeedbackverfahren weiter zu untersuchen. So könnte ein

Training dieses Frequenzbandes bei einer bestimmten Gruppe von Kindern mit ADHS geeigneter als das gängige Theta/Beta-Training sein.

Diese Ergebnisse sollten Anlass zu weiteren Forschungsbemühungen geben, an ausreichend großen Stichproben EP-Komponenten auf Single Trial-Ebene zu untersuchen, um ein differenzierteres Verständnis hinsichtlich abweichender neuronaler Prozesse bei ADHS gewinnen zu können. Zu diesem Zweck sollten sich weitere Studien mit der Evaluation geeigneter Methoden zur Durchführung von Single Trial-Analysen ereignisbezogener Potentiale befassen. Ein Ziel sollte dabei sein, diese Ansätze in gleicher Form auf die Gesamtstichprobe anwenden zu können und nicht für jeden einzelnen Probanden ein individuelles Vorgehen zu benötigen. Zudem weist diese Studie auf die Rolle des neuronalen Zustands während einer Aufmerksamkeit fordernden Phase im Zusammenhang mit ereignisbezogenen EEG-Komponenten sowie den Verhaltensdaten hin. Diesen Zusammenhängen sollten in künftigen Studien bei Kindern mit ADHS mehr Beachtung geschenkt werden. Darüber hinaus ermutigen die Ergebnisse dieser Arbeit zur weiteren Suche nach geeigneten Endophänotypen auf neurophysiologischer und neuropsychologischer Ebene. Angesichts der Heterogenität des Störungsbildes mit einhergehenden hohen Anforderungen an Diagnostik und Behandlung könnte die Identifikation valider Endophänotypen die Grundlage für eine genauere Klassifikation sowie eine individuellere und spezifischere Behandlungsplanung für Kinder mit ADHS darstellen.

Literaturverzeichnis

- Adólfssdóttir, S., Sørensen, L., Lundervold, A.J. (2008). The attention network test: a characteristic pattern of deficits in children with ADHD. *Behavioral and Brain Functions* 4:9.
- Albrecht, B., Uebel, H., Brandeis, D. & Banaschewski, T. (2010). The significance of functional psychophysiological methods in child and adolescent psychiatry. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 38(6): 395-406.
- Albrecht, B., Brandeis, D., von Sandersleben, H.U., Valko, L., Heinrich, H., Xu, X., Drechsler, R., Heise, A., Kuntsi, J., Müller, U.C., Asherson, P., Steinhausen, H.C., Rothenberger, A., Banaschewski, T. (2014). Genetics of preparation and response control in ADHD: the role of DRD4 and DAT1. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, first published online February 13, 2014. DOI: 10.1111/jcpp.12212.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4. Auflage. Washington D.C.: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*. 5. Auflage. Washington D.C.: American Psychiatric Press.
- Angold, A., Costello, E.J., Erkanli, A. (1999). Comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 40(1): 57-87.
- Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1993). *Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Teacher's Report Form der Child Behavior Checklist (TRF)*. Einführung und Anleitung zur Handauswertung, bearbeitet von Döpfner, M. & Melchers, P. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).
- Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998a). *Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18)*. Einführung und Anleitung zur Handauswertung. 2. Auflage mit deutschen Normen, bearbeitet von Döpfner, M., Plück, J., Bölte, S., Lenz, K., Melchers, P., Heim, K. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).

- Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998b). Fragebogen für Jugendliche; deutsche Bearbeitung der Youth Self-Report Form der Child Behavior Checklist (YSR). Einführung und Anleitung zur Handauswertung. 2. Auflage mit deutschen Normen, bearbeitet von Döpfner, M., Plück, J., Bölte, S., Lenz, K., Melchers, P., Heim, K. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).
- Arns, M., de Ridder, S., Strehl, U., Breteler, M., Coenen, A. (2009). Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical EEG and Neuroscience* 40(3): 180-189.
- Arns, M. & Kenemans, J.L. (2012). Neurofeedback in ADHD and insomnia: Vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, first published online October 22, 2012. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.006.
- Arns, M., Conners, C.K., Kraemer, H.C. (2013). A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *Journal of Attention Disorders* 17(5): 374-383.
- Arns, M., Heinrich, H., Strehl, U. (2014). Evaluation of neurofeedback in ADHD: the long and winding road. *Biological Psychology* 95: 108-115.
- Aston-Jones, G. & Cohen, J.D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annual Review of Neuroscience* 28: 403-50.
- Banaschewski, T., Brandeis, D., Heinrich, H., Albrecht, B., Brunner, E., Rothenberger, A. (2003). Association of ADHD and conduct disorder – brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 44(3): 356-376.
- Banaschewski, T., Roessner, V., Uebel, H., Rothenberger, A. (2004). Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Kindheit und Entwicklung* 13(3): 137-147.
- Banaschewski, T., Coghill, D., Santosh, P., Zuddas, A., Asherson, P., Buitelaar, J., Danckaerts, M., Döpfner, M., Faraone, S.V., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.-C., Sonuga-Barke, E.J., Taylor, E. (2006). Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and

