

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Neuronale Korrelate von Entscheidungsprozessen
bei Gesunden und Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/
Hyperaktivitätsstörung [ADHS]

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias Thalmeier
aus
München

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: PD Dr. Stefan Glasauer
Prof. Dr. Bernd Sutor

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych. Susanne Karch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 03. Dezember 2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1. Exekutive Funktionen</u>	11
1.1. Anatomie des Frontalhirns	13
1.1.1. Telencephalon	13
1.1.2. Brodmann-Areale	14
1.1.3. Frontallappen	14
1.1.3.1. (Prä-) Motorischer Kortex	15
1.1.3.2. Präfrontalen Kortex	15
1.1.4. Anteriorer cingulärer Kortex (ACC)	16
1.2. Läsionsstudien	18
1.3. Inhibition von Verhaltenstendenzen	20
1.3.1. Evozierte Potentiale im EEG	22
1.3.2. Studienlage zu Go/NoGo im EEG	24
1.3.3. Go/NoGo im fMRT	25
1.4. Volition	28
1.4.1. Testverfahren zur Volition	31
1.4.2. Studienlage Volition	33
1.5. Pathologie am Beispiel der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung	36
1.5.1. Allgemein	36
1.5.2. Epidemiologie	36
1.5.3. Neurobiologische Grundlagen	37
1.5.4. Symptomatik und Komorbidität im Erwachsenenalter	39
1.5.5. Einteilung und Klassifizierung	40
1.5.6. Diagnostik und Differentialdiagnosen	42
1.5.7. Therapie	43
1.5.8. Studienlage	45

2. Fragestellungen und Hypothesen

 48

3. Methoden

 50

3.1. Beschreibung der Stichproben	50
3.2. Untersuchungsmethoden	51
3.3. Simultane Erhebung von EEG und fMRT	54
3.4. Aufgabenstellung	56
3.5. Fragebögen	57
3.6. Ablauf der Untersuchung	59
3.7. Setting und Auswertung	59
3.7.1. Erhebung und Analyse der behavioralen und EEG-Daten	59
3.7.2. Setting und Erhebung der funktionellen MRT-Daten	61
3.7.3. Analyse der MRT-Daten	64
3.7.4. Statistische Auswertung	65

4. Ergebnisse

 67

4.1. Gesunde Probanden	67
4.1.1. Behaviorale Ergebnisse	67
4.1.2. Elektrophysiologische Ergebnisse	67
4.1.3. Korrelationen zwischen Verhaltensdaten und EKPs	69
4.1.4. Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	70
4.1.4.1. Volition vs. Kontrollbedingung	70
4.1.4.2. Volition mit Reaktion (Selektion+) vs. Go-Bedingung	72
4.1.4.3. Volition ohne Reaktion (Selektion-) vs. NoGo-Bedingung	74
4.1.4.4. Conjunction-Analyse	76
4.1.5. Korrelationen zwischen ROIs und Verhaltensdaten	77
4.1.6. Korrelationen zwischen ROIs und elektrophysiologischen Reaktionen	78
4.2. Entscheidungen bei Patienten mit ADHS	79
4.2.1. Behaviorale Ergebnisse	79
4.2.2. Elektrophysiologische Ergebnisse	79
4.2.3. Korrelationen zwischen Verhaltensdaten und EKPs	81

	Seite
4.2.4. Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	82
4.2.5. Korrelationen zwischen ROIs und Verhaltensdaten	86
4.2.6. Korrelationen zwischen ROIs und elektrophysiologischen Daten	86
<u>5. Diskussion</u>	88
5.1. Untersuchung gesunder Probanden	88
5.2. Entscheidungen bei Patienten mit ADHS	93
<u>6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</u>	97
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	101
<u>8. Anhang</u>	117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Einteilung der exekutiven Funktionen	11
Tabelle 1-2: Aktivierte Hirnregionen bei der Inhibition von Reaktionen	26
Tabelle 1-3: Ebenen der Verhaltenssteuerung	28
Tabelle 1-4: Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter	42
Tabelle 3-1: Vergleich der ADHS-Patienten und gesunden Probanden	51
Tabelle 3-2: Übersicht zum Aufbau des Go/NoGo/Volition-Paradigmas	57
Tabelle 4-1: BOLD-Reaktionen beim Vergleich Volition vs. Kontrollbedingung	71
Tabelle 4-2: BOLD-Reaktionen bei Selektion+ vs. Go-Bedingung	73
Tabelle 4-3: BOLD-Reaktionen bei Selektion- vs. NoGo-Bedingung	76
Tabelle 4-4: Entscheidungs-assozierte Aktivierungen	77
Tabelle 4-5: Verhaltensdaten der Patienten- und Kontrollgruppe	79
Tabelle 4-6: BOLD-Reaktionen der gesunden Kontrollpersonen beim Vergleich [(Selektion- plus Selektion+) vs. (Go plus NoGo)]	83
Tabelle 4-7: BOLD-Reaktionen der ADHS-Patienten beim Vergleich [(Selektion- plus Selektion+) vs. (Go plus NoGo)]	84
Tabelle 4-8: BOLD-Reaktionen bei freier Auswahl der Kontrollpersonen im Vergleich zu den ADHS-Patienten	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Teilgebiete der Großhirnrinde	13
Abbildung 1-2: Brodmann-Areale des menschlichen Gehirns	14
Abbildung 1-3: Dorso- und ventrolateraler präfrontaler Kortex sowie (prä-) motorische Areale	16
Abbildung 1-4: Dorsolateraler und rostralventraler ACC	17
Abbildung 1-5: Stroop-Test	21
Abbildung 1-6: Go/NoGo-Test	22
Abbildung 1-7: Ereigniskorrelierte Potentiale	23
Abbildung 1-8: Rubikonmodell der Handlungsphasen	30
Abbildung 1-9: Wisconsin Card Sorting Test	31
Abbildung 1-10: Turm-von-London-Aufgabe	32
Abbildung 3-1: Zusammenhang von Nervenzellaktivität, Verbrauch von Glukose und Sauerstoff, Gefäßperfusion sowie der entsprechenden Beziehung zum MR-Signal	52
Abbildung 3-2: Abhängigkeit der kapillarvenösen Konzentration von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin von der jeweiligen Hirnaktivität als Grundlage des BOLD-Effekts	53
Abbildung 3-3: EEG-Ableitung während der fMRT-Datenerhebung	55
Abbildung 3-4: Schema einer EEG-Elektrodenhaube für bis zu 74 Ableitungs- Möglichkeiten nach dem internationalen 10-10 System	60
Abbildung 3-5: Siemens MAGNETOM Sonata 1.5 T	62
Abbildung 3-6: Schema zur EEG/fMRT-Synchronisation	63
Abbildung 3-7: Funktioneller Bilddatensatz: AC-PC-ausgerichtete T2*-Sequenz	63
Abbildung 3-8: Versuchsaufbau	64
Abbildung 3-9: Talairach-Normalisierung des Gehirns	64
Abbildung 4-1: Verhaltensdaten bei Go und Volition	67
Abbildung 4-2: Ereigniskorrelierte Potentiale während der Aufgaben- Bedingungen Go, NoGo und Volition in (fronto-) zentralen Elektroden	68

	Seite
Abbildung 4-3:	Frontozentrale EKPs bei Selektion+ und Selektion- 69
Abbildung 4-4:	Korrelationen zwischen P3-Amplituden und Reaktionszeiten in FCz, Cz und Pz bei der Selektion+ und Go-Bedingung 69
Abbildung 4-5:	fMRT-Aktivierungen der freien Auswahl im Vergleich zur Kontrollbedingung 70
Abbildung 4-6:	BOLD-Reaktionen von Selektion+ im Vergleich zur Go-Bedingung 73
Abbildung 4-7:	BOLD-Reaktionen der freien Auswahlmöglichkeit ohne entsprechende Reaktion (Selektion-) im Vergleich zur NoGo-Bedingung 75
Abbildung 4-8:	Conjunction-Analyse 77
Abbildung 4-9:	Inhibitions- und Volitions-assoziierte evozierte Potentiale bei ADHS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen in (fronto-) zentralen Ableitungen 81
Abbildung 4-10:	Selektions-assoziierte fMRT-Aktivierungen bei gesunden Kontrollpersonen und ADHS-Patienten 82
Abbildung 4-11:	Entscheidungs-assoziierte fMRT-Aktivierungen der gesunden Probanden im Vergleich zu den ADHS-Patienten 85

Abkürzungsverzeichnis

AC	Anteriore Kommissur
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex (engl. anterior cingulate cortex)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AEP	Akustisch-evoziertes Potential
APA	(engl.) American Psychiatric Association
BA	Brodmann-Areal
BESA	(engl.) brain electrical source analysis
BOLD	(engl.) blood oxygenation level dependent
BS	(engl.) boredom susceptibility
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CAARS	(engl.) Connors' Adult ADHD Rating Scales
CNV	(engl.) contingent negative variation
CT	Computertomographie
dB	Dezibel
DIS	Disinhibition (auch engl.)
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex (engl. dorsolateral prefrontal cortex)
DSM	(engl.) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	(engl.) diffusion tensor imaging
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EOG	Elektrookulogramm
EPI	(engl.) echo planar imaging
ES	(engl.) experience seeking
EVP	Evoziertes Potential
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	(engl.) field of view
FWHM	(engl.) field width at half maximum
GLM	(engl.) general linear model
GSI	(engl.) global severity index
Hz	Hertz
ICD	(engl.) International Classification of Diseases
kΩ	Kilo-Ohm
LFP	(engl.) local field potentials

LORETA	(engl.) low resolution electromagnetic tomography
M	Mittelwert
MANOVA	(engl.) multivariate analysis of variance
MEG	Magnetenzephalographie
mm	Millimeter
MPRAGE	(engl.) multiplanar rapid aquisition gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
µV	Mikro-Volt
OFC	Orbitofrontaler Kortex (engl. orbitofrontal cortex)
PC	Posteriore Kommissur
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex (engl. prefrontal cortex)
PSDI	(engl.) positive symptom distress index
PST	(engl.) positive symptom total
ROI	(engl.) region of interest
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SEF	Supplementäres Augenfeld (engl. supplementary eye field)
SEP	Somatosensorisch-evoziertes Potential
SMA	Supplementär-motorisches Areal (engl. supplementary motor area)
SPSS	(engl.) statistical Package for the social sciences
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl.) serotonin-specific reuptake inhibitor
T1	Spin-Gitter-Relaxation (Längsrelaxation)
T2	Spin-Spin-Relaxation (Querrelaxationszeit)
TE	Echozeit (engl. time of echo)
TR	Relaxationszeit (engl. time of relaxation)
TAS	(engl.) thrill and adventure seeking
VAS	Visuelle Analog-Skala
VEP	Visuell-evoziertes Potential
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex (engl. ventrolateral prefrontal cortex)
Voxel	kleinste dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen
WHO	(engl.) World Health Organization
WURS	(engl.) Wender Utah Rating Scale

1. Exekutive Funktionen

Als exekutive Funktionen sind im Bereich der Neuropsychologie und Hirnforschung mentale Prozesse höherer Ordnung zu verstehen, die v.a. beim Menschen die Grundlage bilden zur Steuerung seines Verhaltens unter Berücksichtigung der jeweiligen Umgebung. Die vornehmliche Funktion der exekutiven Vorgänge beinhaltet das Lösen neuer und bisher unbekannter Probleme. Dies umfasst die Steuerung und Überwachung nicht-automatisierter Verhaltensweisen, bei denen auf der Basis von bisher erlebten Verhaltensweisen diese mit neuen Informationen verglichen und modifiziert werden. So entsteht ein neues, aktuelles und heterogenes Konzept zur bewusstseinsnahen Steuerung und Überwachung der momentanen Ziele und bildet die Voraussetzung dafür, sich den neuen und variablen Umweltbedingungen anzupassen (Schneider und Fink, 2007).

Wie umfassend diese Heterogenität gesehen wird, lässt sich mitunter an den ansonsten als Definitionsversuchen verwendeten Begriffsaufzählungen nachvollziehen. Die notwendige Kombination und Koordination der verschiedenen kognitiven Aspekte – das Fokussieren der Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis, das Planen und Aufgabenmanagement, die Inhibition, das Kodieren von Informationen, das fortlaufende Monitoring bei der Verarbeitung und das letztendliche Treffen und Umsetzen von Entscheidungen – verdeutlicht weiter die Vielfältigkeit und Komplexität des Spektrums von mentalen Prozessen, welche für die Informationsverarbeitung und Koordination im zentralen Nervensystem unabdingbar sind (Mayer, 2008).

Lezak (1995) fasste die exekutiven Funktionen als Vorgänge zusammen, die es einem Individuum gestatten dem eigenen Zweck dienliche Aktivitäten und Handlungen selbstständig und zielstrebig auszuführen, also Prozesse die mittels Kontrolle, Steuerungsmöglichkeiten und Koordinationsabläufe und Unteraufgaben das Erreichen eines übergeordneten Ziels möglich machen.

Komponenten	Aufgabe
Aufmerksamkeit und Inhibition	Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen sowie Hemmung irrelevanter Handlungsintentionen
Ablauforganisation	Erstellung eines Ablaufschemas für komplexe Handlungen mit raschem Wechsel zwischen den beteiligten Komponenten
Planen	Mentale Sequenzierung von Handlungsschritten zur Zielerreichung
Überwachen	Überwachung von Handlungsschritten und Abgleich der handlungsleitenden Zielintentionen mit dem aktuellen Stand der Handlung
Kodieren	Protokollierung der externen Ereignisse und internen Prozesse im Arbeitsgedächtnis

Tabelle 1-1: Einteilung der exekutiven Funktionen (Möller, Laux und Kapfhammer, 2005)

Die exekutiven Funktionen werden oft in Verbindung mit dem Frontalhirn genannt, jedoch dürfen sie nicht mit den präfrontalen Funktionen an sich gleichgesetzt werden. Sowohl durch das hochentwickelte Volumen dieses Hirnanteils, als auch die ausgeprägten Faserverbindungen zu anderen kortikalen und subkortikalen Bereichen sind die exekutiven Funktionen assoziiert mit einem weitläufigen Netzwerk von Hirnregionen.

Das Verständnis der exekutiven Funktionen in der kognitiven Neurowissenschaft gestaltet sich aus Gründen der Methodik und Theorie nicht einfach (Stuss und Alexander, 2000) und so existiert bis heute keine einheitliche Definition des Begriffs. Stattdessen finden sich häufig beispielhafte Aufzählungen von kognitiven Funktionen wie unter anderem die Planung und Umsetzung von Zielen, das Initiieren und Inhibieren von Handlungen, Aufmerksamkeits-Steuerung, Impulskontrolle, Arbeitsgedächtnis, Problemlösungsstrategien oder Interferenz-Kontrolle.

1.1. Anatomie des Frontalhirns

In den vorangegangenen Abschnitten wurden Funktionen mit Hirnregionen in Verbindung gebracht, deren anatomische Lokalisation v.a. im Frontallappen vermutet wird. Diese Vermutung stützt sich nicht nur auf Studien zu Hirnläsionen und deren Auswirkungen, sondern in den letzten Jahren auch verstärkt auf die bildgebenden Verfahren wie der PET oder der fMRT. Bevor näher die Ergebnisse zur Erforschung der exekutiven Funktionen vorgestellt werden, soll ein kurzer Überblick über die Neuroanatomie und allgemeinen Funktionen des Frontallappens als wesentliches strukturell-organische Korrelat gegeben werden.

1.1.1. Telencephalon

Die **Großhirnrinde** (Telencephalon) besteht aus 2 halbkugelförmigen Hemisphären und den darunter liegenden subkortikalen Kernen. Topographisch lässt sich die Rinde einteilen in 5 bis 6 Regionen, den Hirnlappen. Hierzu zählen neben dem Stirnlappen (Temporallappen = Lobus frontalis) der Scheitellappen (Parietallappen = Lobus parietalis), der Hinterhauptslappen (Occipitallappen = Lobus occipitalis) und der Schläfenlappen (Temporallappen = Lobus temporalis). Als Inseln (Lobus insularis) wird ein eingesenkter Bereich des Großhirns bezeichnet, der jeweils vom Stirn-, Scheitel- und Schläfenlappen bedeckt wird. Von einigen Fachleuten als sechster Hirnlappen aufgefasst und ebenfalls verborgen ist der limbische Lappen.

Verbunden werden die beiden Großhirnhälften durch die Querbahnen (Kommissuren) des Balkens (Corpus callosum), der Commissura rostralis und der Commissura fornicis.

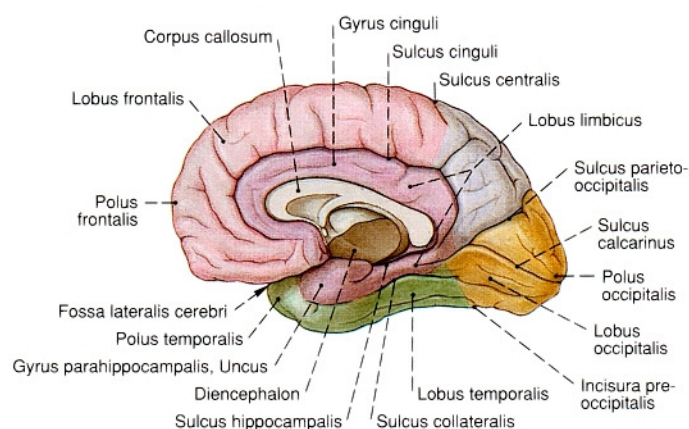


Abbildung 1-1: Teilgebiete der Großhirnrinde (Sobotta, 2000)

1.1.2. Brodmann-Areale

Seit Beginn des 19. Jahrhunderts wurde versucht, menschliche Eigenschaften zu definieren und diesen bestimmte Regionen im Gehirn zuzuweisen. Der Mediziner Franz Joseph Gall bemühte sich als erster darum, das menschliche Gehirn in 27 verschiedene Funktionsbereiche einzuteilen, um somit Grundeigenschaften lokal zuzuordnen und "greifbarer" zu machen. 1909 teilte der deutsche Neuroanatom und Psychiater Korbinian **Brodmann** die Großhirnrinde in 52 histologisch begründete Areale ein (sog. Brodmann-Areale = BA), die später dann tatsächlich bestimmten und teils verschiedenen Funktionen und Aufgabenbereichen zugeordnet werden konnten.

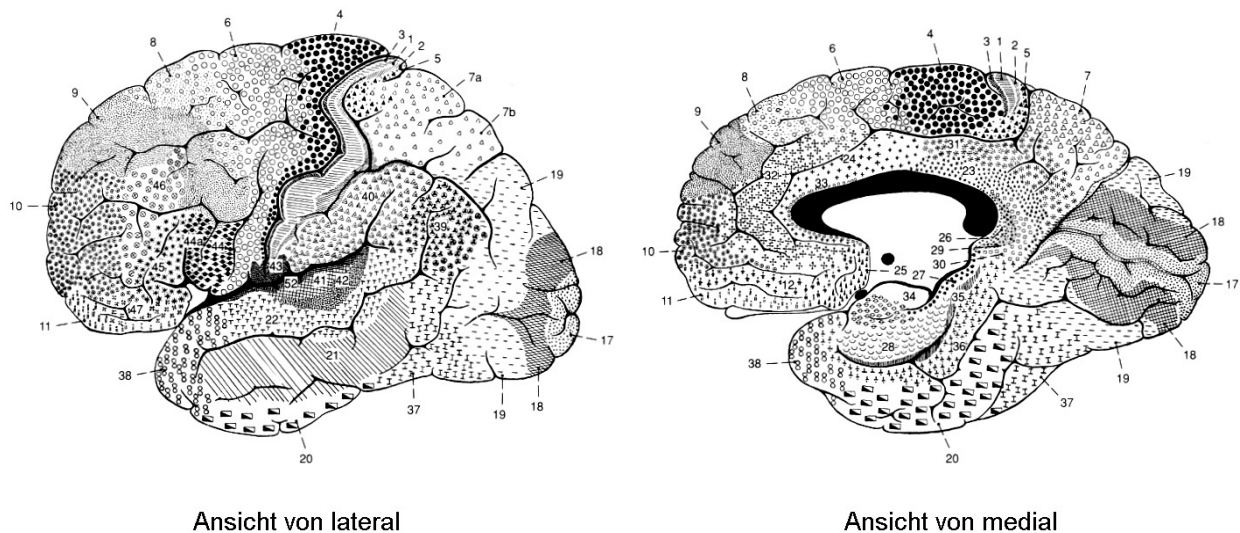


Abbildung 1-2: Brodmann-Areale des menschlichen Gehirns (Sobotta, 2000)

1.1.3. Frontallappen

Die beiden menschlichen **Frontallappen** erstrecken sich jeweils vom vorderen Hirnpol bis zum Sulcus (lat. Graben, Furche) centralis, der gleichzeitig nach posterior die Grenze zum parietalen Lappen darstellt. Entwicklungstechnisch dem jüngsten Teil des Gehirns entsprechend, umfassen sie ca. ein Drittel der Masse beider Hemisphären (Walsh, 1987) und sind im Laufe der Evolution der Primaten überproportional expandiert.

Gliedern lässt sich der frontale Kortex in den motorischen und prämotorischen Kortex (zusammengefasst als Motorkortex bezeichnet), sowie den präfrontalen Kortex (PFC). Der PFC macht etwa 20% des gesamten Neokortex (stammesgeschichtlich jüngster Teil der Großhirnrinde) aus (Kolb und Wishaw, 1996). Jeweils medial grenzen der prämotorische und präfrontale Kortex an den Gyrus cinguli, welcher Teil des limbischen Systems ist (Goldenberg, 1997).

1.1.3.1. (Prä-) Motorischer Kortex

Dem **motorischen** Kortex konnte das Brodmann-Areal 4 (BA 4) zugeordnet werden. Der **prämotorische** Kortex umfasst die Areale 6 und 8, wobei BA 6 unterteilt werden kann in das supplementär-motorische (SMA, medial) und das prämotorische (lateral) Areal; BA 8 hingegen wird aufgeteilt in das prä-supplementäre (prä-SMA, medial) sowie das frontale und supplementäre Augenfeld (lateral). Zusammengefasst ist der prämotorische Kortex für die Auswahl der notwendigen Bewegungen bei der Ausführungssteuerung zuständig.

1.1.3.2. Präfrontaler Kortex

Dem **PFC** obliegt die Regulierung der kognitiven Prozesse, sodass Handlungen situationsgerecht ausgeführt werden können; er nimmt eine zentrale Rolle ein bei der Verknüpfung der Informationen aus den relevanten Systemen des Sehens, Hörens und der Sensomotorik, drei der bedeutensten sensorischen Modalitäten. Der PFC umfasst die vorderen Abschnitte des Frontallappens, und zwar jene welche sich rostral (= zum vorderen Körperende hin) der prämotorischen Areale befinden. Durch spezifische Verknüpfungen zu subkortikalen und kortikokortikalen Regionen gelingt es, den PFC in 2 Unterbereiche zu gliedern (Wood et al., 2003), den dorsolateralen präfrontalen Kortex (= DLPFC; BA 9/46) und den ventrolateralen präfrontalen Kortex (= VLPFC; BA 44/45/47). Wechselseitige Verbindungen des **DLPFC** bestehen zum Cingulum (Beteiligung an spezifischen Aufmerksamkeitsprozessen), sowie zu den Basalganglien und dem prämotorischen Kortex (Modulation der motorischen Kontrolle). Des Weiteren liegen zur Einbeziehung verschiedener sensorischer Informationen Verknüpfungen zum parietalen Kortex vor (Goschke, 2002). Der **VLPFC** hingegen interagiert bei Gedächtnisleistungen mit Bereichen wie dem Hippocampus sowie emotionsgebunden mit der Amygdala. Dem DLPFC und VLPFC ist darüber hinaus eine Beteiligung an Arbeitsgedächtnisprozessen gemeinsam (Rypma et al., 2002).

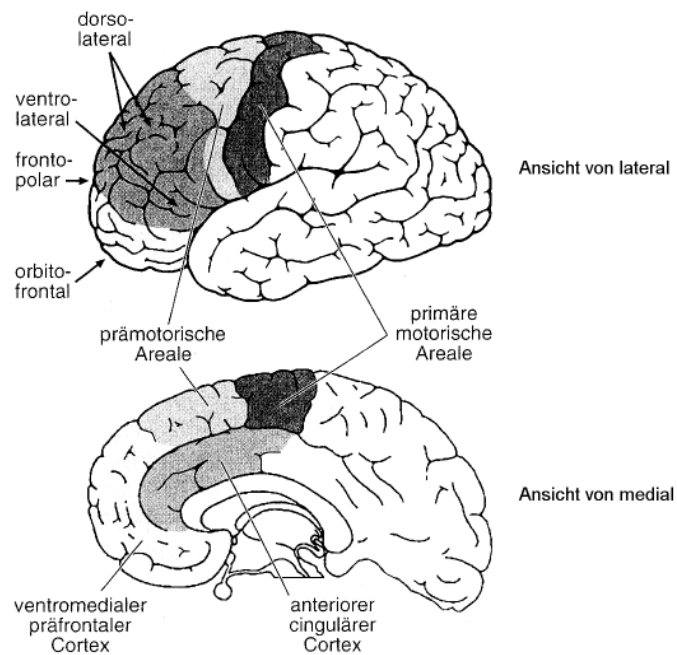


Abbildung 1-3: Dorso- und ventrolateraler präfrontaler Kortex sowie (prä-) motorische Areale (Gazzaniga et al., 1998)

1.1.4. Cingulärer Kortex

Der Gyrus (lat. Gürtel) cinguli als Teil der Großhirnrinde (Telencephalon) liegt oberhalb des Corpus callosum (Balken), und stellt laut Bush und Kollegen (2000) funktionell einen Anteil des limbischen Systems dar; darüber hinaus gliederten sie ihn in einen anterioren (BA 33, 24, 25, 32) und einen posterioren (BA 26, 29, 30, 23 31) Anteil. Da dem letztgenannten eher analytische und weniger exekutive Funktionen, dem vorderen Anteil jedoch mitunter die Steuerung der exekutiven Funktionen zugeschrieben wird (Bush et al. 2000), soll der Schwerpunkt der Beschreibung im folgendem auf dem vorderen Anteil des Cingulums - dem anterioren cingulären Kortex (= **ACC**) - liegen.

Eine ähnliche Einteilung stammt von Bush und Kollegen (2000). Sie unterteilten den ACC in 2 Hauptgebiete, nämlich den dorsalen paralimbischen und den rostralventralen limbischen Anteil. Der dorsale paralimbische Anteil umfasst die BA 24a' bis c' sowie die BA 32' und verläuft (von der Oberfläche betrachtet eher in der Tiefe gelegen) im Sulcus cinguli; er scheint v.a. zuständig für die Steuerung der kognitiven Funktionen und im Rahmen dessen für die Abläufe der exekutiven Funktionen, der Inhibition und des Arbeitgedächtnisses. Der rostralventrale limbische Anteil des ACC gliedert sich weiter auf in die rostralen Areale BA 24a bis c sowie BA 32, und die ventralen Areale BA 25 und 33. Darüber hinaus kann der ACC anatomisch gegliedert werden bezüglich seiner zugeschriebenen Funktionen, nämlich einen exekutiven (anterioren), bewertenden (posterioren), kognitiven (dorsalen) sowie emotionalen (ventralen) Bereich.

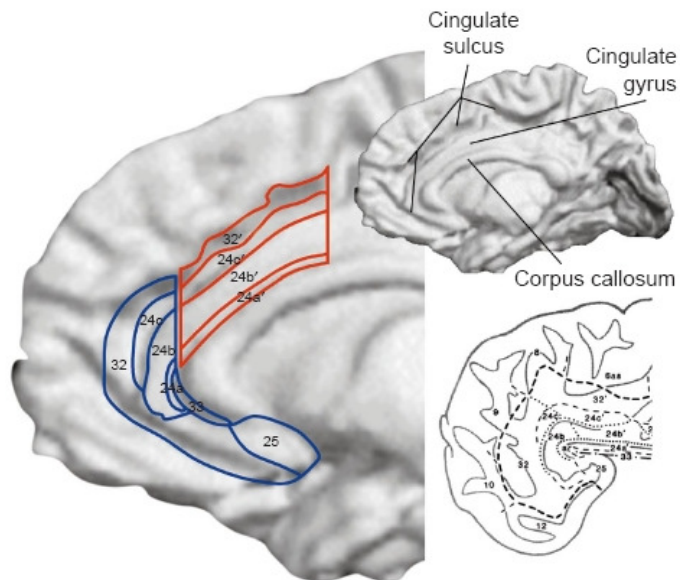


Abbildung 1-4: Dorsaler (blau) und rostral-ventraler (rot) ACC (Bush et al., 2000)

Der ACC steht über Leitungsbahnen in Verbindung sowohl zum Motorkortex als auch dem Rückenmark. Darüber hinaus bestehen wechselseitige Verknüpfungen zum lateralen und dorso-lateralen PFC sowie dem parietalen Kortex, dem motorischen System und dem frontalen Augenfeld (Posner und DiGirolamo, 1998). Des Weiteren erhält er eingehende Signale aus den Bereichen des Thalamus, Hippocampus, der Amygdala und verschiedenen Kerngebieten des Stammhirns. Zahlreiche Studien schreiben ihm Funktionen zu wie die der Fehlererkennung, der Erwartungshaltung/Vorausschau bei der Aufgabenbearbeitung, der Motivation und Modulation von emotionalen Reaktionen (Bush et al., 2000; Nieuwenhuis et al., 2001; Posner und DiGirolamo, 1998).

Zusammenfassend lässt sich Paus (2001) anführen, der dem ACC im Ergebnis eine Stellung als zentrale Schnittstelle zur Verarbeitung und Kontrolle von Emotionen zuschreibt bei kognitiven Prozessen, der Bewegungssteuerung und dem Antrieb.

1.2. Läsionsstudien

Relevante Funktionen, die bei Schädigungen des Frontalhirns Auffälligkeiten zeigen können, sind neben Defiziten im Bereich der Sensorik, Motorik und den konstruktiven Fähigkeiten eine Beeinträchtigung hinsichtlich der Aufmerksamkeit, Sprache sowie Gedächtnisleistungen (Stuss, Eskes und Foster, 1994). In diesem Zusammenhang entstand der Begriff des Frontalhirnsyndroms, der vornehmlich bei Läsionen der präfrontalen Gehirnabschnitte Verwendung findet.

Zu den kognitiven Störungen, die nach präfrontalen Läsionen auftreten können, zählen (nach von Cramon, 1988):

- Regelverstöße
- impulsives Handeln
- Fehlen von zielgerichtetem Handeln
- unzureichendes Filtern relevanter Informationen
- Haften an belanglosen Details
- ineffektive Koordination von Teilplänen
- Ungenauigkeit der Planung im Testablauf
- Einsatz planungsirrelevanter Routinehandlungen
- (teils) eingeschränkte Lösungsproduktion
- mangelhaftes Lernen aus Fehlern
- unzureichende Entwicklung alternativer Lösungsmöglichkeiten
- unzureichende Variabilität bzw. Festhalten an vorausgegangenen Handlungsschritten

Der Begriff des "dysexekutiven Syndroms" (Baddeley und Wilson, 1988) sollte helfen, Störungen von diversen kognitiven Fähigkeiten genauer zu umschreiben, während die Umschreibung des Frontalhirnsyndroms auf die Lokalisation der Störung ausgerichtet ist. Letztendlich jedoch bleiben beide Ansätze in der Fachwelt umstritten: so müssen bei Frontalhirnschäden nicht zwangsläufig die exekutiven Funktionen in Mitleidenschaft gezogen werden, genauso wenig kommt es ausschließlich hier zu Störungen, sondern ebenso bei Einschränkungen außerhalb des frontalen Gehirns im Rahmen der Netzwerkbeteiligung der exekutiven Funktionen.

Röhrenbach und Markowitsch (1997) wählten eine funktionale Aufteilung der Symptome in 3 einzelne und differenziertere Syndrome: das orbitofrontale Syndrom (Enthemmung, Impulsivität, mangelnde Einsicht und Urteilsvermögen, erhöhte Ablenkbarkeit), das frontale Konvexitätssyndrom (Apathie, psychomotorischer Retardierung, Haltlosigkeit, verminderte Möglichkeit zum Abstrahieren und Kategorisieren) sowie das mediale Frontalhirnsyndrom

(Einschränkungen im Bereich von Bewegung und Sprache, Dysästhesie im Bereich der unteren Extremitäten und Inkontinenz).

Insgesamt wird deutlich, wie umfassend und aufwändig eine genaue Beschreibung bei Frontalhirnläsionen und/oder deren vernetzten Komponenten ist. Daher scheint es von Vorteil, einer individuellen und fallbezogenen Beschreibung der jeweils aktuellen Funktionsbeeinträchtigungen den Vorzug zu geben.

1.3. Inhibition von Verhaltenstendenzen

Ein wichtiger Aspekt der exekutiven Funktionen ist die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen sowie die Hemmung irrelevanter Handlungsintentionen (Möller, Laux und Kapfhammer, 2005). Die Unterdrückung von Reaktionen wird hierbei "Inhibition" genannt und bezeichnet die Fähigkeit, eine bereits gebahnte Reaktion zu unterbinden. Somit stellen die dafür notwendigen Kontrollvorgänge kritische Komponenten sämtlicher Reaktionen dar, die eine zielgerichtete und fehlerfreie Leistung erbringen sollen (Schneider und Fink, 2007). Nach Wright und Kollegen (2003) ist in der Inhibition eine exekutive Funktion zu sehen, die bewusstes, beabsichtigtes und flexibles Verhalten möglich macht und es zulässt, überlegene (automatisierte) Antworten bei der Problemlösung zu verzögern oder gar zu unterdrücken und zu verhindern zu Gunsten eines höher gestellten Zieles.

Die Kontrolle inhibitorischer mentaler Prozesse ordnete Shimamura (1995) dem frontalen Gehirn als zentrale Region zu. Heute geht man davon aus, dass unterschiedliche frontale Bereiche weniger die verschiedenen kognitiven Funktionen generieren, sondern vielmehr diese Bereiche inhibitorische Einflüsse ausüben auf unterschiedliche kortikale Regionen, die die spezifischen Funktionen und Reaktionen generieren. Hierbei sind neben dem PFC mitunter der ACC und die Basalganglien beteiligt.

Die exekutiven Funktionen werden üblicherweise mittels neuropsychologischer Testverfahren, teilweise in Verbindung mit einem bildgebenden Verfahren, untersucht. Zu den am häufigsten verwendeten Aufgaben zählen dabei der Stroop-Test und die Go/NoGo-Aufgabe, welche im folgenden kurz erläutert werden sollen.

Der Go/NoGo-Aufgabe und dem Stroop-Test sind während des Testablaufs die wiederholte Präsentation eines bestimmten Reizes gemeinsam, auf den die Probanden jeweils so schnell wie möglich reagieren sollen. Hierdurch kommt es zu einer Automatisierung und Dominanz der Reaktionsprozesse. Zwischen diese Reize werden vereinzelt andere Reize (farbliche Markierung, Tonsignal) gegeben, auf welche schließlich keine Reaktion erfolgen darf, die Reaktionstendenz der häufigeren Stimulation also unterdrückt werden soll.

Der **Stroop-Test** geht zurück auf das von John Ridley Stroop (1935) beschriebene Verfahren, bei dem es zur Erzeugung einer kognitiven Interferenz zwischen augenscheinlicher und inhaltlicher Bedeutung kommt. Gewöhnlicherweise wird dies erreicht, indem der Versuchsteilnehmer gebeten wird, die Farbe zu nennen, in der ein Farbwort (z.B. blau, grün) gedruckt ist (Dunbar und MacLeod, 1984). Stimmt der Inhalt des Wortes mit seiner Druckfarbe überein, war die Benennung der Testbedingung in der Regel ohne weitere Probleme möglich. Deckt sich Druckfarbe und Wortbedeutung jedoch nicht, erzeugt dies

einen Widerspruch und führt zu falschen oder verzögerten Reaktionen. Für gewöhnlich gibt es dabei 3 Durchgänge der Versuchsdurchführung:

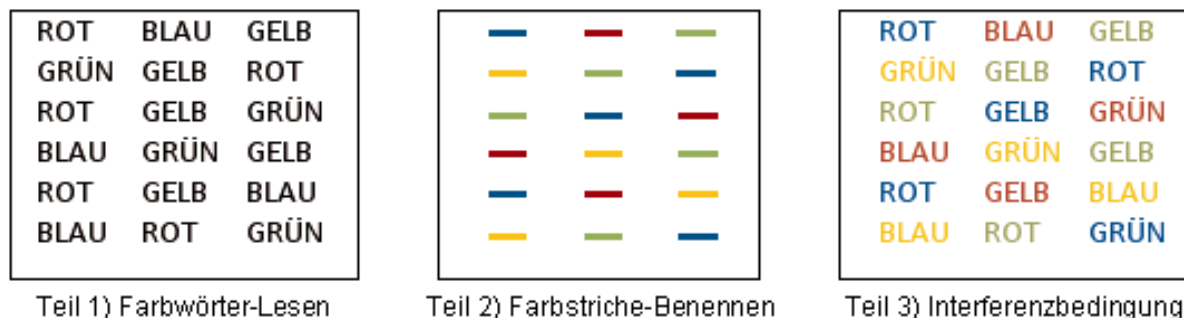


Abbildung 1-5: Stroop-Test (nach Hilger et al., 2002)

Rapport et al. (2001) zeigten, dass mit dem Stroop-Test neben der Inhibition ebenso die selektive Aufmerksamkeit als auch Ablenkbarkeit ermittelt werden können. Pardo et al. (1990) benannten das anteriore Cingulum als zentrale Hirnregion bei der Stroop-Interferenz-Aufgabe mit wichtigen Aufgaben bei der Steuerung bewussten Verhaltens, indem automatisierte Antworttendenzen kontrolliert unterdrückt werden können. Badgaiyan und Kollegen (2000) kamen ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass Teile des präfrontalen und cingulären Kortex mit dem aktiven Überwinden von kognitiven Interferenzen assoziiert sind.

Neben dem Stroop-Test ist das **Go/NoGo**-Verfahren ein häufig angewandtes Mittel zur Untersuchung von Inhibitionsprozessen. Dabei wird wiederholt ein bestimmter Reiz (visuell oder auditorisch) präsentiert, auf den der Proband so schnell wie möglich reagieren soll (Go-Bedingung). Daneben werden Stimuli präsentiert, auf welche keine Reaktion erfolgen darf (NoGo-Bedingung). Die Go-Bedingung wird in der Regel häufiger präsentiert als die NoGo-Bedingung, sodass durch die wiederholte und häufige Präsentation der Go-Bedingung beim Probanden eine Handlungstendenz aufgebaut wird. Diese Automatisierung muss bei der Präsentation eines neuen und andersartigen Stimulus (NoGo) bewusst durchbrochen und eine Reaktion dementsprechend unterdrückt werden.

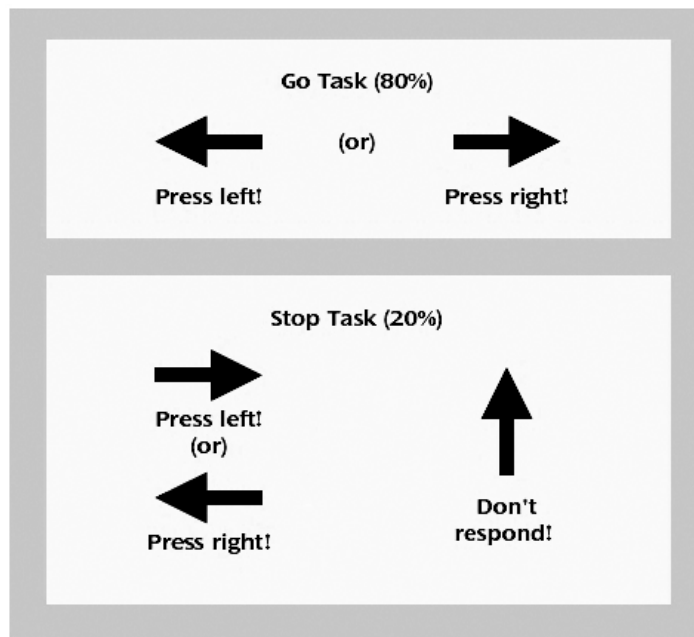


Abbildung 1-6: Go/NoGo-Test (Rubia et al., 2005)

1.3.1. Evozierte Potentiale im EEG

Elektrophysiologisch gibt es in der Literatur zahlreiche Arbeiten, in denen motorische Inhibitionsvorgänge und ihre Entsprechungen in Form von ereigniskorrelierten Potentialen untersucht werden. Vorab sollen noch einige Begriffe hierzu erörtert werden.

Die ereigniskorrelierten Potentiale werden nach ihrer Vorverarbeitung anhand der unterschiedlichen Latenz in entsprechende Wellen eingeteilt, für die auch der Begriff „Komponenten“ verwendet wird (Coles und Rugg, 1995). EKP-Komponenten sind mit spezifischen kognitiven Abläufen assoziiert und werden sowohl durch ihre Latenz zum Stimulus, ihre Amplitude und der entsprechenden topographischen Verteilung definiert.

Innerhalb eines Zeitraumes von ca. 100 ms spricht man von exogenen Potentialen, auch evozierte Potentiale (**EVP**) genannt. Sie sind als Ausdruck des Informationseingangs und der ersten Verarbeitungsschritte zu sehen. Diese früh auftretenden Potentiale sind abhängig von physikalischen Reizen, geläufig ist hierbei die Einteilung in akustisch-evozierte Potentiale (AEP), visuell-evozierte Potentiale (VEP) und somatosensorisch-evozierte Potentiale (SEP).

Von endogenen = ereigniskorrelierten (**EKP**) Potentialen ist die Rede bei später auftretenden Komponenten (mehr als 100 ms nach dem Stimulus). Diese sind eher abhängig von den kognitiven Prozessen höherer Ordnung als von der Art des entsprechenden physikalischen Reizes. Hierzu zählen neben der Reizverarbeitung und Fehlererkennung auch die Handlungsauswahl.

Zur Systematisierung werden die EKPs entsprechend ihrer Polarität und Latenz bezeichnet. Negative Veränderungen werden mit dem Kürzel „N“ bezeichnet und in der Regel nach oben aufgetragen; positive Komponenten werden mit „P“ bezeichnet und weisen nach unten. Die entsprechende Latenz in Millisekunden [ms] wird der Ausschlagsrichtung hinzugefügt. Die N1 (auch N100 genannt) bzw. N2 (= N200) bezeichnen also ein negatives Potential ca. 100 bzw. 200 ms nach dem entsprechenden Stimulus, die P3 (= P300) einen positiven Amplitudenausschlag etwa nach 300 ms.

