

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. A. Rothenberger)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Aspekte der Zeitverarbeitung bei Kindern mit
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Anne Charlott Schlieben, geb. Grüttner

aus
Zeven

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Rothenberger

II. Berichterstatterin: Prof. Dr. A. Antal

III. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.08.2014

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden publiziert in:

Himpel S, Banaschewski T, **Grüttner A**, Becker A, Heise A, Uebel H, Albrecht B, Rothenberger A, Rammsayer T (2009): Duration discrimination in the range of milliseconds and seconds in children with ADHD and their unaffected siblings. *Psychol Med* 39, 1745-1751.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	7
1.1 Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung.....	9
1.1.1 Historischer Überblick	9
1.1.2 Definition / Klassifikation	12
1.1.3 Klinik	14
1.1.4 Prävalenz.....	15
1.1.5 Komorbide Störungen	15
1.1.6 Diagnostik	16
1.1.7 Therapie.....	17
1.1.8 Verlauf	19
1.1.9 Ätiologie	20
1.1.10 Endophänotyp – ein neues Konzept	33
1.2 Verarbeitung von Zeitdauern	39
1.2.1 Zeitverarbeitung und ADHS	43
1.3 Fragestellung	46
2 Untersuchungsmethoden	47
2.1 Rekrutierung.....	47
2.2 Einschlusskriterien	47
2.3 Ausschlusskriterien	49
2.4 Aufklärung und Einwilligung	49
2.5 Ablauf der Untersuchung.....	49

2.6	Untersuchungsinstrumente	50
2.6.1	Bewertungsskalen.....	50
2.6.2	PACS-Interview.....	53
2.6.3	Kognitive Leistungstests	54
2.6.4	Test zur Zeitdauerdiskrimination	55
2.7	Statistische Auswertung	59
3	Ergebnisse	61
3.1	Beschreibung der Stichprobe	61
3.2	Zeitschätzung	64
3.3	Zeitwahrnehmung.....	66
3.4	Korrelationen.....	68
3.4.1	Phänotyp Korrelationen	68
3.4.2	Geschwisterkorrelation	69
4	Diskussion	70
4.1	Zeitschätzung	70
4.2	Zeitwahrnehmung.....	75
4.3	Ist die Zeitschätzung bzw. Zeitwahrnehmung ein möglicher Endophänotyp?.....	78
4.3.1	Zeitschätzung.....	78
4.3.2	Zeitwahrnehmung	79
4.4	Einschränkungen.....	80
5	Zusammenfassung	82
6	Literaturverzeichnis	84

7	Anhang.....	115
7.1	Abkürzungsverzeichnis	115

Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS, DSM-IV) ist eine häufig diagnostizierte psychiatrische Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch die Kernmerkmale Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität (Döpfner 2000).

Trotz intensiver Forschung ist die genaue Ätiologie von ADHS unklar (Banaschewski et al. 2005).

Auf neuropsychologischer Ebene konnte ein Defizit in kognitiven Prozessen höherer Ordnung, sogenannten exekutiven Funktionen, vielfach nachgewiesen werden (Barkley 1997). Nach einem Arbeitsmodell von Barkley verursacht ein primäres Defizit der Inhibitionskontrolle sekundäre Defizite in exekutiven Funktionen (Barkley 1997). Die Auffälligkeiten bezüglich exekutiver Funktionen sind jedoch nicht konsistent und spezifisch für ADHS, sie finden sich auch bei anderen Erkrankungen (Nigg et al. 2005). Auch Bereiche nicht-exekutiver Funktionen zeigen Assoziationen mit ADHS: in Motivationsprozessen und automatischen Verarbeitungsprozessen wie z.B. der zeitlichen Verarbeitung (z.B. Toplak et al. 2006), Aufmerksamkeitsorientierung (Taylor 1998) und motorischen Kontrolle (Nigg 2001) finden sich Auffälligkeiten.

In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf der zeitlichen Verarbeitung bei Kindern mit ADHS. Dabei soll untersucht werden, ob Kinder mit ADHS und deren nicht von ADHS betroffene Geschwister ein Defizit in der Zeitwahrnehmung - hierunter wird das Erkennen von Zeitunterschieden im Bereich von 50 ms verstanden - bzw. Zeitschätzung - das Erkennen von Zeitunterschieden im Bereich von 1000 ms - aufweisen. Weiterhin beschäftigt sich die Arbeit mit der Frage, ob sich die Zeitschätzung bzw. Zeitwahrnehmung als möglicher Endophänotyp-Kandidat eignet. Mit dem Konzept „Endophänotyp“ (endo, *griechisch* = zwischen)

wird versucht, komplexe Erkrankungen wie ADHS in verschiedene, weniger komplexe Endophänotypen aufzuschlüsseln, die die Ebene zwischen Genotyp und klinischem Phänotyp beschreiben (Gottesman und Gould 2003).

Für die Untersuchung wurden zwei Tests zur Zeitdauerdiskrimination durchgeführt, einer im Bereich von 1000 ms, um eine Aussage über die Fähigkeit der Zeitschätzung zu gewinnen, und einer im Bereich von 50 ms zur Exploration der Zeitwahrnehmung, die einem automatischen Verarbeitungsprozess unterliegt. Die Annahme, dass es eine Assoziation zwischen der Zeitschätzung und ADHS gibt, konnte durch vorausgegangene Studien belegt werden. Zur Zeitwahrnehmung liegen noch keine Studien vor. Eine Vermutung dieser Arbeit ist, gestützt durch Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass ADHS ein Defizit in automatischen Verarbeitungsprozessen aufweist, dass Kinder mit ADHS ein Defizit in der Zeitwahrnehmung zeigen.

In diesem ersten Abschnitt der Arbeit werde ich zunächst auf das Störungsbild ADHS und dessen Ätiologie eingehen sowie auf die Frage, wie Zeitdauern verarbeitet werden.

1.1 Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung

1.1.1 Historischer Überblick

ADHS ist keine sogenannte „Modeerkrankung“ unserer Zeit, schon immer konnten verstärkte motorische Unruhe, mangelnde emotionale Impulskontrolle und Unaufmerksamkeit bei Kindern gleichzeitig beobachtet werden.

Seit über 150 Jahren ist die Geschichte des Zappelphilipps aus der Literatur bekannt, veröffentlicht von Heinrich Hoffmann, in der erstmals die Symptome beschrieben werden (Hoffmann 2012).

*»Ob der Philipp heute still
wohl bei Tische sitzen will?«
Also sprach in ernstem Ton
der Papa zu seinem Sohn,
und die Mutter blickte stumm
auf dem ganzen Tisch herum.
Doch der Philipp hörte nicht,
was zu ihm der Vater spricht.
Er gaukelt
und schaukelt,
er trappelt
und zappelt
auf dem Stuhle hin und her.
»Philipp, das missfällt mir sehr!«*

Neben dem populären Bild des Zappelphilipps als unruhiges und überaktives Kind stellt Hoffmann in zwei weiteren Geschichten bereits Subtypen der Aufmerksamkeitsstörung dar. „Hanns Guck-in-die-Luft“ könnte dem „vorwiegend unaufmerk-

samen Typus“ und die Schwierigkeiten vom „bösen Friedrich“ der „hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens“ zugeordnet werden.

Während in dem Kinderbuch die Unarten des Zappelphilipps belächelt werden, begaben sich Wissenschaftler nachfolgend auf die Ursache des Phänomens. Die erste fachliche Bezeichnung der Störung taucht erst bei Still 1902 auf, der sie als „Defekt moralischer Kontrolle“ bezeichnet (Still 1902). Er vermutet einen biologischen Ursprung, der entweder angeboren oder auf eine erworbene organische Beeinträchtigung zurückzuführen ist. Die Unruhe beschreibt er als Defekt der moralischen Kontrolle. Weiterhin beschreibt er eine anormale Unfähigkeit zur ausdauernden Aufmerksamkeit und kommt damit der heutigen Beschreibung sehr nahe. Die These, dass die Ursache der Störung mit einer organischen Hirnschädigung assoziiert ist, wird von verschiedenen Autoren aufgegriffen und der Begriff „minimale Hirnschädigung“ bildet die vorherrschende Meinung in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts (Sandberg und Barton 2002). Während dieser Zeit wurde erstmals die Ähnlichkeit zwischen den hyperaktiven Verhaltensweisen der Kinder und Primaten mit Läsionen im Frontalhirn beobachtet (Blau 1936). Die Wissenschaftler vermuteten, dass Defekte im Frontalhirn für die Störung verantwortlich seien, evidente Beweise wurden jedoch nicht gefunden.

In der Mitte des 20. Jahrhunderts ersetzte man den Begriff „minimale Hirnschädigung“ durch die Bezeichnung „Minimale Cerebrale Dysfunktion“ (MCD) (Bax und MacKeith 1963). Statt einen anatomischen Befund vorauszusetzen, wurde vermutet, dass subtilere, partielle Hirnentwicklungsstörungen in Verbindung mit dem hyperkinetischen Störungsbild stehen. Da die wissenschaftlichen Methoden zur damaligen Zeit zur Verifizierung der Thesen nicht vorhanden waren, wurde der Begriff MCD abgelöst. Der Fokus verlagerte sich auf Verhaltensbeobachtungen. 1960 beschrieb Chess die Störung als „Syndrom des hyperaktiven Kindes“, die geprägt ist durch eine Variationsbreite von Symptomen, wobei die motorische Un-

ruhe das Kernmerkmal darstellt. In den 1970er Jahren wurde der Fokus auf die Aufmerksamkeitsproblematik gelenkt. Douglas berichtet 1972, dass hyperaktive Kinder Probleme haben, die Daueraufmerksamkeit aufrecht zu halten. Während dieser Zeit wurde zunehmend auch die Annahme verbreitet, dass das hyperaktive Verhalten auf Umweltfaktoren zurückzuführen sei. Allergische Reaktionen, Nahrungsunverträglichkeiten, Nahrungsmittelzusatzstoffe, kulturelle Einflüsse sowie technischer Fortschritt wurden als ursächlichen Faktoren propagiert (Sandberg und Barton, 2002).

Während der 1980er Jahren nahm die Forschung auf diesem Feld enorm zu. Sie brachte die Entwicklung von ersten Forschungskriterien und standardisierten Verfahren. Auch in der Behandlung konnten Fortschritte erzielt werden, neue Konzepte wie die kognitiv-behaviorale Therapie wurden eingebracht. Hyperaktivitätsstörung wurde als eine Auffälligkeit mit einer starken genetischen Komponente gewertet, die einen chronischen Verlauf hat und vielfache Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen, vor allem in der schulischen und sozialen Entwicklung, mit sich bringt (Sandberg und Barton 2002).

In den 1990er Jahren weitete sich die Forschung auf zahlreiche Gebiete wie z. B. die Genetik und Neurobiologie aus. Der Fokus auf allgemeine motorische Unruhe und die Aufmerksamkeitsproblematik sowie Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden wurde intensiviert. In dieser Zeit entstanden die ersten standardisierten Abklärungsprozeduren und ersten Leitlinien (Taylor 1998), die letztlich zur Entwicklung der heutigen Leitlinien führten (Döpfner et al. 2000). Es wurde immer deutlicher, dass ADHS keine vorübergehende, altersspezifische Verhaltensauffälligkeit ist, sondern sich bei einem großen Anteil der Betroffenen ins Jugendalter sogar bis ins Erwachsenenalter fortsetzt. In der Erwachsenenpsychiatrie wurde ADHS zunehmend Beachtung geschenkt und seit 2003 ist ADHS im Erwachsenenalter offiziell anerkannt (Ebert et al. 2003).

1.1.2 Definition / Klassifikation

Für die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung liegen zwei Klassifikationssysteme vor: Das „American Association’s Diagnostic and Statistical Manual“ (DSM-IV) (APA 2000) der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft und das „International Classification of Disease“ (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO 1993). Während im DSM-IV die Störung als „Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder“ (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) bezeichnet wird, wird in der ICD 10 der Begriff „Hyperkinetische Störung“ (HKS) verwendet. Beide sind gekennzeichnet durch die Kernsymptome Aufmerksamkeitsdefizit, Impulsivität und Hyperaktivität.

DSM-IV unterscheidet drei klinische Subtypen, basierend auf den drei Verhaltensmerkmalen Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit: den vorwiegend unaufmerksamen Typ (10-20 % der Fälle), den vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typ (weniger als 10 % der Fälle) und den kombinierten Typ (70-80 %), mit Anteilen aller Kernsymptome (Willcutt et al. 2000a).