- European treatment guideline. *European Child and Adolescent Psychiatry* 15(8):476-95.
- Banaschewski, T. & Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48(5): 415-435.
- Banaschewski, T., Yordanova, J., Kolev, V., Heinrich, H., Albrecht, B., Rothenberger, A. (2008). Stimulus context and motor preparation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychology* 77(1): 53-62.
- Banaschewski, T. & Brandeis, D. (2010). Neurophysiologie – elektrische Hirnaktivität. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A. & Döpfner, M. (Hrsg.): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 67-75.
- Bandt, C., Weymar, M., Samaga, D., Hamm, A.O. (2009). A simple classification tool for single-trial analysis of ERP components. *Psychophysiology* 46(4): 747-757.
- Barkley, R.A. (1997): Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *Developmental and behavioral pediatrics* 18(4): 271-279.
- Barkley, R.A. (2000): Genetics of childhood disorders: XVII. ADHD, Part 1: The executive functions and ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39(8): 1064-1068.
- Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J. (2003a). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology* 114(2): 171–183.
- Barry, R.J., Johnstone, S.J., Clarke, A.R. (2003b). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 114(2): 184-198.
- Barry, R.J., Clarke, A.R., Hajos, M., McCarthy, R., Selikowitz, M., Bruggemann, J.M. (2009). Acute atomoxetine effects on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropharmacology* 57(7-8): 702-707.
- Baumgaertel, A., Wolraich, M.L. & Dietrich, M. (1995). Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample.

Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 34(5): 629-638.

Biederman, J. (2005). Attention-deficit-/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological Psychiatry* 57(11): 1215-1220.

Biederman, J. & Faraone, S.V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet* 366(9481): 237-248.

Booth, J.E., Carlson, C.L., Tucker, D.M. (2007). Performance on a neurocognitive measure of alerting differentiates ADHD combined and inattentive subtypes: a preliminary report. *Archives of Clinical Neuropsychology* 22(4): 423-432.

Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S., Cohen, J.D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review* 108: 624-652.

Brandeis, D., Banaschewski, T., Baving, L., Georgiewa, P., Blanz, B., Warnke, A., Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A., Scheuerpflug, P. (2002). Multicenter P300 brain mapping of impaired attention to cues in hyperkinetic children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41(8): 990-998.

Bresnahan, S.M., Anderson, J.W., Barry, R.J. (1999). Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 46(12): 1690-1697.

Bresnahan, S.M. & Barry, R.J. (2002). Specificity of quantitative EEG analysis in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 112(2): 133–144.

Buyck, I. & Wiersema, J.R. (2014). Resting electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder: Developmental course and diagnostic value. *Psychiatry Research*, first published online January 11, 2014. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.12.055.

Callejas, A., Lupiáñez, J., Funes, M.J., Tudela, P. (2005). Modulations among the alerting, orienting and executive control networks. *Experimental Brain Research* 167(1): 27-37.

Cassoff, J., Wiebe, S.T., Gruber, R. (2012). Sleep patterns and the risk for ADHD: a review. *Nature and Science of Sleep* 4: 73-80.

- Castellanos, F.X. & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience* 3(8): 617-628.
- Castellanos, F.X., Sonuga-Barke, E.J., Scheres, A., Di Martino, A., Hyde, C., Walters, J.R. (2005). Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biological Psychiatry* 57(11): 1416-1423.
- Castellanos, F.X., Sonuga-Barke, E.J., Milham, M.P., Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences* 10(3): 117-123.
- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M. (1998). EEG analysis in attention-deficit hyperactivity disorder: a comparative study of two subtypes. *Psychiatry Research* 81(1): 19-29.
- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M. (2001). Electroencephalogram differences in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychophysiology* 38(2): 212-221.
- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M., Brown, C.R. (2002). EEG evidence for a new conceptualisation of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 113(7): 1036-1044.
- Cohen, J.D. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. Auflage. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Cohen-Zion, M. & Ancoli-Israel, S. (2004). Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Medicine Reviews* 8(5): 379-402.
- Coolidge, F.L., Starkey, M.T., Cahill, B.S. (2007). Comparison of a parent-rated DSM-IV measure of attention-deficit/hyperactivity disorder and quantitative EEG parameters in an outpatient sample of children. *Journal of Clinical Neurophysiology* 24, 348–351.
- Corbetta, M. & Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 3: 201-215.
- Cortese, S. & Castellanos, F.X. (2012). Neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: current neuroscience-informed perspectives for clinicians. *Current Psychiatry Reports* 14(5): 568-578.

- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M.P., Castellanos, F.X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am Journal of Psychiatry* 169(10):1038-1055.
- Coull, J.T., Frith, C.D., Buchel, C., Nobre, A.C. (2000). Orienting attention in time: behavioural and neuroanatomical distinction between exogenous and endogenous shifts. *Neuropsychologia* 38(6): 808-819.
- Crystal, D.S., Ostrander, R., Chen, R.S., August, G.J. (2001). Multimethod assessment of psychopathology of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Self-, Parent, and Teacher reports. *Journal of Abnormal Child Psychology* 29(3): 189-205.
- Davidson, M.C. & Marrocco, R.T. (2000). Local infusion of scopolamine into intraparietal cortex slows covert orienting in rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology* 83: 1536-1549.
- De La Fuente, A., Xia, S., Branch, C., Li, X. (2013). A review of attention-deficit/hyperactivity disorder from the perspective of brain networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, first published online May 15, 2013. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00192.
- Del Campo, N., Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 69(12): e145-157.
- Desman, C. & Petermann, F. (2005). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS): Wie valide sind die Subtypen? *Kindheit und Entwicklung* 14(4): 244-254.
- Dickstein, S.G., Bannon, K., Castellanos, F.X., Milham, M.P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47(10): 1051-1062.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. (Hrsg.) (1991). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F.). Bern: Huber.
- Doehnert, M., Brandeis, D., Straub, M., Steinhausen, H.-C., Drechsler, R. (2008). Slow cortical potential neurofeedback in attention deficit hyperactivity disorder: Is there neurophysiological evidence for specific effects? *Journal of Neural Transmission* 115(10): 1445-1456.

- Döpfner, M., Frölich, J., Lehmkuhl, G. (2000). Hyperkinetische Störungen. Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Band 1. Göttingen: Hogrefe.
- Döpfner, M. & Lehmkuhl, G. (2000). Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10/DSM-IV, DISYPS-KJ. Bern: Huber.
- Döpfner, M., Görtz-Dorten, A., Lehmkuhl, G., Breuer, D., Goletz, H. (2008). Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche, DISYPS-II. Bern: Huber.
- Döpfner, M. (2009). Hyperkinetische Störung und oppositionelles Trotzverhalten. In: Schneider, S. & Margraf, J. (Hrsg.): Lehrbuch der Verhaltenstherapie Band 3: Störungen im Kindes- und Jugendalter. Heidelberg: Springer, 429-451.
- Doyle, A.E., Willcutt, E.G., Seidman, L.J., Biederman, J., Chouinard, V.A., Silva, J., Faraone, S.V. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biological Psychiatry* 57(11): 1324-1335.
- Drechsler, R. (2010). Neuropsychologie. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A. & Döpfner, M. (Hrsg.): Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 92-112.
- El-Sayed, E., Larsson, J.O., Persson, H.E., Rydelius, P.A. (2002). Altered cortical activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder during attentional load task. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41(7): 822-819.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception and Psychophysics* 16(1), 143–149.
- Fabiano, G.A., Pelham, W.E. Jr, Coles, E.K., Gnagy, E.M., Chronis-Tuscano, A., O'Connor, B.C. (2009). A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review* 29(2): 129-140.
- Fan, J., McCandliss, B.D., Sommer, T., Raz, A., Posner M.I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience* 14(3): 340-347.
- Fan, J. & Posner, M. (2004). Human Attentional Networks. *Psychiatrische Praxis* 31: Supplement 2: 210-214.