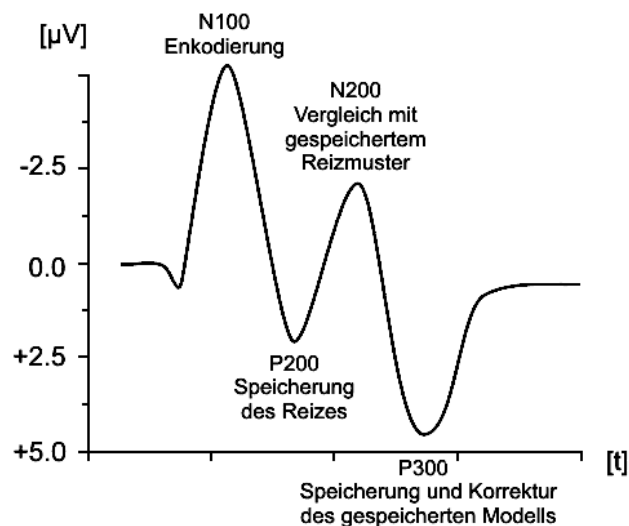


Abbildung 1-7: Ereigniskorrelierte Potentiale (Birbaumer und Schmidt, 2006)

Von näherem Interesse sind im Rahmen dieser Arbeit v.a. die N2 und P3-Komponenten:

Die **N2** ist den endogenen Komponenten zu zurechnen, sie entsteht z.B. bei der Bewertung eines jeweiligen Stimulus (Stöhr, 1996) bzw. repräsentiert sie den Vergleich der aktuellen Information mit bisher gespeicherten Reizmustern. Bezüglich der Versuchsbedingung, der Topographie auf dem Skalp und ihrer Latenz kann die N2 in drei Subkomponenten gegliedert werden:

- Die **N2a** zeigt sich nach einer raschen Folge gleichartiger Stimuli, die dann von einem anderen, diesem Muster abweichenden Reiz unterbrochen wird. Näätänen (1990) beschrieb für den Fall der bewussten Aufmerksamkeit oder auch bei nicht-beachten des entsprechenden Stimulus eine anteriore kortikale Lokalisation des Potentials, welches größer zu sein scheint für den Fall, dass die Probanden nicht auf die Stimuli geachtet hatten. Der Begriff der Mismatch Negativity (MMN) für die N2a ist ebenso geläufig.
- Das **N2b**-Potential wird mit längerer Latenz als das der N2a beobachtet, und zwar mit einem maximalen Potential im frontozentralen Bereich; des Weiteren folgt daraufhin

regelmäßig eine P300-Komponente, was als Zeichen der bewussten Reizwahrnehmung interpretiert wird (Pritchard et al., 1991). Auch Näätänen (1984) sah hier die Vorbereitung auf eine bewusste Reaktion.

- Eine **N2c**-Komponente zeigt eine parietale Betonung und steht nach Näätänen (1990) für die Einordnung der dargebotenen Stimuli in seine verschiedenen Kategorien.

Das **P300**-Potential, erstmals beschrieben von Sutton et al. (1965), ist wohl das am meisten untersuchte EKP bei der Erforschung der selektiven Aufmerksamkeit und Informations-Auswahl, mitunter aufgrund seiner relativ großen Amplitude und einfachen Feststellbarkeit bei experimentellen Arbeiten. Die P300 stellt eine positive Welle nach ungefähr 300 ms dar, die beispielsweise dadurch ausgelöst wird, dass Probanden angewiesen werden, ihre Aufmerksamkeit einem seltenen Zielreiz zu zuwenden, der sich von anderen häufigeren Hintergrundreizen abhebt (Heinz et al., 1991). Abhängig von den jeweiligen Bedingungen lassen sich bestimmte Teilkomponenten der P300 unterscheiden:

- Von der **P3a**-Komponente spricht man in einem Zeitfenster von 250 bis 350 ms. Sie tritt gemeinhin mit frontozentral am stärksten ausgeprägten Kurvenverläufen auf, z.B. wenn ein Zielreiz Merkmale aufweist, die sich von den anderen Stimuli grundlegend unterscheiden und so als neuartig eingestuft werden (Squires et al., 1975); aus diesem Grund wird die P3a auch als Novel-P3 bezeichnet. In der Regel tritt sie auch zum Vorschein, wenn die Probanden die Anweisung erhalten, neuartige Stimuli nicht zu beachten; des Weiteren stellt sich nach mehreren dieser neuartigen Stimuli ein Gewöhnungsprozess ein (Habituation).
- Die **P3b** ist in einem Latenzfenster von etwa 340 bis 700 ms nach dem Stimulus zu finden mit einem Amplitudenmaximum in zentroparietalen Bereichen. Zu beobachten ist sie bei der Zuwendung von Aufmerksamkeit zu einem Stimulus (Squires et al., 1977). Donchin und Coles (1988) beobachteten längere Latenzen der P3b bei zunehmender Komplexität der Aufgabenstellung, was sie mit der These in Einklang brachten, dass das Potential einem Ablauf der notwendig gewordenen Arbeitsgedächtnis-Aktualisierung entspricht.

1.3.2. Studienlage zu Go/NoGo im EEG

Es gibt in der Literatur zahlreiche Arbeiten mit Go/NoGo-Aufgabenstellungen, in denen motorische Inhibitionsvorgänge und ihre Darstellung in Form von ereigniskorrelierten Potentialen untersucht wurden.

Die Mehrzahl der Studien kommt zu dem Schluss, dass das N2-Potential eng mit Vorgängen der Inhibition verknüpft zu sein scheint. So fanden Lavric und Kollegen (2004) deutliche

Unterschiede bzgl. der N2 zwischen der Go- und NoGo-Bedingung, während hingegen die P3 davon nicht beeinflusst wurde. Sie vermuteten, dass die N2 Ablaufvorgänge der Inhibition repräsentieren würde. Nieuwenhuis (2003) griff den ACC als mögliche Schlüsselstelle bei der kognitiven Kontrolle auf und untersuchte durch Variationen der Go- und NoGo-Häufigkeiten eventuelle stärkere N2-Ausprägungen bei NoGo im Vergleich zu Go. Er kam zu dem Ergebnis, dass die N2-Komponente stärker ausgeprägt war, je häufiger die NoGo-Bedingung präsentiert wurde und sah dies als Zeichen der Ambivalenz zwischen der Ausführung oder Unterdrückung einzelner Reaktionen. Bekker et al. (2005a) wiesen auf die Beteiligung bilateraler medial-frontaler Regionen bei N2-Potentialen hin. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der Annahme, dass der ACC eine wichtige Schlüsselrolle bei der Inhibition einnimmt.

Andere Studien vertreten die Ansicht, dass die P3-Komponente Inhibitionsprozesse eher reflektiert als die N2 (z.B. Smith et al., 2006). Bokura (2001) fand bzgl. der Latenz, Amplitude oder Topographie von P1- und N1 keine Unterschiede zwischen Go- und NoGo-bedingten Potentialen. Eine N2 zeigte sich nur NoGo-assoziiert in Lokalisation auf den Bereich des rechten lateralen orbitofrontalen (= OFC) sowie den cingulären Kortex. Die P3-Komponente trat bei NoGo-Aufgaben mit größerer Amplitude und längerer Latenz auf als die P3 der Go-Bedingungen, zudem war die P3 der Inhibition weiter anterior auf dem Skalp lokalisiert (linksseitiger lateraler OFC und ACC) als bei Go (medialer parietaler Kortex), weswegen dem lateralen OFC sowie ACC entscheidende Rollen bei der Kontrolle der Verhaltensinhibition zugeordnet wurden. Salisbury und Kollegen (2004) griffen diese festgestellte „Anteriorisation“ der P3-Amplitude erneut auf und kamen zu vergleichbaren Schlüssen, die in einer frontalen Zunahme der P3-Komponente ein mögliches Zeichen für die Unterdrückung von Reaktionen im Sinne von Inhibitionsprozessen sahen.

So wird deutlich, dass N2 und P3-Potentiale mit großer Wahrscheinlichkeit als Indikatoren eines aktiven Inhibitionsprozesses zu werten sind (Roche et al., 2005). NoGo-Aufgaben stehen hierbei mit größeren N2- und teils widersprüchlich auch P3-Amplituden in Zusammenhang als bei Go-Bedingungen. Der ACC scheint eine nicht unerhebliche Rolle einzunehmen bei aktiven Inhibitionsprozessen und deren Überwachung (conflict monitoring).

1.3.3. Go/NoGo im fMRT

Funktionelle MRT-Studien zeigten bei der aktiven Unterdrückung von Verhaltenstendenzen vornehmlich frontale Aktivierungen (z.B. Garavan et al., 1999; Liddle et al., 2001; Mostofsky et al., 2003; Rubia et al., 2001; Watanabe et al., 2002), diese variieren jedoch teilweise innerhalb des frontalen Kortex in verschiedenen Studien, nach Mostofsky et al. (2003) am ehesten bedingt durch verschiedene (mehr oder weniger von einander abweichende) Aufgaben-Designs.

Bildgebende Studien zeigten bei **Go**-Bedingungen sowohl eine Beteiligung des linksseitigen primären sensomotorischen Kortex als auch des Cerebellums (Watanabe et al., 2003; Powell et al., 2006; Boyce et al., 2004), darüber hinaus scheinen das Gebiet vom vorderen Cingulum bis zum supplementär-motorischen Areal (Watanabe et al., 2003; Boyce et al., 2004) und der Thalamus (Watanabe et al., 2003) eine entscheidende Rolle bei Go-Bedingungen zu übernehmen.

Bei der erfolgreichen Unterdrückung eines Reizes (**NoGo**) wurden sowohl der inferiore frontale Gyrus (Rubia et al., 2001 und 2003; Heslenfeld und Oosterlaan., 2004; Hughes et al., 2004; Powell et al., 2006; Garavan et al., 1999) als auch Teile des inferioren Parietallappens (Garavan et al., 1999; Hughes et al., 2004; Rubia et al., 2001 und 2003; Heslenfeld und Oosterlaan, 2004) auffällig. Inselbereiche (Garavan et al., 1999; Kelly et al., 2004), der (dorsolaterale) PFC (Kelly et al., 2004; Fassbender et al., 2004; Lythe et al., 2005) und (prä-) motorische Areale (Watanabe et al., 2002; Powell et al., 2006) waren ebenfalls aktiviert.

Fehlerhafte Inhibitionsabläufe, also Situationen bei denen der Reaktionsimpuls nicht erfolgreich unterbunden werden konnte, führen zur Aktivierung in einem weitläufigen Netzwerk, welches neben dem ACC (Hester et al., 2004; Garavan et al., 2002; Fassbender et al., 2004; Heslenfeld und Oosterlaan, 2004), dem linksseitigen (inferioren) (dorsolateralen) PFC und dem rechtsseitigen inferioren parietalen Kortex (Hester et al., 2004;) auch noch (prä-) supplementär-motorische Areale (Hester et al., 2004; Fassbender et al., 2004) umfasst.

Simmonds und Kollegen (2006 und 2008) verglichen die Ergebnisse von 10 fMRT-Studien zur Reaktionsinhibition. Die frontalen Aktivierungen variierten zwischen diesen Studien, doch zeigten sich signifikant übereinstimmende Aktivierungen, nämlich:

v.a. in Bereichen des	<ul style="list-style-type: none"> • rechten dorsalen anterioren Cingulums und des supplementär-motorischen Areals (BA 21/6) • Gyrus parietalis inferior (BA 40) • linken supplementären motorischen und lateralen prämotorischen Areals (BA 6) • rechten präfrontalen Areals (BA 9/10) • linken Gyrus fusiformis (BA 37) • rechten mittleren Gyrus occipitalis (BA 19) • rechten Precuneus (BA 7) • linken Gyrus frontalis medius (BA 9) • rechten Inselappens • Thalamus
--------------------------	--

Tabelle 1-2: Aktivierte Hirnregionen bei der Inhibition von Reaktionen (nach Simmonds et al., 2006)

Es lässt sich **zusammenfassen**, dass sich in den frontalen Hirnregionen BOLD-Reaktionen zeigten im Bereich des mittleren frontalen und inferioren Gyrus (Konishi et al., 1999; Braver et al., 2001; Watanabe et al., 2002), des ACC (Braver et al., 2001; Liddle et al., 2001; Menon et al., 2001; Garavan et al., 2002) und der prä- sowie supplementär-motorischen Areale (Ullsperger und von Cramon, 2001; Garavan et al., 2002). Darüber hinaus scheinen auch parietale Hirnregionen bei Inhibitionsvorgängen miteinbezogen zu sein (Garavan et al., 2002; Watanabe et al., 2002). Die Reaktionen waren stärker rechtshemisphärisch als linksseitig ausgeprägt (Garavan et al., 1999; Konishi et al., 1999; Kelly et al., 2004).

1.4. Volition

Neben der Inhibition zählen auch motivationale Funktionen wie die Willensbildung (Volition) oder Initiative zu den exekutiven Funktionen. Die Volitionsforschung als Teilgebiet der Motivationspsychologie untersucht die Vorgänge der Bildung, Aufrechterhaltung und der zeitlichen Dynamik von Absichten und deren Realisierung.

Kognitive Leistungen wie Wahrnehmung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit befähigen Lebewesen, bei variablen Umgebungsbedingungen verschiedene Lösungs- und Anpassungsstrategien zu nutzen, die im jeweiligen Fall als vorteilhaft und förderlich erachtet werden. Hierfür haben sich im Laufe der Evolution verschiedene Ansätze entwickelt, die durch eine zunehmende Entkopplung der Verhaltensauswahl von den aktuellen Reizsignalen und Bedürfnissen geprägt sind. So entstanden nach und nach verschiedene Ebenen der Verhaltenssteuerung, von den Reflexen und Instinkten (zur bessern Anpassung an starre Umweltbedingungen) bis hin zu Selbstkontrollstrategien (für die selbstreflektierende Beeinflussung eigener Funktionsweisen) (Goschke, 2002).

Ebenen der Verhaltenssteuerung:	
Reflexe und Instinkte	<ul style="list-style-type: none"> • fixe Reaktionsprogramme, durch Auslösereiz aktiviert • Anpassung an starre Umweltbedingungen
Assoziatives Verhalten	<ul style="list-style-type: none"> • Erfahrungsabhängige Veränderung von Reiz-Reaktions-Assoziationen • Anpassung an variable Umweltbedingungen
Motiviertes Verhalten	<ul style="list-style-type: none"> • Modulation von Reaktions- „Anfälligkeiten“ durch angeregte Bedürfnisse • Anpassung an temporäre Veränderungen der Bedürfnislage
Intentionale Handlungen	<ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichtetheit: Repräsentation von Handlungseffekten und assoziierten Anreizen • Geplantheit: Rekombination elementarer Aktionen zu neuen Handlungssequenzen • Reizunabhängigkeit: beliebige Kopplung von Reizbedingungen und Reaktionsdisposition • Bedürfnisunabhängigkeit: Vorwegnahme zukünftiger Bedürfnisse
Volitionale Selbststeuerung	<ul style="list-style-type: none"> • Metakognitive Strategien der Selbstkontrolle • Abschirmung von Absichten gegen konkurrierende Motivationen • Unterdrückung starker inadäquater Reaktionen • Selbstreflektierende Beeinflussung eigener Funktionsweisen

Tabelle 1-3: Ebenen der Verhaltenssteuerung (nach Goschke, 2002)

Durch die zunehmend flexiblen Verhaltensstrukturen entstehen jedoch auch neue Probleme der Überwachung und Kontrolle: je mehr Ziele gleichzeitig verfolgt werden, je weniger das Verhalten durch Reflexe, Instinkte und vordefinierte Reiz-Reaktions-Kopplungen bestimmt

wird und je größer und weitläufiger die Anzahl der möglichen Handlungsalternativen, umso anfälliger werden die kognitiven Strukturen und Abläufe für Interferenzen und Konflikte (Goschke, 2002). Durch das Verarbeiten inkongruenter Ziele zur selben Zeit oder Widersprüche zu stärkeren Gewohnheiten kommt es zu diesen Konflikten, wobei beachtet werden muss, dass durch die Evolution die basaleren Verhaltensstrukturen (wie z.B. Flucht- und Schutzreflexe) nicht gelöscht wurden. Nach Kuhl und Goschke (1994) sowie Roth (2001) ist im menschlichen Verhalten ein Konkurrieren verschiedener entwicklungstechnisch älterer und jüngerer Komponenten zu sehen, was im Ergebnis das Koordinieren verschiedener kognitiver, sensorischer und motorischer Komponenten erforderlich macht, ebenso wie die Inhibierung starker, aber unangemessener Reaktionen minderer Priorität.

Während der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts war die „**Willenspsychologie**“ und Erforschung der volitionalen Prozesse, die der Realisierung von Handlungsabsichten und Überwindung von diesbezüglichen Barrieren zugrunde liegen, ein akzeptiertes und weitverbreitetes Thema (z.B. Ach, 1905, 1910 und 1935; Lewin, 1926; Selz, 1910). Ach (1935) maß den Willensprozessen Bedeutung zu, um Widerstände, Hemmungen und Schwierigkeiten zu überwinden, die sich dem jeweils nötigen Handeln entgegenstellen und widersprach damit der damaligen Ansicht, zielgerichtetes Handeln ausschließlich als Folge erlernter Assoziationen zu erklären. Bei der Erforschung verwandte Ach (1910) bereits Verfahren, bei dem zunächst starke Gewohnheiten geprägt werden sollten, die dann im weiteren Versuchsablauf durch Erzeugung von Konfliktsituationen unterbrochen wurden (sog. kombiniertes Verfahren). Lewin (1926) bezeichnete die Volition als eine Form der Motivation, die sich auf das Streben nach Zielen richtet. Hierunter werden alle motivationsregulatorischen Abläufe summiert, die zum Erreichen vorhandener Ziele benötigt werden. Empirische Beweise dafür zeigten Untersuchungen über die Nachwirkungen von Handlungsunterbrechungen: so wurden Tätigkeiten, die vor ihrer Vollendung unterbrochen wurden, von den Versuchspersonen bei freier Auswahlmöglichkeit mit höherer Wahrscheinlichkeit fortgesetzt und wiederaufgenommen wurden als abgeschlossene Tätigkeiten (Ovsiankina, 1928). Das inhaltliche Gleichsetzen von Motivation und Absicht („Bedürfnis & Quasibedürfnis“; Lewin, 1926) führte schließlich neben dem in der Zeit nach dem zweiten Weltkrieg aufkommenden Behaviorismus zu einem vorläufigen Ende der willenspsychologischen Erforschung.

Kuhl (1983, 1984 und 1987) nahm zu Beginn der 1980er Jahre die Begriffe Motivation und Volition bezüglich der Fragestellung der Handlungskontrolle wieder auf und unterschied die philosophische Debatte über den freien Willen klar von der **modernen Volitionsforschung**. Er wies auf die bis dato geläufige Vorrangstellung der Zielselektion auf dem Gebiet der Motivationsforschung hin, wodurch das Aufrechterhalten, Realisieren und die zeitliche

Dynamik gebildeter Absichten nicht ausreichend beachtet worden waren. Mit Nachdruck setzte sich Kuhl für das Unterscheiden motivationaler und volitionaler Aspekte in der Forschung ein, im volitions-theoretischen Ansatz wird hierbei von einer Abschirmung von Absichten gegen konkurrierende Motivationsabsichten durch spezielle volitionale Vorgänge ausgegangen (Goschke, 2002).

Heute sind die beiden bedeutensten Volitionstheorien das sogenannte Handlungsmodell von Heckhausen (1989) und Gollwitzer (1990) sowie die Handlungskontrolltheorie von Kuhl (1983). Ihnen ist in Bezug auf die Generierung von Absichten eine Reihe von bestimmten Veränderungen während der Informationsverarbeitung gemeinsam.

Das **Handlungsphasenmodell** legt seinen Schwerpunkt auf eine sog. realisierungsorientierte Bewusstseinslage, welche sich mit der Absichtsfestlegung einstellt. Unterschieden werden dabei das Abwägen (prädezisionale Motivationsphase), das Planen (präaktionale Volitionsphase), das Handeln (aktionale Volitionsphase) und das abschließende Bewerten (post-aktionale Motivationsphase). Das Abwägen und Bewerten wird hierbei als motivational bezeichnet (Einschätzung der Zielerreichbarkeit sowie Bewertung von Handlungsergebnissen), das Planen und Handeln werden den volitionalen Prozessen zugeordnet (Realisierung von Absichten).

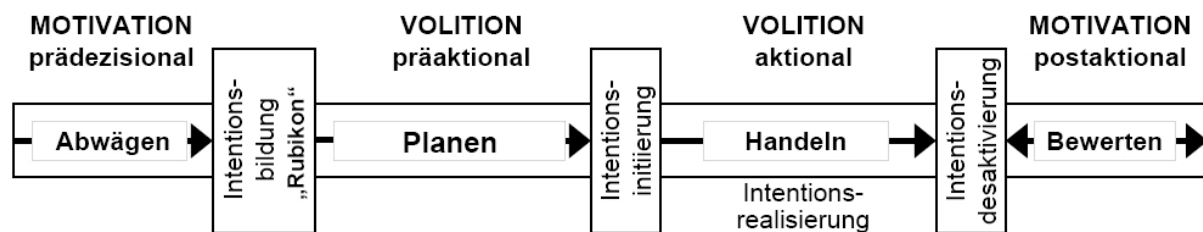


Abbildung 1-8: Rubikonmodell der Handlungsphasen (nach Heckhausen, 1989)

Die **Handlungskontrolltheorie** von Kuhl führt Achs Theorie der Willenspsychologie (1935) mit dem Einbeziehen von handlungs-, kognitions- und persönlichkeitspsychologischen Ansätzen fort. Sie handelt dabei von der Abschirmung der Absichten gegen verschiedene, konkurrierende Handlungstendenzen unter der Annahme, dass normalerweise mehrere und teils widersprüchliche Ziele verfolgt werden und mehrere Motivationstendenzen zum Tragen kommen. Zu den Prozessen, die der Aufrechterhaltung einer Absicht dienen zählt Kuhl (1987):

- die selektive Aufmerksamkeit (Ausblendung absichtsgefährdender Informationen),
- die Motivationskontrolle (gezielte Motivationssteigerung),
- Emotionskontrolle (Beeinflussung von Emotionen),
- Umweltkontrolle (Veränderungen der Umgebung) und die
- Enkodierkontrolle (wichtige Informationen werden tiefer als unwichtigere prozessiert)

1.4.1. Testverfahren zur Volition

Ähnlich wie bei der Inhibition kann es bei Verletzungen im Bereich des frontalen Lappens zu verminderten kognitiven Abläufen im Bereich der Flexibilität kommen. Entsprechende Patienten zeigen eine Neigung zur Perseveration (Verharren), d.h. eine Tendenz, bei der an vormals richtigen Reaktionen oder Regeln festgehalten wird, selbst wenn sich die Umstände und jeweiligen Anforderungen mittlerweile verändert haben (z.B. Milner, 1963 und 1964). Kognitive Flexibilität sowie wechselnde Einstellungsabsichten lassen sich so untersuchen, indem man z.B. den **Wisconsin Card Sorting Test** ausführen lässt: Probanden erhalten Karten, bei denen sich Anzahl, Farbe und Art der abgebildeten Symbole unterscheiden. Die Karten müssen nach einem vom Versuchsleiter ausgedachten Kriterium sortiert werden. Zwar sind dem Probanden diese Kriterien unbekannt, doch erhält er nach Zuordnung einer jeden Karte eine Rückmeldung des Leiters darüber, ob die aktuelle Karte richtig oder falsch zugeordnet wurde. Hat der Proband anhand der Hinweise eine Reihe korrekter Zuordnungen erreicht, wird das Zuordnungskriterium ohne Ankündigung vom Untersucher gewechselt, sodass die als richtig erkannte Regelmäßigkeit aufgegeben werden muss und zugunsten der neuen Bedingung modifiziert werden soll. Wie Milner (1963 und 1964) zeigte, verharren Patienten mit Frontalhirnsyndrom länger als gesunde Probanden bei einem alten Sortierkriterium, nachdem dies vom Versuchsleiter gewechselt wurde.

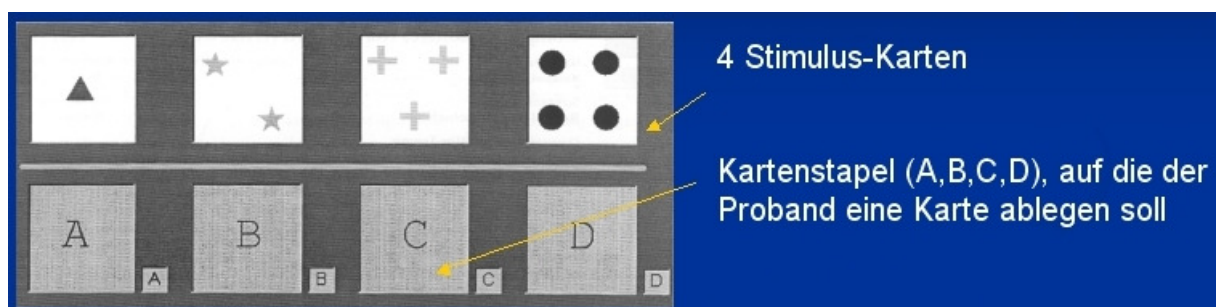


Abbildung 1-9: Wisconsin Card Sorting Test (nach Milner, 1963; Abbildung aus Muggli, 2007)

Ebenso zeigen Patienten mit Frontalhirnläsionen Formen der erhöhten Ablenkbarkeit und Reizabhängigkeit ihres Verhaltens. Defekte bei der Unterdrückung inadäquater Reaktionsabläufe führen zu einem eher reflexartigen Ausführen von Handlungen, ohne dass aktuell die Aufforderung oder Notwendigkeit hierzu gegeben wäre (z.B. Shallice, 1988). Die Unterdrückung inadäquater Reaktionen kann mit Aufgaben wie dem **Stroop-Test** (z.B. D'Esposito et al., 1999; Pardo et al., 1990) und dem **Go/NoGo-Paradigma** (z.B. Casey et al., 1997) untersucht werden (siehe Kapitel Inhibition).

Handlungsplanung und Organisation zeigen ebenfalls Beeinträchtigungen bei Frontalhirn-Patienten. Handlungssequenzen werden häufig fragmentiert, wichtige Teile außen vorgelassen und andere an Stelle derer eingefügt mit dem Resultat fehlerhafter Ergebnisse und subjektiver Unzufriedenheit der Probanden (Luria, 1966). Der **Turm-von-London** zum kontrollierten Untersuchen von Planungs- und Handlungsprozessen wurde von Shallice (1982) entwickelt. Er stellt ein Szenario dar, bei dem die Probanden 3 unterschiedlich farbige Bälle, die an 3 Stäben unterschiedlicher Höhe aufgereiht sind, von einer Ausgangs- in eine vorgegebene Zielkonfiguration umsortiert werden müssen. Dabei sollen die Handlungsvorgaben und das Erreichen des Ergebnisses vorweggenommen werden durch die gedankliche Unterteilung in Unterziele und Teilschritte, um die vorgegebene Zielkonstellation zu erreichen. Patienten mit frontalen Schädigungen reagieren hierbei sowohl mit längeren Reaktionszeiten, einer größeren Anzahl an Einzelschritten und ebenso mit häufigeren Regelverstößen (z.B. Shallice, 1982; Carlin et al., 2000).

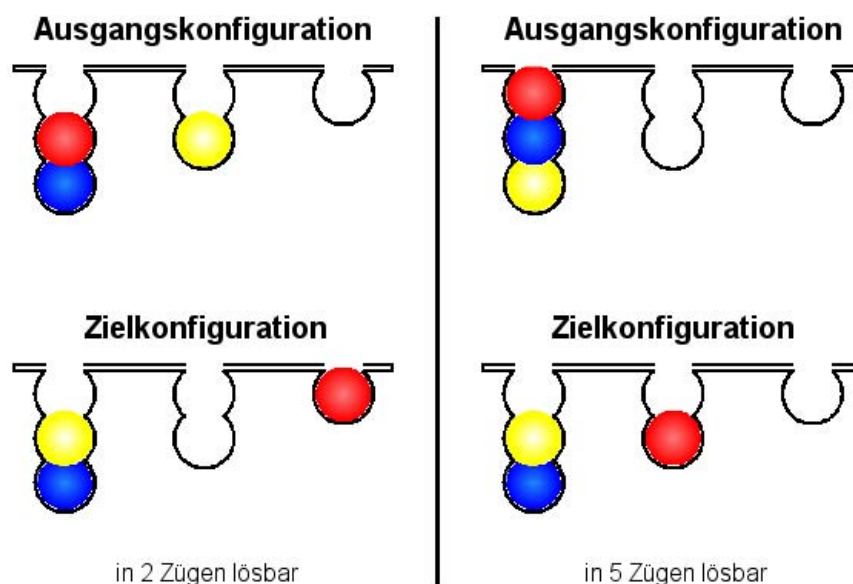


Abbildung 1-10: Turm-von-London-Aufgabe (nach Shallice, 1982)

1.4.2. Studienlage Volition

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien zur Thematik von Entscheidungen und Auswahlmöglichkeiten. Der bedeutendste Anteil hierzu befasst sich mit den (funktionell) bildgebenden Verfahren wie fMRT, PET oder MEG (Magnetenzephalographie), doch auch elektrophysiologische Verfahren oder die Auswertung von Verhaltensdaten spielen hierbei eine Rolle. Aufgrund der im Vorfeld beschriebenen Aufgabentypen mit ihren teils unterschiedlichen Aspekten bzgl. der einzelnen Ebenen und Eigenschaften der Informationsverarbeitung zeigt sich eine Vielzahl an Ergebnissen, die zwar Hinweise auf beteiligte Strukturen liefern, diese variieren jedoch in Abhängigkeit von den jeweiligen Umständen der Versuchsdurchführung. Gemeinsam scheint im weitläufigen Sinne eine Beteiligung medial-frontaler Kortexstrukturen (z.B. Rushworth et al., 2005; Forstmann et al., 2005; Nachev et al., 2005), im folgenden soll ein detailreicherer Überblick gegeben werden bzgl. der mit Entscheidungsprozessen beteiligten Hirnregionen.

Zahlreiche Studien bringen den **ACC** in Verbindung mit den freien Auswahlmöglichkeiten, Fehlererkennungsprozessen und der Konfliktüberwachung. Kluger (2005) berichtet von schnellen Aktivitätsanstiegen im ACC kurz vor motorischen Reaktionen sowohl bei Inhibitions- als auch Entscheidungsmöglichkeiten. Walton et al. (2004a) ordneten darüber hinaus dem ACC eine Einbindung in das Erlernen von Konsequenzen bezüglich selbstgeschaffener Reaktionen zu und das Verwenden dieser Informationen, um nachfolgende Abläufe zu lenken. Sowohl Forstmann und Kollegen (2006), Ullsperger und von Cramon (2004b) als auch Krain und Kollegen (2006) beschrieben entscheidungsbedingte Aktivierungen beim Beobachten von Handlungskonsequenzen und sich änderndem Verhalten im Bereich des rostralen cingulären Kortex. Die Aktivierungen waren umso rostraler gelegen, je mehr der Schwierigkeitsgrad einer Aufgabe bzw. das Ausmaß des Entscheidungskonfliktes zunimmt. Andere Studien zeigten Aktivitätszunahmen bei allgemeinen kognitiven Konfliktsituationen und Überwachungsaufgaben von Verhaltensstrukturen eher in (linksseitigen) dorsalen (posterioren) Subregionen des ACC (z.B. Heekeren et al., 2006; Eshel et al., 2007; Sanfey et al., 2004). Walton und Kollegen (2004b) bestätigten dies und fanden eine stärkere Aktivierung, wenn die Grade (Schwierigkeit) der Entscheidungsmöglichkeiten zunahmen.

Dem **DLPFC** kommt bei Entscheidungsaufgaben ebenfalls eine bedeutende Rolle zu. Milea et al. (2007) sahen selbstinduzierte Augensakkaden eng verknüpft mit frontalen Lappenaktivierungen, dies mitunter im Bereich des DLPFC und schrieben dem Gebiet eine Beteiligung bei Entscheidungsprozessen zu. Frith und Kollegen (1991) zeigten bei einer PET-Studie mit freier Auswahlmöglichkeit zwischen verschiedenen Antwortalternativen

ansteigende Hirnaktivitäten im Bereich des DLPFC. Daraus resultierte das Konzept der „willed action“, bei dem Handlungen als willentlich angesehen werden können, wenn im Vorfeld bewusst auf deren Auswahl geachtet worden ist. Hyder (1997) wiederholte dieses Experiment mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT), und kam zu Aktivierungen in den identischen Hirnregionen, die sich mit Hilfe des MRTs eindeutig zuordnen ließen. Egner und Hirsch (2005) bestätigten das Modell, welches im DLPFC eine Kontrollstelle für (im ACC erkannte) Konflikte nicht-vereinbarer Tendenzen sah. Dabei schienen vor allem der mittlere und inferiore Anteil des DLPFC beteiligt zu sein, und zwar eher dadurch, dass aufgabenrelevante Anteile verstärkt als dass irrelevante Informationen unterdrückt werden. Goghari und Kollegen (2006) stimmten der Annahme zu, dass dem DLPFC wichtige Arbeitsschritte bei der Kontrolle von Reaktionen zukommen. Die Studie zeigte, dass Inhibitionsaufforderungen sowohl eine dorso- als auch ventrolaterale präfrontale Aktivierung mit sich brachten. Dies wurde in dem Sinne interpretiert, dass die Selektion sowie die Inhibition verschiedene Blickpunkte desselben zugrundeliegenden Mechanismus sind, der von einem gemeinschaftlichen kortikalen Netzwerk bearbeitet wird. Als flexible Schaltstelle zwischen Sensorium, Entscheidung und Handlung wurde der Bereich des DLPFC von Heekeren und Kollegen (2006) bezeichnet und auch Krain et al. (2006) beschrieben den DLPFC als Teil eines neuronalen Netzwerks bei höherwertigen Entscheidungsanforderungen mit mehreren verschiedenen Lösungsmöglichkeiten.

Auch der **parietale Kortex** scheint beteiligt zu sein an der Selektion von Möglichkeiten und der Entscheidungsfindung. Corbetta und Kollegen (2000) fanden deutlich abgrenzbare parietale Regionen, welche verschiedene Aufmerksamkeitsprozesse zu vermitteln schienen, sowohl im intraparietalen Sulcus als auch der temporo-parietalen Grenzzone. Ebenfalls Aktivierungen im (posterioren Teil des) intraparietalen Sulcus sowie im superioren parietalen Lappen zeigten sich bei einer Studie von Forstmann et al. (2006), bei der abstraktere (komplexe) Aufgabeninformationen zur freien Auswahlmöglichkeit standen. Heekeren (2006) beschrieb mitunter den inferioren parietalen Lappen als Areal, das mitverantwortlich ist bei Entscheidungen darüber, ob eine Wahrnehmung in motorische Handlungen umgesetzt werden soll oder nicht. Eine Meta-Analyse über das Treffen von Entscheidungen von Krain und Kollegen (2006) fasst zusammen, dass der parietale Kortex assoziiert zu sein scheint mit Aktivitätszunahmen bei konfliktreicheren Aufgabenstellungen.

Ebenso von Bedeutung für die volitionalen kognitiven Prozesse haben sich die **motorischen Areale** erwiesen. So zeigt die moderne funktionelle Bildgebung zunehmend die Rolle der **SMA**, im speziellen hierbei den Bereich der **prä-SMA** bei freiwilligen selbstinitiierten Bewegungen (nach Cunnington et al., 2005). Man geht von einer

gemeinschaftlichen Rolle beim Verschlüsseln und Darstellen von Reaktionen aus, deren Aktivierungskorrelate zeitlich kurz vor den selbstinitiierten (motorischen) Antwortreaktionen liegen (Huckabee et al., 2003). Der prä-SMA wurde hierbei das Generieren und Verschlüsseln der motorischen Darstellungen zugeschrieben. Sumner et al. (2007) griffen die These der SMA als Kontrollelement der freiwilligen Handlung auf, vor allem bei motorischen Abläufen oder Aufgaben, die einen schnellen Wechsel zwischen konkurrierenden Antwortmöglichkeiten mit sich bringen. Sie sahen eine Beteiligung der SMA an der Unterdrückung freiwilliger motorischer Vorhaben und somit wohl an der Kontrolle von Handlungen. Auch Lau et al. (2004a) sowie Hakwan und Kollegen (2004) erkannten die zentrale Bedeutung der prä-SMA bei der freiwilligen Reaktionsauswahl. Neben der SMA und der prä-SMA wird in der Literatur der **primäre motorische Kortex** in Verbindung mit spontan gewollten Reaktionen genannt. Hülsmann et al. (2003) sprachen von Aktivitätsausbreitungen vom Gebiet des ACC aus über die SMA und prä-SMA zu den primären motorischen (und sensorischen) Kortexen. Hunter et al. (2003) beschrieben signifikante BOLD-Reaktionen sowohl im Bereich des PFC, der SMA als auch im primären motorischen Areal und schlossen daraus, dass die neuronalen Korrelate spontaner willentlicher Handlung verteilt werden in exekutive und motorische Zentren (untergeordnet jeweils ihrer zeitlichen Dynamik zufolge). Bocková et al. (2007) konnten den sensomotorischen Kortex mit der Möglichkeit zur freien Assoziationsmöglichkeit verknüpfen.

Frontalkortikale Aktivitätsveränderungen, die freiwillig ausgeführten Augensakkaden vorausgingen, wurden von Milea et al. (2007) untersucht. Sie waren sowohl verknüpft mit Aktivierungen des DLPFC (s.o.), also auch dem **frontalen Augenfeld** (frontal eye fields, supplementary eye fields = SEF), was für die Beteiligung dieser Gebiete bei Entscheidungsprozessen spricht. Aktivität im Gebiet des SEFs ist nach Nachev (2005) kennzeichnend für das Ändern freiwilliger Handlungen während eines Konflikts, was eine Rolle des SEFs bei der Umsetzung der Entschlusshandlungen während widersprüchlicher Handlungen nahe legt. Auch Sumner (2007) beschrieb das Augenfeld als eine der beteiligten Strukturen bei derartigen kognitiven Prozessen.

Zusammengefasst vermehren sich die Hinweise auf ein neurokognitives Netzwerk bei der Verarbeitung freier Auswahlmöglichkeiten, welches neben dem ACC sowohl SMA, prä-SMA, Teile des parietalen Kortex, den primären (senso-) motorischen Kortex und das SEF beinhaltet und koordiniert.

1.5. Pathologie am Beispiel der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Wie schon im Kapitel über Hirnläsionen gezeigt, sind auch Abläufe der volitionalen exekutiven Funktionen von Schädigungen aus dem strukturellen oder psychiatrischen Bereich betroffen. Neben den traumatischen, entzündlichen und ischämischen Ursachen umfasst dies auch psychische Störungen wie die Depression, die Borderline-Persönlichkeitsstörung, das posttraumatische Stress-Syndrom, schizophrene Erkrankungen oder z.B. dementielle Krankheitsbilder, bei denen die Fähigkeiten zur Willensentscheidung der Patienten in verschiedenem Maße beeinträchtigt sein können. Auch das Beschwerdebild der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung zählt zu diesem Bereich.

1.5.1. Allgemein

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist gekennzeichnet „durch eine situationsübergreifende Störung der Aufmerksamkeit und der Impulskontrolle sowie durch motorische Hyperaktivität, desorganisiertes Verhalten und eine Störung der Affektkontrolle“ (Möller, Laux und Kapfhammer, 2005). Der Aspekt der Hyperaktivität wurde lange in den Vordergrund gestellt. ADHS galt als eine Erkrankung des Kindes- sowie Jugendalters, die sich mit zunehmender Adoleszenz verliert. Bloom und Dey (2006) schätzten die Prävalenz bei den jungen Patienten anhand einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe auf etwa 7%. Es zeigte sich aber, dass im Langzeitverlauf ADHS bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben kann (Mannuzza et al., 1998). Daher wird ADHS mehr und mehr als eine chronisch verlaufende Störung verstanden. Bei der Suche nach den Ursachen der Erkrankung entstand bisher das Bild einer neurobiologischen Störung, welche durch genetische Einflüsse beeinflusst wird und typische Veränderungen struktureller und psychologischen Aspekte zeigt. Alltägliche Funktionseinschränkungen und Komorbiditäten mit verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern wie z.B. sozialen Schwierigkeiten, Substanzabhängigkeit und Depressionen ergänzen das Krankheitsbild. Das diagnostische Vorgehen gestaltet sich nicht einfach, so wird neben der aktuellen Symptomatik eine retrospektive Erhebung eventueller Symptome während der Kindheit anhand früherer Schulzeugnisse oder Aussagen von (Familien-) Angehörigen zurückgegriffen. Therapeutisch wird momentan der jeweiligen individuellen Patientensituation entsprechend ein multimodales Konzept verfolgt.

1.5.2. Epidemiologie

Bezüglich des Vorkommens der ADHS wählten Faraone und seine Kollegen (2005) zufällige Telefoninterviews dazu aus, um das Vorliegen der Erkrankung während der Kindheit oder bis ins Erwachsenenalter bei der allgemeinen Bevölkerung zu prüfen. Im Ergebnis schlossen die Autoren auf eine Prävalenz von etwa 3% der Durchschnittsbevölkerung, weitere 16 bis 17%

zeigten eine residuale Symptomatik diesbezüglich. Murphy und Barkley (1996) sowie Heiligenstein (1998) bestätigten diese Zahlen weitgehend (Prävalenz von 4 bis 5%). Kessler et al. (2006) fanden neben dieser Prävalenz Hinweise dafür, dass der Schweregrad der Erkrankung im Kindesalter mit der Persistenz im Erwachsenenalter korrelierte. Biederman et al. (2006) gingen von einer Persistenz bis ins Erwachsenenalter im Größenbereich von 50 bis 60% aus. Nahezu 90% der Erwachsenen mit ADHS weisen weitere psychiatrische Störungen auf (Biederman et al., 1993; Spencer et al., 1999). Hierunter fanden sich z.B. depressive Episoden bei 60% der Patienten (Biederman, 1994), affektive Störungen bei 35 - 50%, Angststörungen sowie Abhängigkeitserkrankungen in jeweils 50% der Fälle (Biederman, 2004; Spencer et al., 1999).

Bei Kindern zeigten sich deutlich stärkere Belastungen für das männliche Geschlecht (2:1 bis 4:1; Biederman et al., 2002). Im Erwachsenenalter war der Unterschied moderater ausgeprägt mit einem Verhältnis von ca. 1,7:1 (Biederman et al., 2004). Komorbiditäten aus dem psychiatrischen Kreis traten im Kindesalter bei Jungen und Mädchen gleich häufig auf, jedoch fand sich eine Störung der sozialen Verhaltensstrukturen überwiegend bei den untersuchten Jungen. Bei den Erwachsenen scheinen sich in Bezug auf Begleiterkrankungen keine geschlechterspezifischen Unterschiede ausmachen zu lassen. Frauen neigten jedoch eher zu stärkeren Ausprägungen der Aufmerksamkeitsstörung, Männern zeigten ein erhöhtes Risiko für Substanzabhängigkeiten.

1.5.3. Neurobiologische Grundlagen

Es vermehren sich Hinweise darauf, dass es für die ADHS zahlreiche neurobiologische Merkmale gibt, die die kognitiven, motorischen und emotionalen Probleme verursachen. So finden sich Anzeichen dafür, dass die Krankheit neben genetischen Veränderungen auch mit strukturellen und funktionellen Gehirnanomalien verbunden ist.

Alexander et al. (1986) vermuteten die Beteiligung eines weit verzweigten **neuronalen Netzwerks** von funktionell miteinander verbundenen Hirnregionen: Kortex, Striatum, Pallidum, Substantia nigra sowie der Thalamus bilden mindestens 5 parallel organisierte kortiko-subkortikale Regelkreise für Aufgaben wie exekutive Funktionen, sensomotorische Regulation, Aufmerksamkeit sowie (Augen-) Bewegungen und für die Kontrolle von weiteren beteiligten Abläufen wie z.B. Motivation, Affekt oder emotionale Einflüsse. Die mangelnden Möglichkeiten der zielgerichteten und flexiblen Verhaltenssteuerung wird hierbei interpretiert als eine Dysfunktion der fronto-subkortikalen Regelkreise und deren Vernetzungen, wobei ADHS-Patienten durchaus die selben Knotenpunkte dieses Netzwerks wie im Gesunden zu eigen haben, dieses jedoch anders genutzt zu werden scheint.