Nach der ICD-10-Klassifikation sollten alle drei Symptome Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität vorliegen und situationsübergreifend vorhanden sein, zusätzlich gelten komorbide Störungen wie Angststörungen, Affektive Störungen und Schizophrenien als Ausschlusskriterium. Der kombinierte Typ nach DSM-IV entspricht weitgehend der Definition HKS nach ICD-10, die auch als Aufmerksamkeits- Hyperaktivitätsstörung bezeichnet (F 90.0) wird.

ICD-10 klassifiziert zusätzlich die hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1), bei der sowohl die Kriterien für eine hyperkinetische Störung als auch für eine Störung des Sozialverhaltens erfüllt sein sollten. Diese Kombinationsdiagnose wird durch die Häufigkeit begründet, mit der beide Störungen gemeinsam auftreten, und mit der im Vergleich zur einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstö-

rung vermutlich ungünstigeren Prognose. Nach DSM-IV gibt es diese Unterteilung nicht.

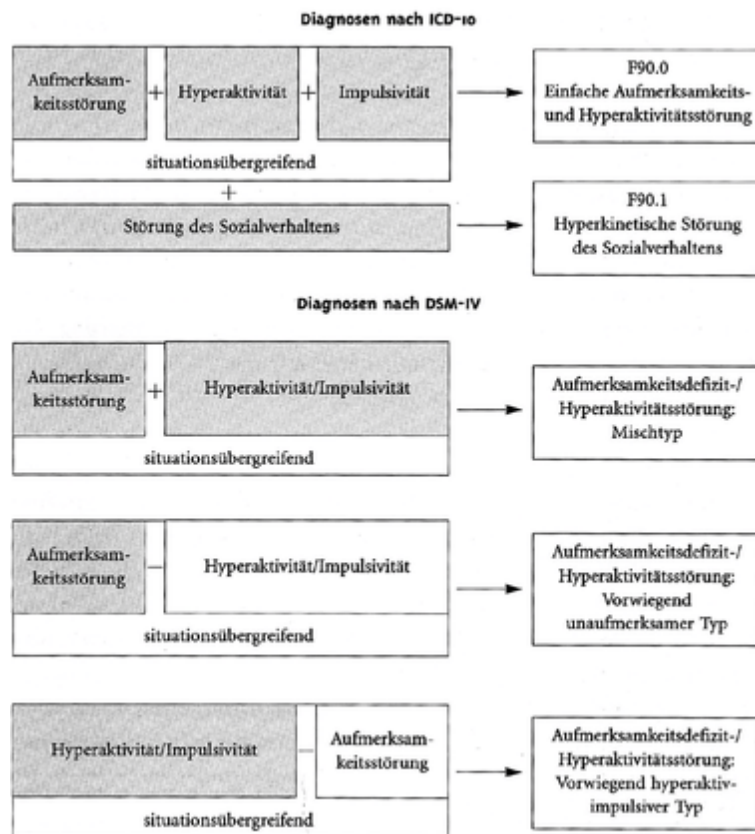


Abb. 1: Kriterien für die Diagnose einer hyperkinetischen Störung nach ICD-10 und einer Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV (Döpfner et al. 2007, S.14)

Beide Klassifikationssysteme setzen voraus, dass die Auffälligkeiten länger als sechs Monate vorliegen, vor dem Alter von sechs Jahren vorhanden gewesen sind und in mindestens zwei Lebensbereichen / Situationen (z. B. in der Schule, in der

Familie, in der Untersuchungssituation) auftreten. Obwohl beide Klassifikationssysteme ein Auftreten der Symptome in verschiedenen Lebensbereichen erfordern, können sie unterschiedlich stark ausgeprägt sein. So können sie in bestimmten Situationen, wie z. B. beim Spielen oder in neuen Situationen, fehlen (Sagvolden et al. 2005). Oder in Situationen, in denen eine längere Aufmerksamkeitsspanne erforderlich ist, wie z. B. bei den Hausaufgaben oder in der Schule typischerweise stärker auftreten (Döpfner et al. 2000).

In der vorliegenden Untersuchung beziehe ich mich auf das Klassifikationsschema DSM-IV (siehe 2.2).

1.1.3 Klinik

Die Kernsymptome der ADHS wirken sich auf vielfältige Weise auf das Verhalten der Betroffenen aus.

Das Aufmerksamkeitsdefizit äußert sich beispielhaft so, dass betroffene Kinder Einzelheiten nicht beachten und bei den Hausaufgaben oder anderen Tätigkeiten Flüchtigkeitsfehler machen, dass sie Schwierigkeiten haben, über längere Zeit ihre Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten, nicht zuhören, wenn sie angesprochen werden, Anweisungen nicht vollständig durchführen, Schulaufgaben bzw. Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen, Schwierigkeiten bei der Organisation von Aufgaben und Aktivitäten haben, Aufgaben vermeiden, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern, Gegenstände verlieren, die sie benötigen, sich durch äußere Reize leicht ablenken lassen und bei Alltagstätigkeiten vergesslich sind (Döpfner et al. 2000).

Die Hyperaktivität zeigt sich durch Zappeln mit Händen oder Füßen, Zappeln oder Herumrutschen auf dem Stuhl, wiederholtes Aufstehen in der Klasse oder in Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird, durch Herumlaufen und exzessives

Klettern. Kinder mit ADHS haben außerdem oft Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich bei Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen, sind „auf Achse“, wirken wie „getrieben“ und reden übermäßig viel. Die Verhaltensauffälligkeit scheint jedoch nicht in allen Situationen konsistent zu sein. So scheint sie z. B. in Situationen, die neu sind, nicht aufzutreten (Sleator und Ullmann 1981).

Die Impulsivität äußert sich häufig so, dass betroffene Kinder mit Antworten herausplatzen, bevor eine Frage zu Ende gestellt ist, nicht abwarten können, bis sie an der Reihe sind und andere unterbrechen und stören (APA 2000).

1.1.4 Prävalenz

Die in Untersuchungen festgestellten Prävalenzraten schwanken stark je nach angewendeten Klassifikationssystemen und zugrunde liegender Untersuchungsmethoden (Faraone et al. 2003). Bei Anwendung der DSM-IV-Kriterien liegt die weltweite Prävalenzrate bei 3-5 %, nach den ICD-10-Kriterien bei 1-2 % (Buitelaar 2002; Taylor et al. 2004). In einer aktuellen Übersichtsarbeit, in die weltweit 170.000 Kinder einbezogen wurden, wurde eine Prävalenzrate von 5,29 % berechnet (Polanczyk et al. 2007). Trotz der erheblichen Schwankungen stellt sich ADHS als ein kulturübergreifendes Syndrom dar, dessen Häufigkeit sich in unterschiedlichen Kulturen nur gering unterscheidet (Rohde et al. 2005).

Bezogen auf das Geschlecht betrifft ADHS im Kindesalter Jungen ungefähr dreimal bis neunmal häufiger als Mädchen (Anderson et al. 1987).

1.1.5 Komorbide Störungen

Neben den Kernsymptomen treten bei bis zu 66 % aller Kinder weitere Symptome auf, die diagnostische Kriterien für andere Störungen, sogenannte komorbide Stö-

rungen, erfüllen (Biederman et al. 1991; Jensen et al. 1997). Die am häufigsten mit ADHS zusammenhängende Störung ist „Störungen des Sozialverhaltens“ (Jensen et al. 1997).

Internalisierende Störungen (Angststörungen und depressive Störungen) und Lernstörungen sind ebenfalls häufige komorbide Störungen. 20-30 % der Kinder mit ADHS zeigen depressive Symptome, 30 % haben Angststörungen und 20 % haben Lernstörungen (Biederman et al. 1991; Jensen et al. 1997). Ticstörungen, Sprech- und Sprachstörungen sowie Beziehungsprobleme werden ebenfalls beobachtet (Döpfner et al. 2000).

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung soll anhand einer Mehrebenendiagnostik gestellt werden, welche Anamnese, medizinische Untersuchung, psychologische Testuntersuchungen, Schätzskalen und Fragebögen, Verhaltensbeobachtungen sowie gegebenenfalls neurophysiologische und bildgebende Untersuchungen beinhaltet (Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007). Es gibt keine die Diagnose absolut bestätigenden Tests oder Untersuchungen, daher ist Kern der Diagnostik die Exploration der Eltern und des Kindes, das, je älter es ist, desto mehr einbezogen werden kann. Sie dient der Erfassung der Leitsymptome Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung und der Häufigkeit, Intensität und situativen Variabilität der Symptomatik. Um die Diagnose zu erhärten können Elternfragebögen und, für ältere Kinder und Jugendliche, Selbsturteilungsfragebögen angewendet werden. Das Einholen von Information aus Kindergarten bzw. Schule ist ein weiterer Bestandteil zur Erfassung der Symptomatik. Verhaltensbeobachtungen im Rahmen von Spielbeobachtungen oder Hospitationen in der Schule runden das Bild ab.

Zur Erfassung der störungsspezifischen Entwicklungsgeschichte sind Aspekte wie ungünstige Temperamentmerkmale im Säuglingsalter, Beginn der Symptomatik und Verlaufsart wichtig.

Abzugrenzen ist die Symptomatik von anderen psychiatrischen Störungen und das Erfassen von komorbiden Störungen (siehe 1.1.5).

Weitere Bestandteile der Diagnostik sind testpsychologische Untersuchungen. Eine orientierende Intelligenztestung ist bei Schulkindern zur Abklärung von Intelligenzminderung oder Unterforderung empfohlen. Bei Hinweisen auf schulische Leistungsprobleme oder Unterforderung ist eine ausführliche testpsychologische Untersuchung der Intelligenz notwendig. Bei Vorschulkindern wird eine ausführliche Entwicklungsdiagnostik wegen der hohen Komorbiditätsraten von Entwicklungsstörungen und wegen der meist fehlenden zuverlässigen Angaben zum Entwicklungsstand grundsätzlich empfohlen. An apparativer Diagnostik kommen insbesondere zum Ausschluss von Anfallsleiden EEG und bei besonderen Fragestellungen bildgebende Verfahren in Betracht.

1.1.7 Therapie

Nach den Leitlinien der DGKJP (Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007) ist die multimodale Behandlung die Methode der Wahl. Sie beinhaltet als Basis die Beratung und Aufklärung des Kindes, der Eltern und der Erzieher bzw. Lehrer. Weitere Therapieansätze sind Elternt raining und Intervention in der Familie zur Verminderung der Symptomatik sowie Interventionen im Kindergarten bzw. in der Schule. Ein weiterer Baustein ist das Selbstinstruktions-training, eine verhaltenstherapeutische Maßnahme zur Modifikation des Problemverhaltens (Taylor et al. 2004).

Die Pharmakotherapie bildet eine weitere wichtige Komponente zur Verminderung der Symptome in der Schule bzw. im Kindergarten, zu Hause oder in anderen Umgebungen, wenn diese zu einer erheblichen Einschränkung in der Alltagsfunktion führen. Hierbei sind Psychostimulanzien die Medikamente der ersten Wahl. Als die wirksamsten Medikamente und am besten evaluierten gelten Methylphenidat und D-Amphetamin (Taylor et al. 2004). Methylphenidat, in der Wirkung ähnlich wie Amphetamine, hemmt die Dopamin- Wiederaufnahme. In Deutschland sind Methylphenidat und Atomoxetin, ein Noradrenalinagonist, zur Behandlung von ADHS zugelassen.

Effekte der Psychostimulanstherapie sind eine deutliche und schnelle Reduktion der klinischen Symptome motorische Unruhe, Impulsivität und Aufmerksamkeit (Schachar et al. 1997). Sie erzielt eine Verbesserung des sozialen Verhaltens, Verminderung der Aggressivität und erhöht die Aufmerksamkeit und damit die Auffassungsfähigkeit im Rahmen der vorhandenen Lernfähigkeit.

Die Behandlung mit Methylphenidat in vorgeschriebener Dosis macht nicht abhängig, Studien geben Hinweise, dass Kindern mit ADHS, die mit Psychostimulanzien behandelt werden, ein geringeres Risiko für Substanzabusus im Verlauf haben als unbehandelte Kinder mit ADHS (Biederman 2003; Barkley et al. 2003; Mannuzza et al. 2003). Auch konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Behandlung mit Methylphenidat das Risiko für Nikotinabusus vermindert (Huss et al. 2008).