- Fan, J., McCandliss, B.D., Fossella, J., Flombaum, J.I., Posner, M.I. (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage* 26(2): 471-479.
- Faraone, S.V. (2009). Using meta-analysis to compare the efficacy of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in youths. *Pharmacy & Therapeutics* 34(12): 678-694.
- Ford, J.M., White, P., Lim, K.O., Pfefferbaum, A. (1994). Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biological Psychiatry* 35(2): 96-103.
- Fusar-Poli, P., Rubia, K., Rossi, G., Sartori, G., Balottin, U. (2012). Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 169(3): 264-272.
- Gaub, M. & Carlson, C. (1997). Behavioral characteristics of DSM-IV ADHD subtypes in a school-based population. *Journal of Abnormal Child Psychology* 25(2): 103-111.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Schlamp, D., Kratz, O., Studer, P., Wangler, S., Rothenberger, A., Moll, G.H., Heinrich, H. (2009a). Distinct EEG effects related to neurofeedback training in children with ADHD: A randomized controlled trial. *International Journal of Psychophysiology* 74(2): 149–157.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Vogel, C., Schlamp, D., Kratz, O., Studer, P., Rothenberger, A., Moll, G.H., Heinrich, H. (2009b). Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50(7): 780–789.
- Gevensleben, H., Moll, G.H., Heinrich, H. (2010). Neurofeedback-Training bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Effekte auf Verhaltens- und neurophysiologischer Ebene. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 38(6): 409-420.
- Gillberg, C., Gillberg, I.C., Rasmussen, P., Kadesjö, B., Söderström, H., Rastam, M., Johnson, M., Rothenberger, A., Niklasson, L. (2004). Co-existing disorders in ADHD – implications for diagnosis and intervention. *European Child and Adolescent Psychiatry* 13(Suppl. 1): I/80-I/92.
- Görtz-Dorten, A., Döpfner, M., Rösler, M. (2010). Fragebögen und Beurteilungsskalen. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A. & Döpfner, M. (Hrsg.): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der*

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 216-233.

Heinrich, H., Moll, G.H., Dickhaus, H., Kolev, V., Yordanova, J., Rothenberger, A. (2001). Time-on-task analysis using wavelet networks in an event-related potential study on attention-deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 112(7): 1280-1287.

Heinrich, H., Gevensleben, H., Freisleder, F. J., Moll, G. H., Rothenberger, A. (2004). Training of slow cortical potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. *Biological Psychiatry* 55(7): 772–775.

Heinrich, H., Gevensleben, H., Strehl, U. (2007). Annotation: Neurofeedback - train your brain to train behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48(1):3-16.

Heinrich, H. (2010). Neurofeedback. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A. & Döpfner, M. (Hrsg.): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 355-361.

Heinrich, H., Hoegl, T., Moll, G.H., Kratz, O. (2014). A bimodal neurophysiological study of motor control in attention-deficit hyperactivity disorder: a step towards core mechanisms? *Brain* 137(4): 1156-1166.

Jensen, P.S., Hinshaw, S.P., Kraemer, H.C., Lenora, N., Newcorn, J.H., Abikoff, H.B., March, J.S., Arnold, L.E., Cantwell, D.P., Conners, C.K., Elliott, G.R., Greenhill, L.L., Hechtman, L., Hoza, B., Pelham, W.E., Severe, J.B., Swanson, J.M., Wells, K.C., Wigal, T., Vitiello, B. (2001). ADHD Comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40(2): 147-158.

Johnson, K.A., Robertson, I.H., Barry, E., Mulligan, A., Dáibhis, A., Daly, M., Watchorn, A., Gill, M., Bellgrove, M.A. (2008). Impaired conflict resolution and alerting in children with ADHD: evidence from the Attention Network Task (ANT). *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 49(12): 1339–1347.

Johnstone, S.J., Barry, R.J., Clarke, A.R. (2013). Ten years on: a follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 124(4): 644-657.

- Jung, T.P., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E., Sejnowski, T.J. (2000). Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clinical Neurophysiology* 111(10): 1745-1758.
- Karalunas, S.L., Geurts, H.M., Konrad, K., Bender, S., Nigg, J.T. (2014). Annual Research Review: Reaction time variability in ADHD and autism spectrum disorders: measurement and mechanisms of a proposed trans-diagnostic phenotype. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, first published online March 13, 2014. DOI: 10.1111/jcpp.12217.
- Kasperek, T., Theiner, P., Filova, A. (2013). Neurobiology of ADHD from childhood to adulthood: findings of imaging methods. *Journal of Attention Disorders*, first published online October 4, 2013. DOI: 10.1177/1087054713505322.
- Kessler, R.C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C.K., Demler, O., Faraone, S.V., Greenhill, L.L., Howes, M.J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T.B., Walters, E.E., Zaslavsky, A.M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry* 163(4): 716-723.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schwaiger, J., Winkler, T., Gruber, W. (2000). Theta oscillations and the ERP old/new effect: independent phenomena? *Clinical Neurophysiology* 111(5): 781-793.
- Kofler, M.J., Rapport, M.D., Sarver, D.E., Raiker, J.S., Orban, S.A., Friedman, L.M., Kolomeyer, E.G. (2013). Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clinical Psychology Review* 33(6): 795-811.
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology* 38(3): 557-577.
- Konrad, K., Neufang, S., Thiel, C.M., Specht, K., Hanisch, C., Fan, J., Herpertz-Dahlmann, B., Fink, G.R. (2005). Development of attentional networks: an fMRI study with children and adults.
- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G.R., Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 59(7): 643-651.
- Konrad, K. (2010). Neuroanatomie. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A. & Döpfner, M. (Hrsg.): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und*

Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 42-56.