Zametkin und Rapport (1987) sahen diese Regelkreise durch dopaminerge und noradrenerge Transmitter gesteuert. Dem noradrenergen System werden der postparietale Kortex zugeordnet sowie das Coeruleum und Teile des Tegmentums; der PFC, das striatale sowie limbische System werden hingegen dopaminerg geregelt (Berlit, 1999).

Familienuntersuchungen sowie Vergleiche von Zwillings- und Adoptionsstudien zeigten, dass bei der ADHS eine familiäre Häufung auftritt und somit den **genetischen** Faktoren ein Aspekt bei den Ursachen der Erkrankung zukommt. Smidt und Kollegen (2003) fanden Hinweise auf eine Erbllichkeit der ADHS von 60 bis 80%. Familienstudien zeigten, dass das Risiko, an einer Störung der Aufmerksamkeit oder Hyperaktivität zu leiden, um das 2 bis 6-fache gegenüber unauffälligen Gesunden steigt, wenn erstgradig Verwandte an der ADHS leiden (Möller, Laux und Kapfhammer, 2005). Bei monozygoten Zwillingen fand sich eine gemeinschaftliche ADHS-Erkrankung in 60-90% der Fälle (Faraone et al., 2005), bei heterozygoten Zwillingen wird eine Übereinstimmung von immer noch 33% berichtet (Lautenbacher, 2007). Somit gehört die ADHS zu den psychischen Erkrankungen mit der höchsten Vererblichkeit.

Durch genetische **Polymorphismen**, also einer Vererbung mittels mehrerer Gene, sind verschiedene Grade und Ausprägungen der klinischen Symptomatik der ADHS zu erklären. So nennt Faraone (2005) als mögliche Bausteine des Polymorphismus Veränderungen vornehmlich in den Genen für Neurotransmitter-Transporter, -Rezeptoren oder Enzyme, welche für die Umwandlung von Noradrenalin zu Dopamin erforderlich sind. Diese Theorien werden auch durch pharmakologische Ansprechraten von Medikamenten (s.u.) oder Erkenntnisse aus Tiermodellen und molekulargenetischen Untersuchungen gestützt. Prä- und perinatale **Umweltfaktoren** werden auf der Basis einer multifaktoriellen Genese ebenso als Mitauslöser der ADHS vermutet. Toxinexposition wie z.B. mütterliche Nikotinabusus (Fung und Lau, 1989; Van De Kamp und Collins, 1994), Konsum von Alkohol oder anderen Drogen während der Schwangerschaft, eine chronische Belastung mit Schadstoffen (Blei) oder Komplikationen wie Hypoxie, Frühgeburtslichkeit oder niedriges Geburtsgewicht während der Schwangerschaft bzw. Geburt erhöhen das Risiko einer Erkrankung an ADHS (Milberger et al., 1996; Mick et al., 2002; Sprich-Buckminster et al., 1993).

Bei den Patienten mit ADHS spielen **neuropsychologische** Befunde ebenso eine bedeutende Rolle. Dabei werden einzelne Komponenten der Aufmerksamkeit untersucht, von denen folgende unterschieden werden können (nach Möller, Laux und Kapfhammer, 2005):

- selektive Aufmerksamkeit
- Daueraufmerksamkeit
- Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (Set Shifting)
- Aufmerksamkeitssteilung

Die Erforschung der exekutiven Funktionen bei Patienten mit ADHS ist aufgrund der Problematik in den Bereichen der Verhaltensinhibition und Impulskontrolle von großem Interesse. Hervey et al. (2004) kamen in ihrer Metastudie zu dem Ergebnis, dass erwachsene Patienten mit ADHS auffallende Defizite aufwiesen in den Bereichen Falschantworten, Reaktionszeiten, Bearbeitungszeiten oder Auslassungsfehler.

1.5.4. Symptomatik und Komorbidität im Erwachsenenalter

Eine Erstdiagnose im Erwachsenenalter gestaltet sich schwierig. In der Regel stellen sich die Patienten vor wegen Beschwerden wie Depression oder Angststörungen. Oft nur in Familien mit bereits bekannten Fällen von ADHS führen die Beschäftigung mit dem Thema und der Erkenntnis ähnlicher Probleme in der eigenen Kindheit zur Stellung der richtigen Diagnose. Der Begriff der Hyperkinetik verleitet zu dem Trugschluss, die Betroffenen würden unter Symptomen wie z.B. motorischer Unruhe leiden. Stattdessen kommt es im Erwachsenenalter häufig zu einem Gegensatz zwischen äußerlicher Ruhe und inneren Beschwerden wie Unruhe oder Unkonzentriertheit (Biederman et al., 2000). Psychosomatische sowie depressive oder selbstwertproblematische Aspekte können leicht zu Fehldiagnosen aus dem Bereich der Persönlichkeitsstörungen oder anderen psychiatrischen Krankheitsbildern führen (Krause und Krause, 2005). Hervey und Kollegen (2004) beschrieben ADHS bei Erwachsenen v.a. mit Beeinträchtigungen in den Bereichen der Aufmerksamkeit und Verhaltensinhibition. Bei anderen Forschungsgruppen hat sich gezeigt, dass Patienten erhöhte Raten haben an Substanzmissbrauch, sozialen Verhaltensstörungen, Unreife, geringerem sozialen Status oder beruflichen Ausbildungsgrad sowie höheren Trennungs- und Scheidungsraten (Alterman et al., 1982; De Obaldia und Parsons, 1984; Eyre et al., 1982; Tarter, 1982; Wilens et al., 1998). Borland und Heckman (1976) fanden ebenso Hinweise auf einen niedrigeren sozialökonomischen Status der Patienten, sowie vermehrte berufliche Schwierigkeiten und einen häufigeren Arbeitsplatzwechsel. Hohe Raten von antisozialen Persönlichkeiten, Angststörungen, Depressionen, Substanzabhängigkeit, Agoraphobie und sozialen Phobien fanden sich darüber hinaus (Borland und Heckman, 1976; Biederman et al., 1994). Junge Patienten mit ADHS zeigten zudem erhöhte Raten von Geschwindigkeitsübertretungen, Fahrerlaubnis-Entzügen, Unfällen und körperlichen Verletzungen durch Unfälle (Barkley et al., 1996).

Systematische Studien über die typischen Symptome von ADHS speziell bei Erwachsenen sind kaum vorhanden und so gibt es neben der Trias der Kernsymptome Aufmerksamkeitsstörung - Hyperaktivität - Impulsivität nur klinische Sammlungen der umschriebenen Krankheitsbeschwerden (nach Möller, Laux und Kapfhammer, 2005; Krause und Krause, 2005):

- Störung der willentlichen Fokussierung der Aufmerksamkeit (=Aufmerksamkeitsstörungen)
- Ablenkbarkeit, Reizoffenheit
- Desorganisation, Vergesslichkeit
- motorische Störungen
- insuffiziente Impulskontrolle
- mangelndes Durchhaltevermögen
- soziale Probleme
- Stressintoleranz
- emotionale Störungen
- innere Unruhe, Ungeduld
- Substanzmissbrauch und -abhängigkeit

Krause und Krause (2005) berichten auch von spezifischen Stärken, die Betroffenen der ADHS zu eigen sein scheinen. Hierzu zählen sie flexible Denkstrukturen und schnelle Auffassungsgabe sowie Motivierbarkeit, was auch als Ansatz für Therapien verwendet werden kann.

1.5.5. Einteilung und Klassifizierung

Es existieren zwei Systeme zur Klassifizierung Hyperkinetischer Störungen bzw. der ADHS: das Klassifikationsschema der American Psychiatric Association (APA), welches in seiner aktuellen Version als DSM-IV (siehe Anhang 1) bezeichnet wird. Daneben gibt es das ICD-10 (siehe Anhang 2) der World Health Organisation (WHO), welches in Europa und v.a. in Deutschland Verwendung findet.

Das **DSM-IV** (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) differenziert die ADHS in die folgenden Subtypen:

- vorherrschend unaufmerksamer Typ (vordergründige Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität oder Impulsivität nicht oder nur teilweise ausgeprägt)
- vorherrschend hyperaktiv/impulsiver Typ (Dominieren von Hyperaktivität und Impulsivität, Aufmerksamkeit nicht oder nur teilweise eingeschränkt)
- Mischtyp der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (sowohl Aufmerksamkeitsstörung als auch Hyperaktivität und Impulsivität)

Das **ICD-10** (International Classification of Diseases) der WHO unterscheidet mit fortlaufender Bezifferung die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0) bis hin zu den nicht näher bezeichneten hyperkinetischen Störungen (F90.9). Voraussetzung ist „das eindeutige Vorliegen eines abnormalen Ausmaßes von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Unruhe und ihr situationsübergreifendes und andauerndes Vorhandensein“. Bei der ICD-10 werden klinische Kriterien von Forschungskriterien unterschieden: erstere haben lediglich das Vorliegen von Hyperaktivität/Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung in ausgeprägter Form zur Voraussetzung; die Einteilung nach Forschungskriterien nimmt Bezug auf Aspekte der Unaufmerksamkeit, der Überaktivität und Impulsivität. Des Weiteren wird ein erkennbares Leiden oder eine Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit gefordert.

Gemeinsam ist dem ICD-10 und DSM-IV, dass die Symptome mindestens 6 Monate von Dauer sind und sich in 2 oder mehreren verschiedenen Lebensbereichen zeigen. Das Krankheitsbild muss bereits vor dem 7. Lebensjahr aufgetreten sein und zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung im Alltag führen.

Weit verbreitet sind die **Utah-Kriterien** nach Wender et al. (2001), bei denen in 7 Symptomkategorien unterschieden wird (Aufmerksamkeitsstörung, motorische Hyperaktivität, Affektlabilität, desorganisiertes Verhalten, Affektkontrolle, Impulsivität, emotionale Überreagibilität; siehe Anhang 3). Im Gegensatz zu den DSM-Kriterien ist eine Berücksichtigung erwachsenentypischer Ausprägung möglich, wobei sowohl Symptome der Aufmerksamkeitsstörung, der Hyperaktivität sowie Symptome aus 2 weiteren Kategorien erforderlich sind.

Bezüglich der Kriterien von ADHS im Erwachsenenalter lassen weder DSM-IV noch ICD-10 Anpassungen zu, woraus sich einige Probleme in Hinblick auf die Diagnostik ergeben (McGough und Barkley, 2004; Kessler et al., 2006), Lösungsansätze hierzu zeichnen sich langsam ab: so sind neben Lockerung der nötigen Symptomzahl auch eine Ausweitung des Symptomatikbeginns vom 7. auf das 12. Lebensjahr (McGough und Barkley, 2004) im Gespräch, sowie z.B. die Erhöhung der Validität der retrospektiven Selbstbeurteilungen von

Patienten. Untersuchungen, welche nach Auftreten in unterschiedlichen Altersstufen jeweils einen anderen vorherrschenden ADHS-Typus (s.o.) vermuten (Barkley und Biederman, 1997), unterstützen diesen Ansatz weiterhin.

1.5.6. Diagnostik und Differentialdiagnosen

Es gibt bisher keine Tests für die sichere Diagnose der ADHS. Obwohl sich bildgebende Studien und Erfahrungen aus dem Bereich der Neuropsychologie förderlich auf die Diagnostik bei ADHS ausgewirkt haben, gibt es bis dato außer der Anamnese möglicher Beschwerdebilder, der Möglichkeit der Erhebung von Symptomskalen und neuropsychologischer Testungen keine zuverlässigen diagnostischen Verfahren.

Im Vorfeld sollten Informationen über die aktuellen Beschwerden und Symptome gesammelt werden, darüber hinaus Auffälligkeiten der Kindheit sowohl eigen- als auch fremdanamnestisch (Eltern, Lehrer) erhoben werden. Barkley (2002) beschrieb bei erwachsenen Patienten die Tendenz ihre Symptome zu unterschätzen, Eltern betroffener Kinder hingegen berichteten von stärker ausgeprägten und zahlreicheren Symptomen, was die Relevanz einer Fremdanamnese verdeutlicht. Weiterhin ist eine Erfassung psychischer und sozialer Probleme von Bedeutung, z.B. im Rahmen eines klinischen Interviews zusammen mit Einschätzung der jeweiligen Schweregrade. Dabei ist bei Patienten ohne ausgeprägte Beeinträchtigung das Eruiere eventueller und teils massiver Bemühungen wichtig, mit denen es den Patienten gelingt ein unauffälliges Leistungsniveau zu erreichen. Ein vollständiger psychiatrischer, internistischer und neurologischer Status zum Ausschluss anderer Diagnosen und/oder Komorbiditäten sollte darüber hinaus erhoben werden. Erkrankungen der Schilddrüse oder Anfallsleiden sowie die Einnahme psychotroper Medikamente sind hier im speziellen zu hinterfragen und bildgebende Untersuchungen (EEG, CT, MRT) bei Bedarf zu erwägen. Das Betrachten der intellektuellen Fähigkeiten des Patienten kann hilfreich sein bei der Einschätzung der Funktionseinschränkungen im Vergleich zu den kognitiven Fähigkeiten des Betroffenen.

Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter:	
Ziel	Methode
1. Erfassung der aktuellen Symptomatik	Exploration, Symptomskalen, Fremdanamnese
2. Beginn und Verlauf der Symptomatik	Symptomskalen, Fremdanamnese (z.B. Zeugnisse)
3. Psychische und soziale Funktionen	Exploration, Fremdanamnese
4. psychiatr., internist. und neurolog. Status	Exploration, körperliche Untersuchung, Laborparameter
5. Diagnosekriterien erfüllt?	ICD-10, DSM-IV

Tabelle 1-4: Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter (nach Möller, Laux und Kapfhammer, 2005)

Eine Reihe von **Symptomskalen** stehen zur Verfügung bei der Einschätzung einer möglichen ADHS-Erkrankung. So beinhaltet die Wender Utah Rating Scale (WURS) z.B. verschiedene Skalen zur Selbstbeurteilung der Patienten, bei der anhand von 24 Items rückblickend mit hoher Aussagekraft (bisher nur bei Männern getestet) die Symptome von ADHS zwischen dem 8. und 10. Lebensjahr erfasst werden (Retz-Junginger et al., 2002). Die Connors' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) untersuchen aktuelle Symptome sowie die der Kindheit, darüber hinaus Funktionseinschränkungen in unterschiedlichen Lebensbereichen (Möller, Laux und Kapfhammer, 2005). Ergänzend lassen sich Tests einsetzen, welche auf syndromale und persönlichkeitsbezogene Eigenschaften abzielen, mit denen sich das Bild einer ADHS bestätigen oder relativieren lassen können (siehe auch Methoden-Teil, Kapitel Fragebögen).

1.5.7. Therapie

Alleine aus der Diagnose einer ADHS ergibt sich noch nicht zwangsläufig die Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention. Vielmehr ist diese abhängig vom Ausprägungsgrad sowie dem Einschränkungsggrad aufgrund der psychischen und sozialen Beeinträchtigungen. Bei psychiatrischen Komorbiditäten richtet sich die Therapie auch immer auf die Begleiterkrankungen. Entsprechend der Leitlinien (Ebert, Krause und Roth-Sackenheim, 2003) ist eine medikamentöse Monotherapie bei geeigneten Patienten möglich, alternativ bietet sich ein multimodales Behandlungskonzept aus folgenden Teilbereichen (nach Döpfner, 2003) an, auf dessen Einzelkomponenten im folgenden kurz eingegangen wird:

- Pharmakotherapie
- Psychoedukation und Beratung
- verhaltenstherapeutische Interventionen in Familie, Schule, Arbeitsstelle
- patientenbezogene Verfahren (z.B. Selbstinstruktionstraining)
- ergänzende Verfahren bei komorbiden Störungen

Ein Element der Behandlung einer ADHS ist die medikamentöse Intervention, die darauf ausgerichtet ist die Kernsymptome der mangelhaften Aufmerksamkeit, der Impulsivität und der Hyperaktivität zu verbessern. Für die Behandlung von ADHS bei Erwachsenen gibt es in Deutschland bis dato keine Medikamentenzulassung, daher werden Behandlungen individuell verordnet zu einem „bestimmungsgemäßen Gebrauch“, entsprechende Aufklärung und Dokumentation hierbei vorausgesetzt. Mittelfristig wird es auch hierzulande Zulassungen geben, bis dahin gilt eine Verwendung außerhalb der Zulassungs-Bestimmungen als „off-label-use“. Ausnahme stellt hierbei der Behandlungsbeginn vor dem 18. Lebensjahr und eine Weiterführung der Medikation darüber hinaus dar.

Die verwendeten Psychostimulanzien werden unterteilt in Amphetamine und Nichtamphetamine. Die Amphetamine sowie ein Teil der Nichtamphetamine unterliegen dabei dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und sind verschreibungspflichtig.

Das **Methylphenidat** (MPH) als einer der wichtigsten Vertreter der Amphetamine wirkt über die Hemmung der Wiederaufnahme v.a. von Dopamin in den Präsynapsen und somit einer Erhöhung deren Konzentration im synaptischen Spalt bzw. über eine vorübergehende Blockierung des dopaminergen Rücktransportersystems, wodurch eine bessere Verfügbarkeit von Dopamin erreicht wird. Entsprechend der anatomischen Rezeptorverteilung erklärt sich in Folge dessen der Wirkungsbereich im frontalen Kortex, ACC und dem striatalen sowie limbischen System (Möller, Laux und Kapfhammer, 2005; Rothenberger, Banaschewski und Uebel, 2005). Die Wirksamkeit von MPH wurde in Studien über ADHS bei Erwachsenen gezielt untersucht. Faraone und Kollegen (2004) berichteten in ihrer Metastudie von einer signifikanten Verbesserung der Symptome. Davids (2005) empfiehlt bei einem Behandlungserfolg das Fortsetzen der Therapie für 12 bis 24 Monate, anschließend sollte die Medikation abgesetzt werden zur Überprüfung der Wirksamkeit und eventuellen weiteren Notwendigkeit.

Atomoxetin (ATX) als bedeutendster Vertreter der Nichtamphetamine blockiert (reversibel) Transporter des noradrenergen, teilweise auch des dopaminergen Systems. Wirkungsort des ATX stellen dabei die Bereiche im PFC und v.a. des parietalen Kortex dar (Möller, Laux und Kapfhammer, (2005); Rothenberger, Banaschewski und Uebel, 2005). Suchtpotential und Verschreibungspflichtigkeit nach dem BtMG sind aufgrund der chemischen Eigenschaft des Medikaments nicht gegeben. Allerdings fanden Adler et al. (2003) sowie Spencer et al. (1998) signifikante Hinweise auf Reduktion der Symptome von Hyperaktivitätsstörungen.

Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit zahlreicher weiterer Stoffe bei Patienten mit ADHS untersucht. Antidepressive Wirkstoffe (Desipramin, Bupropion) wurden u.a. von Wilens et al. (1996, 2001 und 2005) geprüft und eine signifikante Symptomreduktion gefunden. Adler et al. (1995) schrieb den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) keinen Wirkungsnachweis auf die ADHS-Symptomatik zu. Der Einsatz anderer Substanzklassen wie z.B. Lithium, Guanfacin oder Nikotinrezeptoragonisten wird aufgrund unbefriedigender Ergebnisse derzeit nicht empfohlen (Möller, Laux und Kapfhammer, 2005).

Neben der medikamentösen Therapie ist die **Psychotherapie** eine der grundlegenden Behandlungsmöglichkeiten von ADHS. Als Teil der allgemeinen Therapiestrategien werden hierbei beschrieben (nach Möller, Laux und Kapfhammer, 2005):

- Psychoedukation
- Anleitung zum Selbstmanagement
- Verhaltenstherapie
- tiefenpsychologische Therapie
- Coaching
- Partner - und Angehörigenberatung
- Teilnahme an Selbsthilfeprogrammen

Krause und Krause (2005) heben gerade bei Erwachsenen mit ADHS negative Lebenserfahrungen, zunehmende Selbstwertproblematik und depressive Stimmungslagen hervor. Deshalb, so die Autoren weiter, ist eine kombinierte Therapie in Form von Medikamentengabe und Psychotherapie oft unerlässlich.

Die Verhaltenstherapie bei ADHS soll dem Patienten ermöglichen, seine in der Regel wenig strukturierte Lebensweise zu ordnen und Strategien gegen die bisherige chaotisch geprägte Lebensweise zu entwickeln.

Darüber hinaus sei ebenso auf die Möglichkeiten der tiefenpsychologisch fundierten Therapie, der Paartherapie und **alternative Behandlungsmethoden** wie z.B. sportliche Aktivitäten oder Coaching-Programme verwiesen.

1.5.8. Studienlage

Die neurobiologischen Grundlagen der Krankheit im Erwachsenenalter wurden bisher nur wenig untersucht, daher beziehen sich im folgenden viele Studien auf das kindliche ADHS.

Strukturell-bildgebende Untersuchungen zeigten, dass Patienten mit ADHS an Volumenminderungen in diversen Hirnregionen leiden. So fanden sich kernspintomographisch Volumenminderungen der zerebralen Hemisphären von etwa 5%, im rechten Frontallappen um ca. 8%, bei den Basalganglien um 6% sowie dem Cerebellum mit ca. 12% (Rothenberger, Banaschewski und Uebel, 2005). Seidman und Kollegen (2004) beschrieben Veränderungen im DLPFC, Hesslinger et al. (2002) nennen des Weiteren den OFC. Das anteriore Cingulum (speziell dabei der dorsale Anteil) sowie das Striatum (bestehend aus Globus pallidus, Nucleus caudatus und Putamen) werden ebenfalls als volumengemindert beschrieben (Bush et al., 1999). Im gleichen Zusammenhang wurden noch der Vermis cerebelli (Kleinhirnwurm) (Berquin et al., 1998) und der inferiore posteriore Kleinhirnhemisphärenlappen (Castellanos et al., 2001) genannt. Zusammengefasst weisen die Befunde auf eine veränderte Entwicklung der strukturellen Organisation hin. Die

Unterschiede treten bereits früh auf, sind konstant und unabhängig von einer etwaigen Behandlung mit Stimulanzien (Rothenberger, Banaschewski und Uebel, 2005).

Neben den Möglichkeiten der direkten Beurteilung von Hirnstrukturen erlaubt es die **funktionelle** Bildgebung, Bereiche von Hirndysfunktionen zu lokalisieren. Bereits 1971 vermuteten Satterfield und Dawson die Ursache von Symptomen des Hyperaktivitätssyndroms in einer frontolimbischen Dysfunktion, welche den Betroffenen eine nur schwache Kontrolle über die limbischen Funktionen ermöglicht. Zametkin und Kollegen (1990) berichteten in einer PET-Studie mit erwachsenen ADHS-Patienten von einem verminderten globalen und regionalen Glukose-Metabolismus im Bereich des prämotorischen und auch superioren präfrontalen Kortex.

Allgemein betrachtet werden Defizite in frontalen, fronto-striatalen und (fronto-) parietalen Hirnregionen berichtet. Mehrere Studien an Patienten mit ADHS zeigten bei der Bearbeitung von Inhibitionsaufgaben, dass Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen veränderte striatale und frontale Aktivierungsmuster aufweisen (Rubia et al., 2000; Vaidya et al., 1998).

Auf der einen Seite gibt es in der Literatur Hinweise auf fronto-striatale Hyperperfusionen (Vaidya et al., 1998; Schulz et al., 2004 und 2005; Durston et al., 2003a), andere hingegen beschreiben frontale Minderaktivierungen (Bush et al., 1999; Zametkin et al., 1990; Rubia et al., 2005; Zang et al., 2005; Tamm et al., 2004; Glahn et al., 2004) bei ADHS. Beide Beobachtungen können als Hinweise auf ineffiziente Hirnfunktionen angesehen werden. Zudem fiel auf, dass gesunde Probanden neben dem (dorsalen) ACC frontale, parietale und okzipitale Hirnregionen zum Lösen der Aufgaben aktivierten. Patienten mit ADHS hingegen zeigten Aktivierungen im Bereich der Insel, des Nucleus caudatus, des Putamens und des Thalamus (Bush et al., 1999; Ernst et al., 2003). Bush und Kollegen (2005) bestätigten in einer Meta-Analyse über bildgebende Studien bei ADHS-Erkrankungen dies weitgehend, indem sie Dysfunktionen im Bereich des ACC, des DLPFC und VLPFC, des Striatums und parietalen Kortex beschrieben. Angenommen wurde dabei, dass die Patienten zur Lösung von Aufgaben ein abweichendes Netzwerk von Hirnregionen nutzen, welches diffuser, weiter verzweigt und weniger effektiv arbeitet, sodass es zum Beschwerdebild der mangelnden Leistungsfähigkeit im Bereich mancher exekutiven Funktionen kommt (Bush et al., 2005; Durston et al., 2003b; Tamm et al., 2004; Dickstein et al., 2006).

Elektrophysiologisch finden sich bei zahlreichen neuropsychiatrischen Erkrankungen Veränderungen. In den letzten 30 Forschungsjahren machten zahlreiche Studien mittels EKPs vieles über die Verarbeitung von Informationen bei ADHS-Patienten deutlich (z.B. Satterfield et al., 1972; Buchsbaum und Wender, 1973; Satterfield und Braley,

1977). Die meisten Studien zielten dabei ab auf die Beobachtung der Aufmerksamkeitsprozessen und exekutiven Prozesse. Veränderungen der EKPs zeigten sich u.a. durch erniedrigte Amplituden der „contingent negative variation“ (CNV) bei der Bearbeitung von Vorbereitungsprozessen (Dumais-Huber und Rothenberger, 1992; Hennighausen et al., 2000; Perchet et al., 2001). Elektrophysiologische Veränderungen fanden sich sowohl bei auditiven als auch visuellen Aufmerksamkeitsaufgaben. Die Befunde waren jedoch oft inkonsistent und z.T. zeigten sich altersabhängige Effekte, welche die Annahmen einer atypischen Entwicklung unterstützten (z.B. Johnstone et al., 2001). Die Inhibition betreffend wurden z.T. unterschiedliche Latenzen und/oder Amplituden bei Patienten und Gesunden gefunden (z.B. Harter et al., 1988; Karayanidis et al., 2000), teils mit Unterschieden hinsichtlich der jeweiligen Lokalisation (Barry et al., 2003). Teilweise zeigten sich auch markante Veränderungen entsprechend der verschiedenen Subtypen von ADHS. Als Ursachen für diese uneinheitlichen Ergebnisse kann angeführt werden, dass bei den unterschiedlichen Versuchsanordnungen teilweise versucht wurde, mittels Belohnung die Motivation der Probanden zu erhöhen (z.B. Satterfield et al., 1990; Jonkmann et al., 1997 und 2000), welche die eigentlichen experimentellen Effekte dann überlagerte. Darüber hinaus sind auch differentielle Veränderungen der einzelnen ADHS-Subtypen sowie eine evtl. nicht ausreichende Beachtung der jeweiligen Komorbiditäten denkbar.

Fallgatter et al. (2004) überprüften die Annahme einer cingulären Dysfunktion. Tatsächlich fanden sich bei der Quellenlokalisation eine elektrophysiologische Abweichung im Bereich des ACC bei Kindern mit ADHS. Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden fanden auch Smith und Kollegen (2004 und 2005) bei den frühen Komponenten der Verarbeitung (P1, N1, P2).

Bei der Betrachtung der **behavioralen** Daten finden sich in der Literatur Hinweise auf die Impulsivität und mangelnde Fehlerkontrolle beim Hyperaktivitätssyndrom. Smith et al. (2004) beobachteten bei Kindern mit ADHS schnellere Antworten sowie eine erhöhte Fehlerrate bei der Inhibition von Verhaltenstendenzen. Durston et al. (2003b) fanden ebenfalls eine signifikant erhöhte Fehlerrate im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern. Tamm und Kollegen (2004) fanden darüber hinaus vermehrt Auslassungsfehler bei kindlicher Hyperaktivität. Bei Schachar et al. (2004) zeigten Kinder mit ADHS eine geringere Verlangsamung ihrer Reaktionen nach einer fehlerhaften Inhibitionsreaktion.

2. Fragestellungen und Hypothesen

Exekutive Funktionen umfassen verschiedene kognitive Fähigkeiten, einschließlich der Inhibition vorherrschender Antwortreaktionen und freiwilligen Entscheidungen. Besonders das Konzept der Willensfreiheit hat dabei in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit der Forschung auf sich gezogen. Freie Entscheidungen wurden bisher mit Aktivierungen im Bereich des medialen frontalen Kortex, des DLPFC und des parietalen Lappen assoziiert. Für das Untersuchen freiwilligen Verhaltens werden in der Regel selbstinduzierte Bewegungen und die freie Auswahl verschiedener motorischer Antwortmöglichkeiten verwendet.

Die funktionelle Bildgebung sowie die elektrophysiologische Datenerhebung finden bei der Erforschung der Abläufe im menschlichen Gehirn seit langem ihre Anwendung. Jedoch finden sich kaum Studien, in denen die parallele Erfassung von EEG und fMRT es ermöglicht, die Erfassung der hämodynamischen Veränderungen bei der Informationsverarbeitung mit den unterschiedlichen Parametern ereigniskorrelierter Potentiale (Amplituden, Latenzen) in Verbindung zueinander zu bringen. Die präzise Lokalisation der Hirnfunktionen sowie die Darstellung ihrer genauen zeitlichen Abläufe stehen hierbei im Vordergrund.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Verhaltenskontrollprozesse sowohl von Gesunden als auch von Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung untersucht mittels ereigniskorrelierter Potentiale und funktioneller Magnetresonanztomographie.

Fragestellungen:

- Welche Hirnregionen und neuronalen Korrelate sind mit freien Entscheidungen assoziiert?
- Wie unterscheiden sich freiwillige Reaktionen von Reaktionen, die durch die Aufgabeninstruktion bestimmt werden?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen elektrophysiologischer und hämodynamischer Aktivität bei Entscheidungen?
- Zeigen sich Unterschiede zwischen gesunden Personen und Patienten mit ADHS bzgl. der behavioralen und neuronalen Korrelate von Entscheidungen?

Hypothesen:

- Die Reaktionszeit bei der freien Auswahlmöglichkeit liegt deutlich über der durch die Instruktion bestimmte motorische Reaktion.
- Die Inhibition von Verhaltenstendenzen und Entscheidungen sind assoziiert mit frontozentral betonten N2- und P3-Potentialen (z.B. Bekker et al., 2004; Näätänen et al., 1984 & 1990; Pritchard et al., 1991; Heinz et al., 1991; Squires et al., 1975 und 1977; Donchin und Coles, 1988).
- Die Patienten mit ADHS zeigen langsamere Reaktionen und reduzierte P3-Amplituden (Bekker et al., 2005b), sowie verringerte N2-Amplituden (Smith et al., 2004) und eine erhöhte Fehlerrate bei der Inhibition.
- Die bei der Inhibition und dem Treffen von Entscheidungen beteiligten Hirnregionen unterscheiden sich nicht zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Probanden. Die Inhibition geplanter Reaktionen führt dabei vor allem zu lateral-frontalen Aktivierungen sowie Aktivierungen im Bereich des ACC (Garavan et al., 1999), freie Entscheidungen sind mit einer Beteiligung medial-frontaler und parietaler Bereiche assoziiert (Forstmann et al. 2006).
- Die neuronalen Reaktionen von ADHS-Patienten und Gesunden unterscheiden sich vor allem in frontalen Hirnregionen (Bush et al., 1999; Schulz et al., 2005; Vaidya et al., 1998; Zametkin et al., 1990; Zang et al., 2005). Die Patienten zeigen daneben eine im Vergleich zu den Gesunden erhöhte Fehlerquote bei der Inhibitionsaufgabe (Oosterlaan und Sergeant 1998; Schachar et al. 2000).

3. Methoden

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität München bewilligt und wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Teilnehmer wurden im Vorfeld mündlich und schriftlich über die Freiwilligkeit der Untersuchung und die Möglichkeit zum Widerruf der Teilnahme zu jedem Zeitpunkt der Versuchsdurchführung ohne Angabe von Gründen und ohne jegliche Nachteile informiert (siehe Anhang 4). Jeder gesunde Proband erhielt eine Aufwandsentschädigung von € 25,00.

3.1. Beschreibung der Stichproben

Es wurden insgesamt 14 gesunde Personen und 8 Patienten mit ADHS untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden in einem 1. Teil die Daten der 14 Gesunden ausgewertet und interpretiert. Im 2. Teil wurden die Daten der 8 Patienten verglichen mit denen gematchter Kontrollpersonen, welche aus dem Kollektiv der 14 gesunden Probanden stammten.

Gesunde Personen: Die Versuchsteilnehmer wurden über Aushänge an der LMU München, den Münchener Stadtbibliotheken sowie aus dem Kollegen- und Bekanntenkreis rekrutiert (siehe Anhang 5). 11 Männer und 3 Frauen nahmen Teil an der simultanen EEG-fMRT-Studie. Die Probanden waren zwischen 24 und 49 Jahre alt, im Durchschnitt 36.5 ± 8.0 Jahre. Die Summe der Ausbildungsjahre lag mit einer Spannweite von 11 bis 20 Jahren bei 16.5 ± 3.0 Jahren. 13 Personen waren rechtshändig, eine Versuchsperson linkshändig (Oldfield, 1971).

ADHS-Patienten: 8 erwachsene Patienten mit ADHS konnten in Zusammenarbeit mit der Ambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München untersucht werden (7 Männer, 1 Frau, Alter 26 bis 47 Jahre, mittleres Alter 38.25 ± 7.82 Jahre). Die Diagnostik beinhaltete eine neuropsychologische Testuntersuchung (Intelligenz, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Planungseigenschaften & -Fähigkeit, Gedächtnisleistungen) und die Erfassung der Aufmerksamkeit und von Verhalten in der Vergangenheit (anhand von Grundschulzeugnissen). Mit Hilfe von Selbstbeurteilungsskalen wurde die aktuelle Symptomatik mit den Connors' Adult ADHD Rating Scales (CAARS; Unaufmerksamkeit/Gedächtnisschwierigkeiten: mittlerer T-Wert = 58.13 ± 12.26 ; Hyperaktivität/Unruhe: mittlerer T-Wert = 71.00 ± 5.60 ; Impulsivität/emotionale Labilität: mittlerer T-Wert = 62.57 ± 4.69 ; Probleme der Selbsteinschätzung: mittlerer T-Wert = 60.43 ± 9.34 ; ADHS Index: mittlerer T-Wert = 73.57 ± 3.16 ; > 60 = jeweils auffällig) (Connors et al., 1999) sowie die kindlichen Symptome von ADHS mit der Wender Utah Rating Scale (WURS; Mittelwert = 58.13 ± 12.26 ; > 36 = auffällig) (Retz-Junginger et al., 2002) erhoben. Die

Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung und im Zeitraum von 4 Wochen davor keine psychopharmakologischen Medikamente ein.

Kontrollpersonen für die ADHS-Patienten: Die Ergebnisse der ADHS-Patienten wurden verglichen mit denen altersgemachter Probanden: 7 Männer und eine Frau im Alter zwischen 25 und 45 Jahre (Mittelwert 37.75 ± 6.61 Jahre) ohne neurologische oder psychiatrische Vorerkrankung (standardisierte Fragebogen-Anamnese). Die Kontroll-Probanden unterschieden sich nicht signifikant von den ADHS-Patienten hinsichtlich der verbalen Intelligenz (Gesunde: $IQ = 119.63 \pm 7.84$; Patienten: $IQ = 118.71 \pm 9.66$) und der Anzahl der Ausbildungsjahre (Gesunde: $MW = 15.94 \pm 3.12$ Jahre; Patienten: $MW = 15.5 \pm 3.59$ Jahre).

	Patienten (N = 8; M \pm SD)	Kontrollen (N = 8; M \pm SD)
Alter in Jahren	38,25 \pm 7,82	37,75 \pm 6,61
Ausbildungsjahre	15,5 \pm 3,59	15,94 \pm 3,12
Händigkeit	8 R	7 R, 1 L

Tabelle 3-1: Vergleich der ADHS-Patienten und gesunden Probanden
Abkürzungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; R = rechtshändig; L = linkshändig

3.2. Untersuchungsmethoden

EEG: Unter ereigniskorrelierten Potentialen sind Spannungsschwankungen bei der Ableitung von Hirnströmen im μV -Bereich zu verstehen, welche zeitlich an kognitive, sensorische oder motorische Prozesse gebunden sind (Coles und Rugg, 1995). Im Spontan-EEG ist die Amplitude der Veränderungen zu klein um zuverlässig erkannt zu werden, weswegen die ereigniskorrelierten elektrophysiologischen Veränderungen bei wiederholter Präsentation der Aufgaben summiert und dann gemittelt werden, um sie von zufälligen Veränderungen zu trennen (Altenmüller, 1996). Zum Mitteln der Reizreaktionen ist hierfür vorab eine Digitalisierung der Daten notwendig. Die dann erkennbaren hirnregionalen Unterschiede sind nicht mehr zufällig verteilt, sondern stellen eine Korrelation zum jeweiligen Sinnesreiz dar (Zoschke, 1995). Das Ermitteln der EKPs bietet die Möglichkeit einer hohen zeitlichen Auflösung. Dadurch wird es möglich, kognitive Prozesse bezüglich ihrer temporalen Charakteristiken zu untersuchen. Das Ermitteln von Reaktionszeiten ist hierbei nicht ausreichend, da EKPs Vorgänge darstellen, die auch ohne Änderungen des Verhaltens auftreten können und somit unabhängig von der Reaktionswahl sind (Ullsperger & von Cramon, 2004a).

Die ereigniskorrelierten Potentiale werden in ein Koordinatensystem übertragen. Die x-Achse beschreibt hierbei den zeitlichen Verlauf in Millisekunden [ms]. Die y-Achse gibt die Spannung in Mikrovolt [μV] an.

fMRT: Die funktionelle Magnetresonanztomographie wird unter anderem zur Erforschung von Hirnfunktionen verwendet. So sind neben visuellen, auditiven und motorischen Reaktionen auch Sprach- und Gedächtnisfunktionen, Geruchs- und Geschmackssinn, Schmerzverarbeitung oder Reorganisationsvorgänge nach kortikalen Läsionen und bei neurodegenerativen Prozessen Gegenstand der Forschung (Ecker et al., 2006; Jancke et al., 2006; Janszky et al., 2006; Majerus et al., 2006).

Grundlage der fMRT-Technik ist das Einhergehen von Hirnzellaktivitäten mit einem veränderten lokalen Stoffwechsel. Dies betrifft v.a. einen erhöhten Verbrauch von Sauerstoff und Glukose bei Aktivierung. Um dies zu gewährleisten, kommt es durch die neurovaskuläre Kopplung von Nervenzellaktivität und der Regulation des Gefäßtonus zu einer vermehrten lokalen Perfusion. Dabei erhöht sich die Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin in den kapillarvenösen Gefäßen, die Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins sinkt ab. Der lokale Metabolismus korreliert somit mit der Ausprägung der jeweiligen neuronalen Aktivität. Aufgrund dieser Erkenntnis entwickelten sich verschiedene Formen der funktionellen Bildgebung, z.B. die BOLD-fMRT (s.u.), die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung oder die Flow-basierte fMRT.

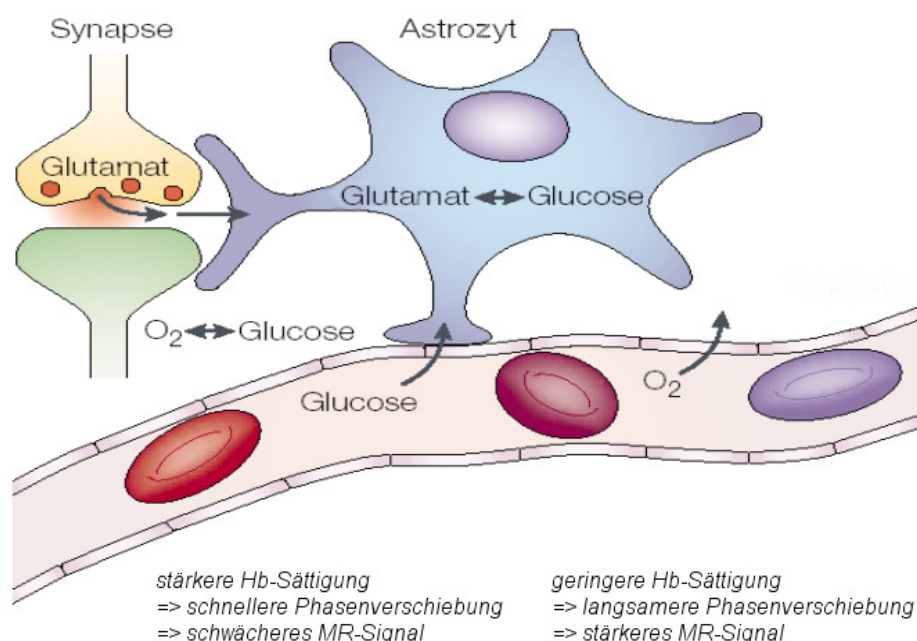


Abbildung 3-1: Zusammenhang von Nervenzellaktivität, Verbrauch von Glukose und Sauerstoff, Gefäßperfusion sowie der entsprechenden Beziehung zum MR-Signal (nach Heeger und Ress, 2002)

Anders als bei der PET oder der SPECT ist bei der fMRT für die Untersuchung keine Nutzung ionisierender Strahlung notwendig. Bei verstärkter neuronaler Aktivierung kommt es zu einer vermehrten Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut. Zeitlich leicht versetzt führt dies zu einer lokal vermehrten kompensatorischen Perfusion und in Folge dessen zu einem höheren Anteil von oxygeniertem Hämoglobin im Vergleich zum sauerstoffärmeren Deoxyhämoglobin. Die beiden Formen besitzen aufgrund der vom Ausmaß der Sauerstoffsättigung abhängigen Reduzierung der Eisenatome des Hämoglobins unterschiedliche magnetische Eigenschaften. Das deoxygenierte Hämoglobin wirkt dabei paramagnetisch, d.h. es erzeugt Feldinhomogenitäten in einem externen Magnetfeld (wie z.B. in einem MR-Tomographen), was sich mittels Gradientenecho-Sequenzen nachweisen lässt und mit reduzierten Signalintensitäten auffällig wird. Das Blut wird also aufgrund seiner ferromagnetischen Eigenschaften als physiologisches und endoluminales Kontrastmittel verwendet. Ogawa und Kollegen (1990) gelang es, diesen Effekt nutzbar zu machen und somit nicht-invasiv Stoffwechselvorgänge sichtbar zu machen, man spricht daher vom "blood oxygenation level dependent", kurz: **BOLD-Effekt**.