Die Wirksamkeit des multimodalen Behandlungsansatzes, nämlich der Verhaltenstherapie und Psychostimulanztherapie in Kombination, konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden. Daten der Multimodal Treatment Study of ADHD, die über einen Zeitraum von 14 Monaten erhoben wurden, zeigen, dass die kombinierte Therapie und eine reine medikamentöse Therapie der alleinigen Verhaltenstherapie gegenüber größere Effekte in der Behandlung erzielen (MTA Cooperative

Group 1999). Mehr als 70 % der Kinder mit ADHS sind laut der MTA Studie Responder auf Psychostimulanzien (Jensen et al. 2001).

1.1.8 Verlauf

Die Ausprägung sowohl der Kern- als auch der assoziierten Symptome unterliegen im Verlauf der Störung typischen altersabhängigen Veränderungen. Während am Anfang zunächst oft die motorische Unruhe und Impulsivität im Vordergrund steht, vermindern sich die Symptome im Jugendalter. Symptome der Aufmerksamkeitsstörung und der komorbiden Störung können weiterhin andauern (Mick et al. 2004). Die Persistenz der ADHS bis in das Jugendalter und junge Erwachsenenalter variiert stark (30-70 %) und ist abhängig von dem, der interviewt wird und von den angewendeten Diagnosekriterien (Barkley 2002b).

Bei den Betroffenen besteht ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende schulische und berufliche Qualifikation trotz normaler intellektueller Fähigkeit. Kinder und Jugendliche haben weniger Erfolg in der Schule, müssen häufiger die Klasse wiederholen, brechen die Schule ab oder werden vom Unterricht ausgeschlossen (Faraone et al. 1993).

Auch in anderen Bereichen zeigt sich, dass ADHS sich auf viele Lebensbereiche über die gesamte Lebensspanne hinweg ausweicht (Barkley 2002b). Das Risiko für einen Verkehrsunfall und eine Schwangerschaft im Jugendalter ist erhöht (Barkley et al. 1996; Barkley 1998). Kinder mit ADHS beginnen früher zu rauchen und haben ein erhöhtes Risiko für Alkohol- und Drogenmissbrauch (Biederman et al. 1998; Milberger et al. 1997).

Um ein besseres Verständnis für Verlauf, Persistenz und Chronifizierung von ADHS zu entwickeln, sind weitere Studien bezüglich des Langzeitverlaufs nötig, in

denen auch Aspekte wie die Auswirkung der pharmakologischen Therapie auf den Gesamtverlauf berücksichtigt werden.

1.1.9 Ätiologie

1.1.9.1 Neuroanatomie

Um die Neuroanatomie bei Kindern mit ADHS und gesunden Kontrollen zu vergleichen, eignen sich strukturelle Magnetresonanztomographische (MRT) Untersuchungen. Sie zählen zu den strukturellen bildgebenden Verfahren und fokussieren sich auf anatomische Strukturen.

Eine Vielzahl an Untersuchungen zeigt, dass Volumenveränderungen im Sinne einer Verminderung in verschiedene Bereiche des Gehirns bei Kindern mit ADHS vorliegen. Die Ergebnisse sind jedoch sehr unterschiedlich, die größten Veränderungen zeigen sich in den Bereichen des Corpus Callosum, des präfrontalen Kortex, der Basalganglien sowie des Kleinhirns (Hynd et al. 1991; Castellanos et al. 1994; Casey et al. 1997; Filipek et al. 1997; Berquin et al. 1998; Rubia et al. 1999a; Bush et al. 1999; Castellanos et al. 2002; Sowell et al. 2003; Valera et al. 2007). In Studien zu Kleinhirnvolumina zeigten sich bei Kindern mit ADHS verkleinerte Volumina der Lappen VIII-X sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen (Castellanos et al. 2001). In einer Langzeitstudie konnte Castellanos et al. (2002) zeigen, dass nicht-medizierte Kinder mit ADHS im Vergleich zu medizierten Patienten und gesunden Kontrollkindern ein kleineres Gesamtvolumen der weißen Substanz und des Kleinhirns zeigten. Die morphologischen Auffälligkeiten erwiesen sich als früh evident und im Alter bestehend (bis auf den Nucleus caudatus), nicht progressiv und durch Medikamente nicht beeinflussbar. Es wird vermutet, dass frühe Umwelteinflüsse, genetische Faktoren und deren Interaktion die Gehirnentwicklung bei der ADHS beeinflussen (Castellanos et al. 2002).

Neben MRT-Untersuchungen kamen auch funktionell bildgebende Techniken wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT) und funktionale Magnetresonanzverfahren (fMRI) zum Einsatz. In SPECT-Untersuchungen, bei denen die regionale Durchblutung gemessen wird, konnte gezeigt werden, dass striatale Areale vermindert durchblutet werden und kompensatorisch occipitale Regionen eine vermehrte Durchblutung aufweisen (Lou et al. 1990; Lou et al. 1998).

In PET-Studien, bei denen der Glucosemetabolismus im Gehirn gemessen wird, konnte ein verminderter Metabolismus im frontalen Kortex gezeigt werden (Zametkin et al. 1990; Zametkin et al. 1993).

Funktionale Magnetresonanzverfahren (fMRI) ermöglichen die Messung von lokalen Änderungen der zerebralen Blutoxygenierung und können so aktive Gehirnareale darstellen. In einer fMRI Meta-Analyse zeigten sich bei ADHS-Patienten die robustesten Veränderungen in fronto-striatalen und fronto-parietalen Arealen (Dickstein et al. 2006). Hart et al. (2012) konnten in einer fMRI Meta-Analyse zeigen, dass Patienten mit ADHS während der Zeitverarbeitung verminderte Aktivitäten im Bereich des linken präfrontalen Kortex, des Kleinhirns und des linken inferioren parietalen Lappens aufweisen. Diese Veränderungen im linken fronto-parietalen-cerebellaren Areal während der Zeitverarbeitung stehen im Kontrast zu den robusten Veränderungen in rechten fronto-striatalen Arealen.

Insgesamt sind die Ergebnisse bei ADHS sehr uneinheitlich, was mit der Heterogenität des Störungsbildes in Verbindung gebracht werden muss (Steinhausen et al. 2010).

1.1.9.2 Neurophysiologie

Neurophysiologische Messungen mittels EEG (Elektroenzephalogramm) ermöglichen es, direkt neuronale Aktivität zu erfassen und so neuronale Vorgänge in Echtzeit darzustellen. Durch die Messung von Hirnaktivitäten in bestimmten Bereichen können Netzwerke, die unterschiedliche Funktionen wie Zustandsregulation, Aufmerksamkeit oder Antwortkontrolle ausüben, dargestellt werden. Die Methode ist daher ein geeignetes Mittel, um die Neurophysiologie der ADHS zu erforschen (Banaschewski und Brandeis 2007).

Kinder mit ADHS haben vor allem in Alltagssituationen Probleme, die längere Ruhe, Aufmerksamkeit und Verhaltenskontrolle erfordern. In Ruhe-EEG Untersuchungen, bei denen Kindern die Aufgabe gestellt wird, ruhig dazusitzen, wird eine Form von Zustandsregulation erfordert. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sich das Ruhe-EEG von Kindern mit ADHS von dem von gesunden Kontrollen unterscheidet (Barry et al. 2003a). Kinder mit ADHS zeigen eine frontozentrale Erhöhung von langsamer Theta-Aktivität und ein erhöhtes Theta/ Beta Verhältnis im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Barry et al. 2003a, Yordanova et al. 2006). Eine erhöhte Theta-Aktivität konnte auch bei Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS gezeigt werden (Koehler et al. 2009).

EEG-Untersuchungen zeigen in Bezug auf ADHS eine hohe Sensivität und Spezifität, sie stellen ein ergänzendes Mittel zur ADHS-Diagnostik dar (Monastra et al. 2001).

Unter der Therapie mit Methylphenidat und anderen Stimulanzien normalisieren sich die EEG Unterschiede zum Teil (Clark et al 2002). Auch nach Abschluß von EEG-Biofeedback („Neurofeedback“) Aufgaben kommt es zu einer Normalisierung (Heinrich et al. 2007).

Ereignisbezogene Potenziale (ERP) bilden den zeitlichen Ablauf der Informationsverarbeitung ab und erfassen dabei auch kurze Verarbeitungsschritte im Millisekundenbereich. Auch hier zeigen sich Auffälligkeiten in Bezug auf ADHS.

In ERP-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Kinder mit ADHS eine intakte Grundverarbeitung zeigen, jedoch im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte Aktivität von späten Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen anzeigen sowie verminderte oder verstärkte Effekte bei der frühen Aufmerksamkeit aufweisen (Banaschewski und Brandeis 2007; Barry et al. 2003b).

Späte Formen von Aufmerksamkeit, die nur von aufgabenrelevanten Reizen aktiviert werden, lassen sich anhand von P300-Komponenten messen. Die Amplitude und Latenz der P300 gelten dabei als Maß für die Dauer und den Aufwand von Aufmerksamkeits- und Entscheidungsprozessen. Kinder mit ADHS zeigen in ERP-Untersuchungen eine verminderte P300-Amplitude nach Warn- und Zielreizen. Die verminderte Amplitude weist auf ein Defizit in der Mobilisierung und Orientierung von Aufmerksamkeit hin (Banaschewski et al. 2003, Banaschewski et al. 2004a). Unter der Gabe von Methylphenidat normalisiert sich die Amplitude teilweise (Barry et al. 2003b).

Auch in anderen Bereichen zeigen sich Auffälligkeiten in ERP-Untersuchungen. Kinder mit ADHS zeigen in Tests, bei denen eine schon initiierte Antwort unterdrückt werden soll, Veränderungen in verschiedenen Komponenten. So finden sich verminderte frontale N200-Komponenten als Ausdruck für beeinträchtigte Hemmprozesse, die aber nicht spezifisch für ADHS sind (Albrecht et al. 2005). Auch bei der Fehlerverarbeitung zeigen Kinder mit ADHS Defizite, die entsprechende ERP-Komponente Ne ist verändert (Albrecht et al. 2008).

1.1.9.3 Neurochemie

Eine weitere durch zahlreiche Studien fundierte Hypothese ist, dass bei der ADHS eine Dysregulation der katecholaminergen Bahnen vorliegt (Pliszka 2005). Evidenz für die Hypothese liefern Befunde aus Studien zur Genetik (s. 1.1.9.1), medikamentöser Behandlung (Volkow 1999), Tiermodelle (Sagvolden 2000; Schneider und Roeltgen 1993) und Neuroanatomie (Vaidya et al. 1998; Swanson et al. 2007). Sie wurde zum zentralen Bestandteil der Grundlagenforschung von ADHS.

In der Dysregulation der katecholaminergen Bahnen spielt Dopamin als Neurotransmitter eine wichtige Rolle. Dies wurde durch zahlreiche Studien belegt, die zeigten, dass die Symptome von ADHS durch die Gabe von Psychostimulanzien mit dopamin-agonisten Effekten beeinflusst werden (Solanto 2002; Epstein et al. 2007; Swanson et al. 2007). Studien belegen, dass bei ADHS die striatale dopaminerge Transmission in der Summe erniedrigt ist (Biedermann und Faraone 2002; Solanto 2002; Sagvolden et al. 2005).

Methylphenidat, ein Psychostimulanz, blockiert die Wiederaufnahme von Dopamin in der präsynaptischen Membran, was zu einer längeren Wirkung von Dopamin im synaptischen Spalt führt und konsekutiv das dopaminerge System beeinflusst. Volkow et al. (1999) konnte in einer PET-Studie mit Methylphenidat zeigen, dass die höchste Verteilung von Methylphenidat im Gehirn im Striatum vorlag, eine Region mit einer hohen Dichte von Dopamin-Transportern.

Das dopaminerge System besteht aus drei Regelkreisen: dem nigrostriatalen Regelkreis, kommend aus der Substantia Nigra projiziert es hauptsächlich in das Nostriatum (Caudate-Putamen Komplex); dem mesolimbischen Regelkreis und dem mesokortikalen Regelkreis. Dopaminerge Dysfunktionen im nigrostriale Regelkreis werden in Verbindung mit Beeinträchtigungen in der Motorik und anderen sensorisch-motorischen Prozessen gebracht. Im mesolimbischen Regelkreis werden dopaminerge Dysfunktionen in Verbindung mit Beeinträchtigungen von Verstär-

kungsprozessen, die zu erhöhter Hyperaktivität, Impulsivität und mangelnder Fähigkeit eines Belohnungsaufschub führen, gebracht. Bei dem mesokortikalen Regelkreis wird eine hypodopaminerge Dysfunktion in Verbindung mit Unaufmerksamkeit und Beeinträchtigung der exekutiven Funktion begrachtet (Sikstrom und Soderlund 2007).