- Krause, J. (2007). Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie* 75(5): 293-305.
- Kratz, O., Studer, P., Malcherek, S., Erbe, K., Moll, G.H., Heinrich, H. (2011). Attentional processes in children with ADHD: an event-related potential study using the attention network test. *International Journal of Psychophysiology* 81(2): 82-90.
- Lahey, B.B., Applegate, B., McBurnett, K., Biederman, J., Greenhill, L., Hynd, G.W., Barkley, R.A., Newcorn, J., Jensen, P., Richters, J., Garfinkel, B., Kerdyk, L., Frick, P.J., Ollendick, T., Perez, D., Hart, E.L., Waldmann I., Shaffer, D. (1994). DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry* 151(11): 1673-1685.
- Lahey, B.B., Pelham, W.E., Loney, J., Lee, S.S., Willcutt, E. (2005). Instability of the DSM-Subtypes of ADHD from preschool to elementary school. *Archives of General Psychiatry* 62(8): 896-902.
- Lazzaro, I., Anderson, J., Gordon, E., Clarke, S., Leong, J., Meares, R. (1997). Single trial variability within the P300 (250-500 ms) processing window in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 73(1-2): 91-101.
- Lazzaro, I., Gordon, E., Whitmont, S., Meares, R., Clarke, S. (2001). The modulation of late component event related potentials by pre-stimulus EEG theta activity in ADHD. *International Journal of Neuroscience* 107(3-4): 247-264.
- Lauth, G.W. & Schlottke, P.F. (2002). *Training mit aufmerksamkeitsgestörten Kindern*. 5. Auflage. Weinheim: Beltz.
- Liechti, M.D., Valko, L., Müller, U.C., Döhnert, M., Drechsler, R., Steinhausen, H.-C., Brandeis, D. (2013). Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Brain Topography* 26(1):135-151.
- Loo, S.K. & Smalley, S.L. (2008). Preliminary Report of Familial Clustering of EEG Measures in ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 147B: 107-109.

- Loo, S.K., Hale, S.T., Hanada, G., Macion, J., Shrestha, A., McGough, J.J., McCracken, J.T., Nelson, S., Smalley, S.L. (2010). Familial clustering and DRD4 effects on electroencephalogram measures in multiplex families with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49(4): 368-377.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences* 8(5): 204-210.
- Makeig, S. & Onton, J. (2011). ERP features and EEG dynamics: an ICA perspective. In: Luck, S. & Kappenman, E.: *Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. New York: Oxford University Press, 51-86.
- Mann, C.A., Lubar, J.F., Zimmerman, A.W., Miller, C.A., Muenchen, R.A. (1992). Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatric Neurology* 8(1): 30-36.
- Monastra, V. J., Lubar, J. F., Linden, M., VanDeusen, P., Green, G., Wing, W., Phillips, A., Fenger, T.N. (1999). Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology* 13 (3): 424-433.
- Monastra, V.J., Lubar, J.F., Linden, M. (2001). The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies. *Neuropsychology* 15(1): 136-144.
- Monastra, V. J., Monastra, D. M., George, S. (2002). The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 27(4): 231-249.
- Mullane, J.C., Corkum, P.V., Klein, R.M., McLaughlin, E.N., Lawrence, M.A. (2011). Alerting, orienting, and executive attention in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders* 15(4): 310-320.
- Neuhaus, A.H., Urbanek, C., Opgen-Rhein, C., Hahn, E., Ta, T.M., Koehler, S., Gross, M., Dettling, M. (2010). Event-related potentials associated with Attention Network Test. *International Journal of Psychophysiology* 76(2): 72-79.
- Neuman, R.J., Sitdhiraksa, N., Reich, W., Ji, T.H., Joyner, C.A., Sun, L.W., Todd, R.D. (2005). Estimation of prevalence of DSM-IV and latent class-defined