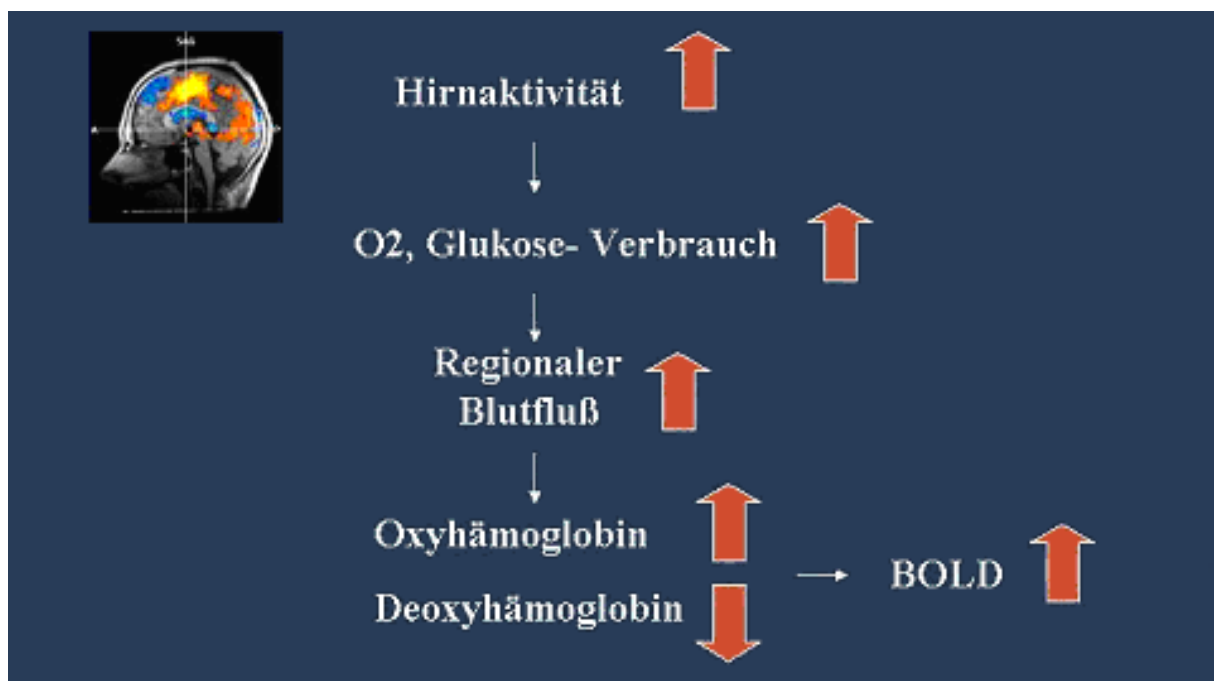


Abbildung 3-2: Abhängigkeit der kapillarvenösen Konzentration von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin von der jeweiligen Hirnaktivität als Grundlage des BOLD-Effekts (nach Seifert, 2006)

Zusammengefasst werden bei der fMRT die Nervenzellaktivitäten nicht direkt abgebildet, sondern stattdessen mittels BOLD-Kontrast die jeweils entsprechenden lokalen Durchblutungsveränderungen. Durch den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung unterliegt der zeitliche Zusammenhang zwischen Aktivität und Signal einer gewissen Unschärfe.

3.3. Simultane Erhebung von EEG und fMRT

Zur einer möglichen Kombination der Vorteile des EEG und der fMRT gab es zahlreiche Überlegungen, um die Stärken der jeweiligen Technik bei der Beschreibung der selben Hirnprozesse zu ergänzen. Logothetis und Kollegen (2001) untersuchten mögliche Zusammenhänge von BOLD-Signalen mit EEG-Ableitungen indem sie in einer Tierstudie BOLD-Effekte verglichen mit simultan abgeleiteten intrakortikalen EEG-Signalen. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal und der elektrischen Aktivität, in erster Linie dabei mit den sogenannten "local field potentials" (LFP). Diese stehen als Ausdruck für afferente, postsynaptische Prozesse und sind ihrerseits als Grundlage der EEG-Signale zu sehen. Die Verknüpfung der LFP und dem BOLD-Signal legt somit die Vermutung nahe, dass die elektrophysiologische Hirnstromableitung und die magnetresonanztomographische Aktivitätsbestimmung verschiedene Aspekte ein und desselben Vorgangs darstellen. Dadurch gelingt es, die hohe örtliche Auflösungsmöglichkeit der fMRT (im Bereich von Millimetern) mit der hohen zeitlichen Auflösung des EEG (im Bereich von Millisekunden) zu kombinieren und ein weiteres Spektrum an Informationen über neurokognitive Abläufe des menschlichen Gehirns zu erhalten.

Das Verbinden von EEG und fMRT bietet neue Qualitäten bei der Analyse entsprechender Hirnaktivitäten in räumlicher und zeitlicher Hinsicht. Ein weiterer Vorteil der Methode ist die Möglichkeit der gleichzeitigen Erhebung der Daten unter identischen Bedingungen. Somit bleiben unbeabsichtigte Lern- und Gewöhnungseffekte sowie mögliche Unterschiede bzgl. der Vigilanz einheitlich.

Mit zunehmender Anzahl der ableitenden EEG-Elektroden kommt es zu nachteiligen Effekten auf die MRT-Datenanalyse. Nach Scarff et al. (2004) ist dies jedoch erst ab einer Elektrodenzahl von mehr als 64 der Fall, so dass es zwar zu einer Verbesserung bei der Dipol-Lokalisation auf dem Skalp kommt, dieses jedoch zu Lasten einer unverhältnismäßigen Verschlechterung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Eine deutliche Störung bei der Ableitung der Hirnströme ergibt sich darüber hinaus durch das Aktivieren der Kopfspulen-Gradienten im Intervall, um die fMRT-Daten der jeweiligen Aufgabenbedingung zu ermitteln. Dabei kommt es durch starke Veränderungen des Magnetfeldes zur Bildung von Artefaktbändern, die sich zunehmend einfacher und zuverlässiger durch verschiedene Methoden der Artefaktkorrektur separieren lassen.

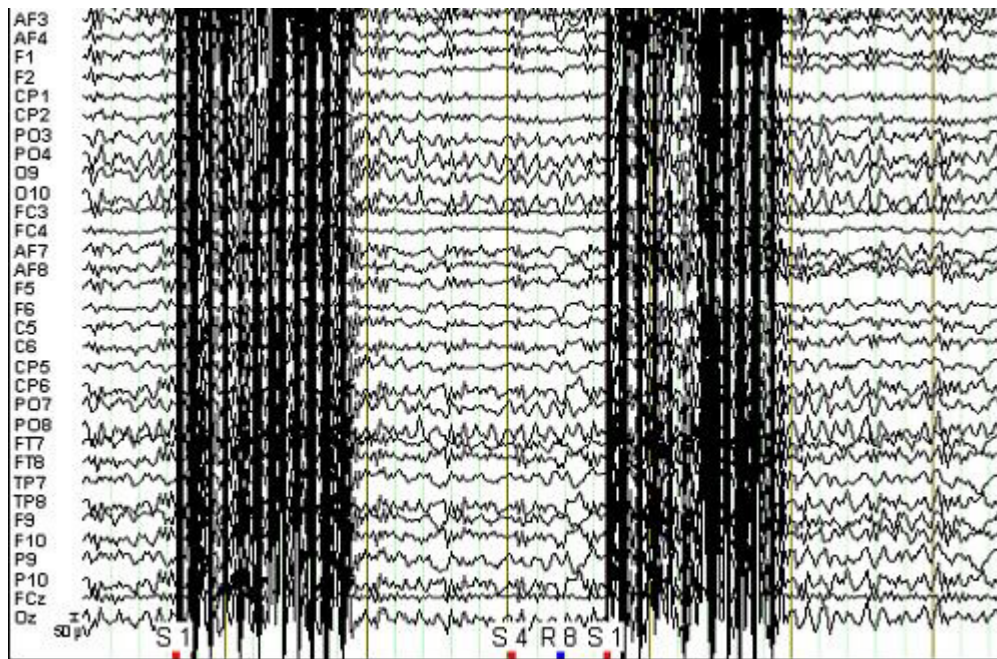


Abbildung 3-3: EEG-Ableitung während der fMRT-Datenerhebung: S1 = Trigger für die direkt darauf folgende Erhebung der fMRT-Daten, hier am Beispiel des Tonpaares S4 – R8 (= NoGo)

Ein weiterer Weg zum Eliminieren MR-bedingter Störfaktoren auf das EEG ist die leicht zeitversetzte Erhebung der hämodynamischen Daten im Anschluss an die Präsentation der auditorischen Stimuli. Dadurch wird gewährleistet, dass die aufgabenspezifischen EEG-Informationen in Bereichen der Aufzeichnung liegen, die wenig durch Gradientenartefakte überlagert werden. Die zeitliche Diskrepanz zwischen der Präsentation der Stimuli und der Erfassung der entsprechenden BOLD-Reaktionen wird bei der Modellierung der erwarteten reiz-induzierten neuronalen Reaktion berücksichtigt.

Neben gradientenbedingten Artefakten erschweren kardioballistische Artefakte die Auswertung der EEG-Daten. Dabei handelt es sich um physiologisch fortgeleitete elektrische Ausbreitungen des Herzreizleitungssystems. Es existieren verschiedene Methoden, mit denen diese Artefakte korrigiert werden können. Bei der vorliegenden Arbeit beruht die Auswertung auf einer faktorenanalytischen Separation von Artefakt und Hirnströmen (BESA). Durch die Kühlungspumpe des MR-Tomographen kommt es darüber hinaus zu regelmäßigen, im Abstand von ca. 500 ms auftretenden hochfrequenten Artefakten. Die dadurch verursachten Störungen im Bereich von 40 Hz können mittels entsprechender Software eliminiert werden.

Mulert und Kollegen (2004) beschäftigten sich mit der Problematik, ob innerhalb des Kernspin-Tomographen erhobene evozierte Potentiale als valide zu werten sind. Dabei wurde das selbe Experiment innerhalb des MR-Magnetfeldes und unmittelbar im Anschluß daran ausserhalb auf der MRT-Liege vor dem Gerät durchgeführt. Bei der Messung

ausserhalb des Tomographen wurden ausschließlich die Hirnströme bei der Bearbeitung der Aufgabenbedingungen gemessen. Alle anderen Parameter (Impedanzen, Sitz der Elektroden usw.) blieben unverändert. Es zeigten sich für die N1/N2-Komponente innerhalb des Tomographen geringfügig reduzierte Amplituden; die P300 schien unbeeinflusst zu bleiben. Die dreidimensionale Rekonstruktion aus den EEG-Daten mittels low resolution electromagnetic tomography (= LORETA) ergab übereinstimmende Aktivierungen in den meisten Hirnregionen.

3.4. Aufgabenstellung

Die Probanden bearbeiteten ein modifiziertes Go/NoGo-Paradigma mit 5 verschiedenen Bedingungen. Als auditorische Stimuli wurden 3 Sinus-Töne (Dauer 50 ms, Schalldruckpegel 100 dB) verschiedener Höhe verwendet. Die Töne wurden paarweise mit einem Abstand von 1000 ms präsentiert. Der Ton mit der mittleren Frequenz (1000 Hz) diente dabei als Hinweis zur Aufforderung auf einen Tastendruck (Signal-Ton), wenn er direkt von einem Ton hoher Frequenz (1300 Hz) gefolgt wurde (= **Go**-Bedingung). Die Reaktion musste unterdrückt werden, wenn der mittlere Ton ergänzt wurde von einem Ton tiefer Frequenz (800 Hz) (= **NoGo**-Bedingung). Wurde der Signal-Ton gefolgt von einem Ton gleicher Frequenz (1000 Hz), so hatten die Teilnehmer die Auswahl darüber, ob sie per Tastendruck darauf reagieren oder nicht (= **Volitions**-Bedingung mit Reaktion = Selektion+ bzw. ohne Reaktion = Selektion-). Die Probanden wurden hierzu angewiesen, sich bei jedem Tonpaar erneut für oder gegen eine Reaktion zu entscheiden und sollten dabei annähernd gleich häufig reagieren und nicht reagieren in zufälliger Reihenfolge. Darüber hinaus gab es 2 **Kontroll**-Bedingungen, bei denen ein erster tiefer Ton (800 Hz) gefolgt wurde von einem beliebig anderen, auf die nicht reagiert werden sollte.

Die Bedingungen wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert, die Reaktionen sollten so rasch wie möglich nach dem jeweiligen zweiten Stimulus erfolgen, Fehler sollten dabei vermieden werden. Alle Probanden durchliefen im Vorfeld einen ca. 10-minütigen Übungsdurchlauf, um die Bedingungen vorzustellen und das korrekte Verständnis der Instruktionen zu überprüfen. Die Go-Bedingung wurde 160 mal dargeboten, die anderen Stimuluspaare jeweils 80 mal mit einem Interstimulusintervall von 3 Sekunden.

Bedingung	Tonkombination	gewünschte Reaktion	Anzahl
Go	mittel - hoch	immer drücken	160
NoGo	mittel - tief	nicht drücken	80
Volition	mittel - mittel	wahlweise drücken	80
Kontrolle 1	tief - tief	nicht beachten	80
Kontrolle 2	tief - hoch	nicht beachten	80

Tabelle 3-2: Übersicht zum Aufbau des Go/NoGo/Volition-Paradigmas

Die Töne wurden binaural präsentiert mittels eines MR-tauglichen Kopfhörersystems, die Reaktionen wurden mit dem LUMI-Touch (Photon Control Inc., Burnaby, Kanada) erfasst.

3.5. Fragebögen

Zum Erfassen von Befindlichkeit, individueller Persönlichkeitsstrukturen oder der medizinischen Vorgeschichte kamen im Rahmen des Experiments verschiedene Fragebögen zum Einsatz, welche die Probanden im unmittelbaren Vorfeld der Versuchsdurchführung beantwortet haben:

- **Soziodemographischer Fragebogen** (siehe Anhang 6):

Neben Angaben zu soziodemographischen Daten (Schul-/Studien-/Ausbildungs-/Berufsjahre; erlernter Beruf, ausgeübte Berufe; Schul- und Ausbildungsstand der Eltern) wurden orientierende Informationen der bisherigen Krankheitsgeschichte erhoben (Hörbehinderung; frühere oder aktuelle neurologische Erkrankung; sonstige schwere/chronische körperliche Erkrankung; Geburtskomplikationen, Entwicklungsprobleme; diagnostizierte Erkrankungen erst- und zweitgradig Verwandter). Ergänzend waren noch Fragen zum Substanzgebrauch (Medikamente; Tabak; Alkohol; Drogen).

- **Eigenschaftswörterliste** (EWL-60) (Janke und Debus, 1978):

Die EWL erlaubt es, das aktuelle Befinden mehrdimensional zu erfassen und Befindlichkeitsprofile zu erstellen. Es werden 60 Adjektive aus 15 Subtests präsentiert (Aktiviertheit, Konzentriertheit, Desaktiviertheit, Müdigkeit, Benommenheit, Extravertiertheit, Introvertiertheit, Selbstsicherheit, gehobene Stimmung, Erregtheit, Empfindlichkeit, Ärger, Ängstlichkeit, Deprimiertheit, Verträumtheit). Die Probanden sollen hierbei angeben, inwiefern ein Adjektiv ihrem aktuellen Befinden entspricht (Skala-Stufen: gar nicht - etwas - ziemlich - stark). Die 15 Subtests lassen sich zu 6 Bereichen zusammenfassen (leistungsbezogene Aktivität, allgemeine Desaktivität,

Extra-/Introversion, allgemeines Wohlbefinden, emotionale Gereiztheit, Angst/Depressiertheit).

- **Beck Depressions Inventar (BDI)** (Beck, 1961):

Der Test beinhaltet 21 Items à 4 Antwortmöglichkeiten (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht vorhanden, 2 = mäßige Ausprägung, 3 = starke Ausprägung) und lässt mittels Summenwert eine Einschätzung der Ausprägung der Depression zu (0 - 13 Punkte = minimal; 14 - 19 = leicht; 20 - 28 = mittelschwer; 29 - 63 = schwere Depression).

- **Wortschatztest (WST)** (Metzler und Schmidt, 1992):

Der WST wird zur Schätzung der verbalen Intelligenz eingesetzt. Er besteht aus 42 Einzelaufgaben, bei denen jeweils aus einer Reihe von 5 Wörtern das mit einer realen Bedeutung auszuwählen ist. Der Grad der Schwierigkeit steigt dabei von Aufgabe zu Aufgabe an. Die Zahl der richtigen Antworten liefert einen Rohwert, der mittels Normwert-Tabelle in einen Standard-Skalenwert transformiert wird.

- **NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)** (Costa & McCrae, 1992):

Zur Abklärung grundlegender Persönlichkeitsdimensionen stellt es ein faktorenanalytisch konstruiertes Fragebogenverfahren dar, welches der Erfassung individueller Merkmalsausprägungen in den Bereichen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit dient. Diese Merkmalsbereiche (Big Five) haben sich als wichtige Dimensionen erwiesen.

- **Symptom-Checkliste (SCL 90-R)** (Derogatis, 1977):

Diese bietet im Rahmen einer Selbstbeurteilungs-Skala die Möglichkeit zur Erfassung subjektiver Beeinträchtigungen körperlicher oder auch psychischer Art für den Zeitraum der letzten 7 Tage. 90 Items werden zu 9 Skalen (Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseeligkeit, phobische Angst, paranoides Denken, Psychotizismus) zusammengefasst und ermöglichen Aussagen zur aktuellen Symptombelastung (Antwortmöglichkeiten: 0 = überhaupt nicht zutreffend; 1 = ein wenig; 2 = ziemlich; 3 = stark; 4 = sehr starke Übereinstimmung). Erfasst werden mit dem "global severity index" (GSI) die grundsätzliche psychische Belastung, mit dem "positive symptom distress index" (PSDI) die Intensität der Antworten und das "positive symptom total" (PST) gibt Auskunft über die Anzahl der Symptome, bei denen überhaupt eine Belastung beschrieben wurde.

- **Sensation Seeking-Skala, Form V (SSS-V)** (Zuckerman, 1994):

Der Test beschreibt die Tendenzen, vielfältige, neue, komplexe und intensive Erfahrungen zu machen und die Bereitschaft dafür psychische, soziale, legale und finanzielle Risiken einzugehen. Die 4 Subskalen umfassen je 10 Items zur Gefahren-

und Abenteuersuche (Thrill and Adventure Seeking = TAS), Enthemmung (Disinhibition = DIS), Erfahrungssuche (Experience Seeking = ES) und Langeweile (Boredom Susceptibility = BS).

- **Visuelle Analogskala zur Motivation und Anstrengung (VAS)** (Mulert et al., 2005) (siehe Anhang 7):

Nach Beendigung der simultanen Messung wurden die Probanden gebeten, ihre eigene Leistung, Mühe und Anstrengung anhand einer 5-stufigen Skala einzuordnen (1 = nicht ausgeprägt bis 5 = sehr stark ausgeprägt). Es wurde gezeigt, dass die Werte mit den Reaktionszeiten und Amplitudenhöhen der N1 korrelieren und es sinnvoll ist, die Motivation und Anstrengung der Probanden zu erfassen.

3.6. Ablauf der Untersuchung

Alle Untersuchungen fanden am Institut für Radiologische Diagnostik im Klinikum Großhadern statt. Am jeweiligen Untersuchungstag sollten die Probanden zuerst die Fragebögen bearbeiten. Anschließend folgte das Setzen der EEG-Haube unter Verwendung eines abrasiven elektrisch leitenden Elektrodengels (Abralyt 2000, Easycap, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) und die Feinabstimmung der Impedanzen (Dauer ca. 30 min). Im MRT wurde neben der Qualität der Hirnströme das korrekte Verständnis der Probanden bzgl. der Aufgabenbedingungen mittels eines mehrminütigen Probelaufs getestet. Es folgte jeweils zuerst die Aufnahme von anatomischen Daten des Gehirns (ca. 8 min), bevor das Go/NoGo/Volitions - EEG/fMRT - Paradigma durchgeführt wurde (ca. 25 min). Nach Beendigung der Sequenz bearbeiteten die Probanden den Motivationsbogen (VAS).

3.7. Setting und Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 14.0 für Microsoft-Windows durchgeführt.

3.7.1. Erhebung und Analyse der behavioralen und EEG-Daten:

Bezüglich der Verhaltensdaten wurden die Reaktionszeiten und/oder Fehler der gewünschten (Go), freiwillig gewählten (Volition) oder zu unterdrückenden Reaktionen (NoGo) berechnet. Dabei wurden Antworten, die später als 1000 ms nach dem Stimulus gegeben wurden als Fehlreaktion gewertet. Eine MANOVA-Analyse (Multivarianzanalyse) wurde verwendet um die Unterschiede zwischen Reaktionszeiten und dem prozentualen Anteil der Reaktionen zu überprüfen.

Die evozierten Potentiale wurden während der Erhebung der funktionellen MRT-Daten mittels 61 Ag/AgCl (Silber/Silberchlorid)-Elektroden erhoben, die entsprechend dem internationalen 10-10 System mit Hilfe einer Elektrodenhaube der Firma Easycap GmbH (Herrsching-Breitenbrunn, Deutschland) auf dem Skalp ausgerichtet worden waren. Als Referenzelektrode für alle anderen diente die Cz-Elektrode. Bewegungen der Augen wurden aufgezeichnet mit einer Elektrode neben dem rechten Auge.

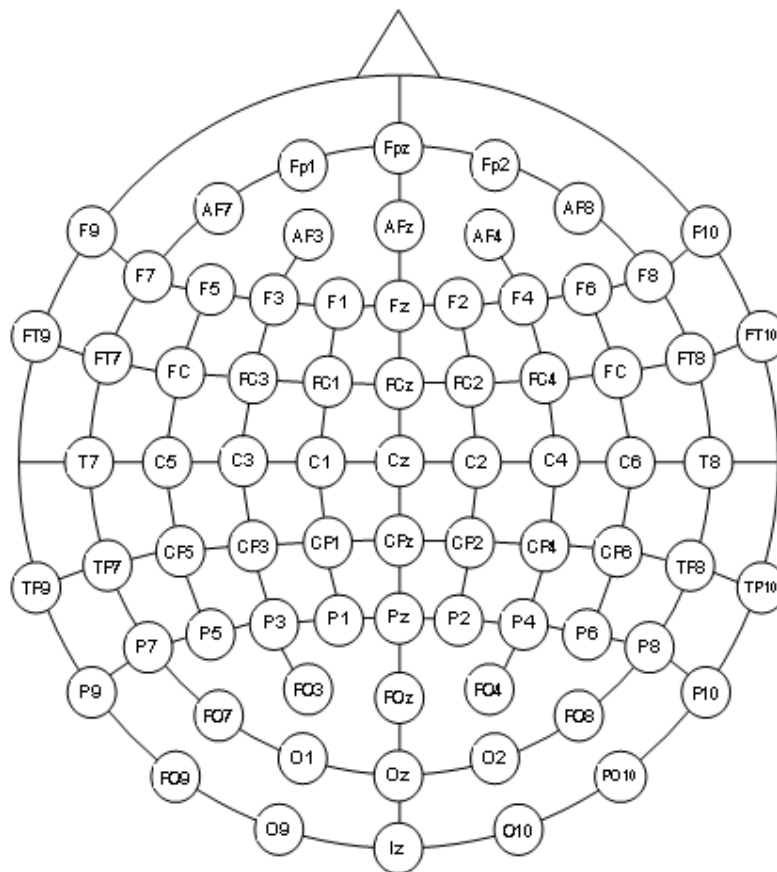


Abbildung 3-4: Schema einer EEG-Elektrodenhaube für bis zu 74 Ableitungs-Möglichkeiten nach dem internationalen 10-10 System (EasyCap, Deutschland)

EKG-Ableitungen wurden mit 3 Elektroden im Bereich des Nackens und Rückens der Probanden erhoben. Das EEG wurde digitalisiert und fortlaufend aufgezeichnet mit einer Auflösung von 5000 Hz ohne Filter während der Erhebung. Der Widerstand zwischen den Elektroden und der Kopfhaut lag gewöhnlich unter 10 k Ω . Die EEG-Daten wurden erhoben mit einem Verstärker, der für Messungen innerhalb des MR-Tomographen geeignet ist (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Die Probanden wurden angewiesen sich während der Untersuchung nicht zu bewegen und die Augen geschlossen zu halten.

Die Augenbewegungen sowie die kardioballistischen Artefakte wurden mit Hilfe eines spatialen Filteralgorithmus entfernt. Üblich bei den räumlichen Filtertechniken ist hierbei die Zerlegung des EEG in Einzelkomponenten, welche idealerweise entweder Artefakte oder Hirnaktivität darstellen (Ille et al., 2002). Eine angemessene Separation ist möglich, wenn die Artefaktaktivität als Produkt der Artefakt-Topographie und -Wellenform nachvollzogen werden kann. In Falle dieser Studie wurde der "Surrogat" -Algorithmus verwendet, der in dem Programm BESA (MEGIS Software GmbH, Gräfelfing, Deutschland) enthalten ist. Dabei wird die Hirnaktivität mittels eines auf strategische Kopfpunkte ausgerichteten Dipol-Modells bearbeitet. Diese Methode wurde bereits früher zum Entfernen kardioballistischer Artefakte angewandt (Siniatchkin et al., 2006; Karch et al., 2008).

Die weitere Auswertung erfolgte mit dem BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Es erfolgte eine Neureferenzierung auf die durchschnittliche Aktivität, anschließend eine Filterung mit einem 20 Hz low-pass Filter (slope 48 dB/oct) sowie eine Unterteilung in 750 ms lange Segmente entsprechend der einzelnen Aufgabenbedingungen (Go, NoGo, Volition, Kontrollbedingung). Der Zeitraum der Intervalle beginnt jeweils 150 ms vor der Präsentation des 2. Signaltons, der anzeigte welche Bedingung aktuell dargeboten wurde. Die 150 ms dieses Prästimulus-Intervalls wurden für eine baseline-Korrektur verwendet. Von den so entstandenen einzelnen Segmenten wurden anschließend jene entfernt, deren Amplituden noch Signale enthielten welche als Artefakte gewertet werden konnten (Amplitudenabweichung größer als $\pm 90 \mu\text{V}$). Die Artefakterkennung wurde dabei bezogen auf die Kanäle Fz, F3, F4, FCz, Cz, C3, C4 und Pz. Durchgänge mit falsch gegebenen Antworten (Tastenreaktion nach einer NoGo- oder Kontrollbedingung bzw. keine motorische Reaktion auf eine Go-Aufforderung) wurden vor dem Mitteln der Segmente entfernt. In die Mittelwertsberechnung wurden nur Datensätze einbezogen, die auf mehr als 30 Trials pro Durchgang basierten. Die Ergebnisse von 3 Probanden wurden deshalb aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Höhe der N2 und P3-Amplituden wurde für die frontozentro-parietalen Elektroden (Fz, FCz, Cz, Pz) bestimmt. Die NoGo-bezogenen elektrophysiologischen Variationen wurden bestimmt ohne weitere Überprüfung aufgrund zahlreicher vorangegangener Studien hinsichtlich der Inhibition (Bekker et al., 2004; Bruin et al., 2001; Falkenstein et al., 1999; Kamarajan et al., 2005; Karch et al., 2008; Kopp et al., 1996; Pfefferbaum et al., 1985).

3.7.2. Setting und Erhebung der funktionellen MRT-Daten:

Mit einem 1.5 Tesla Siemens MAGNETOM Sonata Magnetresonanz-Tomographen (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) wurden folgende Daten erhoben:

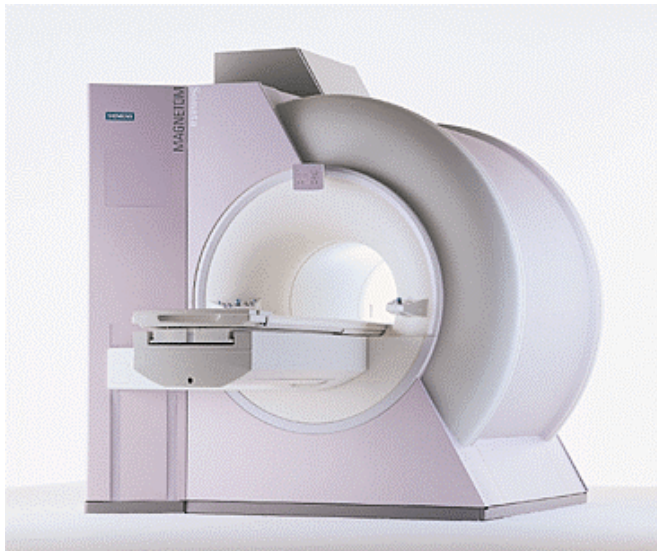


Abbildung 3-5: Siemens MAGNETOM Sonata 1.5 T

- strukturelle Messung: Es kam eine 3D MPRAGE Gradientensequenz (T1-gewichtet) in sagittaler Schnitfführung mit 160 Schichten zum Einsatz. Die anatomische Sequenz wurde 3D-rekonstruiert (193 Schichten). Die BOLD-Aktivitäten der funktionellen Sequenz wurden später mit diesem hochauflösenden anatomischen Datensatz überlagert.
- funktionelle Messung: Für die funktionelle BOLD-Bildgebung wurde eine T2*-gewichtete EPI- (Echo Planar Imaging) Sequenz (TR = 3000 ms; TE = 53 ms; Matrix: 64 x 64; FoV: 192 x 192; Schichtdicke: 8 mm mit 0.4 mm Abstand) verwendet. 10 Schichten mit paralleler Ausrichtung zur AC-PC-Linie (Verbindung anteriore - posteriore Kommissur) wurden mit einer resultierenden Voxelgröße von 2.8 x 2.8 x 8.0 mm zeitlich synchron bei jeder Aufgabenbedingung des Paradigmas erhoben. Dabei wurde ein gestaffeltes Design verwendet bei dem die akustischen Stimuli in den Zeitfenstern zwischen den Datenerhebungen des MRT lagen. Somit wurden sowohl der Lärmeinfluß des Tomographen auf die auditorische Stimulation reduziert. Ebenso wurden die aufgabenrelevanten EEG-Abschnitte vor einer Überlagerung mit den Gradientenartefakten bewahrt.

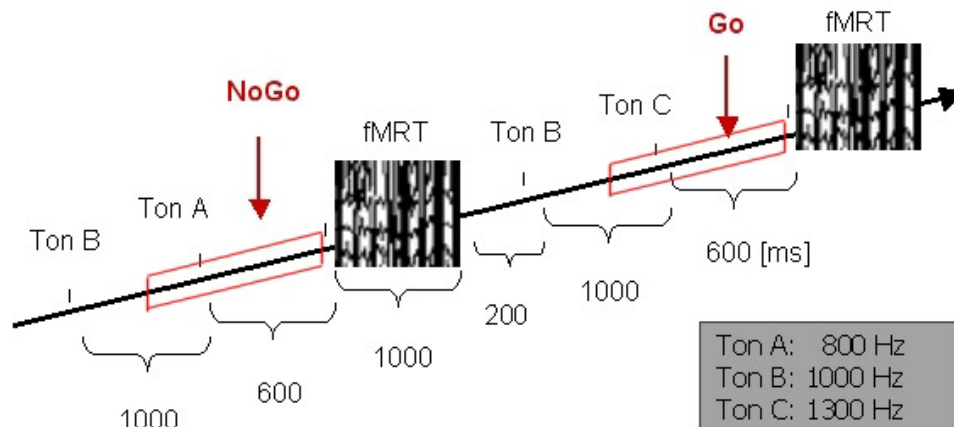


Abbildung 3-6: Schema zur EEG/fMRT-Synchronisation: Präsentation der Tonsignale zwischen den MRT-bedingten Artefakten. Angabe der jeweiligen Zeitabstände in [ms]. Rot gekennzeichnet sind die Intervalle, in denen die aufgabenspezifischen Potentiale (EKPs) erfasst wurden

Insgesamt wurden 485 funktionelle MRT-Bilder erhoben, von denen die 3 ersten Aufnahmen aufgrund unzureichender Sättigungseffekte verworfen wurden. Die Daten wurden vor Abschluß bewegungskorrigiert.

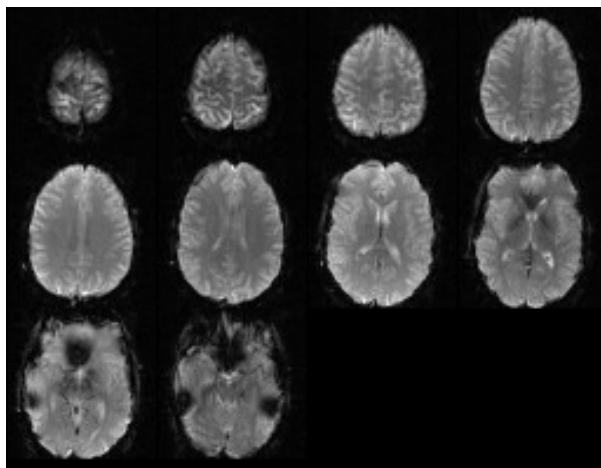


Abbildung 3-7: Funktioneller Bilddatensatz: AC-PC-ausgerichtete T2*-Sequenz (10 Schichten von kranial nach kaudal)

Die Teilnehmer wurden in einer Sitzung gemessen. Die Probanden wurden liegend in einer möglichst bequemen Position auf der MRT-Liege gelagert, dabei wurde ihr Kopf samt Kopfhörer gepolstert in der 8-Kanal-Spule fixiert um Kopfbewegungen zu vermeiden. Die auditorischen Stimuli wurden mittels des Programms BrainStim (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) von einem Rechner außerhalb des MR-Einflussbereiches generiert und durch ein MR-taugliches Kopfhörersystem zum Probanden geleitet.

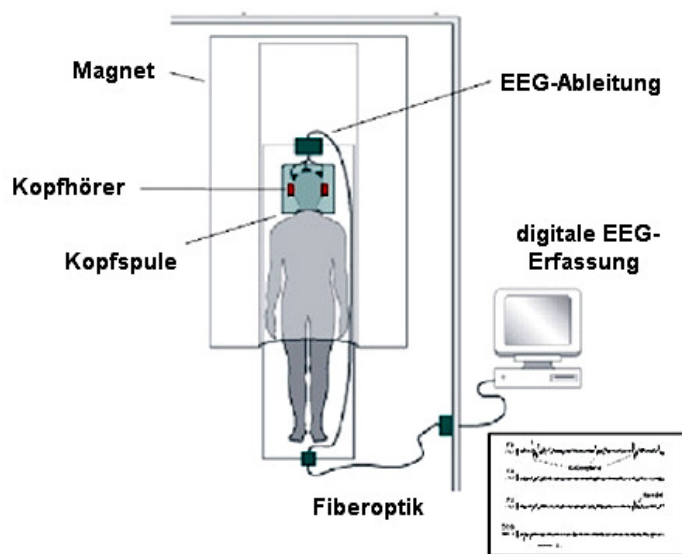


Abbildung 3-8: Versuchsaufbau: Der Proband liegt mit einem MR-tauglichen Kopfhörersystem in der Kopfspule. Diese befindet sich in der Mitte des MR-Tomographen. Mittels Faseroptik werden die EEG-Signale zu einem externen Rechner übertragen und aufgezeichnet (nach Wetter, 2005)

3.7.3. Analyse der MRT-Daten:

Die Vorverarbeitung der Bilder und statistischen Analysen wurde mit dem Programm BrainVoyager v4.96 (Brain Innovation B.V., Maastricht, Niederlande) durchgeführt. 5 Bilder zu Beginn jeder Messung wurden entfernt aufgrund etwaiger Magnetfeld-Inhomogenitäten. Zur Vorverarbeitung gehörten eine Zeitkorrektur sowie eine Bewegungskorrektur und die Anwendung eines Gaussfilters mit einer Halbwertsbreite (FWHM = field width at half maximum) von 8.0 mm. Die funktionellen Daten wurden anschließend nach Talairach und Touroux (1988) in ein standardisiertes, stereotaktisches Koordinatensystem des menschlichen Gehirns übertragen und mit den strukturellen Datenüberlagert.

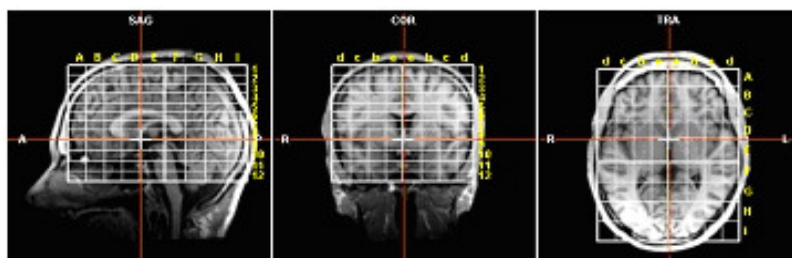


Abbildung 3-9: Talairach-Normalisierung des Gehirns: Ausgleichen interindividueller Größenunterschiede mit Hilfe von Normpunkten (anteriore Kommissur, posteriore Kommissur sowie die jeweils am meisten superior, inferior, anterior, posterior, rechts und links gelegenen Punkte des Gehirns)

Die so erhaltenen vierdimensionalen Datensätze wurden anhand eines Allgemeinen Linearen Modells (General Linear Model = GLM) sowohl 1. Grades (innerhalb eines Probanden) sowie 2. Grades (zwischen den Probanden; Gruppenanalyse) statistisch untersucht. Dabei werden nach Friston et al. (1995) jeweils die funktionellen MRT-Aktivierungen bestimmt durch Kreuzkorrelation der MR-Bildpixelintensität und der zu erwartenden hämodynamischen Antwortfunktion ($\delta = 2$; $\tau = 0.5$).

Zur Gruppenanalyse wurde eine random-effects Analyse berechnet (Signifikanz-Niveau: $p < .001$ unkorrigiert für multiples Testen; Konfidenzintervall T: 4.3 - 8). Ein weiteres GLM wurde erstellt bei dem die Volitions-Bedingung aufgeteilt wurde entsprechend der gewählten Reaktion (Selektion+, Selektion-, NoGo, Go; Kontrolle; random-effects Analyse mit Signifikanz-Niveau $p < .001$ unkorrigiert für multiples Testen; Konfidenzintervall T: 4.3 - 8).

Des Weiteren wurde eine Conjunction-Analyse durchgeführt [(Selektion+ minus Go) vs. (Selektion- minus NoGo)], um die Hirnregionen darzustellen welche für die Auswahl freiwilliger Reaktionen notwendig sind.

Um die BOLD-Reaktionen mit den behavioralen Daten und den elektrophysiologischen Daten zu vergleichen, wurde eine Region of Interest (ROI) - Analyse durchgeführt. Hierfür wurden die vordefinierten anatomischen ROI-Definitionen des BrainVoyager 2000 verwendet für die Gehirnbereiche des Gyrus cinguli, des Gyrus frontalis inferior, des Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis superior und medialis sowie des Gyrus praecentralis. Für jede Versuchsperson wurde der durchschnittliche T-Wert der aktivierten Voxel (T-Wert: 2.6-8; $p < .01$ unkorrigiert für multiples Testen) bestimmt für die Bedingungen Selektion+, Selektion-, NoGo und Go. Korrelationen wurden berechnet mittels des Pearson Korrelationskoeffizienten.

3.7.4. Statistische Auswertung:

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS Version 14.0.1 berechnet. Das Signifikanz-Niveau lag bei $p < .05$, p-Werte von .05 bis .1 wurden als Trend gekennzeichnet. Die N1-Amplitude wurde definiert als das relative Minimum des ereigniskorrelierten Potentials im Zeitfenster von 70 bis 230 ms, die N2 in einem Bereich von 170 bis 230 ms und das P3-Potential als relatives Maximum im Intervall von 230 bis 550 ms nach der Präsentation des jeweiligen Aufgabenstimulus. Um die Signifikanz zu überprüfen, wurden multivariate Varianzanalysen (MANOVA) mit Messwiederholung mit den beiden Messwiederholungsfaktoren Bedingung (freiwillige Reaktion, NoGo, Go, Kontrolle) und Elektrodenposition (Fz, FCz, Cz, Pz) durchgeführt. Im Falle eines signifikant positiven Ergebnis des Mauchly-Tests auf Sphärizität wurde die Anzahl der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Erbrachte der Mauchly-Test kein signifikantes Ergebnis, wurde Sphärizität angenommen und keine Korrektur der Anzahl der Freiheitsgrade

durchgeführt. Darüber hinaus wurden post-hoc t-Tests verwendet. Basierend auf 4 x 4 Aufgabenbedingungen wurden 16 verschiedene Test durchgeführt. Dafür wurden alle Tests mit Bonferroni-Korrektur und einem zweiseitigen $p < .0031$ berechnet; p-Werte kleiner als .00625 wurden als Trend gewertet. Des Weiteren wurden die EKP-Amplituden (N1, N2, P3) der Selektion+ mittels einer MANOVA (mit Messwiederholung) mit denen der Selektion- verglichen. Post-hoc t-Tests wurden Bonferroni-korrigiert mit einem zweiseitigen $p < .00625$ (Trend Level: $p < .0125$).

Pearson Korrelationen wurden zur Überprüfung der Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen errechnet. Berechnet wurde die Korrelation zwischen der Go-assozierten Leistungsfähigkeit (Reaktionszeit; Prozentsatz der richtigen Antworten) und den EKPs in den Kanälen Fz, FCz, Cz und Pz bei den jeweiligen Aufgaben. Ebenso wurden die Verhaltensdaten während der Volition in Relation gesetzt zu den entsprechenden elektrophysiologischen Korrelaten (Selektion+). Darüber hinaus wurden die Korrelationen zwischen den durchschnittlichen BOLD-Reaktionen der ROIs und den N2- und P3-Amplituden von Fz, FCz, Cz und Pz hinsichtlich der unterschiedlichen Bedingungen berechnet. Die Informationen aus den ROIs bei der Selektion+ und Go-Bedingung wurden ebenfalls mit den jeweils entsprechenden Reaktionszeiten verglichen.

4. Ergebnisse

4.1. Gesunde Probanden

4.1.1. Behaviorale Ergebnisse:

Die Verhaltensdaten zeigten eine signifikant längere Reaktionszeit bei der Volitions-Aufgabe [$M = 689.5 \pm 187.54$] gegenüber der Go-Bedingung [$M = 473.9 \pm 142.23$; $F(1,13) = 74.641$; $p < .001$]. Der Prozentsatz an Reaktionen zwischen Go [$M = 98.0 \pm 1.25\%$] und der Volition [$M = 58.7 \pm 13.65\%$; $F(1,13) = 106.224$; $p < .001$] war signifikant unterschiedlich.

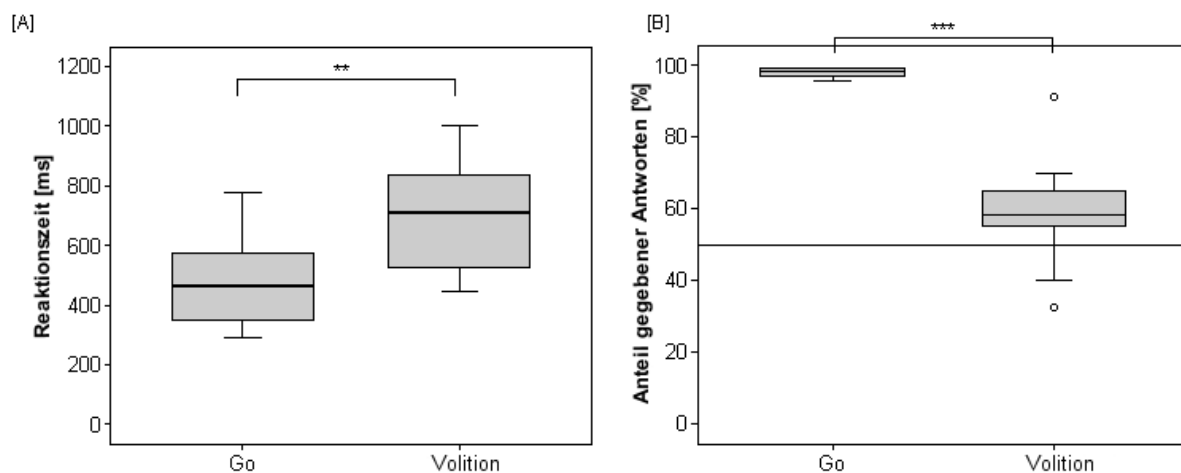


Abbildung 4-1: Verhaltensdaten: nach Go- und Volitions-Bedingung aufgetrennte Boxplot-Darstellung der Reaktionszeiten [A] und dem Prozentsatz gegebener Antwort-Reaktionen [B]. Sternmarkierungen als Hinweis auf Signifikanz-Niveaus: ** $p < .01$; *** $p < .001$

4.1.2. Elektrophysiologische Ergebnisse:

Bei der **N1-Amplitude** fand sich ein signifikanter Haupteffekt für die Elektrodenposition [$F(3, 39) = 26.695$; $p < .001$]; abgesehen davon zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen der Aufgabenstellung und der Elektrodenposition [$F(4.296, 55.849) = 3.244$; $p = .016$]. Der Haupteffekt hinsichtlich der Bedingung war nicht signifikant [$F(3, 39) = .866$; $p = .467$]. Post-hoc Tests zeigten vergrößerte N1-Amplituden in Fz im Vergleich zu Cz ($p = .028$) und Pz ($p < .001$) sowie ausgeprägtere Amplituden in FCz gegenüber Cz ($p = .002$) und Pz ($p < .001$) und ebenso in Cz und Pz ($p = .004$).