Die zelluläre Aktivität des Neurotransmitters Dopamin ist gekoppelt an die Präsenz von fünf verschiedenen Membranrezeptoren (D1-D5) (Civelli 1995). Diese sind kodiert durch fünf Gene und lassen sich in zwei Subfamilien einteilen:

In die D1-Rezeptorfamilie (D-1/ D-5) und in die D2-Rezeptorfamilie (D-2/ D-3/ D-4) (Carey et al. 1998). Die D1-Rezeptoren wirken über das stimulierende G-Protein aktivierend auf die Adenylatzyklase und lösen somit einen Anstieg von cAMP aus. Die D2-Rezeptoren hingegen haben eine inhibitorische Wirkung und führen zu einer Senkung von cAMP.

Die D-1- und D-2-Rezeptoren sind im gesamten Gehirn lokalisiert, primär im Striatum. Die D-3- und D-4-Rezeptoren sind besonders im limbischen System sowie in kortikalen Arealen verteilt. Die Expression des D-5-Rezeptors beschränkt sich auf den Hippocampus und den Thalamus (parafaszikulärer Nucleus). Für jeden dieser Rezeptortypen zeigte sich ein genetischer Polymorphismus, der die Komplexität des dopaminergen Systems verstärkt (Civelli 1995). Zahlreiche Kandidatengene mit einer Verbindung zum dopaminergen System wurden untersucht. So wurde z. B. das DRD4 7-Repeat Allel, das einen Dopamin-D4-Rezeptor kodiert, untersucht, dabei zeigten sich Hinweise für eine verminderte Sensitivität des Rezeptors für Dopamin (Asghari et al. 1995), was indirekt die These der hypodopaminergen Theorie unterstützt. Weiterhin war das Gen für den Dopamintransporter (DAT1) Bestandteil intensiver Forschung, hierbei zeigten sich heterogene Ergebnisse. So konnte in einer Meta-Analyse kein signifikanter Zusammenhang für eine Beteiligung des DAT1 an der Ätiologie der ADHS gezeigt werden (Li et al. 2006).

In anderen Studien zeigten jedoch Hinweise für einen Zusammenhang (z.B. Brookes et al. 2006).

Das dopaminerge System ist eng mit dem noradrenergen System verknüpft. Studien zeigen Hinweise, dass auch das noradrenerge System eine Rolle bei der Ätiologie von ADHS hat (Bymaster et al. 2002; Banaschewski et al. 2004b; Brandeis et al. 2002). Auch das serotonerge System steht in Verbindung mit dem dopaminergen und noradrenergen System und zeigt in Bezug auf ADHS Veränderungen auf (Oades 2007).

1.1.9.4 Neuropsychologie

Um die bei ADHS beobachteten Verhaltensauffälligkeiten zu erklären, wurde eine Vielzahl an Modellen, die unterschiedliche neuropsychologische Aspekte beleuchten, entwickelt (Sergeant et al. 2003). An dieser Stelle werden einige theoretische Modelle zu dem Störungsbild ADHS vorgestellt.

Ein einflussreiches Erklärungsmodell war das von Barkley (Barkley 1997, 2000). Barkley beschreibt die ADHS als eine Störung der „exekutiven Funktionen“. Unter dem Begriff „exekutive Funktionen“ werden kognitive Prozesse höherer Ordnung verstanden, die vor allem für die willentliche und zielgerichtete Handlungsplanung und -ausführung notwendig sind. Darunter fallen Aspekte wie Reaktionshemmung, Arbeitsgedächtnis, Planung, Interferenzkontrolle (Fähigkeit irrelevante Reize auszublenden) sowie Aufmerksamkeitserhaltung und -verlagerung.

Ein Defizit der Inhibitionskontrolle (Verhaltenshemmung), eine exekutive Teilfunktion, beschreibt Barkley als Kernmerkmal von ADHS. Unter Inhibitionskontrolle versteht Barkley die Fähigkeit, Handlungsimpulse zu unterdrücken, Reaktionen zu verzögern sowie die Kontrolle von Interferenz (ein bestimmtes Ziel zu fokussieren und dabei andere Ereignisse oder Ideen auszublenden). Eine Störung in diesem

Bereich führt zu Störungen in vier exekutiven Funktionen: im nonverbalen und verbalen Arbeitsgedächtnis, in der Regulation von Affekt, Motivation und Aufmerksamkeit sowie in der Fähigkeit zur Rekonstitution. Unter Rekonstitution versteht Barkley die Fähigkeit, Information neu zu kombinieren, was beim Schlussfolgern oder Planen eine Rolle spielt.

Die bei ADHS beobachteten Verhaltensauffälligkeiten ließen sich demnach auf sekundäre Defizite in exekutiven Funktionen zurückzuführen, die aus einem primären Defizit der Inhibitionskontrolle resultieren.

Defizite der Inhibitionskontrolle können aber auch die sekundäre Konsequenz aus veränderten Motivationsprozessen (Sonuga-Barke 2002; Sagvolden et al. 2005;), Aufmerksamkeitsproblemen (Brandeis et al. 2002; Banaschewski et al. 2004a) oder einer Regulation der Aktivierungsenergie („state of activation“) sein (Kuntsi et al. 2001; Sergeant et al. 2003).

Zahlreiche Studien belegen, dass viele Kinder mit ADHS Beeinträchtigungen in verschiedenen exekutiven Funktionen haben (z.B. Pennington und Ozonoff 1996; Barkley 1997; Sergeant et al. 2002).

Die Befunde zu exekutiven Funktionen sind nicht einheitlich und spezifisch für ADHS, sie zeigen sich auch bei anderen Krankheitsbildern auf, wie z. B. Autismus und Lese – Rechtschreibschwäche (Pennington und Ozonoff 1996; Sergeant et al. 2002; Rucklidge und Tannock 2002). Besonders häufig scheinen Störungen exekutiver Funktionen bei Komorbidität von ADHS mit Störungen des Sozialverhaltens aufzutreten (Banaschewski et al. 2003). Bei Kindern mit ADHS und komorbider Tic-Störung scheinen keine zusätzlichen Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen aufzutreten im Vergleich zu ADHS ohne Tics (Roessner et al. 2006, 2007).

Als konsistenteste Befunde gelten langsamere und variabelere Reaktionszeiten sowie eine höhere Fehlerrate, die in verschiedenen Tests eine Assoziation mit ADHS zeigen (Pennington und Ozonoff 1996; Tannock 1998; Kuntsi et al. 2001; Sergeant et al. 2002). Eine Assoziation zwischen ADHS und einer Beeinträchtigung der motorischen Kontrolle konnte vielfach in Studien beobachten werden (Nigg 2001). Dabei handelt es sich um eine eingeschränkte Fähigkeit, motorische Abläufe auf den Ebenen Stimulusauswahl, Antwortauswahl und –ausführung zu regulieren (Barkley 1997).

Aufmerksamkeit, ein Kernmerkmal von ADHS, ist ebenfalls Objekt intensiver Untersuchungen. Neuropsychologisch wird es nicht als eine einheitliche Funktion betrachtet, sondern gliedert sich in vier Aufmerksamkeitsfunktionen: Aufmerksamkeitsaktivierung, Daueraufmerksamkeit, fokussierte und geteilte Aufmerksamkeit (Posner und Boies 1971). In Bezug auf ADHS spielen besonders die Daueraufmerksamkeit und die selektive Aufmerksamkeit eine Rolle. Tests zur Daueraufmerksamkeit verlangen, die Aufmerksamkeit auf einen Fokus über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten. Hierbei machen Kinder mit ADHS mehr Fehler als Kontrollkinder, besonders zeigt sich ein stärkerer Leistungsabfall über die Zeit hinweg (Huang-Pollock et al. 2006; Johnson et al. 2007), allerdings nicht in allen Studien (Stins et al. 2002).

Die selektive Aufmerksamkeit bezieht sich auf die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf aufgabenrelevante Reize zu fokussieren und Reaktionen auf irrelevante Reize zu unterdrücken (Posner und Boies, 1971). Ablenkbarkeit, wie sie u.a. bei ADHS zu beobachten ist, ist ein Zeichen verminderter selektiver Aufmerksamkeit. Insgesamt zeigen Untersuchungen von Aufmerksamkeitsfunktionen bezüglich ADHS inkonsistente und unspezifische Ergebnisse (Koschack et al. 2003). Einige Autoren beschreiben das Aufmerksamkeitsdefizit als keine primär verminderte Kapazität der Aufmerksamkeit, sondern als ein ineffektiver Einsatz der „Aufmerksam-

keitsressourcen“ (Kuntsi et al. 2001; Sergeant et al. 2002), oder als ein Resultat aus veränderten Motivationsprozessen (Taylor 1998).

Auf der Ebene von Motivationsprozessen zeigten sich Differenzen zwischen Kindern mit ADHS und Kontrollen. In Tests zum Belohnungsverhalten bevorzugten Kinder mit ADHS sofortige, kleinere Belohnungen als eine größere Belohnung, die mit längerer Wartezeit verbunden ist (Sonuga-Barke 2002). Sonuga-Barke et al. (1994) geht in der Theorie der „Verzögerung-Abneigung“ davon aus, dass das Verhalten von Kindern mit ADHS in erster Linie darauf abzielt, Wartezeiten zu vermeiden. Die Aversion gegen Belohnungsaufschub wird interpretiert als die Folge eines retrograden Verstärkungswiderstands, der bei den Betroffenen kürzer und abgeschwächer zu sein scheint (Sagvolden 2000).

Zu dem Aspekt Zeitverarbeitung möchte ich gesondert unter Punkt 1.2 eingehen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Störung ADHS nicht durch ein Kerndefizit beschrieben werden kann, sondern eher durch ein heterogenes Bild, das geprägt ist durch ein Zusammenspiel von Störungen in der exekutiven Funktion, in Motivationsprozessen oder/ und einer spezifischen Kombination von Funktionsdefiziten.

1.1.9.5 Genetik

Die genaue Ursache von ADHS ist trotz intensiver Forschung noch nicht bekannt (Banaschewski et al. 2005). Zwillingsstudien, Familienstudien, Adoptionsstudien und molekulargenetische Studien zeigten übereinstimmend, dass ADHS eine große genetische Komponente besitzt (Faraone und Biederman 1998).

Untersuchungen zeigen, dass ADHS familiär gehäuft auftritt, so zeigen z. B. Familienuntersuchungen, dass Verwandte ersten Grades von Kindern mit ADHS ein

zwei- bis achtfach erhöhtes Risiko haben, die Störung zu entwickeln (Mick und Faraone 2008). Eine Meta-Analyse von Zwillingsstudien konnte zeigen, dass sich 76 % der phänotypischen Auffälligkeiten der ADHS durch genetische Faktoren erklären lassen (Thapar et al. 2006).

Molekulargenetische Studien haben verschiedene Genvarianten, die statistisch signifikante Assoziationen mit ADHS zeigen, gefunden. Am häufigsten wurden Kandidatengene aus dem dopaminergen System untersucht. Studien konnten zeigen, dass das Vorliegen des Dopamin-Rezeptor-D4 7-repeat-Allels das Risiko für ADHS erhöht (Faraone et al. 2001). Der Dopamin-D4-Rezeptor wird besonders im präfrontalen Kortex exprimiert. Studien zeigen Hinweise, dass das 7-repeat-Allel einen Dopamin-D4-Rezeptor kodiert, der weniger empfindlich für Dopamin ist (Ashgari et al. 1995).

Ein weiteres intensiv untersuchtes Kandidatengen ist das Gen für den Dopamintransporter (DAT1), der besonders häufig im Striatum und Nucleus Accumbens exprimiert wird. Studien zeigen, dass das 10-repeat-Allel des DAT1-Gens möglicherweise mit einer Erhöhung der Expression des Dopamin-Transporter assoziiert ist (VanNess, Owens und Kilts 2005).

Weitere Studien lassen vermuten, dass das Rezeptor-Gen DRD1 (Misener et al. 2004), das Serotonin-Transporter-Gen (5-HT-Gen) (Hawi et al. 2002; Quist et al. 2003), der Taq 1-Polymorphismus des Dopamin- β -Hydroxylase-Gens (DBH-Gen) (Daly et al. 1999) und das Synaptosomale-assoziierte-Protein-25-Gen (SNAP 25-Gen), das in die Regulation der Neurotransmitter involviert ist (Barr et al. 2000), einen Einfluss auf die Ätiologie haben.