- ADHD subtypes in a population-based sample of child and adolescent twins. *Twin Research and Human Genetics* 8(4): 392-401.
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G., Cohen, J.D. (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychological Bulletin* 131(4): 510-532.
- Nigg, J.T. & Casey, B.J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychopathology* 17(3): 785-806.
- Ogrim, G., Kropotov, J., Hestad, K. (2012). The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatry Research* 198(3):482-488.
- Pelham, W.E. Jr & Fabiano, G.A. (2008). Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 37(1): 184-214.
- Perchet, C., Revol, O., Fournieret, P., Mauguière, F., Garcia-Larrea, L. (2001). Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: an ERP study using the Posner paradigm. *Biological Psychiatry* 50(1): 44-57.
- Petermann, F. & Toussaint, A. (2009). Neuropsychologische Diagnostik bei Kindern mit ADHS. *Kindheit und Entwicklung* 18(2): 83-94.
- Petersen, S.E. & Posner, M.I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience* 35: 73-89.
- Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J., Rohde, L.A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *American Journal of Psychiatry* 164(6): 942–948.
- Polanczyk, G.V., Willcutt, E.G., Salum, G.A., Kieling, C., Rohde, L.A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, first published online January 24, 2014. DOI: 10.1093/ije/dyt261.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology* 118(10): 2128-2148.
- Posner, M.I. & Petersen, S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 13: 25–42.

- Posner, M.I. & Rothbart, M.K. (2007). Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annual Review of Psychology* 58: 1-23.
- Prince J. (2008). Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28(3, Suppl 2): S39-45.
- Roessner, V. & Rothenberger, A. (2010). Neurochemie. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A., Döpfner, M. (Hrsg.): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 76-91.
- Rueda, M.R., Fan, J., McCandliss, B.D., Halparin, J.D., Gruber, D.B., Lercari, L.P., Posner, M.I. (2004). Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia* 42(8): 1029–1040.
- Rucklidge, J.J. (2008). Gender differences in ADHD: implications for psychosocial treatments. *Expert Review of Neurotherapeutics* 8(4): 643-655.
- Sanders, A.F. (1983). Towards a model of stress and performance. *Acta Psychologica* 53(1): 61-97.
- Sartory, G., Heine, A., Müller, B.W., Elvermann-Hallner, A. (2002). Event- and motor-related potentials during the continuous performance task in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Psychophysiology* 16(2): 97-106.
- Schaaf, C.P. & Zschocke, J. (2013). *Basiswissen Humangenetik. 2., überarbeitete Auflage*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Scheres, A., Oosterlaan, J., Sergeant, J.A. (2001). Response execution and inhibition in children with AD/HD and other disruptive disorders: the role of behavioural activation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 42(3): 347-357.
- Schimmelmann, B.G., Friedel, S., Christiansen, H., Dempfle, A., Hinney, A., Hebebrand, J. (2006). Genetische Befunde bei der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 34(6): 425-433.
- Schmidt, S. & Petermann, F. (2008). Entwicklungspsychopathologie der ADHS. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 56(4): 265–274.

- Schmidt, S., Brähler, E., Petermann, F., Koglin, U. (2012). Komorbide Belastungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit ADHS. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 60(1): 15–26.
- Schürmann, M., Başar-Eroglu, C., Kolev, V., Başar E. (2001). Delta responses and cognitive processing: single-trial evaluations of human visual P300. *International Journal of Psychophysiology* 39(2-3): 229-239.
- Sergeant, J.A. (2000). The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24(1): 7-12.
- Sergeant, J.A. (2005). Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biological Psychiatry* 57(11): 1248-1255.
- Serrano-Troncoso, E., Guidi, M., Alda-Díez, J.Á. (2013). Is psychological treatment efficacious for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? Review of non-pharmacological treatments in children and adolescents with ADHD. *Actas españolas de psiquiatria* 41(1): 44-51.
- Smidt, J. , Heiser, P., Dempfle, A., Konrad, K., Hemminger, U., Kathöfer, A., Halbach, A., Strub, J., Grabarkiewicz, J., Kiefl, H., Linder, M., Knölker, U., Warnke, A., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., Hebebrand, J. (2003). Formalgenetische Befunde zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 71(7): 366-377.
- Snyder, S.M., Quintana, H., Sexson, S.B., Knott, P., Haque, A.F., Reynolds, D.A. (2008). Blinded, multi-center validation of EEG and rating scales in identifying ADHD within a clinical sample. *Psychiatry Research* 159(3): 346-358.
- Sonuga-Barke, E.J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research* 130(1-2): 29-36.
- Sonuga-Barke, E.J. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27(7): 593–604.