Ferner ergab sich bei der **N2-Amplitude** ein signifikanter Haupteffekt sowohl in Bezug auf die Aufgabenstellung [$F(3, 39) = 7.169$; $p = .001$] als auch auf die Elektrodenposition [$F(1.525, 19.829) = 9.269$; $p = .003$]. Der Interaktions-Effekt (Aufgabe x Elektrodenposition) war ebenfalls signifikant [$F(4.543, 59.057) = 5.003$; $p = .001$]. Die N2-Amplituden der Go-Bedingung sowohl gegenüber NoGo ($p = .049$) als auch der Volition ($p = .009$) und Kontrollbedingung ($p = .002$) waren im post-hoc Test signifikant geringer ausgeprägt.

Bezüglich der Elektrodenpositionen war die N2-Amplitude signifikant ausgeprägter bei Fz im Vergleich zu Cz ($p = .009$) sowie bei FCz im Vergleich zu Cz ($p = .009$). Die N2-Amplituden in Cz waren ebenfalls geringer ausgeprägt als in Pz ($p = .001$).

Die **P3-Amplitude** betreffend fanden sich signifikante Haupteffekte in Bezug auf die Aufgabenbedingung [$F(3, 39) = 18.834$; $p < .001$] und Elektrodenposition [$F(3, 39) = 4.950$; $p = .005$]. Die Interaktion zwischen Aufgabe und Elektrode war ebenfalls signifikant [$F(9, 117) = 3.385$; $p = .001$]. Paarweise Vergleiche zeigten signifikant höhere P3-Amplituden bei NoGo im Vergleich zur Go-Bedingung ($p = .001$), zur Volition ($p = .032$) und zur Kontrollbedingung ($p < .001$). Die mit der Kontroll-Bedingung assoziierten P3-Amplituden waren signifikant geringer ausgeprägt als bei Go ($p = .015$) und bei der Volition ($p = .009$). Die P3-Amplitude in Cz war signifikant erhöht im Vergleich zu Fz ($p = .021$).

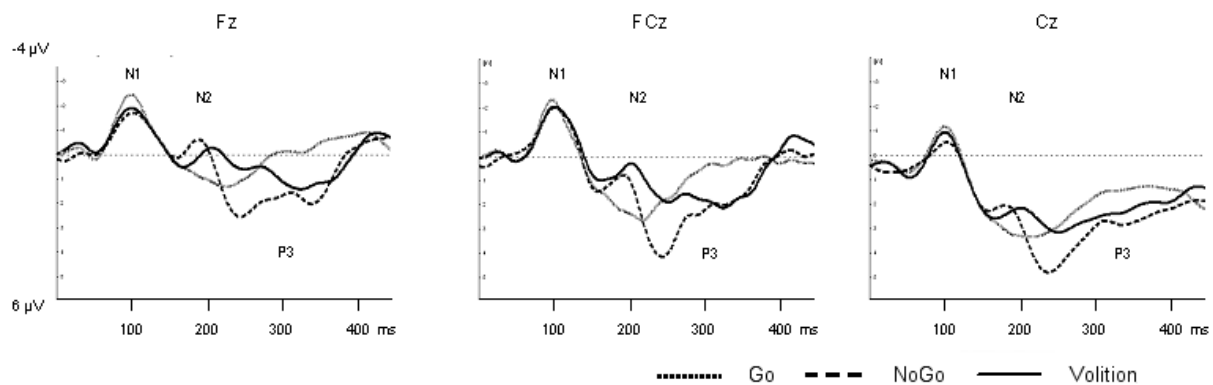


Abbildung 4-2: Ereigniskorrelierte Potentiale während der Aufgabenbedingungen Go, NoGo und Volition in den (fronto-) zentralen Ableitungselektroden

Der **Vergleich** der N1-Amplituden von **Selektion+** und **Selektion-** ergab einen signifikanten Haupteffekt bezüglich der Elektrodenposition [$F(1.796, 23.349) = 20.697$; $p < .001$], jedoch nicht in Bezug auf die Aufgabe [$F(1,13) = .551$; $p = .471$]. Der Interaktionseffekt (Aufgabe x Elektrodenposition) war nicht signifikant [$F(1.731, 22.499) = 1.897$; $p = .146$]. Post-hoc Vergleiche zeigten signifikant größere N1-Amplituden beim Vergleich der Fz-Ableitung mit Pz ($p = .001$), beim Vergleich von FCz mit Cz ($p = .007$) sowie Pz ($p > .001$) ebenso wie beim Vergleich von Cz mit Pz ($p = .002$).

Der Aufgaben-Effekt sowohl der N2-Amplituden [$F(1, 13) = .031$; $p = .862$] als auch P3-Amplituden [$F(1, 13) = .008$; $p = .931$] war nicht signifikant, ebenso wenig die Interaktions-Effekte (N2: [$F(1.845, 23.983) = .432$; $p = .731$]; P3: [$F(3, 39) = 1.675$; $p = .188$]). Der Haupteffekt der Elektrodenposition war signifikant in N2 [$F(1.860, 24.181) = 9.543$; $p = .001$], jedoch nicht in den P3-Amplituden [$F(3, 39) = 2.605$; $p = .065$]. Post-hoc Tests erbrachten deutlich negativere Werte beim N2-Vergleich von Fz zu Cz ($p = .019$) sowie Pz ($p = .027$) und im Vergleich von FCz gegenüber Cz ($p = .013$).

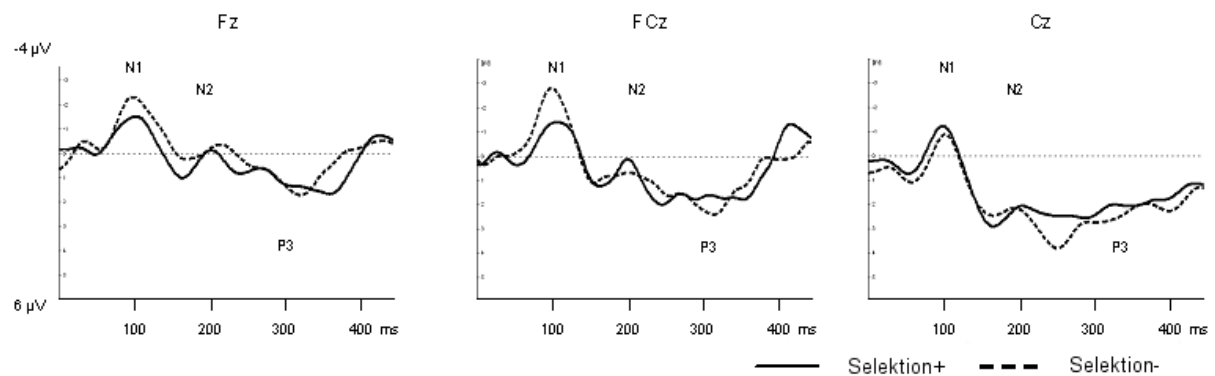


Abbildung 4-3: Frontozentrale EKPs bei Selektion+ und Selektion-

4.1.3. Korrelationen zwischen Verhaltensdaten und EKPs:

Schnelle Reaktionen während der Go-Bedingung waren assoziiert mit hohen N1-Amplituden in Pz (Korrelations-Koeffizient [KK] = $-.740^{**}$, $p < .002$) sowie mit hohen P3-Amplituden in FCz (KK = $-.583$, $p = .029$), Cz (KK = $-.592$, $p = .026$) und Pz (KK = $-.745$, $p = .002$). Ein hoher Prozentsatz an richtigen Reaktionen bei der Go-Bedingung korrelierte mit einer hohen N1-Amplitude in Pz (KK = $.536$, $p = 0.48$).

Rasche Antworten bei der freiwilligen Auswahl korrelierten mit hohen P3-Amplituden sowohl in Cz (KK = $-.669$, $p = .009$) als auch Pz (KK = $-.629$, $p = .016$).

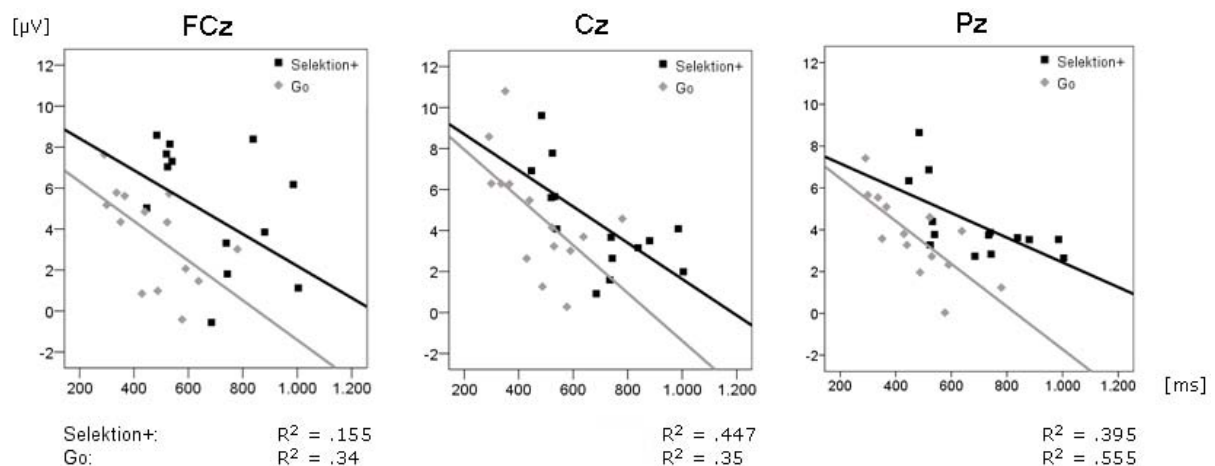


Abbildung 4-4: Korrelationen zwischen P3-Amplituden und Reaktionszeiten in FCz, Cz und Pz bei der Selektion+ und Go-Bedingung

4.1.4. Ergebnisse der funktionellen Bildgebung:

4.1.4.1. Volition vs. Kontrollbedingung:

Bei der freien Auswahl zeigten sich höhere BOLD-Aktivierungen als bei der Kontrollbedingung, vor allem in frontalen Hirnregionen einschließlich des Gyrus frontalis superior und medialis (BA 6/8), des linken sowie rechten Gyrus frontalis medius (BA 6/8/9/46) und des rechten insulären Kortex (BA 13). Des Weiteren führte die Volitions-Bedingung zu einer vermehrten Beteiligung des Gyrus postcentralis (BA 3), des Lobulus parietalis inferior (BA 40) und limbisch-subkortikaler Gebiete (z.B. des Thalamus, Nucleus caudatus/Putamen). Leicht erhöhte funktionelle Reaktionen bezüglich der Kontrollbedingung zeigten sich im Lobus occipitalis (linker und rechter Gyrus occipitalis medius, linker Gyrus lingualis (BA 19/37/18)), im rechten Lobulus parietalis superior (BA 5/7), im Precuneus (BA 7) und ebenso im rechten Gyrus praecentralis und rechten Gyrus temporalis medius.

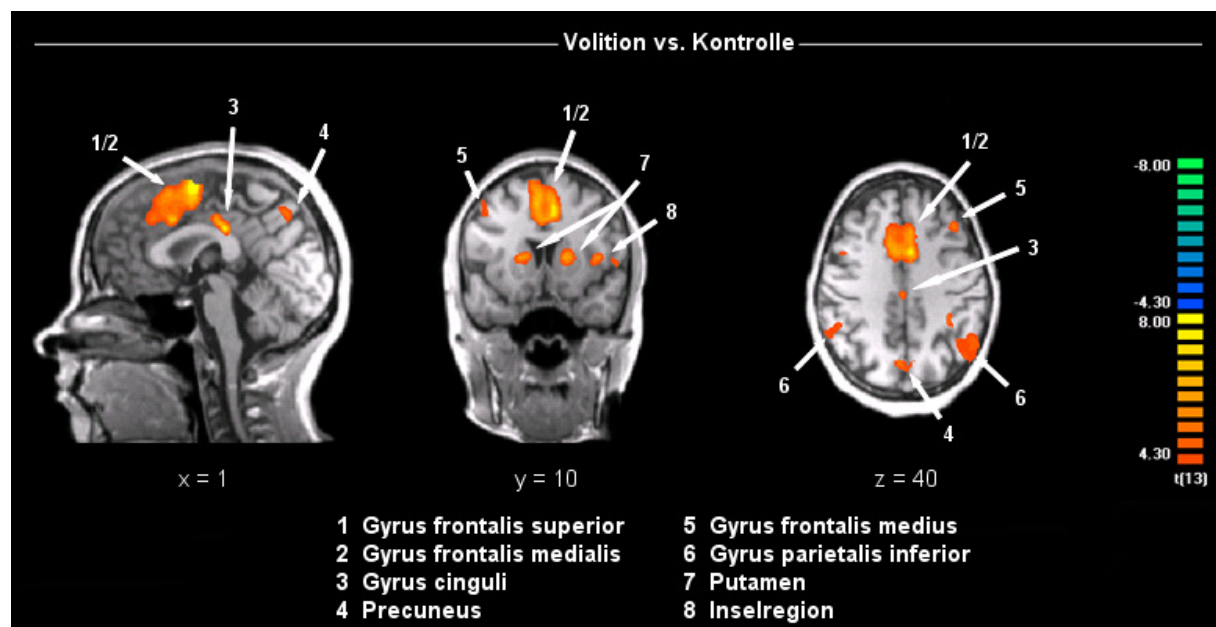


Abbildung 4-5: fMRT-Aktivierungen der freien Auswahl im Vergleich zur Kontrollbedingung
(Random-Effects Analyse $p(\text{uncor}) < .001$; $T: 4.3-8$)

BOLD-Reaktionen bei der freien Auswahl im Vergleich zur Kontrollbedingung:

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T- Wert	Größe	Schwerpunkt		
						x	y	z
Volition > Kontrollbedingung:								
Lobus frontalis:								
Gyrus frontalis superior /	6/8	R	5.478	10.309	17264	2	13	49
Gyrus frontalis medialis								
Gyrus cinguli	23/24	R/L	5.237	8.947	826	0	-22	34
Gyrus frontalis medius	9	L	4.774	6.285	941	-36	47	27
	8	L	4.728	5.510	281	-37	31	42
	6	R	4.529	5.345	243	44	12	46
	46	R	4.667	5.525	54	46	53	8
Gyrus frontalis inferior		R	4.605	5.660	358	35	28	12
Lobus parietalis:								
Gyrus postcentralis	3	L	4.680	5.974	1045	-40	-22	55
Lobulus parietalis inferior	40	L	4.654	6.363	2658	-47	-54	40
	40	R	4.516	5.086	1124	50	-44	45
	40	L	4.682	5.790	206	-33	-37	39
Precuneus	7	L	4.725	5.948	850	-2	-68	42
Subkortikale / limbische Areale:								
Inselregion	13	L	4.814	6.206	2342	-35	18	7
Thalamus		R	5.223	8.349	1221	12	-11	12
(Nucleus ventrolateralis)								
Thalamus		L	4.790	5.910	409	-7	-12	12
(Nucleus dorsomedialis)								
Nucleus caudatus / Putamen		R	5.270	7.882	1196	16	7	11
Putamen		L	5.057	6.932	1362	-17	9	8
Kontrollbedingung > Volition:								
Lobus frontalis:								
Gyrus praecentralis		R	4.673	5.594	193	26	-20	59
Lobus temporalis:								
Gyrus temporalis medius		R	4.650	5.858	173	39	-60	11

Lobus occipitalis:

Gyrus occipitalis medius	19	L	4.861	7.505	2301	-33	-84	20
	19/37	R	4.547	5.017	138	43	-68	8
Gyrus lingualis	18	L	5.334	9.394	619	-26	-77	-3

Lobus parietalis:

Lobulus parietalis superior	5/7	R	5.456	9.564	3454	26	-85	19
	5/7	R	6.576	5.047	197	26	-45	61
Precuneus	7	R	5.041	4.546	63	10	-81	50

Tabelle 4-1: BOLD-Reaktionen beim Vergleich Volition vs. Kontrollbedingung (Random-Effects Analyse p(uncor) < .001; T: 4.3-8; > 50 Voxel)

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Schwerpunkt = Talairach-Koordinaten

4.1.4.2. Volition mit Reaktion (Selektion+) vs. Go-Bedingung:

Die Selektion+ führte zu erhöhten hämodynamischen Reaktionen im Vergleich zur Go-Bedingung, v.a. im medialen (Gyrus frontalis superior (BA 6/8), Gyrus frontalis medialis (BA9)) und lateralen PFC (linker sowie rechter Gyrus frontalis medius (BA 6/8/9)). Darüber hinaus fanden sich erhöhte BOLD-Reaktionen in parietalen Gebieten (Lobulus parietalis inferior (BA 40), Lobulus parietalis superior (BA 19), Precuneus (BA 7), Gyrus supramarginalis). Hingegen traten im Bereich des Cuneus/Gyrus occipitalis medius (BA 6), des insulären Kortex und des Gyrus praecentralis (BA 4/6) leicht verminderte Reaktionen auf.

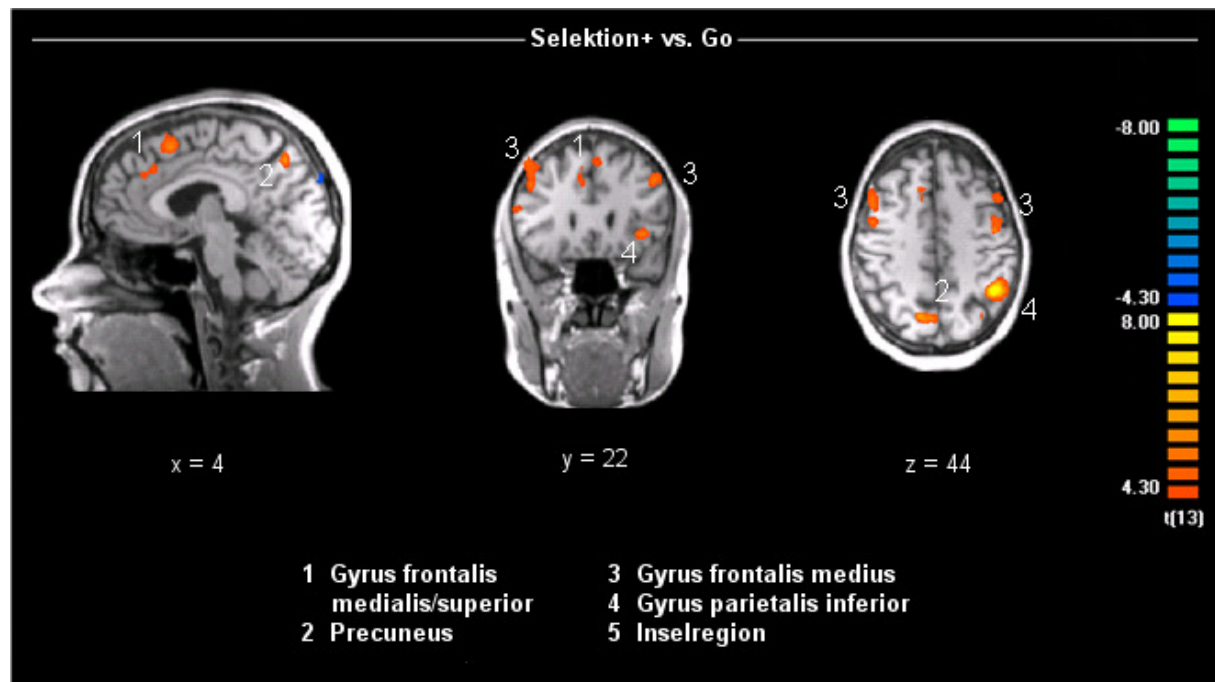


Abbildung 4-6: BOLD-Reaktionen von Selektion+ im Vergleich zur Go-Bedingung
(Random-Effects Analyse $p(\text{uncor}) < .001$; T: 4.3-8)

Freiwillige motorische Reaktion (Selektion+) vs. Go-Bedingung:

Hirnregion	BA	Seite	Ø	max.	Größe	Schwerpunkt		
			T-Wert	T-Wert		x	y	z
Selektion+ > Go:								
<u>Lobus frontalis:</u>								
Gyrus frontalis superior	6/8	L/R	4.811	6.332	4981	0	17	53
Gyrus frontalis medius	8/9	R	4.812	7.295	4372	46	19	39
		L	4.703	5.582	938	-43	22	40
	6	L	4.725	6.164	905	-44	2	43
	6	R	4.455	4.794	51	32	14	57
Gyrus frontalis medialis	9	L	4.773	5.943	295	-7	31	33
	9	R	4.688	6.027	118	9	47	19
Gyrus frontalis inferior / Inselregion	13/45	L	4.765	5.968	810	-39	19	4
<u>Lobus parietalis:</u>								
Lobulus parietalis inferior	40	L	5.692	11.720	2380	-44	-46	44

Lobulus parietalis superior /	19/7	L	4.429	4.836	81	-31	-63	43
Precuneus								
Precuneus	7	R	4.969	6.608	1374	8	-66	42
Gyrus supramarginalis		R	4.474	5.160	63	51	-46	36
<u>Subkortikal:</u>								
Corpus callosum		R	4.598	5.742	97	9	-17	20
Go > Selektion+:								
Cuneus / Gyrus	6	R	4.772	5.545	375	1	-92	30
occipitalis medius								
Inselregion		L	4.577	6.033	104	-37	-15	23
Gyrus praecentralis	6/4	R	4.753	6.531	66	61	-7	39

Tabelle 4-2: BOLD-Reaktionen bei Selektion+ vs. Go-Bedingung (Random-Effects Analyse $p(\text{uncor}) < .001$; T: 4.3-8; > 50 Voxel)

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Schwerpunkt = Talairach-Koordinaten

4.1.4.3. Volition ohne Reaktion (Selektion-) vs. NoGo-Bedingung:

Die Selektion- zeigte im Vergleich zur NoGo-Bedingung erhöhte hämodynamische Reaktionen im Bereich des Gyrus frontalis medialis (BA 6/8), des rechten sowie linken Lobulus parietalis inferior (BA 7/40) und des Gyrus supramarginalis. Inhibitions-assoziierte Anstiege der BOLD-Reaktionen waren vergleichsweise gering in den Gebieten des rechten Gyrus praecentralis (BA 4/6), des rechten Gyrus postcentralis (BA 4) sowie dem rechten Cuneus/Gyrus occipitalis medius (BA 6).

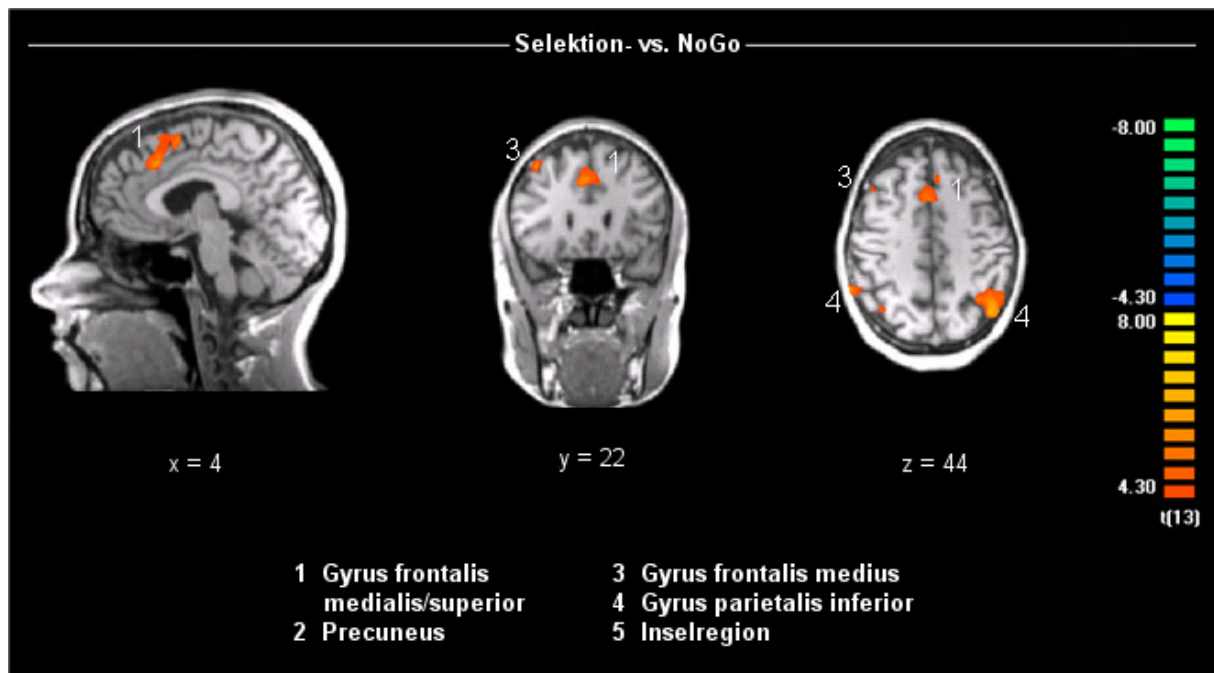


Abbildung 4-7: BOLD-Reaktionen der freien Auswahl ohne entsprechende Reaktion (Selektion-) im Vergleich zur NoGo-Bedingung (Random-Effects Analyse $p(\text{uncor}) < .001$; $T: 4.3-8$)

Freie Auswahl ohne Tastenreaktion vs. NoGo-Bedingung:

Hirnregion	BA	Seite	Ø	max.	Größe	Schwerpunkt		
			T-Wert	T-Wert		x	y	z
Selektion- > NoGo:								
<u>Lobus frontalis:</u>								
Gyrus frontalis medialis	6/8	R	4.799	6.589	3867	2	19	48
	8	R	4.764	7.032	417	39	26	49
<u>Lobus parietalis:</u>								
Lobulus parietalis inferior	40	L	5.091	7.453	2622	-43	-55	44
	40	R	4.933	6.102	525	55	-47	42
	7	R	4.698	5.733	282	36	-60	48
Gyrus supramarginalis		R	4.631	5.771	98	47	-37	37
NoGo > Selektion-:								
Gyrus praecentralis	6/4	R	4.867	6.718	215	58	-4	14
Gyrus postcentralis	4	R	4.606	5.309	105	13	-34	57
Cuneus / Gyrus occipitalis medius	6	R	4.413	4.946	86	27	-79	18

Tabelle 4-3: BOLD-Reaktionen bei Selektion- vs. NoGo-Bedingung (Random-Effects Analyse $p(\text{uncor}) < .001$; T: 4.3-8; > 50 Voxel)

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Schwerpunkt = Talairach-Koordinaten

4.1.4.4. Conjunction-Analyse:

Bei der Conjunction-Analyse [(Selektion+ minus Go) vs. (Selektion- minus NoGo)] zeigten sich Entscheidungs-assoziierte Aktivierungen im Gyrus frontalis superior und medialis (BA 6/8) sowie im linken Lobulus parietalis inferior (BA 40).

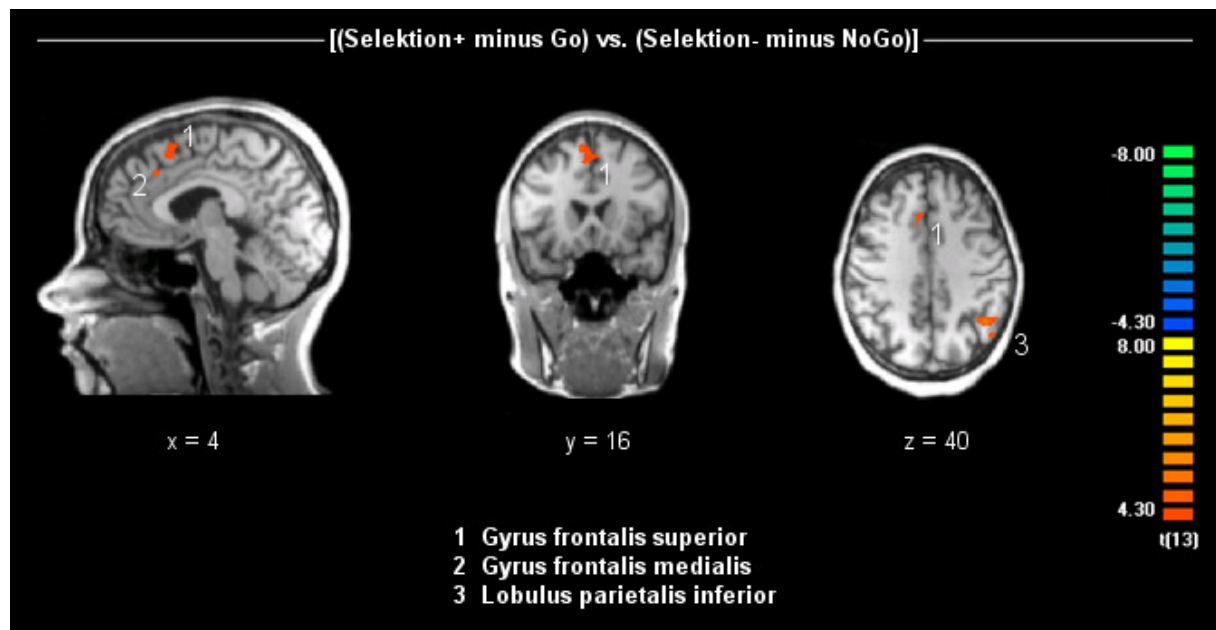


Abbildung 4-8: Conjunction-Analyse [(Selektion+ minus Go) vs. (Selektion- minus NoGo)]
($p(\text{uncor}) < .001$; $T: 4.3-8$)

Hämodynamische Reaktionen bei Entscheidungen:

Hirnregion	BA	Seite	Ø	max.	Größe	Schwerpunkt		
			T-Wert	T-Wert				
						x	y	z
<u>Lobus frontalis:</u>								
Gyrus frontalis superior	6	R	4.542	5.487	953	2	14	55
Gyrus frontalis medialis	8	R	4.516	5.114	187	7	25	39
<u>Lobus parietalis:</u>								
Lobulus parietalis inferior	40	L	4.740	5.940	797	-43	-50	44

Tabelle 4-4: Entscheidungs-assoziierte Aktivierungen ($p(\text{uncor}) < .001$; $T: 4.3-8$; > 50 Voxel)

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Schwerpunkt = Talairach-Koordinaten

4.1.5. Korrelationen zwischen ROIs und Verhaltensdaten:

Probanden, die während der Go-Bedingung rasch reagierten, zeigten höhere BOLD-Reaktionen im Bereich des Gyrus frontalis inferior (Korrelationskoeffizient [KK] = $-.541^*$, $p < .046$). Schnelle Reaktionen bei der freien Auswahl waren ebenfalls verknüpft mit größeren hämodynamischen Reaktionen im Gyrus frontalis inferior (KK = $-.559^*$, $p = .038$). Die Korrelation von Reaktionszeiten und BOLD-Reaktionen während der Selektion+ brachte signifikante Werte für den Bereich des medialen präfrontalen Kortex (KK = $-.524$, $p = .054$).

4.1.6. Korrelationen zwischen ROIs und elektrophysiologischen Reaktionen:

Die N2-Amplituden bei Fz während der Selektion+ korrelierte mit dem Durchschnitts-T-Wert des cingulären Kortex ($KK = -.745^{**}$, $p = .002$). Dabei war die N2-Amplitude ausgeprägter bei Probanden mit höheren Aktivierungen im Bereich des cingulären Kortex. Die Korrelation der N2-Amplitude in Fz mit dem Gebiet des Gyrus frontalis medius ($KK = -.523$, $p = .055$) erreichte Trend-Niveau, ebenso die Korrelation der N2-Amplitude in FCz mit dem Gebiet des medialen präfrontalen Kortex ($KK = -.448$, $p = .109$).

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen EKPs und BOLD-Reaktionen in Bezug auf die Selektion-, Go und NoGo.

4.2. Entscheidungen bei Patienten mit ADHS

4.2.1. Behaviorale Ergebnisse:

Sowohl bei den ADHS-Patienten als auch Kontrollpersonen war die Reaktionszeit der Volitions-Bedingung signifikant länger als die der Go-Bedingung [$F(1,14) = 60.007$; $p < .001$]. Die Reaktionen dabei unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [$F(1,14) = .360$; $p = .558$]. Darüber hinaus war der Interaktions-Effekt (Bedingung x Gruppe) nicht signifikant [$F(1,14) = 1.611$; $p = .225$].

Die Anzahl der Reaktionen war bei der Go-Bedingung signifikant höher als bei der Volitions-Bedingung [$F(1,14) = 179.103$; $p < .001$]. Der Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen ergab ebenfalls signifikantes Niveau [$F(1,14) = 4.938$; $p = .043$], ebenso wie das des Interaktions-Effekts [$F(1,14) = 5.737$; $p = .031$]: die Antwortquote der Patienten während der Volitions-Bedingung war höher als die der gesunden Probanden.

	ADHS-Patienten		Kontrollgruppe	
	M	SD	M	SD
Reaktionszeit [ms]				
Go	419.3	85.21	424.2	87.49
Selektion+	730.5	212.4	647.9	161.53
Anzahl der Reaktionen [%]				
Go	97.2	2.4	98.1	1.16
Selektion+	66.7	8.44	54.4	12.23

Tabelle 4-5: Verhaltensdaten der Patienten- und Kontrollgruppe

Abkürzungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

4.2.2. Elektrophysiologische Ergebnisse:

Für die **N1-Amplitude** erwies sich der Haupteffekt der Elektrodenposition (Fz, FCz, Cz, Pz) [$F(1.678, 23.489) = 35.503$; $p < .001$] sowie die Interaktion zwischen den Aufgabenbedingungen (Go, NoGo, Volition) und der Elektrodenposition als signifikant [$F(4.162, 58.271) = 3.700$; $p = .009$]. Die Unterschiede zwischen den Bedingungen [$F(3, 42) = 1.306$; $p = .285$] und zwischen den beiden Probandengruppen [$F(1, 14) = 1.565$; $p = .231$] waren nicht signifikant, ebenso wie die Interaktions-Effekte [Bedingung x Gruppe: $F(3, 42) = .864$; $p = .467$; Elektrodenposition x Gruppe: $F(1.678, 23.489) = 1.258$; $p = .297$; Bedingung x Elektrodenposition x Gruppe: $F(4.162, 58.271) = 1.511$; $p = .209$].

Die **N2-Amplitude** unterschied sich sowohl zwischen den Bedingungen [$F(3, 42) = 7.693$; $p < .001$] als auch zwischen den Elektrodenpositionen [$F(1.631, 22.833) = 6.146$; $p = .010$] signifikant. Der Post-hoc Test ergab eine ausgeprägtere N2 in Fz als in FCz ($p = .011$), Cz ($p = .002$) und Pz ($p = .005$). Darüber hinaus war die N2 kleiner in Cz als in Fz ($p = .001$), FCz ($p = .046$) und Pz ($p = .018$). Der Interaktions-Effekt von Bedingung x Elektrodenposition war ebenso signifikant [$F(3.296, 46.137) = 3.243$; $p = .027$]. Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant [$F(1, 14) = .193$; $p = .668$]. Auch Interaktionen zwischen den Bedingungen und den Gruppen waren nicht signifikant [$F(3, 42) = .672$; $p = .574$], ebenso jene zwischen Elektrodenposition, Bedingung und Gruppe [$F(3.296, 46.137) = 1.546$; $p = .212$].

Bezüglich der **P3-Amplitude** zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen [$F(1.893, 26.503) = 22.823$; $p < .001$], zwischen den Elektrodenpositionen [$F(3, 42) = 7.622$; $p < .001$] und bei der Interaktion zwischen Bedingung x Elektrodenposition [$F(3.050, 42.697) = 4.488$; $p = .008$]. Post-hoc Tests zeigten höhere P3-Amplituden bei der NoGo-Bedingung im Vergleich zu Go ($p < .001$), zur Volition ($p < .001$) oder zur Kontrollbedingung ($p < .001$). Die P3-Amplituden waren bei der Kontrollbedingung geringer ausgeprägt als bei Go ($p = .016$), NoGo ($p < .001$) und der Selektion+ ($p = .040$). Darüber hinaus waren die P3-Amplituden geringer ausgeprägt in Fz als FCz ($p = .002$) und Cz ($p = .002$). Der Haupteffekt bezüglich der Gruppe war nicht signifikant [$F(1, 14) = .758$; $p = .399$]. Des Weiteren erwies sich keiner der Interaktions-Effekte als signifikant [Bedingung x Gruppe: $F(1.893, 26.503) = .239$; $p = .777$; Elektrodenposition x Gruppe: $F(3, 42) = .325$; $p = .807$; Bedingung x Elektrodenposition x Gruppe: $F(3.050, 42.697) = 1.418$; $p = .250$].

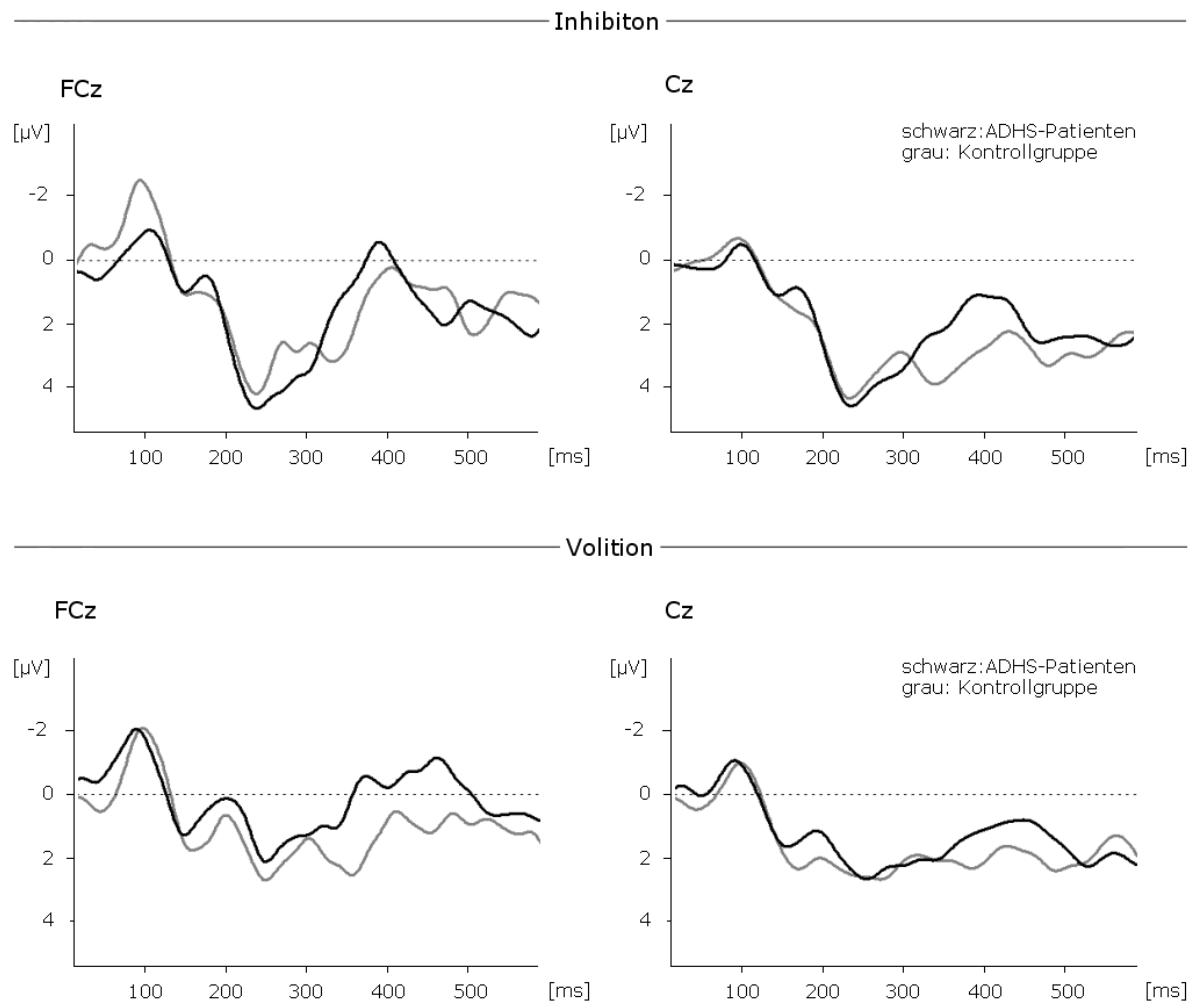


Abbildung 4-9: Inhibitions- und Volitions-assoziierte evozierte Potentiale bei ADHS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen in (fronto-) zentralen Ableitungen; Abkürzungen: ms = Millisekunden; μV : Mikrovolt

4.2.3. Korrelation zwischen Verhaltensdaten und EKPs:

Bei den gesunden Probanden waren rasche Reaktionen bei Go verknüpft mit höheren P3-Amplituden in Pz (Korrelations-Koeffizient $[KK] = -.571^{**}$, $p < .048$), in Cz erreichten sie Trend-Niveau ($KK = -.500$, $p = .083$). Die P3-Amplitude in Cz korrelierte ebenso mit den Reaktionszeiten der ADHS-Patienten: schnelle Reaktionen waren dabei assoziiert mit ausgeprägteren Korrelaten ($KK = -.714$, $p = .013$).

Der Prozentsatz an Reaktionen bei der Selektion+ korrelierte bei den gesunden Probanden mit der N2-Amplitude in FCz ($KK = -.618$, $p = .034$). Darüber hinaus waren schnelle Reaktionen assoziiert mit höheren N2-Amplituden in Fz ($KK = .714$, $p = .013$) und einer höheren P3 in Pz ($KK = -.571$, $p = .048$). Die Korrelation zwischen Reaktionszeit und der P3-Amplitude in Cz erreichte bei der Selektion+ Trend-Niveau ($KK = -.500$, $p = .083$).

4.2.4. Ergebnisse der funktionellen Bildgebung:

Die Kontrollpersonen zeigten bei freien Entscheidungen im Vergleich zu Verhalten, das durch die Instruktion bestimmt wird, vor allem in Bereichen der medial-frontalen Hirnregionen wie dem Gyrus frontalis superior und medialis (BA 6/8) sowie dem Gyrus frontalis medius (BA 6/8) beidseits ausgeprägtere BOLD-Reaktionen. Darüber hinaus war der Lobulus frontalis inferior (BA 40; L > R) bei den Kontrollpersonen beteiligt.