Das einfache Auftreten von Risikoallelen erhöht das Risiko, eine ADHS zu entwickeln, nur sehr gering (Brookes et al. 2006). Nicht ein Gen, sondern multiple Genvariationen mit kleinen oder mäßigen Effekt prägen das Vererbungsmuster (Bie-

derman und Faraone 2005; Faraone und Khan 2006). Dies stimmt überein mit der Hypothese, dass die ADHS ein von verschiedenen ätiologischen Faktoren beeinflusstes komplexes Syndrom ist (Faraone und Khan 2006).

Neben genetischen Faktoren konnten umweltbedingte Risikofaktoren identifiziert werden, die ebenfalls eine wichtige Komponente darstellen (Rietveld et al. 2003). Prä- und perinatale Geburtskomplikationen, ein geringes Geburtsgewicht, eine pränatale Exposition von Benzodiazepinen, Alkohol, Nikotin und Erkrankungen und Schäden des Gehirns gelten als umweltbedingte Risikofaktoren (Bhutta et al. 2002; Linnert et al. 2003; Langley et al. 2005). Auch eine erhöhte Bleimenge im Trinkwasser konnte als Risikofaktor identifiziert werden, im Vergleich zur Nikotinexposition spielt es aber eher eine untergeordnete Rolle (Curtis und Patel 2008). Eine frühe Deprivation und eine institutionelle Erziehung werden ebenfalls als Risikofaktoren betrachtet (Kreppner et al. 2001; Biederman et al. 1995). Als Schutzmechanismen gelten eine gute familiäre Beziehung und emotionale Geborgenheit sowie die kognitive Begabung und eine damit verbundene schulische Karriere (Biederman et al. 1995).

Wie die genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren sich gegenseitig beeinflussen, ist noch unklar. In Studien zeigten sich Hinweise, dass manche Veranlagungen erst durch bestimmte Umweltfaktoren zum Tragen kommen (Laucht et al. 2007; Becker et al. 2008; Wermter et al. 2010). Es wird in diesem Zusammenhang von einer Gen-Umwelt-Interaktion gesprochen.

In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS), die das Ziel haben, ein bestimmtes Allel zu identifizieren, welches mit einem bestimmten Merkmal assoziiert ist, zeigten sich keine signifikanten Effekte (Sonuga-Barke et al. 2008; Franke et al. 2009). Es wird angenommen, dass die Genetik von ADHS stark variiert bzw. ADHS-Risiko-Varianten sehr individuell sind und unterschiedliche/ bzw. wenige Risikoallele einschließen.

In einer Metaanalyse zu Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass verschiedenen Phänotypen ein unterschiedliches genetische Risiko in Bezug auf ADHS zeigen. Symptome wie Unaufmerksamkeit werden durch andere genetische Risikofaktoren beeinflusst als Symptome wie Hyperaktivität /Impulsivität. Auch Komorbiditäten weisen ein unterschiedlich genetisches Risiko auf. In Bezug auf molekular genetische Studien spielt die Unterteilung in Subtypen eine wichtige Rolle, auch der Einfluss der Bewertungsskalen bei der klinischen Diagnostik von ADHS spielt eine Rolle, möglicherweise ist es in Bezug auf genetische Studien nicht spezifisch genug (Freitag et al. 2010).

1.1.10 Endophänotyp – ein neues Konzept

Genetische, neurobiologische, neurophysiologische und neuropsychologische Studien konnten zeigen, dass ADHS eine biologische Basis hat (Barkley 2002a). Das in der Literatur dominierende Model von Barkley zu ADHS ist ein „monokausales“ Model (Barkley 1997). „Monokausal“ da die Erkrankung ADHS auf einen zugrundeliegenden Faktor, ein Defizit in der inhibitorischen Kontrolle, zurückgeführt wird. Des Weiteren wird in dem Model davon ausgegangen, dass alle Kinder, bei denen ADHS diagnostiziert, die gleiche zugrundeliegende Ätiologie haben.

Immer mehr Studien liefern jedoch evidente Daten, dass ADHS durch eine Heterogenität, die sich auf klinischer, neuropsychologischer, neurophysiologischer (Banaschewski et al. 2003), neurobiologischer und genetischer (Willcutt et al. 2000b) Ebene darstellt, geprägt ist (Solanto et al. 2001; Nigg et al. 2005). Diese Heterogenität manifestiert sich auf verschiedene Arten.

Auf neuropsychologischer Ebene zeigt sich, dass kognitive Dysfunktionen möglicherweise unterschiedlich mit den Dimensionen Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität / Impulsivität assoziiert werden. Defizite in exekutiven Funktionen und im Arbeitsgedächtnis zeigen eine Assoziation mit der Dimension Unaufmerksamkeit (Rabiner und Coie 2000; Chhabildas et al. 2001; Martinussen et al. 2005). Dysfunktionen im Belohnungssystem stehen in Verbindung mit den Dimensionen Hyperaktivität / Impulsivität (Solanto et al. 2001; Sonuga-Barke et al. 2003).

Für eine Heterogenität auf neurobiologischer und genetischer Ebene sprechen Hinweise, dass sich nicht bei allen Betroffenen mit ADHS ein kognitives Defizit manifestiert (Nigg et al. 2005).

Aus diesen Hinweisen und Erkenntnissen hat sich in der Forschung ein neuer Ansatz entwickelt, der versucht, die verschiedenen Ebenen in ein multidimensionales Model zu integrieren (Coghill et al. 2005). Durch die Bestimmung von Endophäno-

typen wird versucht, Merkmale zu definieren, die zwischen Phänotyp und Genotyp liegen (Gottesman und Gould 2003). Der psychopathologisch definierte Phänotyp wird in mehrere, genetisch weniger komplex neurobiologisch definierte Endophänotypen zerlegt. Sie stellen einen Teilaspekt der heterogenen Pathophysiologie der Erkrankung dar und stellen die Verknüpfung zwischen genetischer Variation und Symptomatik auf der Verhaltensebene dar.

Entstanden ist das Konzept aus der spezifischen Problemlage bei der Erforschung genetischer Ursachen psychischer Erkrankungen, um der ätiologischen Heterogenität dieser Erkrankungen Rechnung zu tragen (Gottesman und Shields 1967). Auf genetischer Ebene wird angenommen, dass verschiedene risikosteigernde Allele oder Suszeptibilitätsgene ihre Effekte kombinieren, so dass jeder Betroffene wahrscheinlich mehrere risikosteigernde Genvarianten aufweist (Crosbie et al. 2008). Die individuelle Kombination von Risikoallelen variiert zwischen den Betroffenen, so dass zwei Erkrankte bestenfalls eine teilweise Übereinstimmung in ihren individuellen Risikovarianten aufweisen. Zum Ausbruch des klinischen Phänotyps kommt es erst, wenn die Kombination an Risikoallele eine bestimmte Schwelle überschritten hat (Lander und Schork 1994). Dabei modifizieren günstige und ungünstige Umweltfaktoren die Entwicklung des Phänotyps, indem sie über die funktionellen Konsequenzen der Risikoallele entscheiden (Petronis et al. 2000). Die hohe interindividuelle Variation der Umgebungsfaktoren führt dazu, dass dieselben Kombinationen von Risikoallelen bei verschiedenen Personen unterschiedliche Auswirkungen auf die Krankheit haben.

Bei der Suche nach Suszeptibilitätsgenen wird ein diagnostisch definierter Phänotyp durch geeignete neurobiologische Krankheitskorrelate (biologischer Phänotyp) ersetzt (Gottesman und Gould 2003). Unter dem Konzept Endophänotypen werden die geeigneten neurobiologische Korrelate als sensitivere Indikatoren der genetischen Vulnerabilität postuliert. Während klassische Phänotypen durch Verhal-

tensmerkmale oder Krankheitsdiagnosen definiert werden, repräsentieren Endophänotypen zugrunde liegende Hirnfunktionen bzw. ihre krankheitsbedingten Veränderungen. Beide, sowohl der Phänotyp als auch der Endophänotyp werden als Endprodukt von Genotypen verstanden. Das Besondere am Endophänotyp ist der nähere, direkterer Bezug zum Genotyp (Gottesman und Gould 2003). Die genetische Determination des Endophänotyps ist einfacher als die der Erkrankung (weniger Gene, höhere Penetranz, geringere Umgebungseinflüsse). Die biologischen Phänotypen werden somit wahrscheinlich von weniger nichtgenetischen Einflüssen modifiziert als die über das Verhalten definierten diagnostischen Phänotypen.

Vergleiche zum beschriebenen Konzept auch folgende Abbildung:

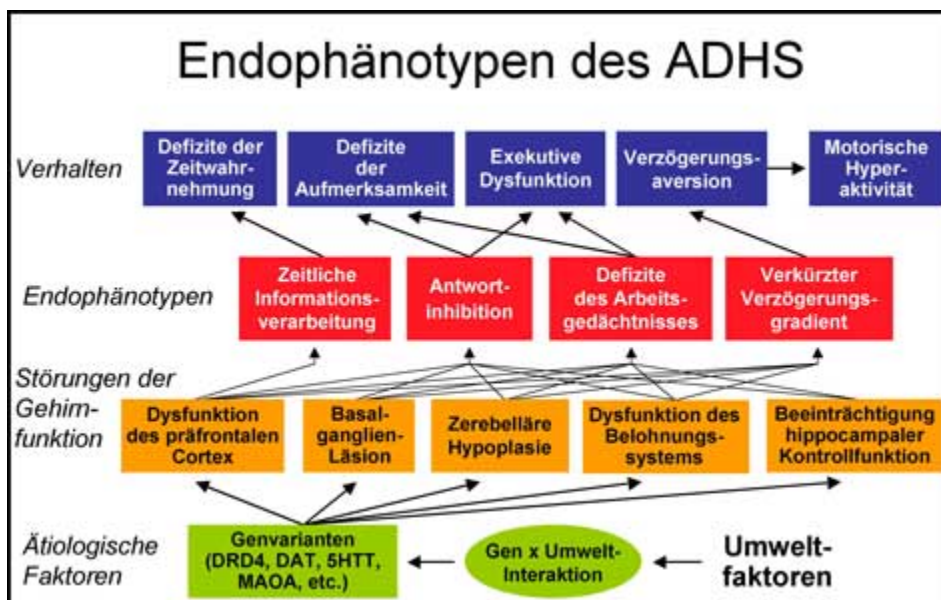


Abbildung 2: Endophänotypen des ADHS (modifiziert nach Renner et al. 2008 S.885)

Kriterien für den Endophänotyp sind nach Gottesman und Gould 2003:

1. Der Endophänotyp sollte eine Assoziation mit der Erkrankung aufweisen.
2. Der Endophänotyp ist durch Erblichkeit gekennzeichnet.
3. Endophänotypen sind auch vor Erkrankungsausbruch und bei nicht Erkrankten, aber vulnerablen Personen zu beobachten und stabil über Zeit
4. Sie weisen eine Kosegregation mit der Erkrankung innerhalb der Familien auf (Ausprägung wird mit dem phänotypischen Merkmal der Erkrankung vererbt)
5. Die in den betroffenen Familienmitgliedern nachgewiesenen Endophänotypen sollten auch in nichtbetroffenen Mitgliedern vorkommen, und zwar in höherer Frequenz als in der Allgemeinpopulation.

Klinische Phänotypen resultieren aus Kombinationen von verschiedenen, neurobiologisch definierten Endophänotypen; einem diagnostischen Phänotyp können dabei multiple Kombinationen von Endophänotypen entsprechen. Endophänotypen sind dabei genetisch beeinflusst. Sie müssen nicht bei allen Erkrankten beobachtbar sein und haben damit eine spezifischere Ätiologie mit einer möglicherweise geringeren Anzahl von beeinflussenden Risikogenen (Crosbie et al. 2008). Andererseits können sie aber auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sein, woraus gemeinsame Suszeptibilitätsgene für verschiedene komplexe Erkrankungen resultieren. Endophänotypen können aber auch nach der erfolgreichen Identifikation von Dispositionsgenen für einen klinisch definierten Erkrankungsphänotyp zur Analyse des Genotyp-Phänotyp-Zusammenhangs beitragen. Die Endophänotypstrategie zur Identifikation von Suszeptibilitätsgenen hat auch bei anderen komplexen Erkrankungen bereits einige Erfolge gezeigt, z.B. verschiedene Krankheitsgene, die das genetische komplexe Long-QT-Syndrom verursachen, konnten mit Hilfe des Konzepts identifiziert werden (Schulze-Bahr et al. 1999). Auch auf

psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie (Weinberger et al. 2001; Gottesman und Erlenmeyer-Kimling 2001; Callicott und Weinberger 2003), affektive Störungen (Niculescu und Akiskal 2001; Lenox et al. 2002; Ahearn et al. 2002), Alzheimer (Neugroschl und Davis 2002; Kurz et al. 2002) und Persönlichkeitsstörungen (New und Siever 2003) wurde das Konzept mit Erfolg angewandt.