- Sonuga-Barke, E.J. (2005). Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biological Psychiatry* 57(11): 1231-1238.
- Spruyt, K. & Gozal, D. (2011). Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 11(4): 565-577.
- Steinhausen, H.-C., Novik, T.S., Baldursson, G., Curatolo, P., Lorenzo, M.J., Rodrigues Pereira, R., Ralston, S.J., Rothenberger, A., ADORE Study Group (2006). Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. *European Child and Adolescent Psychiatry* 15(Suppl. 1): I/25-I/29.
- Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A., Döpfner, M. (Hrsg.) (2010): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.
- Steinhausen, H.-C. (2010a). Definition und Klassifikation. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A., Döpfner, M. (Hrsg.): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 17-28.
- Steinhausen, H.-C. (2010b). Epidemiologie. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A. & Döpfner, M. (Hrsg.): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 29-40.
- Steinhausen, H.-C. & Sobanski, E. (2010). Klinischer Verlauf. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A., Döpfner, M. (Hrsg.): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 152-171.
- Steinhausen, H.-C. (2010c). Komorbiditäten und assoziierte Probleme. In: Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A., Döpfner, M. (Hrsg.): *Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 172-185.
- Strandburg, R.J., Marsh, J.T., Brown, W.S., Asarnow, R.F., Higa, J., Harper, R., Guthrie, D. (1996). Continuous-processing-related event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 40(10): 964-980.

- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., Langley, K. (2013). Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54(1): 3-16.
- The MTA Cooperative Group (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 56(12): 1073-1086.
- Valko, L., Doehner, M., Müller, U.C., Schneider, G., Albrecht, B., Drechsler, R., Maechler, M., Steinhausen, H.-C., Brandeis, D. (2009). Differences in neurophysiological markers of inhibitory and temporal processing deficits in children and adults with ADHD. *Journal of Psychophysiology* 23(4):235–46.
- Van Beijsterveldt, C.E. & Van Baal, G.C. (2002). Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 61(1-2): 111-138.
- Van der Meere, J., Vreeling, H.J., Sergeant, J.A. (1992). A motor presetting study in hyperactive, learning disabled and control children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 33(8): 1347-1354.
- Van der Oord, S., Prins, P.J., Oosterlaan, J., Emmelkamp, P.M. (2008). Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 28(5): 783–800.
- Van Leeuwen, T.H., Steinhausen, H.-C., Overtom, C.C., Pascual-Marqui, R.D., van't Klooster, B., Rothenberger, A., Sergeant, J.A., Brandeis, D. (1998). The continuous performance test revisited with neuroelectric mapping: impaired orienting in children with attention deficits. *Behavioural Brain Research* 94(1): 97–110.
- Wangler, S., Gevensleben, H., Albrecht, B., Studer, P., Rothenberger, A., Moll, G. H., Heinrich, H. (2011). Neurofeedback in children with ADHD: Specific event-related potential findings of a randomized controlled trial. *Clinical Neurophysiology* 122(5): 942–950.
- Wankerl, B., Hauser, J., Makulska-Gertruda, E., Reißmann, A., Sontag, T.A., Tucha, O., Lange, K.W. (2014). Neurobiologische Grundlagen der Aumerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 82: 9-29.

- Wiersema, J.R., van der Meere, J.J., Roeyers, H. (2005). State regulation and response inhibition in children with ADHD and children with early- and continuously treated phenylketonuria: an event-related potential comparison. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 28(6): 831-843.
- Wiersema, R., van der Meere, J., Roeyers, H., Van Coster, R., Baeyens, D. (2006). Event rate and event-related potentials in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47(6): 560-567.
- 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. *Biological Psychiatry* 57(11): 1336-1346.
- Willcutt, E.G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 9(3): 490-499.
- Willcutt, E.G., Nigg, J.T., Pennington, B.F., Solanto, M.V., Rohde, L.A., Tannock, R., Loo, S.K., Carlson, C.L., McBurnett, K., Lahey, B.B. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of Abnormal Psychology* 121(4): 991-1010.
- Wolraich, M.L., Hannah, J.N., Pinnock, P.Y., Baumgaertel, A., Brown, J. (1996). Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35(3): 319-324.
- Yordanova, J., Dumais-Huber, C., Rothenberger, A. (1996). Coexistence of tics and hyperactivity in children: no additive effect at the psychophysiological level. *International Journal of Psychophysiology* 21(2-3): 121-133.
- Yordanova, J. & Kolev, V. (1996). Brain theta response predicts P300 latency in children. *Neuroreport* 8(1): 277-280.