Bei den Patienten mit ADHS zeigten sich neben dem Gyrus frontalis superior (BA 6) der linksseitige Gyrus frontalis medius (BA 9) sowie der Lobulus parietalis inferior der linken Hemisphäre von Bedeutung für freiwillige Entscheidungen im Vergleich zu vorgegebenen Reaktionen.

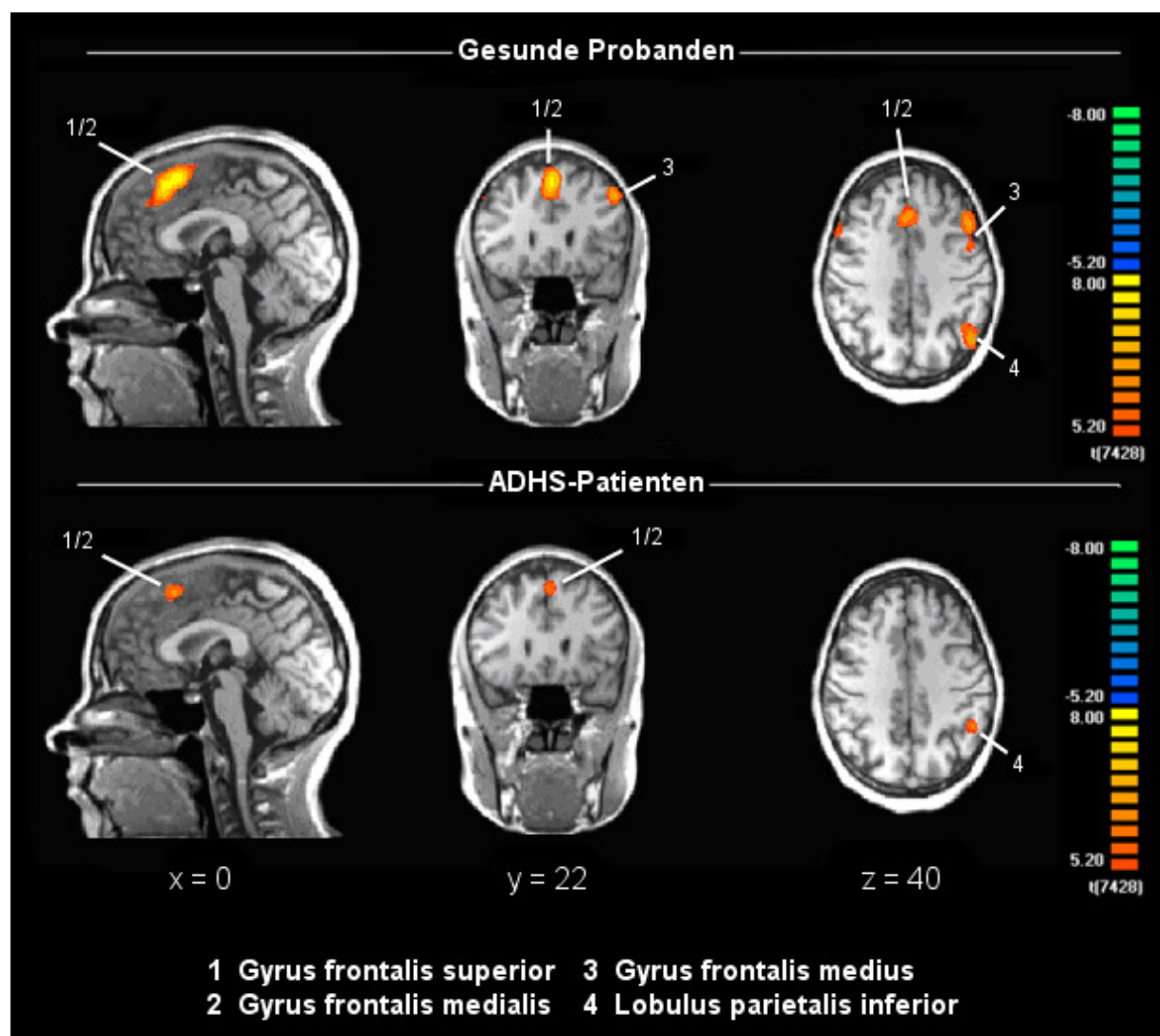


Abbildung 4-10: Selektions-assozierte fMRT-Reaktionen bei gesunden Kontrollpersonen und ADHS-Patienten [(Selektion- plus Selektion+) vs. (Go plus NoGo)] (Fixed Effects Analyse $p < .01$ korrigiert für multiples Testen; T: 5.2 – 8)

BOLD-Reaktionen von **gesunden** Kontrollpersonen bei freiwilligem Verhalten im Vergleich zu Verhalten, welches durch Instruktion bestimmt wurde [(Selektion- plus Selektion+) vs. (Go plus NoGo)]:

Hirnregion	BA	Seite	Ø	max.	Größe	Schwerpunkt		
			T-Wert	T-Wert		x	y	z
<u>Lobus frontalis</u>								
Gyrus frontalis superior / medialis	6/8	R	6.363	8.688	8917	1	19	54
Gyrus frontalis medius	8	L	5.773	7.017	2767	-44	17	45
	6/8	R	5.508	6.141	712	51	15	45
<u>Lobus parietalis</u>								
Lobulus parietalis inferior	40	L	5.943	7.541	1644	-43	-57	44
	40	R	5.300	5.533	114	49	-48	45

Tabelle 4-6: BOLD-Reaktionen der gesunden Kontrollpersonen beim Vergleich [(Selektion- plus Selektion+) vs. (Go plus NoGo)] (Fixed Effects Analyse $p < .001$ korrigiert (Bonferroni) für multiples Testen; T: 5.2 – 8; Cluster-Größe > 10 Voxel

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Schwerpunkt = Talairach-Koordinaten

BOLD-Reaktionen von **ADHS**-Patienten bei freiwilligem Verhalten im Vergleich zu Verhalten, welches durch Instruktion bestimmt wurde:

Hirnregion	BA	Seite	Ø	max.	Größe	Schwerpunkt		
			T-Wert	T-Wert		x	y	z
<u>Lobus frontalis</u>								
Gyrus frontalis superior	6	L	5.658	6.413	896	-1	19	55
Gyrus frontalis medius	9	L	5.341	5.640	11	-45	11	34
<u>Lobus parietalis</u>								
Lobulus parietalis inferior	40	L	5.519	6.230	474	-46	-44	41

Tabelle 4-7: BOLD-Reaktionen der ADHS-Patienten beim Vergleich [(Selektion- plus Selektion+) vs. (Go plus NoGo)] (Fixed Effects Analyse $p < .001$ korrigiert (Bonferroni) für multiples Testen; T: 5.2 – 8; Cluster-Größe > 10 Voxel

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Schwerpunkt = Talairach-Koordinaten

Der **Vergleich** der BOLD-Reaktionen von **Kontrollpersonen** und **ADHS**-Patienten zeigte stärker ausgeprägte hämodynamische Aktivierungen der Gesunden im Bereich des Gyrus frontalis superior (BA 6/8) und medialis (BA 9/10). Abgesehen davon zeigten sich Unterschiede in lateral-frontalen Hirnregionen im Bereich des linksseitigen Gyrus frontalis superior (BA 8) sowie dem Gyrus frontalis medius beidseitig (BA 6/10): hier waren die Aktivierungen gesunden Probanden ausgeprägter als die der ADHS-Patienten.

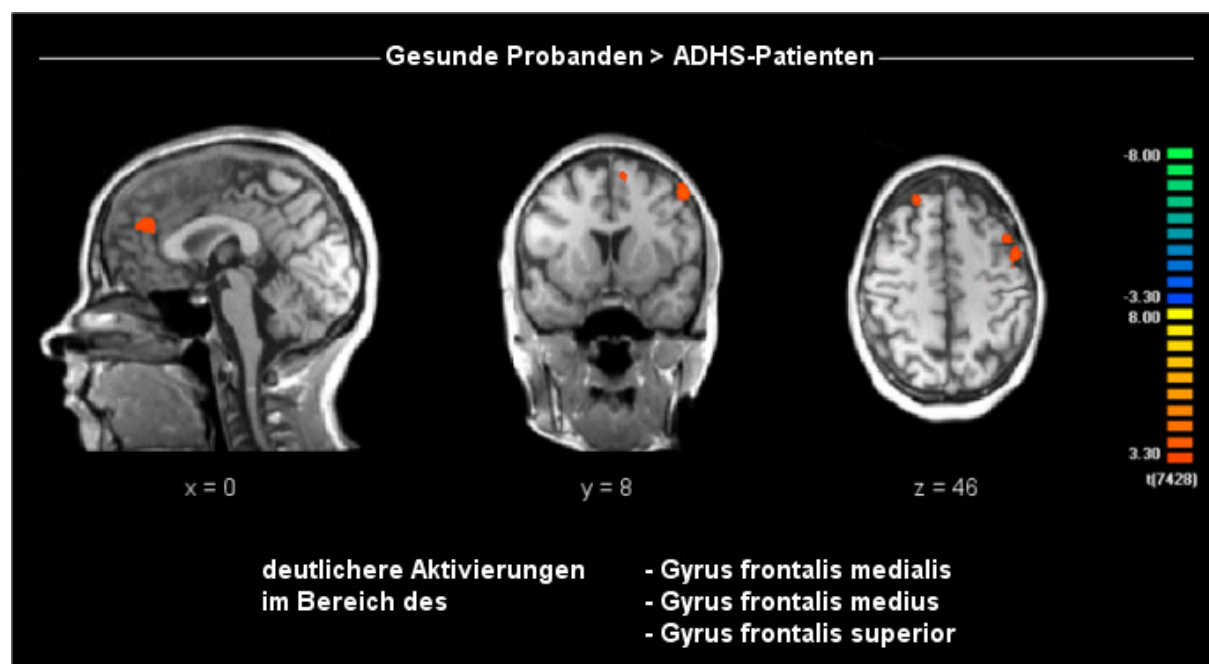


Abbildung 4-11: Entscheidungs-assoziierte fMRT-Aktivierungen [(Selektion- plus Selektion+) vs. (Go plus NoGo)] der gesunden Probanden im Vergleich zu den ADHS-Patienten (Fixed Effects Analyse $p < .001$ unkorrigiert für multiples Testen; $T: 3.3 - 8$)

Volitions-spezifische Aktivierungen der **Kontrollpersonen > ADHS-Patienten**:

Hirnregion	BA	Seite	Ø	max.	Größe	Schwerpunkt		
			T-Wert	T-Wert		x	y	z
<u>Lobus frontalis</u>								
Gyrus frontalis medialis	9		3.531	4.016	899	0	40	27
	10	R	3.367	3.489	75	4	59	8
Gyrus frontalis superior	8	R	3.610	4.251	1110	16	41	53
	8	L	3.494	3.919	384	-41	19	47
	6	L	3.424	3.573	87	-8	8	61
	6	R	3.401	3.614	85	8	15	59
Gyrus frontalis medius	6	L	3.643	4.357	627	-47	8	50
	10	R	3.425	3.687	57	-36	39	22

Tabelle 4-8: BOLD-Reaktionen bei freier Auswahl der Kontrollpersonen im Vergleich zu den ADHS-Patienten [(Selektion- plus Selektion+) vs. (Go plus NoGo)] (Fixed Effects Analyse $p < .001$ unkorrigiert für multiples Testen; $T: 3.3 - 8$; Cluster-Größe > 10 Voxel)

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Schwerpunkt = Talairach-Koordinaten

4.2.5. Korrelationen zwischen ROIs und Verhaltensdaten:

Bei der **Go**-Bedingung zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Reaktionszeiten und den BOLD-Reaktionen bei den gesunden Probanden. Bei den ADHS-Patienten waren rasche Go-Reaktionen mit deutlicheren hämodynamischen Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis medius und superior ($KK = -.571$, $p = .048$) assoziiert.

Bei Gesunden korrelierten rasche Reaktionen bei der **Volition** (Selektion+) mit stärkerer Aktivierung des Gyrus cinguli ($KK = -.741$, $p = .013$), die Selektion+ Reaktionen der ADHS-Patienten korrelierten hingegen mit stärkeren Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis superior ($KK = -.618$, $p = .034$). Der Assoziation von Reaktionszeit und BOLD-Aktivierung im Bereich des Gyrus frontalis medialis erreichte Trend-Niveau ($KK = -.546$, $p = .061$).

4.2.6. Korrelationen zwischen ROIs und elektrophysiologischen Daten:

Bezüglich der **Go**-Reaktionen der Kontrollpersonen waren stärker ausgeprägte P3-Amplituden assoziiert mit stärkeren BOLD-Reaktionen im Bereich des cingulären Kortex ($KK = .571$, $p = .048$). Erhöhte Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis superior korrelierten mit geringer ausgeprägten P3-Amplituden in Fz ($KK = -.643$, $p = .026$). Bei den ADHS-Patienten zeigten sich keine signifikante Assoziationen bei der Go-Bedingung zwischen den P3-Amplituden und der durchschnittlichen ROI-Aktivierung.

NoGo-assoziierte P3-Amplituden korrelierten bei den gesunden Probanden nicht mit den BOLD-Reaktionen. Bei den Patienten waren die NoGo-P3-Amplituden korreliert mit ROI-Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis medius ($KK = -.725$, $p = .017$).

Die P3-Amplituden der Gesunden während der **Selektion+** waren assoziiert mit neuronalen Korrelaten im Bereich des Gyrus frontalis medius ($KK = -.714$, $p = .013$) und superior ($KK = -.643$, $p = .026$). Bei den Patienten zeigte sich eine Korrelation zwischen den Aktivierungen im Gyrus frontalis medius und der Ableitung Fz ($KK = .571$, $p = .048$) sowie FCz ($KK = .643$, $p = .026$).

Der Vergleich zwischen den P3-Amplituden und ROIs der Kontrollpersonen bei der **Selektion-** ergab keine signifikante Korrelation. Bei den Patienten war die P3-Amplitude in der FCz-Ableitung assoziiert mit cingulären Aktivierungen ($KK = .645$, $p = .034$), die der Pz-Ableitung mit Aktivierungen im Bereich des Gyrus supramarginalis ($KK = .571$, $p = .048$), des Gyrus postcentralis ($KK = .725$, $p = .017$) und des Gyrus frontalis superior ($KK = .571$, $p = .048$).

Die Inhibitions-assoziierten N2-Amplituden der gesunden Kontrollpersonen in Cz korrelierten signifikant mit den durchschnittlichen ROI-Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis superior ($KK = .643$, $p = .026$). Darüber hinaus waren die stärker ausgeprägten N2-Amplituden während der Selektion+ in Fz assoziiert mit stärkeren BOLD-Reaktionen im Bereich des cingulären Kortex ($KK = -.714$, $p = .013$). Eine signifikante Korrelation zwischen

den N2-Amplituden während der Selektion- und den fMRT-Daten der Kontrollpersonen gab es nicht. Bei den ADHS-Patienten korrelierten die N2-Amplituden und die Ergebnisse der Inhibition, Selektion+ und Selektion- nicht signifikant miteinander.

5. Diskussion

Die Studie war ausgerichtet auf die Untersuchung willentlicher Handlungen und der entsprechenden neuronalen Korrelate bei freien Auswahlmöglichkeiten. Hierfür wurde ein adaptiertes Go/NoGo-Paradigma mit zusätzlicher Volitions-Bedingung verwendet. Bei dieser Aufgabenbedingung stand es den Probanden offen, auf eine entsprechende Stimulus-Darbietung mittels motorischer Reaktion (Tastendruck) zu reagieren (Selektion+) oder dies zu unterlassen (Selektion-). Die mit der Volition verbundenen neuronalen Korrelate wurden mit denen der Go-Bedingung und der Verhaltensinhibition bei den NoGo-Signalen verglichen, um freiwillige und instruierte Aspekte von Verhalten zu differenzieren. Funktionelle MRT-Daten und ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs) wurden hierfür simultan erhoben, um zeitliche und räumliche Aspekte neuronaler Korrelate zu erfassen.

5.1. Untersuchung gesunder Probanden

Die **fMRT**-Daten zeigten bei der Auswahlmöglichkeit im Vergleich zur Kontroll-Bedingung (passives Hören) verstärkte Reaktionen in lateralen und medial-frontalen Hirnregionen, z.B. im Gebiet der prä-SMA/ACC (BA 6/8) und des DLPFC (BA 6/8/9/46). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit denen von Studien mit bildgebenden Verfahren über die Auswahl zwischen 2 oder mehreren motorischen Antwortmöglichkeiten (Deiber et al., 1991; Frith et al., 1991; Hyder et al., 1997; Jueptner et al., 1997). Abgesehen von den frontalen Hirnregionen fanden sich verstärkte Reaktionen in Arealen, die notwendig sind für das Ausführen von Bewegungen der Extremitäten (z.B. Lobulus parietalis inferior (BA 40)), in primären somato-sensorischen kortikalen Arealen (Gyrus postcentralis (BA 3)), im Precuneus (BA 7) sowie in subkortikalen/limbischen Regionen (Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, insulärer Kortex (BA 13)). Parietalen Aktivierungen wurden ebenfalls als wichtig für die freiwilligen Auswahlmöglichkeiten dargestellt (Forstmann et al., 2006), darüber hinaus wurde auffällig, dass Patienten mit parietalen Läsionen Schwierigkeiten beim bewussten Verfolgen freigestellter Handlungen zeigen (Sirigu et al., 2004). Aktivierungen im Bereich des Thalamus wurden auch mit einer Vielzahl an Funktionen verbunden, dabei allen voran dem sensorischen und motorischen System. Zusammengefasst geht man davon aus, dass die beteiligten Hirnregionen von Bedeutung sind für bewusste Reaktionen und die Erzeugung von Bewegungen.

Die elektrophysiologischen Daten ergaben höhere **P3**-Amplituden während der Auswahlbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung. Positive Auslenkungen in einem Intervall von 300 bis 600 ms nach der Stimuluspräsentation (= P3/P300) vor allem in parietalen Gebieten sind assoziiert mit der Entscheidungsfindung, Aufmerksamkeits-

Prozessen, Informationsverarbeitung und dem Aktualisieren von Kontexten (Donchin und Coles, 1998; Kramer und Stayer, 1988; Polich und Kok, 1995). Eher frontaler gelegene Reaktionen in diesem Intervall, der sogenannten „NoGo-P300“, wurden beispielsweise mit der Inhibition von Reaktionen verbunden (Bekker et al., 2004; Bruin et al., 2001; Kamarajan et al., 2005; Kopp et al., 1996; Pfefferbaum et al., 1985). In der vorliegenden Arbeit beeinflusste vermutlich die Reaktionsinhibition zumindest dann die Auswahlmöglichkeit, wenn die Probanden sich z.B. entschlossen die motorische Reaktion zu unterlassen. Bezüglich der Selektion+ könnten die P3-Amplituden von bewegungs-assoziierten Potentialen beeinflusst worden sein. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit berichteten frühere Studien über ein vergrößertes Bereitschaftspotential welches von der Auswahl einer motorischen Reaktion beeinflusst wird (Dirnberger et al., 1998). Der Grund für diese zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse könnte sein, dass sich die Aufgaben während ihres Vorbereitungsintervalls nicht unterscheiden. Ein Unterscheiden zwischen den Einzelaufgaben war erst möglich, sobald der zweite und letztendlich aufgabenbestimmende Ton präsentiert wurde.

Hinsichtlich der ereigniskorrelierten Potentiale waren die P3-Amplituden der NoGo-Bedingung am ausgeprägtesten, vor allem in den frontozentralen Ableitungen (FCz und Cz). Die P3-Amplituden der freien (Volition) und der erwünschten (Go) Auswahl waren signifikant geringer ausgeprägt als bei der NoGo-Bedingung, aber deutlicher als bei der Kontroll-Bedingung. Von den entsprechenden Veränderungen nimmt man an sie werden durch Aufmerksamkeitsprozesse beeinflusst (Donchin und Coles, 1988; Polich und Kok, 1995). Sowohl Inhibitionsprozesse (NoGo, Selektion-) als auch bewegungsabhängige Veränderungen (Go, Selektion+) scheinen das P3-Potential zu unterstützen. Des Weiteren werden die elektrophysiologischen Daten beeinflusst von den behavioralen Reaktionen: frontozentrale und parietale P3-Amplituden bei der Go-Bedingung und der Volition waren stärker ausgeprägt bei Probanden, die schneller reagierten als bei jenen mit langsameren Reaktionen.

Aufgaben-abhängige elektrophysiologische Veränderungen wurden auch in Bezug auf die **N2**-Amplitude beobachtet: Im Vergleich zur Go-Bedingung war die N2 stärker ausgeprägt bei der freien Auswahl und der NoGo-Bedingung. Die N2 ist mit Inhibitionsprozessen verbunden, um fehlerhafte Reaktionstendenzen zu unterdrücken (Falkenstein et al., 1999; Kim et al., 2007). Jüngst wurde das N2-Potential auch assoziiert mit einem Reaktionskonflikt, der Zustand kommt durch die Notwendigkeit zur Reaktion auf niederfrequente Signalreize ungeachtet der Art der erwarteten Reaktion (Bartholow et al., 2005; Donkers und van Boxtel, 2004; Nieuwenhuis et al., 2003). Zu den wichtigsten Vermutungen dieser Hypothese gehört, dass NoGo-Abläufe in Konkurrenz stehen mit den instruierten Reaktionen (Ruchow et al.,

2008). In der aktuellen Studie wurden die NoGo- und Auswahl-Aufgaben (Volition) gleich oft präsentiert, wohingegen die Go-Bedingung doppelt so oft dargeboten wurde. Der durch die Anzahl der Aufgabenbedingungen induzierte Reaktionskonflikt könnte für die N2-Amplitude von Bedeutung sein.

Die **N1**-Amplitude wurde nicht von der Aufgaben-Bedingung beeinflusst. Diese Ergebnisse decken sich mit Berichten darüber, dass die N1 vornehmlich durch frühe sensorische Prozesse beeinflusst wird. Die frühen sensorischen Abläufe scheinen ohne Bezug zur Aufgabenstellung zu sein.

Um die freiwilligen Aspekte von **Verhalten** zu kennzeichnen und zu unterscheiden von denen, die durch das Verhalten an sich ausgelöst werden, wurden die willentlichen Handlungen mit den instruktions-assoziierten Reaktionen verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Probanden bei der Volitions-Aufgabe signifikant langsamer reagierten als bei der Go-Bedingung. Diese Ergebnisse stimmen überein mit einer anderen Studie, welche sich mit dem Aufwand freiwilliger Verhaltensänderung beschäftigt, wenn Probanden aktive Kontrolle darüber haben welche Aufgabe sie bearbeiten (Arrington und Logan, 2004).

Der **Vergleich** der hämodynamischen Reaktionen der **Selektion+** und der instruierten Reaktionen (**Go**) zeigte auswahlabhängige BOLD-Reaktionen in frontalen Arealen (z.B. Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medialis, Gyrus frontalis medius (BA 6/8/9)), im Lobulus parietalis superior und inferior (BA 19/40), dem Precuneus, und dem Gyrus supramarginalis. Parietale Unterschiede waren linkshemisphärisch betonter als in der rechten Gehirnhälfte. Diese Hirnregionen sind einerseits assoziiert mit willentlicher Handlung, Konfliktsituationen und Entscheidungsfindung (Deiber et al., 1991; Forstmann et al., 2006; Garavan et al., 2003; Goldberg et al., 2006; Hyder et al., 1997; Jahanshahi et al., 1995; Nachev et al., 2005; Spence et al., 1998) und motorischen Reaktionen andererseits. Verstärkte linkslaterale Aktivierungen z.B. im Bereich des prämotorischen Kortex/frontalen Augenfelds konnten ebenfalls gezeigt werden bei freiwillig ausgeführten Augensakkaden und der Initiierung von Augenbewegungen (Berman et al., 1999; Milea et al., 2007). Go-assoziierte Anstiege der neuronalen Aktivität wurden in Hirnregionen gezeigt, welche mit dem sog. default mode des Gehirns im Sinne eines „Hirnuhezustandes“ (resting state) (Raichle et al., 2001) in Verbindung stehen (u.a. Cuneus). Die Aktivierungszunahme im Bereich des rechten präzentralen Gyrus könnte darauf hinweisen, dass das kontralaterale motorische System stärker bei der Go-Bedingung als bei der Volitions-Aufgabe involviert ist. Alles in allem waren die BOLD-Reaktionen der Go-Bedingung sehr gering im Vergleich zu den auswahlbezogenen Aktivierungen. Die hauptsächlichen Unterschiede zwischen den

Aufgabenbedingungen deuten auf eine erhöhte Auswahl-abhängige BOLD-Reaktion hin, vor allem in frontalen und parietalen Hirnregionen.

Beim **Vergleich** der BOLD-Reaktionen zwischen der **Selektion-** und **NoGo**-Aufgabe waren ähnliche Hirnregionen beteiligt. Jedoch waren die Aktivierungsanstiege in den frontalen Bereichen weniger ausgeprägt bei der freien und instruktions-assozierten Inhibition von Reaktionen im Vergleich zu den freiwilligen und erwarteten motorischen Reaktionen. Auch der Vergleich von EKPs und den behavioralen Daten deutet auf teilweise überlappende neuronale Reaktionen während der Selektion+ und Go-Bedingung hin: bei beiden korrelierten die Reaktionen mit dem Gyrus frontalis inferior. Darüber hinaus korrelierte die Geschwindigkeit der freiwilligen Reaktionen mit medial-frontalen BOLD-Reaktionen.

Alles in allem war beim Vergleich zwischen willentlichen Handlungen und erwarteten Reaktionen ein weitläufig verzweigtes Netzwerk von Hirnregionen beteiligt. Die neuronalen Korrelate unterschieden sich verhältnismäßig wenig zwischen freiwilligen Bewegungen und der freien Entscheidung zur Unterdrückung der Reaktion. Bewegungs-assozierte BOLD-Reaktionen waren vor allem in den linken und rechten frontalen Hirnregionen einschließlich des frontalen Augenfelds deutlicher ausgeprägt. Die Bedeutung der medial-frontalen und rechten parietalen Areale für Entscheidungsprozesse wurde erhärtet durch eine **Conjunction-Analyse**, um gemeinsame BOLD-Reaktionen der freien Auswahl [Selektion+ minus Go] und der freiwilligen Unterdrückung einer Reaktion [Selektion- minus NoGo] darzustellen.

Der **Vergleich** von **EKPs** und **BOLD**-Reaktionen wies darauf hin, dass während der Selektion+ medial-frontale hämodynamische Reaktionen insbesondere mit der N2-Amplitude verbunden waren. Assoziationen mit frontal gelegenen P3-Potentialen waren weniger stark ausgeprägt. Diese Ergebnisse betonen die speziellen Verbindungen der medial-frontalen Hirnregionen und der N2-Amplitude bei der Auswahl. Eine Verbindung der N2 und medial-frontaler Regionen wurde in einer Studie mittels LORETA-Analysen gezeigt (Tian et al., 2008). Es gab jedoch keine signifikanten Assoziationen zwischen medial-frontalen Reaktionen und der N2 bzw. P3 während der Selektion- Bedingung. Ein Grund hierfür könnte eine höhere interindividuelle Variabilität sein in Bezug auf die freiwillige Inhibition von Verhaltensreaktionen.

Die ereigniskorrelierten Potentiale der N1, N2 und P3-Amplituden unterschieden sich hinsichtlich der Selektion+ nicht signifikant von denen der Selektion-. Daher scheinen die neurophysiologischen Reaktionen relativ unabhängig von der Art der getroffenen Entscheidung und statt dessen mit dem Entscheidungsprozess per se verbunden zu sein. In

gewissem Maße decken sich diese Ergebnisse mit den fMRT-Daten über die freie Entscheidungsfindung. Frontale BOLD-Aktivierungen, die häufig mit freiwilligen Bewegungen und zugehörigen Arbeitsgedächtnis-Prozessen verbunden sind (Deiber et al., 1991; Frith et al., 1991; Hyder et al., 1997; Jueptner et al., 1997; Lau et al., 2004b), waren ebenfalls relativ unabhängig von der Art der Entscheidung. Allerdings führte die Selektion+ zu zusätzlichen vermehrten Aktivierungen in Bereichen, die für die Abläufe von Fingerbewegungen notwendig sind (z.B. Lobulus parietalis inferior, primäre somatosensorische kortikale Areale). Unterschiede bei den motorischen Reaktionen waren in der linken ausgeprägter als in der rechten Hemisphäre; dies mag die Folge davon sein, dass die Probanden aufgefordert worden waren durchweg mit ihrem rechten Zeigefinger zu reagieren.

Insgesamt betrachtet könnte eine höhere Arbeitsgedächtnis-Belastung im Vergleich der Volitions-Bedingung zur Go- und NoGo-Aufgabe verantwortlich sein für die bestehenden neuronalen Veränderungen. Jedoch nennen Studien, bei denen der Blickpunkt auf die Assoziation neuronaler Reaktionen und Arbeitsgedächtnis-Leistungen ein beteiligtes Netzwerk von Hirnregionen zeigte, vornehmlich die Gebiete des DLPFC sowie der temporo-parietalen Hirnregionen. Es wurde darüber hinaus gezeigt, dass medial-frontale Hirnregionen ebenso an diesen Prozessen beteiligt sind. Es wurden aber Veränderungen hauptsächlich im Bereich des ACC gefunden. Der Gyrus frontalis superior und medialis (BA 8/9), die in der aktuellen Studie vorwiegend beteiligt waren, scheinen keinen signifikanten Beitrag zu diesen Prozessen zu leisten. In Anbetracht dieser Ergebnisse wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit daher davon ausgegangen, dass die gefundenen Hirnaktivierungen nicht hauptsächlich Ausdruck einer vermehrten Arbeitsgedächtnis-Anforderung während der freiwilligen Auswahlmöglichkeit zu sehen sind, sondern vielmehr mit dem Selektionsprozess selbst verbunden zu sein scheint.

5.2. Entscheidungen bei Patienten mit ADHS

Beim Vergleichen von Entscheidungsprozessen bei ADHS-Patienten und Gesunden zeigten sich signifikant langsamere Reaktionen sowohl bei den gesunden Probanden als auch Patienten während der freien Auswahl gegenüber der Go-Bedingung. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch im Vorfeld gezeigt werden (Arrington und Logan, 2004). Es wurde gezeigt, dass freiwillige Verhaltensreaktionen v.a. assoziiert sind mit frontalen **fMRT**-Aktivierungen, z.B. im Gyrus frontalis medialis und superior (BA 6/8). Abgesehen davon waren auch der DLPFC (BA 6/8) und parietale Hirnanteile (BA 40) beteiligt. Mitunter sind diese Hirnregionen assoziiert mit willentlichen Handlungen, Konfliktsituationen und dem Treffen von Entscheidungen (Forstmann et al., 2006; Milea et al., 2007; Hyder et al., 1997). Die Ergebnisse weisen auf die Bedeutung sowohl frontaler Hirnregionen als auch des Gyrus parietalis inferior bei freien Entscheidungen hin. Auch die medial-frontalen Aktivierungen waren im Einklang mit früheren Studien über freiwilliges Verhalten (z.B. Forstmann et al., 2006 und 2007; Lau et al., 2004a), z.B. bei der freien Auswahl zwischen 2 oder mehr Antwortalternativen (Frith et al., 1991; Hyder et al., 1997; Jueptner et al., 1997). Ebenso wie bei Lau und Kollegen (2004a) fanden sich bei intern generierten Handlungen stärkere Aktivierungen im Bereich der prä-SMA (Talairach-Koordinaten $x = 2$, $y = 4$, $z = 54$). Abgesehen davon scheinen in der aktuellen Studie weiter frontal gelegene Hirnregionen einschließlich des rostralen Cingulums von Bedeutung zu sein. Diese Ergebnisse stehen auch in Einklang mit denen von Forstmann und Kollegen (2006) die eine Beteiligung des rostralen Cingulums bei Aufgaben mit verschiedenen Auswahlmöglichkeiten zeigten (Talairach-Koordinaten $x = -5$, $y = 23$, $z = 38$). Alles in allem gibt es einige Diskrepanzen zwischen den Studien über die medial-frontalen Beteiligungen bei willentlichen Handlungen. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass sowohl die prä-SMA als auch das rostrale Cingulum von Bedeutung bei freiwilligen Reaktionen sind.

Des Weiteren scheinen inferiore parietale Areale (BA 40) bei freien Entscheidungen beteiligt zu sein (Forstmann et al., 2006). Auch Patienten mit parietalen Läsionen leiden unter Einschränkungen des aktiven (bewussten) Überwachens freiwilliger Handlungen (Sirigu et al., 2004). Insgesamt konnte gezeigt werden, dass parietale Hirnregionen assoziiert sind mit bewussten Reaktionen und der Generierung ihrer Bewegungen.

Die Bedeutung der frontalen Hirnregionen für die Reaktionskontrolle wird durch die **elektrophysiologischen** Ergebnisse gestützt: Aufgaben mit freier Entscheidungsmöglichkeit führten im Kontroll-Kollektiv zu einer Negativierung in frontozentralen Bereichen; diese war betonter als bei Go und der Kontrollbedingung. Die **N2**-Amplituden der NoGo-Bedingung unterschieden sich nicht signifikant von denen der freien Auswahl. Die N2 wurde zum einen mit Inhibitions-Prozessen beim Unterdrücken falscher Reaktionstendenzen assoziiert

(Falkenstein et al., 1999; Kim et al., 2007). Zum anderen sahen sowohl Bartholow und Kollegen (2005), Donkers und van Boxtel (2004) sowie Nieuwenhuis und Kollegen (2003) bei niederfrequenten Reizen darin eher Zeichen der Konfliktüberwachung als der Verhaltensinhibition. Des Weiteren wurde die N2 mit der Auswahl von Reaktionen (Gajewski et al., 2008) bzw. dem Klassifizieren der Stimuli in Auswahl-Aufgabenstellungen in Verbindung gebracht (Ritter et al., 1983 und 1982). Es wird von einem Ursprung des Potentials innerhalb des ACC ausgegangen (Gajewski et al., 2008). Die Ergebnisse der aktuellen Studie decken sich mit denen früherer Arbeiten, so fand sich eine Korrelation zwischen der N2-Amplitude in Fz und den BOLD-Reaktionen im Bereich des cingulären Kortex bei gesunden Probanden.

Frontozentrale Volitions-assoziierte **P3**-Amplituden waren v.a. mit hämodynamischen Reaktionen im Bereich des Gyrus frontalis medius und superior assoziiert. Darüber hinaus konnte bei den ADHS-Patienten eine Assoziation zwischen der frontozentralen P3-Amplitude und dem ACC gezeigt werden. Diese Ergebnisse weisen zumindest in gewissem Ausmaß auf eine unterschiedliche Generierung der ereigniskorrelierten N2 und P3 hin. Insgesamt waren die Selektions-bezogenen frontozentralen P3-Amplituden ausgeprägter als in der Kontrollbedingung. Darüber hinaus waren die P3-Amplituden der Go-Bedingung v.a. in parietalen Bereichen ausgeprägter im Vergleich zur Kontrollbedingung. Die deutlichsten frontozentralen P3-Amplituden zeigten sich jedoch während der NoGo-Bedingung, die dabei signifikant stärker ausgeprägter waren als beim Vergleich zu den anderen Bedingungen. Die elektrophysiologischen Ergebnisse der Reaktionsinhibition decken sich mit denen früherer Studien: hier wurde die Reaktionsinhibition assoziiert mit stärker ausgeprägten frontozentralen P3-Amplituden (Bekker et al., 2004; Bruin et al., 2001; Kamarajan et al., 2005; Kopp et al., 1996; Pfefferbaum et al., 1985). P3-Potentiale, die mit Aufmerksamkeits- und Informationsprozessen sowie mit der Aktualisierung von Zusammenhängen assoziiert sind, werden zentroparietalen Hirnregionen zugeschrieben (Donchin und Coles, 1988; Kramer und Strayer, 1988; Polich und Kok, 1995). Selektions-assoziierte EKPs könnten dabei durch Aufmerksamkeit ebenso beeinflusst werden wie die Inhibitionsprozesse. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die P3 ebenso unmittelbar mit den Selektionsprozessen verbunden ist (Gajewski et al., 2008).

ADHS-Patienten zeigten im **Vergleich** zu den gesunden Probanden Defizite bei der Aufgabendurchführung, Ziel war es während der Volitions-Bedingung annähernd gleich oft zu reagieren und die Reaktion zu unterdrücken. Die Patienten reagierten in 67% der Fälle, bei der Kontrollgruppe war dies signifikant seltener (54%). Die Reaktionszeiten zwischen den Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich. BOLD-Reaktionen ließen sich bei ADHS-

Patienten und Gesunden in vergleichbaren Hirnregionen nachweisen. So zeigten sich während der freien Auswahlmöglichkeit medial- und lateralfrontale hämodynamische Reaktionen ebenso wie in parietalen Hirnregionen. Jedoch waren die medial- und lateralfrontalen Reaktionen bei den Patienten geringer ausgeprägt als im Vergleich zu den Gesunden. Zahlreiche Studien zeigen ebenfalls frontale Dysfunktionen (Bush et al., 1999; Fallgatter et al., 2004; Schulz et al., 2004; Vaidya et al., 1998; Zametkin et al., 1990; Zang et al., 2005). Die BOLD-Reaktionen in parietalen Hirnregionen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Ingesamt legen diese Ergebnisse funktionelle Defizite in frontalen Hirnregionen während willentlicher Reaktionen bei ADHS-Patienten nahe. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die parietalen Aktivierungen jedoch nicht wesentlich zwischen den beiden Gruppen.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen ADHS-Patienten und gesunden Probanden bzgl. der EKPs. Elektrophysiologische Unterschiede zwischen ADHS-Patienten und gesunden Kontrollen wurden in einer Anzahl an Studien aufgezeigt, v.a. bei exekutiven Aufgaben (Bekker et al., 2005b; Smith et al., 2004; Willis und Weiler, 2005). Die geringe Fallzahl und die hohe Variabilität zwischen den Patienten mag verantwortlich sein für die teils widersprüchlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie. Des Weiteren sind die elektrophysiologischen Schwankungen möglicherweise auf teils übereinander liegenden Hirnregionen zurück zu führen. Selektions-assoziierte hämodynamische Unterschiede konnten nur in frontalen Hirnregionen gezeigt werden, wohingegen posteriore Bereiche hierbei nicht beteiligt schienen. Wenn man berücksichtigt, dass N2- und P3-Amplituden von frontalen und posterioren Hirnregionen beeinflusst werden, ist es nicht verwunderlich, dass es hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gibt.

In Bezug auf die Ergebnisse der ADHS-Patienten gibt es einige Vorbehalte. So ist die Stichprobenzahl vergleichsweise gering. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse auch nur als vorläufig betrachtet werden. Jedoch kamen zahlreiche Studien mit vergleichbar niedrigen Fallzahlen ($n \leq 12$) zu signifikanten Unterschieden beim Vergleich von ADHS-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen (z.B. Smith et al., 2004; Tamm et al., 2004; Schulz et al., 2004 & 2005; Vaidya et al., 1998; Schweitzer et al., 2003), so dass zumindest die Annahme gerechtfertigt erscheint, dass die vorliegenden Ergebnisse einen Trend anzeigen. Die EEG- und fMRT-Daten sind teilweise inkonsistent: es zeigten sich bis zu einem gewissen Grad Korrelationen zwischen den elektrophysiologischen Daten und den BOLD-Reaktionen. Jedoch unterschieden sich die N2-Amplituden zwischen den Patienten und den Kontrollpersonen nicht signifikant, wohingegen die Patienten verminderte BOLD-Reaktionen im Vergleich zu den Gesunden zeigten. Während die durchaus vergleichbaren P3-

Amplituden der gesunden Probanden und ADHS-Patienten ähnlichen BOLD-Reaktionen in den parietalen Hirnregionen zugeordnet werden konnten, bleiben die Ergebnisse der N2-Amplituden weitgehend ungeklärt.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass Selektionsprozesse v.a. mit medial-frontalen und parietalen Hirnregionen verbunden sind. Einschränkungen bei der Entscheidungsfindung wie beim Krankheitsbild der ADHS waren verbunden mit frontalen Defiziten, wohingegen die parietalen Hirnfunktionen davon unbeeinträchtigt zu sein scheinen.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei zahlreichen Krankheitsbildern, unter anderem bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), kann es zu Einschränkungen der Fähigkeiten zur Inhibition und Willensbildung kommen. In diesem Zusammenhang wurde von Defiziten bzw. ineffizienten Verarbeitungsmechanismen in frontalen, fronto-striatalen und parietalen Hirnregionen berichtet (Rubia et al., 2000 & 2005; Vaidya et al., 1998; Schulz et al., 2004).

Exekutive Funktionen umfassen verschiedene kognitive Fähigkeiten einschließlich der Inhibition von Verhaltenstendenzen und das Treffen von Entscheidungen (Volition). FMRT-Studien zeigen Inhibitions-assoziierte Aktivierungen vornehmlich in frontalen Hirnregionen, z.B. dem Gyrus frontalis medius und inferior, der Inselregion und dem ACC (u.a. Braver et al., 2001). Elektrophysiologisch wurden bei der Inhibition sowohl N2- als auch P3-Potentiale als wahrscheinliche Indikatoren von Inhibitionsprozessen beschrieben (Roche et al., 2005). Untersuchungen zur freien Auswahl zeigten die Beteiligung medial-frontaler Strukturen (Rushworth et al., 2005; Forstmann et al., 2005; Nachev et al., 2005) sowie der (prä-) SMA und des parietalen und (senso-) motorischen Kortex.

In der vorliegenden Arbeit wurden Verhaltenskontrollprozesse (Inhibition von Verhaltenstendenzen; freie Entscheidungen) sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit ADHS mittels simultaner Erhebung von EEG-fMRT-Daten untersucht. Ziel war es, mit Entscheidungen assoziierte neuronale Veränderungen sowie Unterschiede zwischen freiwilligen und durch Instruktionen bestimmte Reaktionen zu beschreiben. Daneben sollte untersucht werden, ob bzw. wie sich die zugrundeliegenden Prozesse bei Patienten mit ADHS verändern.

Es wurden 14 gesunde Personen untersucht. Außerdem nahmen 8 erwachsene Patienten mit ADHS an der Studie teil; ihre Daten wurden mit denen von gematchten Kontrollpersonen verglichen.

Es wurde ein adaptiertes Go/NoGo-Paradigma mit den folgenden experimentellen Bedingungen verwendet: bei der Go-Bedingung sollen die Probanden möglichst schnell eine vor ihnen liegende Taste drücken, bei der NoGo-Bedingung soll diese Reaktion unterdrückt werden (Inhibition der Reaktion), bei der Entscheidungsbedingung steht den Probanden offen, auf die entsprechende Stimulusdarbietung zu reagieren (Selektion+) oder dies zu unterlassen (Selektion-).

Die funktionelle Datenerhebung erfolgte mittels EPI-Gradientenecho-Sequenz (Siemens MAGNETOM Sonata 1.5 T; TR = 3000 ms; TE = 53 ms; FoV = 192; Matrix = 64 x 64; 10

sagittale Schichten; Schichtdicke 8 mm mit je 0.4 mm Abstand). Nach der Vorverarbeitung (Bewegungskorrektur, Segmentierung, temporale und räumliche Glättung) wurde eine GLM-Analyse durchgeführt (BrainVoyager; BrainInnovation, Maastricht). Die EEG-Daten wurden simultan erhoben (61 Kanäle; Referenz = Cz; Aufnahmerate = 5000 Hz), die Weiterverarbeitung erfolgte mittels BESA (MEGIS Software GmbH, Gräfelfing) und BrainVision Analyzer (BrainProducts, München).