In Bezug auf AHDS wurden verschiedene neuropsychologische Endophänotypen beschrieben: Abnormalitäten in dem Belohnungssystem, das zu einer Verzögerungsaversion führt (Sonuga-Barke 2002), Defizite in der Zeitverarbeitung aus dem eine hohe intraindividuelle und interexperimentelle Variabilität resultiert (Smith 2002; Toplak et al. 2003), Defizite im Arbeitsgedächtnis (Rhodes et al. 2004; Bedard et al. 2004), verminderte Reaktionshemmung (Defizite in der Stop-Signal-Inhibition) (Schachar et al. 2000) und eingeschränkte Aufmerksamkeitsverlagerung (Nigg et al. 2005).

Die bisher beschriebenen neuropsychologischen Endophänotypen erfüllen zwar einige Kriterien der Definition Endophänotyp, alle Kriterien konnten bisher für keinen nachgewiesen werden. Manche Endophänotypen stellen zwar einen sensiblen Marker für ADHS dar, ihre Spezifität scheint jedoch unklar (Banaschewski et al. 2005). Dies resultiert möglicherweise daraus, dass die in die Studien eingeschlossenen Stichproben heterogen sind und die analysierten Endophänotypen nicht bei allen Erkrankten beobachtbar sind (Coghill et al. 2005). Auch ist die Spezifität dadurch weiter eingegrenzt, dass sich die definierten Endophänotypen in anderen psychiatrischen Erkrankungen finden. So wird das Arbeitsgedächtnis als Endophänotyp für Schizophrenie deklariert und die Stop-Signal-Inhibition als Endophänotyp für Schizophrenie, Verhaltensstörung (conduct disorder), Sprachstörung und Autismus (Gottesman und Gould 2003). Die neuropsychologischen und neurophysiologischen Ähnlichkeiten zwischen ADHS und häufigen komorbiden Störungen, wie z.B. Verhaltensstörung (Oosterlaan und Sergeant 1998; Bana-

schewski 2004a) und spezifische Sprachstörungen (Tannock et al. 2000) sind umstritten und ungelöst.

Einige Endophänotypen sind auch tierexperimentell ableitbar und können so Tiermodelle für die über humanes Erleben und Verhalten definierten Erkrankungen etablieren helfen; das Tiermodell stellt dabei kein Modell für die gesamte komplexe Erkrankung dar, sondern nur für einen der zahlreichen krankheitsassoziierten Endophänotypen (Coghill et al. 2005).

Das Konzept „Endophänotyp“ verzichtet auf eine eindeutige Zuordnung zwischen klinischer Krankheitseinheit und neurobiologischem Korrelat. Statt dessen wird die klinische Erkrankung in verschiedene assoziierte Komponenten zerlegt. Die Aufschlüsselung in die zugrunde liegenden neurobiologischen Korrelate könnte nicht nur die Charakterisierung der genetischen Mechanismen und damit die Erforschung der Pathophysiologie von ADHS erleichtern, sondern bietet auch eine alternative Strategie, die syndromale Ausgestaltung bei einzelnen Patienten besser zu beschreiben und diese individuell zu gestalten (Castellanos und Tannock 2002; Coghill et al. 2005).

1.2 Verarbeitung von Zeitdauern

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob Kinder mit ADHS ein Defizit in der Verarbeitung von Zeitdauern haben. Wie aber nimmt der Mensch Zeit wahr und wie wird sie verarbeitet? Welche Methoden gibt es, um die Verarbeitung von Zeitdauern zu messen?

Die Frage, wie Zeitdauern verarbeitet werden, ist immer noch Bestandteil einer kontroversen Debatte. Untersuchungen zur Zeitwahrnehmungen sind dadurch erschwert, dass es kein spezifisches Sinnesorgan gibt, das mit der Zeitverarbeitung direkt in Verbindung steht, bzw. noch nicht ausfindig gemacht werden konnte (Fraisse 1984; Lalonde und Hannequin 1999). Ein in der Literatur verbreitetes Model zur Zeitverarbeitung ist das des internen Zählermechanismus (Allan et al. 1971, Eisler 1981), das parallel von Creelman und Treisman entwickelt wurde (Treisman 1963, Creelman 1962). Damit Zeitdauern wahrgenommen werden, müssen interne Repräsentationen gebildet werden. Nach Creelman registriert ein interner Zählermechanismus neuronale Impulse, die während einer physikalischen Zeitdauer auftreten (Creelman 1962). Die während einer physikalischen Zeitdauer registrierten Impulse werden aufsummiert und repräsentieren die subjektive Zeit. Diese Reizpräsentation dient als Basis für die Zeitwahrnehmung (Rammsayer und Ulrich 2001). Als Ursprungsort für die neuronalen Impulse nimmt Creelman keinen spezifischen Ort an, sondern zahlreiche unabhängige neuronale Einheiten. Hier liegt der Unterschied zu dem Model von Treisman (Treisman 1963). Auch er geht von einem internen Zählermechanismus aus, der neuronale Impulse registriert. Diese haben ihren Ursprung jedoch, so seine Annahme, in einem zentralen Taktgeber. Die Anzahl und Frequenz der generierten neuronalen Impulse werden durch ein spezifisches zentralnervöses Arousal-Zentrum gesteuert. Zur Validierung des Models „interner Zählermechanismus“ wurden Studien zur Zeitdiskrimi-

nation durchgeführt. Bei dem Verfahren der Zeitdiskrimination werden zwei Zeitintervalle mit einem festen Interstimulusintervall dargeboten, ein zeitlich konstantes Standardintervall und ein Vergleichsintervall variabler Dauer. Die Versuchspersonen müssen die beiden Intervalle vergleichen und entscheiden, welches das längere war (siehe auch 2.6.4). Die Ergebnisse sind konsistent mit der Annahme eines internen Zählermechanismus (z.B. Divenyi und Danner 1977; Getty 1975; Wright et al. 1997; Allan et al. 1971; Rammsayer und Brandler 2004; Rammsayer und Ulrich 2001).

Die Mechanismen für die Verarbeitung von kurzen und langen Zeitintervallen scheinen unterschiedlich zu sein (Ivry 1996; Michon 1985; Münsterberg 1889; Rammsayer und Lima 1991). Die Hypothese geht auf Münsterberg (Münsterberg 1889) zurück, der annahm, dass Zeitdauern unter 300 ms über sensorische Prozesse vermittelt werden und längere über andere Mechanismen, die auf muskulären Empfindungen basieren. In einem ähnlichen Ansatz postuliert Michon (Michon 1985), dass Zeitdauern unterhalb von 500 ms über sensorische Mechanismen, die eine direkte Verarbeitung ermöglichen, verarbeitet werden und längere über kognitive Prozesse. Rammsayer greift in zahlreichen Studien diese These auf und definiert die Verarbeitung von kurzen Zeitdauern, die perzeptiv-sensorischen Prozessen unterliegen, als Zeitwahrnehmung, und die Verarbeitung von langen Zeitdauern, die kognitiven Prozessen unterliegen, als Zeitschätzung (Rammsayer 1999; Rammsayer und Lima 1991). Die kognitive Verarbeitung wird durch Faktoren wie Aufmerksamkeit (Zackay und Block 1996) und Erinnerungsprozesse beeinflusst (Fortin und Breton 1995; McCormack et al. 2002).

Durch den Einsatz von sogenannten „Dual-Task-Aufgaben“ konnten weitere Ergebnisse erlangt werden. „Dual-Task-Aufgaben“ verlangen, dass eine Versuchsperson simultan zwei Informationskanäle überwachen muss (Sturm 2002). Rammsayer verknüpfte für eine „Dual-Task-Aufgabe“ einen Test zur Zeitdauerdiskrimina-

tion mit einem weiteren kognitiven Test und zeigte, dass die Zeitdiskrimination von langen Intervallen durch kognitive Aufgaben beeinflusst wird, die von kurzen jedoch nicht (Rammsayer und Lima 1991). Weitere Signifikanz hierfür zeigte sich in ähnlichen Studien, die mit „Dual-Task-Aufgaben“ arbeiteten (z.B. Fortin und Breton 1995; Brown 1997).

Eine Reihe von pharmakologischen Studien konnte die Annahme, dass es zwei unterschiedliche Verarbeitungsmechanismen gibt, bestätigen und zeigen, dass die Zeitschätzung (Verarbeitung von langen Zeitdauern) nicht einem spezifischen Neurotransmittersystem zugeordnet werden kann, sondern durch verschiedene Neurotransmittersysteme wie das dopaminerge, glutaminerge, noradrenerge und GABA-erge System moduliert wird, die auch die Verarbeitung im Arbeitsgedächtnis beeinflussen (Rammsayer 1993; Rammsayer 1997; Rammsayer 1999; Rammsayer 2006; Rammsayer et al. 2001). Die Zeitwahrnehmung (Verarbeitung von kurzen Zeitdauern) steht laut diesen Studien eher unter dem Einfluss subkortikaler Regionen wie z.B. den Basalganglien als unter dem des Arbeitsgedächtnisses. Die These steht im Einklang mit Studien, in denen bei Patienten mit Morbus Parkinson ein Defizit in der Zeitwahrnehmung gezeigt werden konnte (Pastor et al. 1992; Rammsayer und Claasen 1997; Harrington et al. 1998). Die Erkrankung Morbus Parkinson ist gekennzeichnet durch einen Dopaminmangel, der aus degenerativen Prozessen der dopaminergen Zellen in der Substantia nigra resultiert (Poeck und Hacke, 1998). Aus den Ergebnissen der Studien wurde geschlossen, dass die Zeitwahrnehmung durch die dopaminerge Aktivität in den Basalganglien moduliert wird. Diese These bestätigte sich in pharmakologischen Studien, in denen Probanden mit einem Dopamin-Antagonisten behandelt wurden und anschließend Defizite in der Zeitdauerdiskrimination von kurzen Zeitdauern (Zeitwahrnehmung) zeigten (Rammsayer 1993; Rammsayer 1997). Demzufolge stehen die Basalganglien, hauptsächlich innerviert durch das mesostriale dopami-

nerge Neurotransmittersystem, in Verbindung mit der Verarbeitung von kurzen Zeitdauern (Zeitwahrnehmung).

Die Ansicht, dass es zwei verschiedene Mechanismen zur Verarbeitung von Zeitdauern gibt, erhärtet sich in Befunden aus bildgebenden Verfahren. Metaanalysen von Studien zur Zeitverarbeitungen konnten weitere Evidenzen für zwei verschiedene Mechanismen finden (Lewis et al. 2003a; Lewis et al. 2003b). Einen Mechanismus für kurze Zeitdauern, der mit automatischen Prozessen verknüpft wird. Dieser wird dem motorischen System, hierunter fallen Bereiche wie die Basalganglien und das Kleinhirn, zugeordnet. Und einen kognitiv kontrollierten Mechanismus für längere Zeitdauern, der in Verbindung mit dem präfrontalem Kortex und Regionen des parietalem Kortex steht und durch Aufmerksamkeitsprozesse und Erinnerungsprozesse moduliert wird. Weitere Übereinstimmungen finden sich in Studien mit Patienten mit Läsionen im präfrontalem Kortex, die ein Defizit in der Zeitschätzung, also in der Zeitdauerdiskrimination von langen Zeitdauern (Rao et al. 2001), nicht aber in der Zeitwahrnehmung hatten (Mangels et al. 1998).

Die Grenze oder eine kritische Zeitdauer, die den Übergang zwischen den beiden Verarbeitungsmechanismen beschreibt, variiert sehr stark in der Literatur (Münsterberg 1889; Mitrani et al. 1977; Ivry 1996; Lewis und Miall 2003a). Meistens wird die Grenze zwischen 300 ms bis 900 ms angenommen (Rammsayer 2006).

Zur Messung der Zeitverarbeitung gibt es vier experimentelle Methoden:

Zeitdauerdiskrimination, Zeitreproduktion, Zeitschätzung und Zeitantizipation (Hicks et al. 1976; Zackay 1990).

In der Methode zur Zeitdauerdiskrimination werden zwei unterschiedliche Zeitdauern präsentiert und anschließend muss der Proband beide vergleichen und entscheiden, welches die längere war.

Bei der Methode Zeitreproduktion besteht die Aufgabe darin, ein Zeitintervall motorisch zu reproduzieren (z.B. indem eine Computertaste gedrückt wird).