Tabellen- und Boxverzeichnis

Tab 1:	Stichprobencharakteristika.....	37
Tab 2:	Verhaltensdaten im Attention Network Test (ANT).....	46
Tab 3:	Ausprägung der Standardabweichung der P3-Single Trials nach Durchführung der ICA in der NeutralCue- sowie SpatialCue-Bedingung...	49
Tab 4:	Ausprägung und Verteilung der Cue-P3-Single Trials in der NeutralCue- Bedingung	50
Tab 5:	Ausprägung und Verteilung der Cue-P3-Single Trials in der SpatialCue- Bedingung	52
Tab 6:	Aktivität in den EEG-Frequenzbändern.....	55
Tab 7:	Korrelation der spektralen EEG-Parameter und den Cue-P3-Single Trials der NeutralCue-Bedingung	58
Tab 8:	Korrelation der spektralen EEG-Parameter und der Verhaltensdaten im ANT	61
Box 1:	Definition der Begriffe Genotyp und Phänotyp nach Schaaf & Zschocke (2013, S.51).....	10
Box 2:	Überblick über relevante neuropsychologische Testparadigmen	14

Abbildungsverzeichnis

Abb 1: Das kognitiv-energetische Modell von Sergeant (2000) nach Drechsler (2010, S.95).....	17
Abb 2: Anatomie der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke: Alerting, Orienting und Exekutive Kontrolle nach Posner & Rothbart (2007, S.6).....	19
Abb 3: Schematischer Überblick über den Ablauf des Attention Network Test (in Anlehnung an Kratz et al., 2011).....	38
Abb 4: Vergleich der Grand Averages des ursprünglichen gemittelten P3-Signalverlaufes mit dem P3-Signalverlauf nach der Anwendung des Bandpassfilters an Pz.....	48
Abb 5: Verteilung der P3-Single Trials in der NeutralCue-Bedingung.....	51
Abb 6: Verteilung der P3-Single Trials in der SpatialCue-Bedingung	53
Abb 7: Ausprägung der EEG-Frequenzspektren an Cz.....	54
Abb 8: Boxplots zur Darstellung der Topografie der EEG-Aktivität in den verschiedenen Frequenzbändern	57
Abb 9: Zusammenhang zwischen dem Theta2/Alpha1-Band (5.5 - 10.49 Hz) und den Cue-P3-Single Trials in der NeutralCue-Bedingung (Differenz zwischen dem 0.9-Quantil und dem 0.1-Quantil)	60
Abb 10: Zusammenhang zwischen dem Theta2/Alpha1-Band (5.5 – 10.49 Hz) und der Reaktionszeitvariabilität.....	62
Abb 11: Zusammenhang zwischen dem Theta/Beta-Ratio und der Reaktionszeit (Median)	63

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADHS-M	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom Mischtyp
ADHS-U	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend unaufmerksamen Typ
ANOVA	Varianzanalyse (engl. Analysis of variance)
ANT	Attention Network Test
CNV	Kontingente negative Variation
CPT	Continuous Performance Test
EEG	Elektroenzephalogramm
EP	Ereignisbezogene Potentiale (engl. event related potentials)
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomografie
RZ	Reaktionszeit
RZ_STD	Reaktionszeitvariabilität
SCP	Training langsamer kortikaler Potentiale
SMR	Training des sensomotorischen Rhythmus'
µV	Mikrovolt

Vorveröffentlichungen

Heinrich, H.* , Busch, K.* , Studer, P., Erbe, K., Moll, G.H., Kratz, O. (eingereicht).
Reduced alerting responses in ADHD – refining the picture.

(* Geteilte Erstautorenschaft)

Heinrich, H., Busch, K., Studer, P., Erbe, K., Moll, G.H., Kratz, O. (eingereicht). EEG
spectral analysis of attention in ADHD: implications for neurofeedback training?

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Gunther Moll für die Möglichkeit zu dieser Dissertation in der Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit. Für die Überlassung des Themas, seine investierte Zeit sowie konstruktiven Anmerkungen möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zudem Herrn PD Dr. Hartmut Heinrich für seine außerordentliche Betreuung dieser Arbeit. Ich möchte mich ganz besonders bedanken für seine unermüdliche Unterstützung, ständige Ansprechbarkeit und seine prompten Antworten auf alle meine Fragen.

Zudem gilt mein herzlicher Dank Herrn PD Dr. Oliver Kratz für seine große Unterstützung, klinisches und wissenschaftliches Arbeiten zu vereinbaren, und seinen wiederholten tatkräftigen Einsatz für diese Arbeit.

Für ihre fachliche und einfühlsame Unterstützung möchte ich mich insbesondere auch bei Frau Dr. Petra Studer bedanken. Ihre fundierte Hilfe bei der Auswertung und Interpretation, ihre Ansprechbarkeit in allen Belangen und ihre motivierenden Worte waren im gesamten Prozess äußerst hilfreich für mich.

Zudem gilt mein Dank allen Kolleginnen und Kollegen, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, die dieser Dissertation zugrunde liegt. Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen Kindern und ihren Familien für die Teilnahme an der Untersuchung.

Meiner Familie für alles.