Die Ergebnisse der **14 gesunden Probanden** zeigten signifikant verlängerte Reaktionszeiten bei der Entscheidungsaufgabe im Vergleich zur Go-Bedingung. Die Analyse der funktionellen MRT Ergebnisse ergab ausgeprägtere laterale und medial-frontale Aktivierungen im Bereich der prä-SMA/ACC (BA 6/8) und des DLPFC (BA 6/8/9/46) beim Treffen von Entscheidungen im Vergleich zur Kontrollbedingung. Darüber hinaus fanden sich Aktivierungen des Lobulus parietalis inferior (BA 40), in somatosensorischen kortikalen Arealen (Gyrus postcentralis (BA 3)), dem Precuneus (BA 7) und in subkortikalen/limbischen Regionen (Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Inselregion (BA 13)).

Elektrophysiologisch war die frontozentral betonte P3 bei der Entscheidungsaufgabe erhöht im Vergleich zur Kontrollbedingung, jedoch geringer ausgeprägt als bei der Inhibition. Darüber hinaus zeigte sich sowohl bei der NoGo- als auch Volitions-Bedingung eine Negativierung nach ca. 200 ms (N2), die bei der Kontrollbedingung und Go nicht auftrat.

Vergleicht man die neurophysiologischen Reaktionen von Durchgängen, bei denen die Probanden sich selbst entschieden hatten zu reagieren (Selektion+) mit durch die Aufgabeninstruktion bestimmten Reaktionen (Go), zeigten sich bei Selektion+ ausgeprägtere BOLD-Reaktionen in frontalen Arealen (Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medialis, Gyrus frontalis medius (BA 6/8/9)), dem Lobulus parietalis superior und inferior (BA 19/40), Precuneus und Gyrus supramarginalis als bei der Go-Bedingung. Ein ähnliches Aktivierungsmuster zeigte sich beim Vergleich der BOLD-Reaktionen der Selektion-Bedingung (Probanden entschieden sich selbst, nicht zu reagieren) mit denen bei NoGo; allerdings waren die Unterschiede insgesamt weniger stark ausgeprägt.

Die Korrelation von EKPs und BOLD-Reaktionen ergab, dass medial-frontale BOLD-Reaktionen bei der Selektion+ Bedingung vor allem mit der N2-Amplitude und zu einem geringeren Anteil auch mit der P3 assoziiert waren. Bei der Selektion- Bedingung zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen EEG und fMRT.

Der **Vergleich der ADHS-Patienten mit den gematchten Kontrollpersonen** ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen den beiden

Gruppen. Die Patienten reagierten jedoch bei der Entscheidungsaufgabe signifikant häufiger als die Kontrollpersonen: die Reaktionsquote lag bei den ADHS Patienten mit $67 \pm 8,44 \%$ deutlich über der Reaktionsquote der Gesunden ($54 \pm 12,23 \%$).

Entscheidungs-assoziierte frontale hämodynamischen Reaktionen waren bei den ADHS Patienten reduziert im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen während sich hingegen in parietale Hirnregionen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten. Im EEG führten Aufgaben mit freier Entscheidungsmöglichkeit bei den Kontrollpersonen zu einer geringfügig stärkeren frontozentralen Negativierung im Vergleich zu den Patienten; dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Bei Gesunden korrelierte die Höhe der N2 in Fz mit den BOLD-Reaktionen im Bereich des Cingulums bei der Entscheidungsbedingung. Volitions-assoziierte frontozentrale P3-Amplituden waren mit den BOLD-Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis medius und superior assoziiert. Bei den Patienten konnte darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen der frontozentralen P3 und dem ACC gezeigt werden.

Insgesamt war das Treffen von Entscheidungen bei Gesunden v.a. mit medial-frontalen sowie parietalen Hirnregionen assoziiert. Die neurobiologischen Reaktionen waren relativ unabhängig von der Art der gewählten Reaktion (Drücken einer Taste; keine motorische Reaktion). Signifikante Unterschiede, die mit den Entscheidungsalternativen direkt assoziiert waren, zeigten sich ausschließlich in Hirnregionen, welche direkt mit den motorischen Reaktionen in Zusammenhang stehen wie z.B. den somatosensorischen Arealen. Die elektrophysiologischen Daten unterstützen diese Ergebnisse zumindest teilweise. Die Unstimmigkeiten zwischen den EKPs und den BOLD-Reaktionen könnten darauf hinweisen, dass vergleichbare elektrophysiologische Reaktionen bei unterschiedlichen Aufgabenstellungen durch unterschiedliche Hirnstrukturen bedingt werden. Der Zusammenhang zwischen EEG und fMRT-Ergebnissen war zum Teil inkonsistent.

Der direkte Vergleich der Ergebnisse der ADHS-Patienten mit denen der Kontrollgruppe ergab, dass die Patienten die Instruktionen bei der Entscheidungsaufgabe schlechter als die Kontrollpersonen umsetzen konnten; die Quote der Reaktionen war sehr hoch. Die Reaktionszeiten hingegen unterschieden sich nicht signifikant. Hämodynamische Reaktionen zeigten sich in beiden Gruppen in vergleichbaren Hirnregionen, jedoch waren die medial- und lateral-frontalen Aktivierungen der Patienten geringer ausgeprägt als die der gesunden Probanden. Die ereigniskorrelierten Potentiale unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Dies mag sowohl auf die geringe Fallzahl als auch auf eine hohe interindividuelle Variabilität zurückzuführen sein. Die Daten liefern erste Hinweise dafür, dass

das Treffen von Entscheidungen bei ADHS-Patienten mit Dysfunktionen v.a. im Bereich frontaler Hirnregionen assoziiert sind, die parietalen Funktionen scheinen hiervon weniger beeinträchtigt zu werden.

Abschließend betrachtet können die Ergebnisse dieser Arbeit als Beitrag gesehen werden zur Aufklärung der neurobiologischen Abläufe der ADHS mit dem Fokus auf exekutive Funktionen und hierbei vor allem das Treffen von Entscheidungen.

7. Literaturverzeichnis

-A-

- Ach N. (1905):** Über die Willenstätigkeit und das Denken; Eine experimentelle Untersuchung mit einem Anhang: Über das Hippsche Chronoskop; Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1905
- Ach N. (1910):** Über den Willensakt und das Temperament; Leipzig: Quelle & Meyer-Verlag
- Ach N. (1935):** Analyse des Willens; Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abteilung VI, Methoden der experimentellen Psychologie, Teil E.; Seite 196; E. Abderhalden E. (Hrsg.); Berlin: Urban & Schwarzenberg
- Adler L. A., Resnick S., Kunz M., Devinsky O. (1995):** Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder; Psychopharmacol Bull. 1995; 31(4): 785-8
- Adler L. A., Spencer T., Reimherr F., Michelson D., Jones D., Milton D. (2003):** Efficacy and safety of atomoxetine in long-term open label treatment of adults with ADHD; American Psychiatric Association 156th Annual Meeting; May 17-22, 2003; San Francisco, California. Abstract NR645
- Alexander G. E., DeLong M. R., Strick P. L. (1986):** Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex; Annu Rev Neurosci. 1986; 9: 357-81
- Altenmüller E. (1996):** Ereigniskorrelierte Potentiale; Evozierte Potentiale; 3. Auflage; Springer-Verlag; Stöhr M., Dichgans J., Buettner U. W., Hess . W., Altenmüller E. (Hrsg.)
- Alterman A. I., Petrarulo E., Tarter R., McGowan J. R. (1982):** Hyperactivity and alcoholism: Familial and behavioral correlates; Addict Behav. 1982; 7(4): 413-21
- Arrington C. M., Logan G. D. (2004):** The cost of a voluntary task switch; Psychol Sci. 2004 Sep; 15(9): 610-5
- Armstrong C., Onishi K., Robinson K., D'Esposito M., Thompson H., Rostami A., Grossman M. (1996):** Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: two subtypes of defective memory mechanisms; Neuropsychologia. 1996 Sep; 34(9): 853-62

-B-

- Baddeley A., Wilson B. (1988):** Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome; Brain Cogn. 1988 Apr; 7(2): 212-30
- Badgaiyan R. D. (2000):** Executive Controls, willed actions and nonconscious processing; Hum Brain Mapp. 2000; 9(1): 38-41
- Bai O., Mari Z., Vorbach S., Hallett M. (2005):** Asymmetric spatiotemporal patterns of event-related desynchronization preceding voluntary sequential finger movements: a high-resolution EEG study; Clin Neurophysiol. 2005 May; 116(5): 1213-21
- Barkley R., Murphy K., Kwasnik D. (1996):** Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder; Pediatrics. 1996 Dec; 98(6): 1089-95
- Barkley R. A., Biederman J. (1997):** Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit/hyperactivity disorder; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997 Sep; 36(9): 1204-10
- Barkley R. A., Murphy K. R., Dupaul G. I., Bush T. (2002):** Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes and the role of executive functioning; J Int Neuropsychol Soc. 2002 Jul; 8(5): 655-72
- Barry R. J., Johnstone S. J., Clarke A. R. (2002):** A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder - II. Event-related potentials; Clin Neurophysiol. 2003 Feb; 114(2): 184-98

- Bartholow** B. D., Pearson M. A., Dickter C. L., Sher K. J., Fabiani M., Gratton G. (2005): Strategic control and medial frontal negativity: beyond errors and response conflict; *Psychophysiology*. 2005 Jan; 42(1): 33-42
- Bear** M. F., Connors B. W., Paradiso M. A. (2001): *Neuroscience: Exploring the Brain*; Baltimore: Williams & Wilkins
- Beck** A. T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. (1961): An Inventory for Measuring Depression; *Arch General Psychiatry*. 1961 Jun; 4: 561-71
- Bekker** E. M., Kenemans J. L., Verbaten M. N. (2004): Electrophysiological correlates of attention, inhibition, sensitivity and bias in a continuous performance task; *Clin Neurophysiol*. 2004 Sep; 115(9): 2001-13
- Bekker** E. M., Kenemans J. L., Verbaten M. N. (2005a): Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task; *Cogn Brain Res* 22 (2005): 221-231
- Bekker** E. M., Overtom C. C., Kooij J. J., Buitelaar J. K., Verbaten M. N., Kenemans J. L. (2005b): Disentangling deficits in adult attention-deficit/hyperactivity disorder; *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Oct; 62(10): 1129-36
- Berlit** P. (1999): *Klinische Neurologie. Eine Einführung*; Berlit P. (Hrsg.); Seeliger Verlag AG 1999
- Berman** R. A., Colby C. L., Genovese C. R., Voyvodic J. T., Luna B., Thulborn K. R., Sweeney J. A. (1999): Cortical networks subserving pursuit and saccadic eye movements in humans: an fMRI study; *Hum Brain Mapp*. 1999; 8(4): 209-25
- Berthold** S. K. (2005): EEG-getriggerte funktionelle Magnetresonanztomographie bei fokaler Epilepsie; Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin; Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
- Biederman** J., Faraone S. V., Spencer T., Wilens T., Norman D., Lapey K. A., Mick E., Lehman B. K., Doyle A. (1993): Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder; *Am J Psychiatry*. 1993 Dec; 150(12): 1792-8
- Biederman** J., Faraone S. V., Spencer T., Wilens T., Mick E. Lapey K. A. (1994): Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder; *Psychiatry Res*. 1994 Jul; 53(1): 13-29
- Biederman** J., Mick E., Faraone S. V. (2000): Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type; *Am J Psychiatry*. 2000 May; 157(5): 816-8
- Biederman** J., Spencer T. (2002): Methylphenidate in treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder; *J Atten Disord*. 2002; 6(1): 101-7
- Biederman** J. (2004): Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder; *J. Clin Psychiatry*. 2004; 65(3): 3-7
- Biederman** J., Monuteaux M. C., Mick E., Spencer T., Wilens T. E., Silva J. M., Snyder L. E., Faraone S. V. (2006): Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study; *Psychol Med*. 2006 Feb; 36(2): 167-79
- Birbaumer** N., Schmidt R. F. (2006): *Biologische Psychologie*; Springer-Verlag Berlin 2006
- Bloom** F.E., Fische B. A., Landis S. C., Roberts J. L., Squire L. R., Zigmond M. J. (1999): *Fundamentals of neuroscience* (3 - 8), San Diego Academic Press
- Bloom** B., Dey A. N. (2006): Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2004; *Vital Health Stat* 10. 2006 Feb; 227: 1-85
- Bocková** M., Chládek J., Jurák P., Halánek J., Rektor I. (2007): Executive functions processed in the frontal and lateral temporal cortices: intracerebral study; *Clin Neurophysiol*. 2007 Dec; 118(12): 2625-36
- Bokura** H., Yamaquichi S., Kobayashi S. (2001): Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task; *Clin Neurophysiol*. 2001 Dec; 112(12): 2224-32

- Borland** B. L., Heckman H. K. (1976): Hyperactive boys and their brothers: A 25-year follow-up study; *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Jun; 33(6): 669-75
- Boyce** A., Schafer J., Venkatadri A., Jones C., Goldberg M., Cenckla M., Pekar J., Mostofsky S. (2004): FMRI Evidence of Developmental Changes in Motor Response Inhibition; John Hopkins University; Human Brain Mapping Annual Meeting 2004
- Braver** T. S., Barch D. M., Gray J. R., Molfese D. L., Snyder A. (2001): Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors; *Cereb Cortex*. 2001 Sep; 11(9): 825-36
- Brokate** B., Hildebrandt H., Eling P., Fichtner H., Runge K., Timm C. (2003): Frontal lobe dysfunctions in Korsakoff's syndrome and chronic alcoholism: continuity or discontinuity?; *Neuropsychology*. 2003 Jul; 17(3): 420-8
- Bruin** K. J., Wijers A. A., van Staveren A. S. (2001): Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition?; *Clin Neurophysiol*. 2001 Sep; 112(9): 1660-71
- Buchsbaum** M., Wender P. (1973): Average evoked responses in normal and minimally brain dysfunctional children treated with amphetamine; *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 29: 764-770
- Bush** G., Frazier J. A., Rauch S. L., Seidman L. J., Whalen P. J., Jenike M. A., Rosen B. R., Biederman J. (1999): Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop; *Biol Psychiatry*. 1999 Jun 15; 45(12): 1542-52.
- Bush** G., Luu P., Posner M. I. (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex; *Trends Cogn Sci*. 2000 Jun; 4(6): 215-222
- Bush** G., Valera E. M., Seidman L. J. (2005): Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions; *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1; 57(11): 1273-84

-C-

- Carlin** D., Bonerba J., Phipps M., Alexander G., Shapiro M., Grafman J. (2000): Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients; *Neuropsychologia*. 2000; 38(5): 655-65
- Casey** B. J., Trainor R. J., Orendi J. L., Schubert A. B., Nystrom L. E., Giedd J. N., Castellanos F. X., Hyxbj J. V., Noll D. C., Cohen J. D., Forman S. D., Dahl R. E., Rapoport J. L. (1997): A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task; *J Cogn Neurosci* 9(6): 835-847
- Coles** M. H. G., Rugg M. D. (1995): Event-related brain potentials: An introduction; *Electrophysiology of mind*; Oxford University Press, Oxford; Rugg M. D., Coles M. G. H. (Eds.)
- Connors** C. K., Erhardt D., Sparrow E. (1999): Connors' Adult ADHD Rating Scales (CAARS); Multi-Health Systems, 1999
- Corbetta** M., Kincade J. M., Ollinger J. M., McAvoy M. P., Shulman G. L. (2000): Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex; *Nat Neurosci*. 2000 Mar; 3(3): 292-7
- Costa** P. T., McCrae R. R. (1992): Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five Factor Inventory; Professional Manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources
- Cunnington** R., Windischberger C., Moser E. (2005): Premovement activity of the pre-supplementary motor area and the readiness for action: studies of time-resolved event-related functional MRI; *Hum Mov Sci*. 2005 Oct-Dec; 24(5-6): 644-56

-D-

- Dauids E. (2005):** Psychostimulanzien und weitere Medikamente zur Behandlung der ADHS und Hypersomnien; Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie; Benkert O., Hippus H. (Hrsg.); Springer-Verlag Berlin; 5. Auflage (2005)
- Derogatis L. R. (1977):** SCL-90-R, administration, scoring & procedure manual-I for the R(evised) version; Baltimore: John Hopkins University School of Medicine
- D'Esposito M., Postle B. R., Jonides J., Smith E. E. (1999):** The neural substrate and temporal dynamics of interference effects in working memory as revealed by event-related functional MRI; *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jun 22; 96(13): 7514-9
- De Obaldia R., Parsons O. (1984):** Relationship of neuropsychological performance to primary alcoholism and self-reported symptoms of childhood minimal brain dysfunction; *J Stud Alcohol.* 1984 Sep; 45(5): 386-92
- Deiber M. P., Passingham R. E., Colebatch J. G., Friston K. J., Nixon P. D., Frackowiak R. S. (1991):** Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography; *Exp Brain Res.* 1991; 84(2): 393-402
- Dickstein S. G., Bannan K., Castellanos F. X., Milham M. P. (2006):** The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis; *J Child Psychol Psychiatry.* 2006 Oct; 47(10): 1051-62
- Dirnberger G., Fickel U., Lindinger G., Lang W., Jahanshahi M. (1998):** The mode of movement selection. Movement-related cortical potentials prior to freely selected and repetitive movements; *Exp Brain Res.* 1998 May; 120(2): 263-72
- Donchin E., Coles M. H. G. (1988):** Is the P300 component a manifestation of context updating?; *Behav Brain Sci* 11: 355-372
- Donkers F. C., van Boxtel G. J. (2004):** The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition; *Brain Cogn.* 2004 Nov; 56(2): 165-76
- Döpfner M. (2003):** Multimodale Therapiekonzepte: Problembezogen intervenieren; Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Fortschritte in der Diagnose und Therapie; Schulte-Markwort M., Zinke M. (Hrsg.); Springer Verlag, Heidelberg 2003
- Dumais-Huber C., Rothenberger A. (1992):** Psychophysiological correlates of orienting, anticipation and contingency changes in children with psychiatric disorders; *J Psychophysiol* 1992; 6: 225-239
- Dunbar K., MacLeod C. M. (1984):** A horse race of a different color: Stroop interference with transformed words; *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1984 Oct; 10(5): 622-39
- Durston S., Davidson M. C., Thomas K. M., Worden M. S., Tottenham N., Martinez A., Watts R., Ulug A. M., Casey B. J. (2003a):** Parametric manipulation of conflict and response competition using rapid mixed-trial event-related fMRI; *Neuroimage.* 2003 Dec; 20(4): 2135-41
- Durston S., Tottenham N. T., Thomas K. M., Davidson M. C., Eigsti I. M., Yang Y., Ulug A. M., Casey B. J. (2003b):** Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD; *Biol Psychiatry.* 2003 May 15; 53(10): 871-8

-E-

- Ebert D., Krause J., Roth-Sackenheim (2003):** ADHS im Erwachsenenalter - Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN; *Der Nervenarzt* 10 (2003): 939 -946
- Ecker C., Brammer M. J., David A. S., Williams S. C. (2006):** Time-resolved fMRI of mental rotation revisited-dissociating visual perception from mental rotation in female subjects; *Neuroimage.* 2006 Aug 1; 32(1): 432-44

- Egner T., Hirsch J. (2005):** Cognitive control mechanism resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information; *Nat Neurosci.* 2005 Dec; 8(12): 1784-90
- Ernst M., Kimes A. S., London E. D., Matochik J. A., Eldreth D., Tata S., Contoreggi C., Leff M., Bolla K. (2003):** Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder; *Am J Psychiatry.* 2003 Jun; 160(6): 1061-70
- Eshel N., Nelson E. E., Blair R. J., Pine D. S., Ernst M. (2006):** Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulate cortices; *Neuropsychologia.* 2007 Mar 25; 45(6): 1270-9
- Eyre S., Rounsaville B., Kleber H. (1982):** History of childhood hyperactivity in a clinical population of opiate addicts; *J Nerv Ment Dis Sep* 1982; 170(9): 522-9

-F-

- Falkenstein M., Hoormann J., Hohnsbein J. (1999):** ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition; *Acta Psychol (Amst).* 1999 Apr; 101(2-3): 267-91
- Fallgatter A. J., Ehlis A. C., Seifert J., Strik W. K., Scheuerpflug P., Zillesen K. E., Herrmann M. J., Warnke A. (2004):** Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys; *Clin Neurophysiol.* 2004 Apr; 115(4): 973-81
- Faraone S. V., Biederman J. (1999):** The Neurobiology of Attention Deficit Disorder; *Neurobiology of Mental Illness*; Charney D. S., Nestler E. J., Bunney B. S. (Eds.); New York: Oxford University Press
- Faraone S. V., Spencer T., Aleardi M., Pagano C., Biederman J. (2004):** Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder; *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Feb; 24(1): 24-9
- Faraone S. V., Biederman J. (2005):** What is the Prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults; *J Atten Disord.* 2005 Nov; 9(2): 384-91
- Fassbender C., Murphy K., Foxe J. J., Wylie G. R., Javitt D. C., Robertson I. H., Garavan H. (2004):** A topography of executive functions and their interactions revealed by functional magnetic resonance imaging; *Brain Res Cogn Brain Res.* 2004 Jul; 20(2): 132-43
- Forstmann B. U., Brass M., Koch I., von Cramon D. Y. (2006):** Voluntary Selection of Task Sets Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging; *J Cogn Neurosci.* 2006 Mar; 18(3): 388-98
- Forstmann B. U., Ridderinkhof K. R., Kaiser J., Bledowski C. (2007):** At your own peril: an ERP study of voluntary task set selection processes in the medial frontal cortex; *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2007 Dec; 7(4): 286-96
- Franke G. H. (2002):** SCL-90-R. Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis; *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*; Oktober 2003; 32(4), 333-334
- Friston K. J., Holmes A. P., Poline J. B., Grasby P. J., Williams S. C., Frackowiak R. S., Turner R. (1995):** Analysis of fMRI time-series revisited; *Neuroimage.* 1995 Mar; 2(1): 45-53
- Frith C. D., Friston K., Liddle P. F., Frackowiak R. S. (1991):** Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET; *Proc Biol Sci.* 1991 Jun 22; 244(1311): 241-6
- Fung Y. K., Lau Y. S. (1989):** Effects of prenatal nicotine exposure on rat striatal dopaminergic and nicotinic systems; *Pharmacol Biochem Behav.* 1989 May; 33(1): 1-6

-G-

- Gajewski P. D., Stoerig P., Falkenstein M. (2008):** ERP --correlates of response selection in a response conflict paradigm; *Brain Res.* 2008 Jan 16; 1189: 127-34

- Garavan H., Ross T. J., Stein E. A. (1999):** Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study; *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jul 6; 96(14): 8301-6
- Garavan H., Ross T. J., Murphy K., Roche R. A., Stein E. A. (2002):** Dissociable executive functions in the dynamic control of behaviour: inhibition, error detection, an correction; *Neuroimage.* 2002 Dec; 17(4): 1820-29
- Garavan H., Ross T. J., Kaufman J., Stein E. A. (2003):** A midline dissociation between error-processing and response-conflict monitoring; *Neuroimage.* 2003 Oct; 20(2): 1132-9
- Gazzaniga M. S., Ivry R. B., Mangun G. R. (1998):** *Cognitive Neuroscience: The biology of the mind*; Norton College Books
- Glahn D. C., Pliszka S., Liotti M., Semrud-Clickeman M., Franklin C., Fox P. T. (2004):** Poor Inhibitory Processes In ADHD Children Linked To Dysregulation Of Anterior Cingulate And Dorsolateral Prefrontal Cortex; *Human Brain Mapping Annual Meeting 2004*
- Goghari V. M., MacDonald A. W. (2006):** Comparison of the Neuroanatomical Basis of Cognitive Control: Response Selection, Response Inhibition; *University of Minnesota; Human Brain Mapping Annual Meeting 2006*
- Goldberg II., Harel M., Malach R. (2006):** When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing; *Neuron.* 2006 Apr 20; 50(2): 329-39
- Goldenberg G. (1997):** *Neuropsychologie: Grundlagen, Klinik, Rehabilitation*; Stuttgart, G. Fischer
- Gollwitzer P. (1990):** *Abwägen und Planen*; Hogrefe-Verlag, Göttingen
- Gollwitzer P., Heckhausen H., Steller B. (1990):** Deliberative vs. implemental mind-sets: Cognitive Tuning toward congruous thoughts and information; *Journal of Personality and Social Psychology*; 1990 Dec; 59(6): 1119-1127
- Goschke T. (2002):** Volition und kognitive Kontrolle; *Allgemeine Psychologie*: 271-335; Müsseler J., Prinz W. (Hrsg); Heidelberg: Spektrum
- H-
- Hakwan C. L., Rogers R. D., Haggard P., Passingham R. E. (2004):** Attention to Intention; *Science* 2004 Feb; 303(5661): 1208-1210
- Harter M. R., Anillo-Vento L., Wood F. B., Schroeder M. M. (1988):** Separate brain potential characteristics in children with reading disability and attention deficit disorder: color and letter relevance effects; *Brain Cogn.* 1988 Feb; 7(1): 115-40.
- Heckhausen H. (1989):** *Motivation und Handeln*; 2. Auflage; Springer-Verlag Berlin
- Heeger D. J., Ress D. (2002):** What does fMRI tell us about neuronal activity?; *Nat Rev Neurosci.* 2002 Feb; 3(2): 142-51
- Heekeren H. R., Marrett S., Ruff D. A., Bandettini P. A., Ungerleider L. G. (2006):** Involvement of human left dorsolateral prefrontal cortex in perceptual decision making is independent of response modality; *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jun 27; 103(26): 10023-8
- Heiligenstein E., Conyers L. M., Berns A. R., Miller M. A. (1998):** Preliminary normative data on DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in college students; *J Am Coll Health.* 1998 Jan; 46(4): 185-8
- Heinz G., Rau I., Schneider B. (1991):** Visuell ausgelöste P300-Wellen; *Z. EEG-EMG* 1991; 22: 208-216
- Hennighausen K., Schulte-Körne G., Warnke A., Remschmidt H. (2000):** Contingent negative variation (CNV) in children with hyperkinetic syndrome - an experimental study using the Continuous Performance Test (CPT); *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2000 Nov; 28(4): 239-46
- Hervey A. S., Eppstein J. N., Curry J. F. (2004):** Neuropsychology of Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review; *Neuropsychology.* 2004 Jul; 18(3): 485-503

- Heselenfeld** D. J., Oosterlaan J. (2004): Where does the Brain Stop? Brain areas involved in the inhibition of behaviour; Free University Amsterdam; Human Brain Mapping Annual Meeting 2004
- Hesslinger** B., Philipsen A., Richter H., Ebert D. (2003): Zur Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen; Verhaltenstherapie 2003; 13: 276-282
- Hester** R., Fassbender C., Garavan H. (2004): Individual differences in error processing: a review and reanalysis of three event-related fMRI studies using the GO/NOGO task; Cereb Cortex. 2004 Sep; 14(9): 986-94
- Hilger** E., Kasper S. (2002): Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie; Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2002; 3(4): 17-22
- Huckabee** M. L., Deecke L., Cannito M. P., Gould H. J., Mayr W. (2003): Cortical control mechanisms in volitional swallowing: the Bereitschaftspotential; Brain Topogr. 2003 Fall; 16(1): 3-17
- Hughes** M. E., Michie P. T., Fulham W. R., Budd T. W., Badcock J. C. (2004): Neural networks involved in stop-signal inhibition; University of Newcastle, University of Western Australia; Human Brain Mapping Annual Meeting 2004
- Hülsmann** E., Erb M., Grodd W. (2003): From will to action: sequential cerebellar contributions to voluntary movement; Neuroimage 2003; 20: 1485-92
- Hunter** M. D., Farrow T. F. D., Papadakis N. G., Wilkinson I. D., Woodruff P. W. R., Spence S. A. (2003): Approaching an ecologically valid functional anatomy of spontaneous "willed" action; Neuroimage. 2003 Oct; 20(2): 1264-9
- Hyder** F., Phelps E. A., Wiggins C. J., Labar K. S., Blamire A. M., Shulman R. G. (1997): "Willed action": a functional MRI study of the human prefrontal cortex during a sensorimotor task; Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Jun 24; 94(13): 6989-94
- I-
- Ille** N., Berg P., Scherg M. (2002): Artifact correction of the ongoing EEG using spatial filters based on artifact and brain signal topographies; J Clin Neurophysiol. 2002 Apr; 19(2): 113-24
- J-
- Jahanshahi** M., Jenkins I. H., Brown R. G., Marsden C. D., Passingham R. E., Brooks D. J. (1995): Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects; Brain. 1995 Aug; 118(4): 913-33
- Jäncke** L., Baumann S., Koeneke S., Meyer M., Laeng B., Peters M., Lutz K. (2006): Neural control of playing a reversed piano: empirical evidence for an unusual cortical organization of musical functions; Neuroreport. 2006 Mar 20; 17(4): 447-51
- Janke** W., Debus G. (1978): EWL Eigenschaftswörterliste; Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden: 92-96; Schumacher J., Klaiberg A., Brähler E. (Hrsg.); Hogrefe-Verlag 2003
- Janszky** J., Mertens M., Janszky I., Ebner A., Woermann F. G. (2006): Left-sided interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: an fMRI study; Epilepsia. 2006 May; 47(5): 921-7
- Johannes** S., Wieringa B. M., Mantey M., Nager W., Rada D., Müller-Vahl K. R., Emrich H. M., Dengler R., Munte T. F., Dietrich D. (2001): Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder; Acta Neurol Scand. 2001 Jul; 104(1): 36-43

- Johnstone S. J., Barry R. J., Anderson J. W. (2001):** Topographic distribution and developmental timecourse of auditory event-related potentials in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder; *Int J Psychophysiol.* 2001 Aug; 42(1): 73-94
- Jonkman L. M., Kemner C., Verbaten M. N., Koelega H. S., Camfferman G., van Gaag R. J., Buitelaar J. K., van Engeland H. (1997):** Event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder: children and normal controls in auditory and visual selective attention tasks; *Biol Psychiatry.* 1997 Mar 1; 41(5): 595-611
- Jonkman L. M., Kemner C., Verbaten M. N., van Engeland H., Camfferman G., Buitelaar J. K., Koelega H. S. (2000):** Attentional capacity, a probe ERP study: differences between children with attention-deficit hyperactivity disorder and normal control children and effects of methylphenidate; *Psychophysiology.* 2000 May; 37(3): 334-46
- Jueptner M., Stephan K. M., Frith C. D., Brooks D. J., Frackowiak R. S., Passingham R. E. (1997):** Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action; *J Neurophysiol.* 1997 Mar; 77(3): 1313-2
- K-
- Kamarajan C., Porjesz B., Jones K. A., Choi K., Chorlian D. B., Padmanabhapillai A., Rangaswamy M., Stimus A. T., Begleiter H. (2005):** Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task; *Biol Psychol.* 2005 Jul; 69(3): 353-73
- Karayanidis F., Robaey P., Bourassa M., De Koning D., Geoffroy G., Pelletier G. (2000):** ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences; *Psychophysiology.* 2000 May; 37(3): 319-33
- Karch S., Jäger L., Karamatskos E., Graz C., Stammel A., Flatz W., Lutz J., Holtschmidt-Täschner B., Genius J., Leicht G., Pogarell O., Born C., Möller H.-J., Hegerl U., Reiser M., Soyka M., Mulert C. (2008):** Influence of trait anxiety on inhibitory control in alcohol-dependent patients: simultaneous acquisition of ERPs and BOLD responses; *J Psychiatr Res.* 2008 Jul; 42(9): 734-45
- Karnath H. O., Thier P. (2003):** Neuropsychologie. Psychologie, Neurobiologie und Störungen kognitiver Funktionen; Springer-Verlag GmbH; 1. Auflage; September 2003
- Kelly A. M., Hester R., Murphy K., Javitt D. C., Foxe J. J., Garavan H. (2004):** Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI; *Eur J Neurosci.* 2004 Jun; 19(11): 3105-12
- 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; *Am J Psychiatry.* 2006 Apr; 163(4): 716-23
- Kim M. S., Kim Y. Y., Yoo S. Y., Kwon J. S. (2007):** Electrophysiological correlates of behavioral response inhibition in patients with obsessive-compulsive disorder; *Depress Anxiety.* 2007; 24(1): 22-31
- Kluger B. M., Rojas D. C., Kronberg E., Filley C. M. (2005):** Volitional Action as Assessed by Magnetencephalography; University of Colorado; ECNS/iSNIp Conference 2005
- Kolb B., Wishaw I. Q. (1996):** Neuropsychologie; 2. Auflage; Heidelberg: Spektrum
- Konishi S., Nakajima K., Uchida I., Kikyo H., Kameyama M., Miyashita Y. (1999):** The University of Tokyo School of Medicine: Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI; *Brain.* 1999 May; 122(5): 981-991
- Kopp B., Mattler U., Goertz R., Rist F. (1996):** N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response inhibition; *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996 Jul; 99(1): 19-27

- Krain A. L., Wilson A. M., Arbuckle R., Castellanos F. X., Milham M. P. (2006):** Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making; *Neuroimage*. 2006 Aug 1; 32(1): 477-84
- Kramer A. F., Strayer D. L. (1988):** Assessing the development of automatic processing: an application of dual-task and event-related brain potential methodologies; *Biol Psychol*. 1988 Jun; 26(1-3): 231-67
- Krause J., Krause K.-H. (2005):** ADHS im Erwachsenenalter - Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen; 2. Auflage; Schattauer-Verlag
- Kuhl J. (1983):** Motivation, Konflikt und Handlungskontrolle; Springer-Verlag
- Kuhl J. (1984):** Volitional aspects of achievement motivation and learned helplessness: toward a comprehensive theory of action control; *Prog Exp Pers Res*. 1984; 13: 99-171
- Kuhl J. (1987):** Action control: The maintenance of motivational states; *Motivation, intention and volition*: 279-291; Springer-Verlag Berlin
- Kuhl J., Goshke T. (1994):** A theory of action control: Mental subsystems, modes of control, and volitional conflict-resolution strategies; *Volition and personality: Action versus state orientation*; Kuhl & Beckmann (Eds.); 93 - 124; Hogrefe: Göttingen/Toronto

-L-

- Lau H. C., Rogers R. D., Ramnani N., Passingham R. E. (2004a):** Willed action and attention to the selection of action; *Neuroimage*. 2004 Apr; 21(4): 1407-15
- Lau H. C., Rogers R. D., Haggard P., Passingham R. E. (2004b):** Attention to intention; *Science*. 2004 Feb; 303(5661): 1208-10
- Lau H., Rogers R. D., Passingham R. E. (2006):** Dissociating response selection and conflict in the medial frontal surface; *Neuroimage*. 2006 Jan 15; 29(2): 446-51
- Lautenbacher S., Güntütkün O., Hausmann M. (2007):** Gehirn & Geschlecht: Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Mann und Frau; Springer-Verlag 2007
- Lavric A., Pizzagalli D. A., Forstmeier S. (2004):** When 'go' and 'nogo' are equally frequent: ERP components and cortical tomography; *Eur J Neurosci*. 2004 Nov; 20(9): 2483-88
- Lewin K. (1926):** Vorsatz, Wille und Bedürfnis - Untersuchungen zur Handlungs- und Affekt-Psychologie; *Psychol. Forschung* 1926; 4: 1-39
- Lezak M. D. (1995):** *Neurophysiological Assessment*; 3rd ed. Oxford University Press, New York
- Liddle P. F., Kiehl K. A., Smith A. M. (2001):** Event-related fMRI study of response inhibition; *Hum Brain Mapp* 12: 100-109
- Logothetis N. K., Pauls J., Augath M., Trinath T., Oeltermann A. (2001):** Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal; *Nature*. 2001 Jul 12; 412(6843): 150-7
- Luria A. R. (1966):** Higher cortical functions in man; Tavistock Publications, Andover, Hants: 288-289
- Lythe K. E., Anderson I. M., McKie S., Richardson P., Deakin J. F. W., Elliott R. (2005):** Investigations into the frequency of 'no-go' cues in a simple go/no-go paradigm; University of Manchester; Human Brain Mapping Annual Meeting 2005

-M-

- Majerus S., Poncelet M., Van der Linden M., Albouy G., Salmon E., Sterpenich V., Vandewalle G., Collette F., Maquet P. (2006):** The left intraparietal sulcus and verbal short-term memory: Focus of attention or serial order?; *Neuroimage*. 2006 Aug; 32(2): 880-91
- Mann C. A. (1990):** Topographic brain mapping as a diagnostic for attention-deficit hyperactivity disorder; *DAI-B*, 53(3); Knoxville: The University of Tennessee

- Manuzza S.**, Klein R. G., Bessler A., Malloy P., LaPadula M. (1998): Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up; *Am J Psychiatry*. 1998 Apr; 155(4): 493-8
- Mayer K. C.**, (2008): *Glossar Psychiatrie / Psychosomatik / Psychotherapie / Neurologie / Neuropsychologie: Exekutive Funktionen*; Heidelberg
- McGough J. J.**, Barkley R. A. (2004): Diagnostic controversies in adult ADHD; *Am J Psychiatry*. 2004 Nov; 161(11): 1948-56
- Menon V.**, Adelman N. E., White C. D., Glover G. H., Reiss A. L. (2001): Error-related brain activation during a go/nogo response inhibition task; *Hum Brain Mapp*. 2001 Mar; 12(3): 131-43
- Metzler P.**, Schmidt K.-H. (1992): *Wortschatztest (WST)*; Weinheim: Beltz Testverlag
- Mick E.**, Biedermann J., Prince J., Fischer M. J., Faraone S. V. (2002): Impact of low birth weight on attention-deficit/hyperactivity disorder; *J Dev Behav Pediatr*. 2002 Feb; 23(1): 16-22
- Milea D.**, Lobel E., Lehèricy S., Leboucher P., Pochon J.-B., Pierrot-Deseilligny C., Berthoz (2007): Prefrontal cortex is involved in internal decision of forthcoming saccades; *Neuroreport*. 2007 Aug 6; 18(12): 1221-4
- Milberger S.**, Biederman J., Faraone S. V., Chen L., Jones J. (1996): Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children?; *Am J Psychiatry*. 1996 Sep; 153(9): 1138-42
- Milner B.** (1963): Effects of different brain lesions on card-sorting; *Arch Neurol* 1963; 9: 90-100
- Milner B.** (1964): Some effects of frontal lobectomy in man; *The Frontal Granular Cortex and Behavior*; Warren J. & Akert K. (Eds.); New York: McGraw-Hill, 1964
- Möller H. J.**, Laux G., Kapfhammer H. P. (2005): *Psychiatrie und Psychotherapie*; 3. Auflage; Band 2: *Spezielle Psychiatrie*; Springer-Verlag GmbH 2005
- Mostofsky S. H.**, Schafer J. G., Abrams M. T., Goldberg M. C., Flower A. A., Boyce A., Courtney S. M., Calhoun V. D., Kraut M. A., Denckla M. B., Pekar J.J. (2003): fMRI evidence that the neural basis of response inhibition is task-dependent; *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003 Jul; 17(2): 419-30
- Muggli R.** (2007): Computergestützte Kartensortierverfahren (CKV) - Wisconsin Card Sorting Test (WCST); *Neuropsychologische Testverfahren SS07*, Universität Zürich
- Mulert C.**, Jäger L., Schmitt R., Bussfeld P., Pogarell O., Möller H.-J., Juckel G., Hegerl U. (2004): Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection; *Neuroimage*. 2004 May; 22(1): 83-94
- Mulert C.**, Menzinger E., Leicht G., Pogarell O., Hegerl U. (2005): Evidence for a close relationship between conscious effort and anterior cingulate cortex activity; *Int J Psychophysiol*. 2005 Apr; 56(1): 65-80
- Murphy K. R.**, Barkley R. A. (1996): Prevalence of DSM-IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: implications for clinical diagnosis; *J Atten Disorders*. 1996; 1(3): 147-161

-N-

- Nachev P.**, Rees G., Parton A., Kennard C., Husain M. (2005): Volition and Conflict in Human Medial Frontal Cortex; *Curr Biol*. 2005 Jan 26; 15(2): 122-8
- Näätänen R.** (1986): A classification of N2 kinds of ERP components; *Cerebral Psychophysiology*; McCallum C. W., Zappoli R., Denoth F. (Eds.); *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 38: 169-172
- Näätänen R.** (1990): The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function; *Behav. Brain Sci*. 1990; 13: 201-288

Nieuwenhuis S., Ridderinkhof K. R., Blom J., Band G. P., Kok A. (2001): Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task; *Psychophysiology*. 2001 Sep; 38(5): 752-60)

Nieuwenhuis S., Yeung N., van den Wildenberg W., Ridderinkhof K. R. (2003): Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task - effects of response conflict and trial type of frequency; *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2003 Mar; 3(1): 17-26

-O-

Ogawa S., Lee T. M., Kay A. R., Tank D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation; *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 Dec; 87(24): 9868-72

Oldfield R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory; *Neuropsychologia*. 1971 Mar; 9(1): 97-113

Oosterlaan J., Sergeant J. A. (1998): Response inhibition and response re-engagement in attention-deficit/hyperactivity disorder, disruptive, anxious and normal children; *Behav Brain Res*. 1998 Jul; 94(1): 33-43

Ovsiankina M. (1928): Die Wiederaufnahme unterbrochener Handlungen; *Psychologische Forschung* 11: 302-379

-P-

Pardo J. V., Pardo P. J., Janer K. W., Raichle M. E. (1990): The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 87: 256-69

Paus T. (2001): Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface; *Nat Rev Neurosci*. 2001 Jun; 2(6): 417-24

Perchet C., Revol O., Fournier P., Mauguière F., Garcia-Larrea L. (2001): Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: an ERP study using the Posner paradigm; *Biol Psychiatry*. 2001 Jul 1; 50(1): 44-57

Pfefferbaum A., Ford J. M., Weller B. J., Kopell B. S. (1985): ERPs to response production and inhibition; *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985 May; 60(5): 423-34

Polich J., Kok A. (1995): Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review; *Biol Psychol*. 1995 Oct; 41(2): 103-46

Posner M. I., DiGirolamo G. J. (1998): Executive attention: Conflict, target detection, and cognitive control; R. Parasuraman (Ed.), *The Attentive Brain*; MIT Press

Powell S. K., Fotedar S., Blankner J. G., Pekar J. J., Denckla M. B., Mostofsky S. H. (2006): Neural correlates of response inhibition depend upon the working memory load of the task; *Kennedy Krieger Institute, Baltimore, MD-21205; Human Brain Mapping Annual Meeting 2006*

Pritchard W. S., Shapell S. A., Brandt M. E. (1991): Psychophysiology of N200/N400: A review and classification scheme; *Advances in Psychophysiology* 1991; 4: 43-106

-R-

Raichle M. E., MacLeod A. M., Snyder A. Z., Powers W. J., Gusnard D. A., Shulman G. L. (2001): A default mode of brain function; *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jan 16; 98(2): 676-82