In Tests zur Synchronisation von Zeitdauern, einer weiteren Form der Zeitreproduktion, geht es z.B. darum, einen Rhythmus (z.B. den eines Metronoms) synchron nachzuahmen. Oder ihn zu reproduzieren, nachdem er eine Zeitlang präsentiert wurde oder auch einen Rhythmus in einem selbst ausgesuchten Tempo zu produzieren.

Eine weitere Methode zur Untersuchung der Zeitverarbeitung ist ein Test zur Antizipation von Zeitdauern. Aufgabe ist es, das Ende eines zuvor mehrmals präsentierten Stimulus zu markieren.

In Tests zur verbalen Zeitschätzung wird eine Zeitdauer präsentiert, die anschließend verbal eingeschätzt werden soll.

1.2.1 Zeitverarbeitung und ADHS

Verschiedene Studien haben die Zeitverarbeitung von Kindern mit ADHS untersucht.

In Studien, die die Zeitdauerdiskrimination bei Kindern mit ADHS und gesunden Kontrollen untersuchten, erzielten Kinder mit ADHS schlechtere Leistungen in der Zeitdauerdiskrimination als gesunde Kontrollen (Smith et al. 2002; Rubia et al. 2003; Radonovich und Mostofsky 2004; Toplak und Tannock 2005). Diese Ergebnisse sind jedoch nicht konsistent mit anderen Studien, in denen lediglich eine höhere Variabilität in der ADHS-Gruppe gezeigt werden konnte (Rubia et al. 1999b; Rubia et al. 2003) und sich nur ein Unterschied für Jugendliche mit ADHS und Lese-Rechtsschreibstörung zeigte (Toplak et al. 2003).

Auch in Studien zur Zeitreproduktion zeigten sich Auffälligkeiten bei Kindern mit ADHS (z. B. West et al. 2000; Barkley et al. 2001; Kerns et al. 2001; Meaux und Chelonis 2003). Sie unterschätzen die Länge des Intervalls besonders bei Zunahme der Dauer des Intervalls (Kerns et al. 2001; McInerney und Kerns 2003; Hurks und Hendriksen 2011). Plummer und Humphrey (2009) kamen zu dem Ergebnis, dass Kinder mit ADHS die Dauer von langen Intervallen überschätzten. Auch in dieser Studie zeigte sich ein Effekt der Länge des Intervalls, je länger, desto ungenauer reproduzierten die Kinder mit ADHS das Intervall. Weiterhin wurde in der Studie der Effekt der Repräsentation des Stimulus, visuell, auditiv und eine Kombination aus visuell und auditiv untersucht. Hierbei zeigten sich die größten Auffälligkeiten bei der visuellen Repräsentation, gefolgt von der auditiven, am genauesten waren Ergebnisse bei der kombinierten Repräsentation. West et al. (2000) konnte zeigen, dass Kinder mit ADHS bei Reproduktion von Zeitdauern kurze Intervalle überschätzen und lange Intervalle unterschätzen.

In Tests zur Synchronisation von Zeitdauern zeigten Kinder mit ADHS eine schlechtere Leistung als Kontrollen (Pitcher et al. 2002), in anderen konnte kein Unterschied zwischen Kindern mit ADHS und Kontrollen gezeigt werden (Rubia et al. 1999a; Rubia et al. 1999b; Rubia et al. 2003). Insgesamt zeigte sich jedoch bei Kindern mit ADHS eine Variabilität, sowohl intra-individuelle als auch in der Gruppe, im Sinne eines Defizits in der Synchronisation (Rubia et al. 2001; Rubia et al. 2003). Besondere Schwierigkeiten im Synchronisieren zeigten Kinder mit ADHS, wenn sich der Rhythmus des Stimulus innerhalb einer Aufgabe änderte (Ben-Pazi et al. 2003).

Ergebnisse zu Studien zur Antizipation von Zeitdauern bei Kindern mit ADHS sind inkonsistent. Eine Studie konnten einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Kontrollen und Kindern mit ADHS zeigen (Sonuga-Barke et al. 1998). Andere konnten keinen Gruppenunterschied zeigen, Kinder mit ADHS zeigten jedoch

eine höhere Variabilität in der Ausführung des Tests (Rubia et al. 1999b; Rubia et al. 2003).

Auch in Tests zur verbalen Zeitschätzung sind die Ergebnisse inkonsistent. In manche Studien zeigte sich kein Gruppeneffekt zwischen Kindern mit ADHS und Kontrollen (Smith et al. 2002; Meaux und Chelonis 2003), während andere zeigen konnten, dass Kinder mit ADHS unterschiede im Vergleich zu Kontrollen aufweisen (Barkley et al. 2001; Hurks und Hendriksen 2011; Walg et al. 2012). Kinder mit ADHS überschätzen Zeitdauern im Bereich von Sekunden, im Bereich von Millisekunden zeigten sie sich weniger genau im Vergleich zu den Kontrollen (Walg et al. 2012).

Insgesamt ist die Studienlage zur Zeitverarbeitung bei ADHS geprägt durch inhomogene Methoden. In der vorliegenden Arbeit wird die Zeitdauerdiskrimination untersucht. Ausgehend von der Theorie, dass es zwei unterschiedliche Verarbeitungsmechanismen für kurze und lange Zeitdauern gibt, wurden in der vorliegenden Studie zwei Zeitdauern (lange und kurze) untersucht. Um Missverständnisse vorzubeugen, wurde in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an die Arbeiten von Rammsayer der Begriff „kurz“ definiert als Zeitdauern < 300 ms und „lang“ als Zeitdauern > 900 ms (Rammsayer 1992b). Der Begriff Zeitwahrnehmung wurde dabei in den Zusammenhang mit der Zeitdauerdiskrimination 50 ms, „kurze“ Zeitdauern, gebraucht. Der Begriff Zeitschätzung wurde der Zeitdauerdiskrimination von 1000 ms, also „lange“ Zeitdauern, zugeordnet. Im englischen Sprachgebrauch wird häufig dieser Unterschied nicht gemacht und „time perception“ für jegliche Art von Zeitdauerdiskrimination verwendet.

1.3 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob Kinder mit ADHS ein Defizit in der Zeitwahrnehmung bzw. Zeitschätzung zeigen. Hierfür wurden mit Kindern mit ADHS, deren nicht betroffenen Geschwistern und einer Kontrollgruppe zwei Tests durchgeführt: einen zur Diskrimination von Zeitdauern im Bereich von 50 ms, um Auskünfte über die Zeitwahrnehmung zu erlangen, und einen zur Diskrimination von Zeitdauern im Bereich von 1000 ms, um Auskünfte über die Zeiteinschätzung zu erlangen. Durch das Verwenden eines adaptiven Verfahrens wurde die individuelle Differenzschwelle als ein Indikator für die Diskriminationsfähigkeit ermittelt. Hierbei wird die Frage untersucht, ob Kinder mit ADHS ein Defizit in der Zeitwahrnehmung zeigen. Es wird erwartet, dass Kinder mit ADHS Defizite in der Zeitwahrnehmung zeigen. Bezüglich des Tests zur Zeitschätzung wird erwartet, dass Kinder mit ADHS ein Defizit zeigen. Dieses würde im Einklang mit früheren Studien stehen.

Ein weiterer Fokus lag auf der Fragestellung, ob die Zeitverarbeitung als möglicher Endophänotyp-Kandidat dienen könnte. Falls die Zeiteinschätzung bzw. Zeitwahrnehmung einen Endophänotyp-Kandidaten darstelle, würde folgendes erwartet werden:

Kinder mit ADHS haben eine schlechtere Diskriminationsfähigkeit als Kontrollen. In der Kontrollgruppe zeigt sich eine Korrelation zwischen der Diskriminationsfähigkeit und den individuellen Ausprägungen von Unaufmerksamkeit und / oder Hyperaktivität / Impulsivität (Phänotyp-Assoziation).

Die nicht betroffenen Geschwister zeigen ebenfalls eine Beeinträchtigung in der Diskriminationsfähigkeit im Vergleich zu den Kontrollen.

Innerhalb der Geschwisterpaare zeigt sich eine Korrelation zwischen den Diskriminationsfähigkeiten der jeweiligen Geschwister (intra-familiäre Korrelation).

2 Untersuchungsmethoden

2.1 Rekrutierung

Die vorliegende Studie fand im Rahmen des *International Multi-Centre ADHD Gene Project* (IMAGE) (Brookes et al. 2006) statt. Das IMAGE-Projekt ist ein internationales Projekt, das untersucht, in wie weit ADHS durch genetische Faktoren bedingt ist. Ziel ist es, Gene zu identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko an ADHS zu erkranken verbunden sind. Hierfür wurden unter Zusammenarbeit zwölf spezialisierter Kliniken aus acht europäischen Ländern ca. 2.000 Familien mit zwei oder mehr Kindern, von denen mindestens eins von ADHS betroffen war, untersucht.

Für die vorliegende Studie nahmen die Geschwister der teilnehmenden Familie der Göttinger Untergruppe aus der Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Göttingen teil.

Die Kontrollgruppe bestand aus einer dem Alter, Geschlecht und IQ vergleichbaren Kohorte gesunder Kinder, die aus den umliegenden Schulen rekrutiert wurde.

Eine Zustimmung erfolgte aus der Göttinger Ethikkommission Aktenzeichen Z 14.06-A 1871-24121/98.

2.2 Einschlusskriterien

Es wurden alle Familien eingeschlossen, bei denen bei mindestens einem Kind die Diagnose ADHS, kombinierter Typ, nach DSM-IV-Kriterien vorlag, und mindestens ein weiteres Geschwisterkind vorhanden war, unabhängig ob es von ADHS betroffen war oder nicht. Zur Sicherung der Diagnose ADHS, kombinierter Typ, nach DSM-IV-Kriterien wurde das standardisierte Verfahren des IMAGE-Studie durchgeführt (Brookes et al. 2006).

Dies sah im Detail folgendermaßen aus: Mit allen Kindern wurde ein ADHS-Screening durchgeführt mittels der langen Version des *Conners-Fragebogen* (Conner's Rating Scale) (Conners 1995) (s. 2.6.1.1) und des *Strengths and Difficulties Questionnaires* (SDQ) (Goodman 1997) (s. 2.6.1.2). Ergab sich aus diesem Screening die Verdachtsdiagnose ADHS, ermittelt durch einen T-Score ≥ 63 für die Subskalen L, M und N (gesamt ADHS-Index nach DSM IV) des *Conners-Fragebogens* und eine Punktzahl über der neunzigsten Perzentile der Subskala Hyperaktivität des *SDQ Fragebogens*, wurde ein standardisiertes, halbstrukturiertes Interview, das *Parental Account of Child Symptom* (PACS) (Taylor et al. 1986a; Taylor et al. 1986b; Taylor et al. 1987) (s. 2.6.2), durchgeführt. Mit den Kindern, bei denen mittels Screening kein Verdacht auf ADHS gestellt wurde, wurde kein PACS Interview durchgeführt. Die Geschwisterpaare wurden jeweils aus einem Kind, bei dem die Diagnose einer ADHS vorlag, und dessen Bruder oder Schwester mit dem geringsten Altersunterschied zusammengesetzt.

Für die Kontrollgruppe wurden Kinder eingeschlossen, bei denen die Subskalen N des *Conners Fragebogens* (Eltern- und Lehrer-Version) im nicht-klinischen Bereich (T-Score <62) liegen und keine psychiatrischen Erkrankungen vorlagen und in deren Familie keine Geschwister an ADHS litten.

Das Alter aller Kinder lag zwischen 5 und 17 Jahren, sie waren europäischer Abstammung und hatten normale Hörfähigkeiten.

Die Eltern mussten ihr Einverständnis zur Blutabnahme für eine DNA-Analyse abgeben.

Ausschlusskriterien durften nicht vorliegen und die freiwillige Teilnahme an den Versuchen musste nach ausführlichen Aufklärungsgesprächen gesichert sein.

2.3 Ausschlusskriterien

Es wurden alle Kinder ausgeschlossen, bei denen schwere neurologische Erkrankungen, Epilepsie, eine Diagnose aus dem Autismus-Spektrum, bipolare Erkrankungen, Schizophrenie, sowie genetische Erkrankungen, die dem Bild ADHS ähneln, vorlagen. Um Autismus auszuschließen, wurde mit allen Geschwisterpaaren der *Social Communication Questionnaires* (SCQ) (Berument et al. 1999) (siehe 2.6.1.3) durchgeführt. Lag das Ergebnis des SCQ bei ≥ 15 und die Subscala „Prosoziales Verhalten“ des SDQ ≤ 4 , wurde mit den Probanden der Abschnitt zu Störungen aus dem Autismus-Spektrum des PACS-Interview durchgeführt. Bei Bestätigung des Verdachts auf Autismus wurden die Probanden ausgeschlossen.