- Rapport** L. J., Van Voorhis A., Tzelepis A., Friedman S. R. (2001): Executive functioning in adult attention-deficit hyperactivity disorder; Clin Neuropsychol. 2001 Dec; 15(4): 479-91
- Retz-Junginger** P., Retz W., Blocher D., Weijers H. G., Trott G. E., Wender P. H., Rössler M. (2002): Wender Utah Rating Scale (WURS-K). Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen; Nervenarzt 2002 73(9): 830-38
- Röhrenbach** C., Markowitsch H. J. (1997): Störungen im Bereich exekutiver und überwachender Funktionen - der Präfrontalbereich; Enzyklopädie der Psychologie; N. Birnbaumer (Ed.); Göttingen: Hogrefe
- Roche** R. A. P., Garavan H., Foxe J. J., O'Mara S. M. (2005): Individual differences discriminate event-related potentials but not performance during response inhibition; Exp Brain Res. 2005 Jan; 160(1): 60-70
- Roth** G. (2002): Fühlen, Denken, Handeln; Suhrkamp-Verlag, 4.Auflage 2003
- Rothenberger** A., Banaschewski T., Uebel H. (2005): Neurobiologische Grundlagen eines pathophysiologischen Erklärungsmodells; Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung - Fortschritte in der Diagnose und Therapie; Schulte-Markwort M., Zinke M. (Hrsg.); Springer Verlag, Heidelberg
- Rubia** K., Overmeyer S., Taylor E., Brammer M., Williams S. C., Simmons A., Andrew C., Bullmore E. T. (2000): Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI; Neurosci Biobehav Rev. 2000 Jan; 24(1): 13-9
- Rubia** K., Russell T., Overmeyer S., Brammer M. J., Bullmore E. T., Sharma T., Simmon A., Williams S. C. Giampietro V., Andrew C. M., Taylor E. (2001): Mapping motor inhibition – Conjunctive brain activations across different versions of Go/No-go and stop tasks; Neuroimage. 2001 Feb;13(2):250-61
- Rubia** K., Smith A. B., Brammer M. J., Taylor E. (2003): Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection; Neuroimage. 2003 Sep; 20(1): 351-8
- Rubia** K., Smith A. B., Brammer M. J., Toone B., Taylor E. (2005): Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD; Am J Psychiatry. 2005 Jun; 162(6): 1067-75
- Ruchsow** M., Groen G., Kiefer M., Buchheim A., Walter H., Martius P., Reiter M., Hermle L., Spitzer M., Ebert D., Falkenstein M. (2008): Response inhibition in borderline personality disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task ;J Neural Transm. 2008; 115(1): 127-33
- Rushworth** M. F. S., Kennerley S.W.,Walton M.E. (2005): Resolving Conflict in and over the Medial Frontal Cortex; Curr Biol. 2005 Jan 26; 15(2): 54-6
- Rypma** B., Berger J. S. D'Episito M. (2002): The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity; J Cogn Neurosci 2002 Jul 1; 14(5): 721-731

-S-

- Safren** S. A., Otto M. W., Sprich S., Winett C. L., Wilens T. E., Biederman J. (2005): Cognitive- behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms; Behav Res Ther. 2005 Jul; 43(7): 831-42
- Salisbury** D. F., Griggs C. B., Shenton M. E., McCarley R. W. (2004): The NoGo P300 'anteriorization' effect and response inhibition; Clin Neurophysiol. 2004 Jul; 115(7): 1550-8
- Sanfey** A. G., Pochon J.-B., Riis J., Nystrom L. E., Co J. D. (2004): Functional Imaging of Decision Conflict; University of Arizona; Human Brain Mapping Annual Meeting 2004
- Satterfield** J. H., Dawson M. E. (1971): Electrodermal correlates of hyperactivity in children; Psychophysiology. 1971 Mar; 8(2): 191-7
- Satterfield** J. H., Cantwell D. P., Lesser L. I., Podosin R. L. (1972): Physiological studies of the hyperkinetic child; Am J Psychiatry. 1972 May; 128(11): 1418-24

- Satterfield J. H., Braley B. W. (1977):** Evoked potentials and brain maturation in hyperactive and normal children; *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1977 Jul; 43(1): 43-51
- Satterfield J. H., Schell A. M., Nicholas T. W., Satterfield B. T., Freese T. E. (1990):** Ontogeny of selective attention effects on event-related potentials in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys; *Biol Psychiatry.* 1990 Nov 15; 28(10): 879-903
- Scarff C. J., Reynolds A., Goodyear B. G., Ponton C. W., Dort J. C., Eggermont J. J. (2004):** Simultaneous 3-T fMRI and high-density recording of human auditory evoked potentials; *Neuroimage.* 2004 Nov; 23(3): 1129-42
- Schachar R., Mota V. L., Logan G. D., Tannock R., Klim P. (2000):** Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder; *J Abnorm Child Psychol.* 2000 Jun; 28(3): 227-35
- Schachar R. J., Chen S., Logan G. D., Ornstein T. J., Crosbie J., Ickowicz A., Pakulak A. (2004):** Evidence for an error monitoring deficit in attention deficit hyperactivity disorder; *J Abnorm Child Psychol.* 2004 Jun; 32(3): 285-93
- Schneider F., Fink G. R. (2007):** Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie; Springer-Verlag Berlin, 2007
- Schnider A. (1997):** Verhaltensneurologie - Die neurologische Seite der Neuropsychologie; Stuttgart: Thieme
- Schulz K. P., Fan J., Tang C. Y., Newcorn J. H., Buchsbaum M. S., Cheung A. M., Halperin J. M. (2004):** Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study; *Am J Psychiatry.* 2004 Sep; 161(9): 1650-7
- Schulz K. P., Tang C. Y., Fan J., Marks D. J., Newcorn J. H., Cheung A. M., Halperin J.M. (2005):** Differential prefrontal cortex activation during inhibitory control in adolescents with and without childhood attention-deficit/hyperactivity disorder; *Neuropsychology.* 2005 May; 19(3): 390-402
- Schweitzer J. B., Lee D. O., Hanford R. B., Taga,ets M. A., Hoffman J. M., Grafton S. T., Kilts C. D. (2003):** A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow and predicting treatment response; *Neuropsychopharmacology.* 2003 May; 28(5): 967-73
- Seifert C. (2006):** Der Zusammenhang des N1- Potentials mit der Aktivität des anterioren Gyrus cinguli - Eine simultane Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie und Elektroenzephalographie; Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians- Universität München, 2006
- Selz O. (1910):** Die experimentelle Untersuchung des Willensaktes; *Zeitschrift für Psychologie* ; 57: 241-270
- Simmonds D. J., Pekar J. J., Mostofsky S. H. (2006):** Meta-Analysis of fMRI activation associated with response inhibition during performance of Go/No-go tasks; *Human Brain Mapping Annual Meeting 2006*
- Simmonds D. J., Pekar J. J., Mostofsky S. H. (2008):** Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent; *Neuropsychologia.* 2008 Jan 15; 46(1): 224-32
- Siniatchkin M., Boor R., Jacobs J., Wolff S., Jansen O., Stephani U., Scherg M. (2006):** Correction of Ballistocardiogram Artefacts from EEG Acquired in the MRI Scanner Using Spatial Filters Based on Artefact and Brain Signal Topographies; *Human Brain Mapping Annual Meeting 2006*
- Sirigu A., Daprati E., Ciancia S., Giraux P., Nighoghossian N., Posada A., Haggard P. (2004):** Altered awareness of voluntary action after damage to the parietal cortex; *Nat Neurosci.* 2004 Jan; 7(1): 80-4
- Shallice T. (1982):** Specific impairments of planning; *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298: 199-209
- Shallice T. (1988):** From neuropsychology to mental structure; Cambridge University Press, 1988; New York
- Smith J. L., Johnstone S. J., Barry R. J. (2004):** Inhibitory processing during the Go/NoGo task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder; *Clin Neurophysiol.* 2004 Jun; 115(6): 1320-31
- Sobotta J. (2000):** Atlas der Anatomie des Menschen - Band 1: Kopf, Hals, obere Extremität; 21. Auflage; Putz R., Pabst R. (Hrsg.); Urban & Fischer-Verlag München Jena

- Spence** S. A., Hirsch S. R., Brooks D. J., Grasby P. M. (1998): Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of 'hypofrontality' with recovery from acute schizophrenia; *Br J Psychiatry*. 1998 Apr; 172: 316-23
- Spencer** T., Biederman J., Wilens T. (1999): Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity; *Pediatr Clin North Am*. 1999 Oct; 46(5): 915-27
- Sprich-Buckminster** S., Biederman J., Millberger S., Faraone S. V., Lehman B. K. (1993): Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity; *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993 Sep; 32(5): 1032-7
- Stöhr** M., Dichgans J., Buettner U. W., Hess C. W., Altenmüller E. (1996): *Evozierte Potentiale*; 3.Auflage; Springer-Verlag 1996; 561-583
- Stuss** D. T., Eskes G. A., Foster J. K. (1994): Experimental neurophysiological studies of frontal lobe dysfunctions; *Handbook of Neuropsychology* (9); F. Boller, J. Grafman (Eds.); New York: Elsevier Science
- Shimamura** A. P. (1995): Memory and frontal lobe functions; *The cognitive Neurosciences*; Gazzaniga M. S. (Ed.); MIT Press, Cambridge London; 803-812
- 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): Formal genetic findings in attention-deficit/hyperactivity-disorder; *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2003 Jul; 71(7): 366-77
- Smith** J. L., Johnstone S. J., Barry R. J. (2004): Inhibitory processing during the Go/NoGo task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder; *Clin Neurophysiol*. 2004 Jun; 115(6): 1320-31
- Smith** J. L., Johnstone S. J., Barry R. J. (2006): Effects of pre-stimulus processing on subsequent events in a warned Go/NoGo paradigm: response preparation, execution and inhibition; *Int J Psychophysiol*. 2006 Aug; 61(2): 121-33
- Spencer** T., Biederman J., Wilens T., Prince J., Hatch M., Jones J., Harding M., Faraone S. V., Seidman L. (1998): Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder; *Am J Psychiatry*. 1998 May; 155(5): 693-5
- Squires** N. K., Squires K. C., Hillyard S. A. (1975): Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man; *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1975 Apr; 38(4): 387-401
- Squires** K. C., Donchin E., Herning R. J., McCarthy G. (1977): On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related potential components; *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977 Jan; 42(1): 1-14
- Stroop** J. R. (1935): Studies of interference in serial verbal reactions; *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-662
- Stuss** D. T.; Alexander, M. P. (2000): Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view; *Psychol Res*. 2000; 63(3-4): 289 – 298
- Sumner** P., Nachev P., Morris P., Peters A. M., Jackson S. R., Kennard C., Husain M. (2007): Human medial frontal cortex mediates unconscious inhibition of voluntary action; *Neuron*. 2007 Jun 7; 54(5): 697-711
- Sutton** S., Braren M., Zubin J., John E. R. (1965): Evoked potential correlates of stimulus uncertainty; *Science*. 1965 Nov 26; 150(700): 1187-88

-T-

Talairach J., Tournoux P. (1988): *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*; Thieme-Verlag 1988

- Tamm L.**, Menon V., Ringel J., Reiss A. L. (2004): Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder; *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 Nov ; 43(11): 1430-40
- Tarter R. E.** (1982): Psychosocial history, minimal brain dysfunction and differential drinking patterns of male alcoholics; *J Clin Psychol*. 1982 Oct; 38(4): 867-73
- Tian Y.**, Yao D. (2008): A study on the neural mechanism of inhibition of return by the event-related potential in the Go/NoGo task; *Biol Psychol*. 2008 Oct; 79(2): 171-8

-U-

- Ullsperger M.**, von Cramon D. Y. (2001): Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs; *Neuroimage*. 2001 Dec; 14(6): 1387-401
- Ullsperger M.**, von Cramon D. Y. (2004a): Ereigniskorrelierte Potentiale in der Neurologie; *Akt Neurol* 2004; 31: 396-403
- Ullsperger M.**, von Cramon D. Y. (2004b): Decision making, performance and outcome monitoring in frontal cortical areas; *Nat Neurosci*. 2004 Nov; 7(11): 1173-4

-V-

- Vaidya C. J.**, Austin G., Kirkorian G., Ridlehuber H. W., Desmond J. E., Glover G. H., Gabrieli J. D. (1998): Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study; *Proc Natl Acad Sci U S A* (1998); 95(24): 14494-9
- Van De Kamp J.**, Collins A. (1994): Prenatal nicotine alters nicotinic receptor development in the mouse brain; *Pharmacol Biochem Behav*. 1994 Apr; 47(4): 889-900
- Van Spaendonck K. P.**, Berger H. J., Horstink M. W., Bytenhuijs E. L., Cools A. R. (1996): Executive functions and disease characteristics in parkinson's disease; *Neuropsychologia*. 1996 Jul; 34(7): 617-26
- von Cramon D. Y.** (1988): Planen und Handeln; *Neuropsychologische Rehabilitation - Grundlagen, Diagnostik, Behandlungsverfahren*; D. Yves von Cramon, J. Zihl (Eds.); Springer-Verlag: Berlin

-W-

- Wall S. C.**, Gu H., Rudnick G. (1995): Biogenic amine flux mediated by cloned transporters stably expressed in cultured cell lines: amphetamine specificity for inhibition and efflux; *Mol Pharmacol*. 1995 Mar; 47(3): 544-50
- Walsh K.** (1987): *Neuropsychology - A clinical approach*; New York, Churchill Livingstone
- Walton M. E.**, Devlin J. T., Rushworth M. F. S. (2004a): Investigating the role of the anterior cingulate cortex in the selection of willed actions and performance monitoring; University of Oxford; Human Brain Mapping Annual Meeting 2004
- Walton M. E.**, Devlin J. T., Rushworth M. F. S. (2004b): Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex; *Nat Neurosci*. 2004 Nov; 7(11): 1259-65.
- Watanabe J.**, Sugiura M., Sato K., Sato Y., Maeda Y., Matsue Y., Fukuda H., Kawashima R. (2002): The human prefrontal and parietal association cortices are involved in NO-GO performances: an event-related fMRI study; *Neuroimage*. 2002 Nov; 17(3): 1207-16

- Watkins** L. H. A., Rogers R. D., Sahakian B. J., Rosser A. E., Robbins T. W. (2000): Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific front-striatal pathology; *Neuropsychologia*. 2000; 38(8): 1112-25
- Wender** P. H., Wolf L. E., Wasserstein J. (2001): Adults with ADHD. an overview; *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Jun; 931: 1-16
- Wetter** T.-C. (2005): Neurobiologische Schlafforschung - Neue Erkenntnisse durch funktionell bildgebende Untersuchungen; Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Tätigkeitsbericht 2005
- Wilens** T. E., Biederman J., Prince J., Spencer T. J., Faraone S. V., Warburton R., Schleifer D., Harding M., Linehan C., Geller D. (1996): Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder; *Am J Psychiatry*. 1996 Sep; 153(9): 1147-53
- Wilens** T. E., Biederman J., Mick E., Faraone S. V., Spencer T. (1998): Does ADHD impact the course of substance abuse? Findings from a sample of adults with and without ADHD; *Biol Psychiatry*. 1998 Aug 15; 44(4): 269-73
- Wilens** T. E., Spencer T. J., Biederman J., Girard K., Doyle R., Prince J., Polisner D., Solhkhah R., Comeau S., Monuteaux M. C., Parekh A. (2001): A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults; *Am J Psychiatry*. 2001 Feb; 158(2): 282-8
- Wilens** T. E., Haight B. R., Horrigan J. P., Hudziak J. J., Rosenthal N. E., Connor D. F., Hampton K. D., Richard N. E., Modell J. G. (2005): Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study; *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 1; 57(7): 793-801
- Willis** W. G., Weiler M. D. (2005): Neural substrates of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: electroencephalographic and magnetic resonance imaging evidence; *Dev Neuropsychol*. 2005; 27(1): 135-82
- Wood** J. N., Grafman J. (2003): Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives; *Nature Reviews Neuroscience*, 4(2): 139-147
- Wright** I., Waterman M., Prescott H., Murdoch-Eaton D. (2003): A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical development trends; *J Child Psychol Psychiatry*. 2003 May; 44(4): 561-75

-Z-

- Zametkin** A. J., Rapoport J. L. (1987): Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987 Sep; 26(5): 676-86
- Zametkin** A. J., Nordahl T. E., Gross M., King A. C., Semple W. E., Rumsey J., Hamburger S., Cohen R. M. (1990): Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset; *N Engl J Med*. 1990 Nov 15; 323(20): 1361-6
- Zang** Y. F., Jin Z., Weng X. C., Zhang L., Zeng Y. W., Yang L., Wang Y. F., Seidman L. J., Faraone S. V. (2005): Functional MRI in attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for hypofrontality; *Brain Dev*. 2005 Dec; 27(8): 544-50
- Zoschke** S. (1995): Klinische Elektroenzephalographie; Springer verlag 1995; Kap. 17.2.2 Amplituden-Mapping evozierter Potentiale: 616 ff
- Zuckerman** M. (1994): Behavioral expressions and biosocial bases of Sensation Seeking; Cambridge: Cambridge University Press

8. Anhang

Anhang 1:

Kriterienübersicht nach DSM IV

A. Entweder Punkt (1) oder Punkt (2) müssen zutreffen:

A.1 Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen:

Unaufmerksamkeit

- a. beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten,
- b. hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten,
- c. scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn / sie ansprechen,
- d. führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund oppositionellen Verhaltens oder von Verständnisschwierigkeiten),
- e. hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
- f. vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben),
- g. verliert häufig Gegenstände, die er / sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (z. B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug),
- h. lässt sich öfter durch äußere Reize leicht ablenken,
- i. ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.

A.2 Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen.

Hyperaktivität

- a. zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum,
- b. steht in der Klasse und anderen Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird, häufig auf,
- c. läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben),
- d. hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen,
- e. ist häufig "auf Achse" oder handelt oftmals, als wäre er / sie "getrieben",
- f. redet häufig übermäßig viel (in ICD-10 als Impulsivitätsmerkmal gewertet).

Impulsivität

- g. platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist,
- h. kann nur schwer warten, bis er / sie an der Reihe ist,
- i. unterbricht und stört andere häufig (platzt z. B. in Gespräche oder Spiele anderer hinein).

B. Einige Symptome der Hyperaktivität, Impulsivität oder Unaufmerksamkeit, die Beeinträchtigungen verursachen, treten bereits vor dem Alter von sieben Jahren (bzw. sechs Jahren nach ICD-10) auf.

C. Beeinträchtigungen durch diese Symptome zeigen sich in zwei oder mehr Bereichen (z. B. in der Schule bzw. am Arbeitsplatz oder zu Hause).

D. Es müssen deutliche Hinweise auf klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit vorhanden sein.

E. Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z. B. affektive Störung, Angststörung, dissoziative Störung oder eine Persönlichkeitsstörung).

Anhang 2:

Forschungskriterien für Hyperkinetische Störungen nach ICD-10

G1. Unaufmerksamkeit:

Mindestens sechs Monate lang mindestens sechs der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß.

Die Kinder

1. sind häufig unaufmerksam gegenüber Details oder machen Sorgfaltsfehler bei den Schularbeiten und sonstigen Arbeiten und Aktivitäten,
2. sind häufig nicht in der Lage, die Aufmerksamkeit bei Aufgaben und beim Spielen aufrechtzuerhalten,
3. hören häufig scheinbar nicht, was ihnen gesagt wird,
4. können oft Erklärungen nicht folgen oder ihre Schularbeiten, Aufgaben oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht erfüllen (nicht wegen oppositionellem Verhalten oder weil die Erklärungen nicht verstanden werden),
5. sind häufig beeinträchtigt, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
6. vermeiden häufig ungeliebte Arbeiten, wie Hausaufgaben, die geistiges Durchhaltevermögen erfordern,
7. verlieren häufig Gegenstände, die für bestimmte Aufgaben wichtig sind, z. B. für Schularbeiten, Bleistifte, Bücher, Spielsachen und Werkzeuge,
8. werden häufig von externen Stimuli abgelenkt,
9. sind im Verlauf der alltäglichen Aktivitäten oft vergesslich.

G2. Überaktivität:

Mindestens sechs Monate lang mindestens drei der folgenden Symptome von Überaktivität in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß.

Die Kinder

1. fuchteln häufig mit Händen und Füßen oder winden sich auf den Sitzen,
2. verlassen ihren Platz im Klassenraum oder in anderen Situationen, in denen sitzen bleiben erwartet wird,
3. laufen häufig herum oder klettern exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen und Erwachsenen entspricht dem nur ein Unruhegefühl),
4. sind häufig unnötig laut beim Spielen oder haben Schwierigkeiten bei leisen Freizeitbeschäftigungen,
5. zeigen ein anhaltendes Muster exzessiver motorischer Aktivitäten, die durch den sozialen Kontext oder Verbote nicht durchgreifend beeinflussbar sind.

G3. Impulsivität:

Mindestens sechs Monate lang mindestens eins der folgenden Symptome von Impulsivität in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß.

Die Kinder

1. platzen häufig mit der Antwort heraus, bevor die Frage beendet ist,
2. können häufig nicht in einer Reihe warten oder warten, bis sie bei Spielen oder in Gruppensituationen an die Reihe kommen,
3. unterbrechen und stören andere häufig (z. B. mischen sie sich ins Gespräch oder Spiel anderer ein),
4. reden häufig exzessiv ohne angemessen auf soziale Beschränkungen zu reagieren.

G4. Beginn der Störung vor dem siebten Lebensjahr.

G5. Symptomausprägung: Die Kriterien sollen in mehr als einer Situation erfüllt sein, z. B. sollte die Kombination von Unaufmerksamkeit und Überaktivität sowohl zuhause als auch in der Schule

bestehen oder in der Schule und an einem anderen Ort, wo die Kinder beobachtet werden können, z. B. in der Klinik. (Der Nachweis situationsübergreifender Symptome erfordert normalerweise Informationen aus mehr als einer Quelle. Elternberichte über das Verhalten im Klassenraum sind meist unzureichend.)

G6. Die Symptome von G1. - G3. verursachen deutliches Leiden oder Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit.

G7. Die Störung erfüllt nicht die Kriterien für eine tiefgreifende Entwicklungsstörung (F84.-), eine manische Episode (F30.-), eine depressive Episode (F32.-) oder eine Angststörung (F41.-).

Anhang 3:

Utah Kriterien:

- **Aufmerksamkeitsstörung:**

Kann Gesprächen nicht folgen, erhöhte Ablenkbarkeit, Schwierigkeiten sich auf Aufgaben und schriftliche Dinge zu konzentrieren, Vergesslichkeit, häufiges Verlieren oder Verlegen von Gebrauchsgegenständen.

- **Motorische Hyperaktivität:**

Gefühl der inneren Unruhe, Unfähigkeit sich zu entspannen, „Nervosität; Unfähigkeit längere sitzende Tätigkeiten durchzuhalten (Schreibtischarbeit, Spielfilme ansehen, Zeitung lesen), stets „auf dem Sprung“ sein, Dysphorie bei Untätigkeit.

- **Affektlabilität**

Häufiger Stimmungswechsel innerhalb von Stunden bis maximal einigen Tagen, meist reaktiv. Normale oder niedergeschlagene Stimmungslage, oft auch als Unzufriedenheit oder Langeweile bezeichnet, im Wechsel mit leichtgradiger Erregung oder Getriebenheit.

- **Desorganisiertes Verhalten**

Aktivitäten werden schlecht geplant und organisiert, Desorganisation bei der Arbeit, im Haushalt oder im schulischen Bereich, Aufgaben werden oft nicht zu Ende gebracht, die Patienten wechseln oft planlos zur nächsten Aufgabe, halten nicht durch, unsystematische Problemlösestrategien, Schwierigkeiten in der zeitlichen Organisation, Zeitpläne oder Termine werden nicht eingehalten.

- **Affektkontrolle**

Andauernde Reizbarkeit, auch aus nichtigem Anlass, verminderte Frustrationstoleranz,

- **Wutausbrüche** von meist kurzer Dauer.

- **Impulsivität**

Dazwischenreden und Unterbrechen anderer, Ungeduld, impulsiv ablaufende Einkäufe, Unwohlsein bei Handlungsaufschub.

- **Emotionale Überreagibilität**

Überschießende Reaktionen oder Ängstlichkeit in alltäglichen Stresssituationen, Patienten fühlen sich „gestresst“ oder bedrängt und belastigt.

Anhang 4:**Klinikum der Universität München**

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie – Innenstadt
Abteilung für Klinische Neurophysiologie und
Funktionelle Bildgebung

PD Dr. med. Oliver Pogarell

Klinikum der Universität München • Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstraße 7 • 80336 München

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians –
Universität _____
München _____

München, den

Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

NEUROBIOLOGISCHE KORRELATE KOGNITIVER PROZESSE BEI AUFMERKSAMKEITS-DEFIZIT-HYPERAKTIVITÄTS-STÖRUNG [ADHS] – SIMULTANE MESSUNG MIT ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE (EEG) UND FUNKTIONELLER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (fMRT)

Verantwortlicher Studienleiter:

PD Dr. med. Oliver Pogarell
Abt. für Klinische Neurophysiologie
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nussbaumstr. 7
80336 München
Tel: +49/(0)89/5160/5540
FAX: +49/(0)89/5160/5542

Aufklärender Arzt:

Name, Vorname:
Funktion:

Proband:

Name, Vorname:
Geburtsdatum:
Adresse:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen die Studie „Neurobiologische Korrelate kognitiver Prozesse bei Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung [ADHS] - Simultane Messung mit Elektroenzephalographie (EEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)“ vorstellen.

Im folgenden werden Sie über den **Hintergrund der Untersuchung, die verwendeten Untersuchungsmethoden, den Ablauf der Untersuchung und die Auswirkungen der Untersuchungen auf Ihre Gesundheit** informiert.

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

Die Weiterentwicklung der methodischen Möglichkeiten im Bereich der Hirnfunktionsdiagnostik in den letzten Jahren hat zu einem enormen Zuwachs an Wissen hinsichtlich der gesunden Hirnfunktion geführt, eröffnet aber gleichzeitig auch aussichtsreiche Perspektiven auf ein besseres Verständnis psychiatrischer Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten. Dabei stand vor allem die funktionelle Bildgebung wie die funktionelle Magnetresonanztomographie im Vordergrund, die die Möglichkeit schuf, kognitive Vorgänge und deren Lokalisationen im Gehirn präzise zu beschreiben. Da die Stärke dieser Methode jedoch die hohe räumliche Auflösung ist und weniger die zeitliche Auflösung, wurden Methoden und Verfahren entwickelt, die eine gleichzeitige EEG-Untersuchung im Kernspintomographen ermöglichen, um somit gleichzeitig in jeweils optimaler Weise Informationen zu Lokalisation und Zeitverlauf cerebraler Funktionen bzw. derer Störungen zu erhalten. Schließlich ist auch mit beiden Methoden eine weitergehende Aussage zur Interaktion d.h. der Konnektivität der beteiligten Hirnregionen möglich, wobei hier das Wissen um die zeitliche Abfolge der Aktivierungen, gewonnen aus den EEG-Daten, die Konnektivitätsanalysen mittels fMRT weiter verbessert.

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob bzw. in welcher Weise sich die neuronale Hirnaktivität bei Personen mit einem Aufmerksamkeits-Defizit Syndrom von der gesunder Probanden unterscheidet während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben.

2. Die verwendeten Untersuchungsmethoden

2.1 Die Aufgaben

Zunächst wird ein sog. Routine-EEG durchgeführt, welches nur wenige Minuten dauert. Im Anschluss daran folgt ein auditives Experiment:

Über Kopfhörer hören Sie 3 Töne unterschiedlicher Tonhöhe, die immer paarweise präsentiert werden. Ihre Aufgabe ist es immer dann möglichst schnell mit dem rechten Zeigefinger eine Taste zu Drücken, wenn nach dem Ton mit mittlerer Tonhöhe der hohe Ton präsentiert wird. Wenn der mittlere Ton direkt zweimal hintereinander kommt, können Sie sich selbst entscheiden, ob Sie die Taste drücken möchten oder nicht. Bei allen anderen Tonkombinationen drücken Sie bitte keine Taste.

Sie haben vorher Zeit, das Experiment an einem Computer zu üben und Fragen zu stellen. Insgesamt dauern die Experimente etwa 55 Minuten.

2.2 funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

Die funktionelle Kernspintomographie ist ein relativ junges Verfahren, das etwa seit 10 Jahren hauptsächlich in der Hirnforschung eingesetzt wird. Mittels der fMRT ist es möglich geworden völlig non-invasiv (d.h. ohne Verabreichung radioaktiven Materials oder sonstiger Kontrastmittel) den regionalen Blutfluss im Gehirn und somit indirekt die Hirnaktivität zu messen. Dies wird möglich durch den Aufbau starker Magnetfelder, die besonders sensibel

auf den Blutfluss im Gehirn reagieren. Die Untersuchungsmethode ist nach heutigen Erkenntnissen vollkommen nebenwirkungsfrei und risikoarm.

Sie erhalten keine radioaktive Strahlung, keine Röntgenstrahlung sowie keine Kontrastmittel. Nachteile der fMRT sind die Lautstärke der Untersuchung (ca. 80 dB, vergleichbar mit einem lautgestellten Fernseher) sowie die Enge des Tomographen, die bei manchen Menschen Engeängste hervorrufen kann. Um die Klopfgeräusche des MRTs zu dämpfen erhalten Sie während der gesamten Zeit im MRT Kopfhörer.

2.3 EEG

Das EEG ist die älteste Methode, um Hirnfunktionen zu untersuchen. Hierbei werden mittels auf dem Kopf angebrachter Elektroden feinste Spannungsunterschiede über dem Gehirn abgegriffen. Heute ist man in der Lage, mittels dieser Spannungsunterschiede die elektrische Aktivität des Gehirns zu lokalisieren und zu charakterisieren. Das EEG ist ebenso vollkommen nebenwirkungsfrei und risikoarm. In sehr seltenen Fällen kann es zu Erwärmungen der Elektroden kommen. Sollten Sie etwas derartiges bemerken, möchten wir Sie bitten, sich sofort bei uns zu melden.

3. Der Ablauf der Untersuchungen

In der Radiologischen Abteilung des Klinikums Großhadern wird zunächst die EEG-Haube gesetzt und die EEG-Elektroden überprüft. Dies kann ca. 45 Minuten dauern. Dann folgt die Untersuchung im Kernspin-Tomographen, bei der Sie bestimmte, oben beschriebenen Aufgaben gestellt bekommen. Die gesamte Zeit im Tomographen beträgt ca. 60 Minuten. In dieser Zeit haben Sie jederzeit die Möglichkeit sich bei den betreuenden Mitarbeitern bemerkbar zu machen und die Untersuchung abubrechen.

Im Verlauf dieser Untersuchungen werden Sie von den Mitarbeitern unserer Abteilung, die stets in der Nähe sind, überwacht. Haben Sie irgendwelche Fragen oder Sorgen zu irgendeinem Zeitpunkt der Untersuchungen, wenden Sie sich bitte sofort an den betreuenden Mitarbeiter. Haben Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Untersuchung das Gefühl, die Untersuchung abbrechen zu wollen, so ist das jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Daraus entstehen für Sie keine Nachteile, die weitere Behandlung wird dadurch nicht beeinflusst.

4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung

Sämtliche Untersuchungen sind unschädlich und haben nach dem heutigen Wissensstand keine Langzeitfolgen. In seltenen Fällen kann es an den EEG-Elektroden zu Erwärmungen kommen. In diesem Fall geben Sie uns bitte sofort Bescheid, damit wir die Untersuchung ggf. abbrechen können. Da die Risiken der Untersuchung sehr gering sind, wird vom Gesetzgeber keine verschuldensabhängige Versicherung gefordert. Für den Weg zur Untersuchung bzw. den Rückweg liegt kein Versicherungsschutz vor.

5. Datenschutz

Nur die Prüfer, der Sponsor sowie autorisierte Personen in- und ausländischer Gesundheitsbehörden haben im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie „Neurobiologische Korrelate kognitiver Prozesse bei Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung [ADHS] – Simultane Messung mit Elektroenzephalographie (EEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)“ durchgeführten Untersuchungen von Dr. _____ mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme.

Ich bin darüber informiert worden, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurückziehen kann.

München, den _____

Unterschrift der/des Probandin/en/Patientin/en

München, den _____

Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arztes



Kontrollpersonen gesucht

Aufwandsentschädigung: 25 €

(+ Bilder vom eigenen Gehirn)

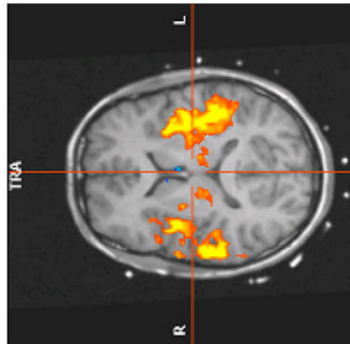
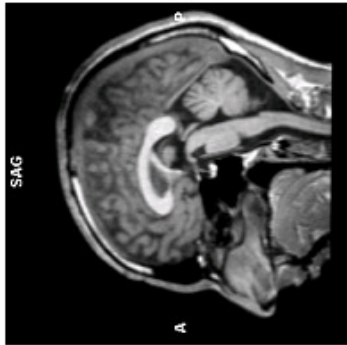
Aufgabe:

- Per Tastendruck reagieren auf akustische Signale
- EEG-Messung in der Kernspinröhre in Großhadern,
- kein Kontrastmittel ! keine Strahlung !
- meist am Wochenende, Dauer ca. 2 Stunden

Voraussetzungen:

- keine neurologischen Erkrankungen (z.B. Epilepsie, Schädelhirntrauma)
- keine psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Depression)
- Alter 30 bis 60 Jahre

Psychiatrische Klinik LMU
Abteilung für Neuropsychiatrie
Tobias Thälmeier Tel.: 0172/17 09 222 (ab 18Uhr)
tobias.tha@med.uni-muenchen.de



Psychiatrische Klinik LMU, Abteilung für Neuropsychiatrie Tobias Thälmeier Tel.: 01 72/17 09 222 (ab 18 Uhr) tobias.tha@med.uni-muenchen.de	Psychiatrische Klinik LMU, Abteilung für Neuropsychiatrie Tobias Thälmeier Tel.: 01 72/17 09 222 (ab 18 Uhr) tobias.tha@med.uni-muenchen.de	Psychiatrische Klinik LMU, Abteilung für Neuropsychiatrie Tobias Thälmeier Tel.: 01 72/17 09 222 (ab 18 Uhr) tobias.tha@med.uni-muenchen.de	Psychiatrische Klinik LMU, Abteilung für Neuropsychiatrie Tobias Thälmeier Tel.: 01 72/17 09 222 (ab 18 Uhr) tobias.tha@med.uni-muenchen.de	Psychiatrische Klinik LMU, Abteilung für Neuropsychiatrie Tobias Thälmeier Tel.: 01 72/17 09 222 (ab 18 Uhr) tobias.tha@med.uni-muenchen.de	Psychiatrische Klinik LMU, Abteilung für Neuropsychiatrie Tobias Thälmeier Tel.: 01 72/17 09 222 (ab 18 Uhr) tobias.tha@med.uni-muenchen.de	Psychiatrische Klinik LMU, Abteilung für Neuropsychiatrie Tobias Thälmeier Tel.: 01 72/17 09 222 (ab 18 Uhr) tobias.tha@med.uni-muenchen.de
---	---	---	---	---	---	---

Anhang 6:

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie – Innenstadt
Abteilung für klinische Neurophysiologie

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians-
Universität _____
München _____

Datum:

FRAGEBOGEN

Vp-Abkürzung:

Untersuchungsleiter:

Soziodemographische Daten

- Anzahl der Tage seit der Aufnahme: _____
- Geburtsdatum: _____ Geschlecht: ☐ m ☐ w
- Muttersprache: _____
- Anzahl der Schuljahre: _____ Anzahl der Ausbildungs- / Studienjahre: _____
- Höchster Schulabschluß:
 - ☐ Abitur / Fachabitur
 - ☐ Realschule / Mittlere Reife
 - ☐ Volks- / Hauptschule
 - ☐ Sonderschule
 - ☐ kein Schulabschluß
 - ☐ in der Schule: _____
- Berufsausbildung:
 - ☐ Hochschule / Fachhochschule
 - ☐ Meister / Fachschule
 - ☐ Lehre / Ausbildung
 - ☐ keine formale Berufsausbildung
 - ☐ in der Ausbildung
 - ☐ im Studium
 Berufsbezeichnung: _____
- Augenblickliche Tätigkeit: _____
- Ausgeübte Berufe: _____
- Anzahl der Berufsjahre: _____
- Schul-/Berufsausbildung der Eltern:

Mutter:	Vater:
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Hochschule / Fachhochschule
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Meister / Fachschule
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Lehre / Ausbildung
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> keine formale Berufsausbildung

 Berufsbezeichnung der Mutter: _____
 Berufsbezeichnung des Vaters: _____



Medizinische Daten

- Hörbehinderungen / Hörgerät ☐ nein ☐ ja
- Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?
 - ☐ Schädel-Hirn-Traumata: ☐ nein ☐ ja Datum: _____
 - ☐ offen _____
 - ☐ gedeckt (commotio, contusio) _____
 - ☐ Mit Bewusstlosigkeit → Dauer [Min]: _____
 - ☐ Mit retrograder Gedächtnisstörung → Dauer [Std]: _____
 - ☐ Akute cerebrale Insulte: _____
 - ☐ Migräne mit neurologischen Symptomen _____
 - ☐ Epilepsien: _____
 - ☐ Intracranielle Tumore: _____
 - ☐ Andere: _____
- Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen?
- Komplikationen bei der Geburt? Entwicklungsprobleme in der Kindheit?
- Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)
 - ☐ Psychiatrische
 - ☐ Substanzmissbrauch / -abhängigkeit: _____
 - ☐ Schizophrenie: _____
 - ☐ Affektive Störung: _____
 - ☐ schwere depressive Episoden: _____
 - ☐ schwere manische Episoden: _____
 - ☐ Andere: _____
 - ☐ Neurologische: _____
- Diagnostizierte Erkrankungen zweitgradig Verwandter (Großeltern, Onkel/Tanten, Neffen/Nichten)
 - ☐ Psychiatrische
 - ☐ Substanzmissbrauch / -abhängigkeit: _____
 - ☐ Schizophrenie: _____
 - ☐ Affektive Störung: _____
 - ☐ schwere depressive Episoden: _____
 - ☐ schwere manische Episoden: _____
 - ☐ Andere: _____
 - ☐ Neurologische: _____



Substanzgebrauch

- Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

Was ?	Tagesdosis	Seit [Datum]

- Tabak: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja:

seit wie vielen Jahren: _____

	Was ?	Stück / Tag
Letzte 12 Monate		
Letzte 3 Monate		
Letzte 7 Tage		
Heute		

- Sonstige Drogen: ☐ ja ☐ nein

Art der Substanz:

(seit) wie viele(n) Jahre(n): _____

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Art der Substanz:

(seit) wie viele(n) Jahre(n): _____

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Art der Substanz:

(seit) wie viele(n) Jahre(n): _____

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			



Anhang 7:**Klinikum der Universität München**

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie – Innenstadt

Abteilung für klinische Neurophysiologie

Prof. Dr. med. U. Hegerl

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians –
Universität _____
München _____

□

I

München, 10. November 2005

Name:
Vorname:

Datum:
Studie

Visuelle Analogskala zur Motivation und Anstrengung bei der P300

L

J

1. Das P300 Paradigma erscheint mir grundsätzlich als ...

leicht

schwierig

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

2. Für mich persönlich war es heute ...

nicht anstrengend

sehr anstrengend

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

3. Ich habe mir ...

keine

sehr viel

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

Mühe gegeben schnell und korrekt zu reagieren.

4. In Bezug auf mein persönliches Leistungsvermögen schätze ich meine soeben erbrachte Leistung als ...

sehr schlecht

sehr gut

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

ein.



Danksagung

Mein Dank geht an Herrn PD Dr. med. Oliver Pogarell, der mir die Möglichkeit für dieses Promotionsvorhaben gab und entscheidend zu einem erfolgreichen Gelingen dieser Arbeit beitrug. Seine Förderung eröffnete mir Einblicke in die wissenschaftliche Welt der Forschung sowie dem kritischen Auseinandersetzen mit Themen medizinischer Belange.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch, die an der Entstehung, Durchführung und dem erfolgreichen Abschließen dieser Arbeit in hohem Maße beteiligt war. Sie wies mich ein in die Methoden und Fragestellungen der Elektrophysiologie und funktionellen MR-Bildgebung und unterstützte mich zu jeder Zeit mit ihrem hohen Engagement, ihrer persönlichen Erfahrung, ihrem fachlichem Wissen und ihrer stets direkten und charmanten Art.

Des Weiteren danke ich Herrn PD Dr. med. Christoph Mulert, der die simultane EEG/fMRT-Bildgebung in unserer Arbeitsgruppe eingeführt und etabliert hat. Er hat mit seinem Wissen die Erhebung der Daten und deren Auswertung ermöglicht und darüber hinaus mit vielen wertvollen Hinweisen und Denkanstößen das Gelingen dieser Arbeit vorangetrieben.

Ich danke Herrn PD Dr. Lorenz Jäger und Herrn Dr. Jürgen Lutz für die Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Radiologie des Klinikums Großhadern und die Betreuung während der MRT-Messungen.

Auch danke ich Herrn Dr. med. Gregor Leicht, der mir stets mit fachlichem und organisatorischem Rat zur Seite stand. Meinen Mitdoktoranden gebührt ebenso mein Dankeschön sowie den technischen Assistentinnen der Abteilung für Klinische Neurophysiologie für die Einweisung und Ratschläge zur Ableitung verwertbarer EEGs.

Ganz herzlich danken möchte ich allen Probanden und Patienten, welche an den Untersuchungen teilgenommen haben, für ihre Motivation, Geduld und Kooperations-Bereitschaft.

Meinen beständigen Freunden und Kollegen Peter Axtner, Christian Rieß und Andreas Stammel, mit denen ich durch viele heitere, aber auch ernste Momente während des Studiums und im Privaten gegangen bin, danke ich im Stillen.

Schließlich möchte ich auch noch meiner Familie danken: Meinen Eltern für ihr Vertrauen, den Rückhalt, die Zuversicht und Unterstützung zu jeder Zeit. Ebenso meiner großen Schwester für ihre aufmunternden Worte und das Korrekturlesen und natürlich auch meiner kleinen Schwester für ihren Stolz auf den großen Bruder und ihre allzeit präsenten Worte der „Ernsthaftigkeit“.

Lebenslauf

■ Angaben zur Person:

Name	Tobias Sebastian Ernst Thalmeier
Geburtsdatum	07. November 1978
Geburtsort	München
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

■ Schulausbildung:

1985 - 1989	Grundschule Röhrmoos, Landkreis Dachau
1989 - 1993	Ignaz-Taschner-Gymnasium Dachau
1993 - 1998	Gymnasium Bad Aibling, Landkreis Rosenheim
	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

■ Zivildienst:

07/1998 - 08/1999	Malteser Hilfsdienst, Rosenheim
-------------------	---------------------------------

■ berufliche Tätigkeit:

09/1999 - 03/2001	Kliniken Harthausen, Bad Aibling
-------------------	----------------------------------

■ Studium der Humanmedizin:

	LMU München (04/2001 - 06/2008)
04/2004	ärztliche Vorprüfung (Physikum)
ab 09/2005	Doktorand der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München - Innenstadt
02/2007 - 06/2007	1. Tertial Praktisches Jahr: Wahlfach Radiologie Institut für Klinische Radiologie, LMU München Klinikum Großhadern, Prof. Dr. Maximilian Reiser
06/2007 - 10/2007	2. Tertial Praktisches Jahr: Chirurgie Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie Klinikum Harlaching, Prof. Dr. Johannes Horn
10/2007 - 01/2008	3. Tertial Praktisches Jahr: Innere Medizin Klinik für Internistische Akut- und Intensivmedizin Klinikum Harlaching, OA PD Dr. Claus Peckelsen
04/2008 - 06/2008	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Hammerexamen)
07/2008	Approbation als Arzt