Ebenso ausgeschlossen wurden alle Kinder mit einem IQ < 70 , dieser wurde anhand von kognitiven Leistungstest mittels der Kurzform des HAWIK III (Hamburg – Wechsler-Test für Kinder) (Wechsler 2002) oder der Kurzform des HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene) (Wechsler 2000) (s. 2.6.3) ermittelt.

2.4 Aufklärung und Einwilligung

Vor der Datenerhebung wurden den Probanden und den Eltern Ziel und Zweck der Studie erläutert und eine Aufklärungsbestätigung unterschrieben. Eine schriftliche Einwilligungserklärung seitens der Eltern und Probanden lag zu Beginn der Untersuchung vor. Eine Rücknahme der Erklärung oder das Auftreten von Ausschlusskriterien führte zum Studienabbruch des Probanden.

2.5 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchungen fanden in einem ruhigen Raum der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Göttingen statt. Die Kinder wurden jeweils einzeln getestet.

Der Test zur Diskrimination von Zeitintervallen war ein Teil einer Testbatterie verschiedener neuropsychologischer Tests der IMAGE-Studie und wurde am Ende der Testreihe absolviert. Zum Zeitpunkt der Testung musste eine medikamentenfreie Periode von mindestens 48 Stunden gewährleistet sein (Banaschewski et al. 2006).

Die Untersuchungsbedingungen, wie Räumlichkeit, Lichtverhältnisse, Anordnung der Geräte, wurden konstant gehalten.

2.6 Untersuchungsinstrumente

2.6.1 Bewertungsskalen

Zur Quantifizierung der ADHS-Symptome wurden Bewertungsskalen des Conners-Fragebogens für Eltern und Lehrer (Conners 1995) sowie die Eltern- und Lehrer-Version des SDQ Fragebogens (Goodman 1997) verwendet. Um Autismus auszuschließen wurden alle Probanden und Geschwister mit dem Social Communication Questionnaire Fragebogen gescreent (Berument et al. 1999). Alle Rohdaten der Bewertungsskalen wurden in London im *MRC Social Genetic Developmental Psychiatry Research Centre* zentralisiert gesammelt und zu einer Datenbank zusammengefügt. Ein standardisierter Algorithmus wurde auf das PACS-Interview angewandt, um die 18 DSM-IV-ADHS-Items zu generieren und definierte Werte für jedes Verhaltenssymptom darzustellen (Brookes et al. 2006). Diese wurden mit Items mit den Punktwerten zwei und drei der Subskala ADHS des Conners-Fragebogens kombiniert, um die gesamte Itemanzahl der DSM-IV-Checkliste zu erhalten. „Situationsübergreifend“ wurde definiert als Symptome, die in zwei oder mehr unterschiedliche Situationen nach dem PACS-Interview auftauchen, als auch definiert über die Präsenz von einem oder mehr Symptomen mit

einem Punktwert von zwei oder mehr auf der Subskala ADHS der Lehrer-Version des Conners-Fragebogens.

2.6.1.1 Conners-Fragebogen

Der Conners-Fragebogen (Conners 1995) dient zur Erfassung von Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen. Es wurde die lange Version mit 80 Items für Lehrer und Eltern angewandt. Anhand einer 3-Punkte-Bewertungsskala wird das Auftreten der Verhaltensweisen beurteilt. Die 80 Items werden folgenden Skalen zugeordnet:

A Oppositionelle Probleme

B Gedächtnisprobleme / Unaufmerksamkeit

C Hyperaktivität

D Angst / Schüchternheit

G Perfektionismus

F soziale Probleme

G Psychosomatik

H Conners-ADHS-Index

I unruhig / impulsiv

J emotionale Instabilität

K Conners-global-Index (entspricht den Subskalen I+J)

L Unaufmerksamkeit nach DSM-IV-Kriterien

M Hyperaktivität / Impulsivität nach DSM-IV-Kriterien

N DSM IV-total (entspricht den Subskalen M+L)

Zur Auswertung wurden die Testrohre der N-Subskala in nach Geschlecht und Alter normierte T-Scores konvertiert, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

Fehlende Daten wurden, wenn mindestens sieben von neun Items der L- und M-Subskalen beantwortet waren, hochgerechnet.

2.6.1.2 Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

Der SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire – Fragebogen zu Stärken und Schwächen) ist ein kurzer Fragebogen zum Screening von Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen (Goodman 1997; Klasen et al. 2003; Woerner et al. 2004). Er liegt in einer Eltern- und Lehrerversion, sowie einem Selbstbericht, der in der Untersuchung jedoch nicht verwendet wurde, vor. Der Test umfasst 25 Items, von denen jeweils fünf eine Subskala bilden zu den Bereichen „Prosoziales Verhalten“, „Hyperaktivität/Unaufmerksamkeit“, „Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen“, „emotionale Probleme“ und „externalisierende Verhaltensauffälligkeiten“. Zur Beantwortung der Items wurden drei mögliche Antworten vorgegeben: „nicht zutreffend“, „teilweise zutreffend“ und „eindeutig zutreffend“.

Für die Subskala „Hyperaktivität“ wurde ein Verfahren zur Vergleichbarkeit der Testwerte durchgeführt, in dem nach Alter und Geschlecht standardisierte T-Werte zur Konvertierung der Test-Rohwerte genutzt wurden. Diese wurden in Form von Profiltabellen von Professor Robert Goodman nach persönlicher Kommunikation bereitgestellt.

2.6.1.3 Social Communication Questionnaire (SCQ)

Der *Social Communication Questionnaire* (SCQ) (Berument et al. 1999) ist ein neu entwickeltes Screeninginstrument für Autismus und andere Erkrankungen aus dem Autismusspektrum und kann auf alle Altersgruppen angewandt werden. Es beinhaltet 40 Items, die auf dem Algorithmus des Originals *Autism Diagnostic Interview – Revised* (ADI-R) beruhen, der zur Diagnostik von Autismus nach ICD- 10 und DSM- IV Kriterien genutzt wird.

2.6.2 PACS-Interview

PACS-Interview (Parental Account of Child Symptom) ist ein standardisiertes, halb-strukturiertes Interview, das als ein unterstützendes, objektives Messinstrument für kindliches Verhalten entwickelt wurde (Taylor et al. 1986a; Taylor et al. 1986b; Taylor et al. 1987). Es wurde mit allen Eltern der Kinder, bei denen eine ADHS-Diagnose vorlag oder bei denen ein Verdacht auf ADHS bestand, durchgeführt. Eltern wurden von geschulten Mitarbeitern nach detaillierten Beschreibungen über das Verhalten ihres Kindes in bestimmten Situationen befragt.

Diese Situationen sind zum einen definiert nach externalen Ereignissen – z. B. Fernsehen, ein Buch oder Comic lesen, Einzelbeschäftigung, spielen mit Freunden, zu Bett gehen und reisen. Und zum anderen nach aufgezeigten Verhaltensweisen wie z. B. Weinen, Streiten mit Geschwistern, Sorgen, Launen.

Auf der Basis von formalem Training und geschriebenen Definitionen der Verhaltensweisen macht der Interviewer seine eigenen Beurteilungen auf einer Vier-Punkte-Skala nach Ausprägungsgrad (0-3) und Häufigkeit in der letzten Woche bzw. Jahr. Um eine hohe Übereinstimmung der Einschätzungen bei unterschiedlichen Interviewern (hohe Inter-Rater-Reliabilität) zu erreichen, wurden nur Interviewer eingesetzt, die eine langen klinischen Erfahrung mit der Diagnose ADHS hatten, weiterhin absolvierten alle vorab ein Training.

Das PACS-Interview besteht aus unterschiedlichen Subskalen.

Die Subskala *Hyperaktivität* beinhaltet Items zur Aufmerksamkeitsspanne (verbrachte Zeit bezüglich einer Aktivität, beurteilt separat für vier unterschiedliche Arten von Aktivität), Unruhe (Umherlaufen während einer Aktivität), Zappeligkeit (Bewegungen von einzelnen Körperteilen während einer Aktivität) und Aktivitätslevel (gemessen für strukturierte Situationen wie Mahlzeiten und Autoausflüge).

Die Subskala *disruptive Störungen* besteht aus Items bezüglich Lügen, Stehlen, Destruktivität, Wutausbrüchen, Aggressivität, Grobheiten, oppositionelles Verhalten, antisoziales Verhalten und Ungehorsamkeit.

Die Subskala *emotionale Reaktionsmuster* setzt sich zusammen aus Items betreffend Zwang, traurige Verstimmung, Sorgen, Ängste, Apathie und somatische Symptome.

Ein weiterer Abschnitt erfasst komorbide und andere Störungen. Es handelt sich um Symptome aus dem Autismus-Spektrum, Bindungsstörungen, manischen Episoden, Substanzmissbrauch, psychotischen Syndromen, Zwangssymptomen, spezifische Entwicklungsstörungen und neurologischen Störungen.

2.6.3 Kognitive Leistungstests

Um die allgemeine geistige Entwicklung zu untersuchen und um Leistungsstörungen auszuschließen, wurde mit allen Probanden vier Untertests des HAWIK III (Hamburg-Wechsler-Test für Kinder) (Wechsler 2002) oder des HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene) (Wechsler 2000) durchgeführt. Mit Kindern im Alter von 6 bis 15 wurde der HAWIK durchgeführt, für ältere stand der HAWIE zur Verfügung. Beide Intelligenztests dienen zur diagnostischen Einzeluntersuchung.

Über die vier durchgeführten Untertests *Bilderergänzen*, *Gemeinsamkeitenfinden*, *Wortschatz* und *Mosaiktest* lässt sich basierend auf einem hochgerechneten IQ-Schätzwert nach der Methode von Sattler (Sattler 1992) eine Aussage über die kognitive Leistung machen. Die resultierenden Schätzwerte korrelieren zwischen 0.90 und 0.95 mit dem IQ, der sich aus den gesamten Skalen errechnet (Groth-Marnat 1997).

Bei dem Untertest *Bilderergänzen* werden dem Kind unvollständige Bilder gezeigt und es hat die Aufgabe, das fehlende Detail zu erkennen. Hierbei wird die Beobachtungsgenauigkeit geprüft. Der Untertest *Gemeinsamkeitenfinden* ist ein mündlicher Test zur Erfassung der Abstraktionsleistung zur Klassifikation und Kategorienbildung. Das Kind soll einen Oberbegriff oder das Gemeinsame von zwei Begriffen finden. Der Untertest *Wortschatz* ist ebenfalls ein mündlicher Test zur Abklärung der Sprachentwicklung und des Wortschatzes, bei dem das Kind eine Erklärung oder ein Beispiel für einen gesprochenen Begriff geben soll. Bei dem *Mosaiktest* hat das Kind die Aufgabe, 4 bis 9 identisch gemusterte, 6-seitige Würfel nach einer Abbildung zweifarbige Muster genau zu legen. Hiermit werden die visuelle Wahrnehmung und das räumliche Vorstellungsvermögen getestet.

2.6.4 Test zur Zeitdauerdiskrimination

Die Darbietung des in der vorliegenden Studie durchgeführten Tests *zur Zeitdauerdiskrimination* erfolgte durch die Steuerung eines IBM-kompatiblen Computers, an den ein Tongenerator angeschlossen war. Aufgabe war es, zu entscheiden, welches von zwei nacheinander auditiv repräsentierten Intervallen, einem Standard- und einem Vergleichsintervall, das längere war.

Zur Durchführung saßen die Kinder vor einer Computertastatur und einem Monitor. Zur Repräsentation des Stimulus Tonintervall trugen die Kinder Kopfhörer, die

mit dem Tongenerator verbunden waren. Die Übertragung der Tonintervalle erfolgte mit einer Lautstärke von 1000 Hz. Die Intensität betrug 62 dB für die Diskrimination der Zeitintervalle im Bereich von Sekunden und 67 dB im Bereich von Millisekunden. Die höhere Lautstärke für das Intervall im Bereich von Milli-sekunden war nötig, um den gleichen Level des auditiven Empfindens zu erreichen.

Vor Beginn der ersten Testreihe wurde ein Probedurchgang mit fünf bis sechs Durchgängen durchgeführt, damit sicher gestellt wurde, dass alle Probanden den Ablauf verstehen.

Ein Testdurchgang bestand aus zwei Blöcken, einem zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms und einem im Bereich von 50 ms. Jeder Block bestand aus insgesamt 32 Durchgängen, wobei jeder Durchgang ein Standardintervall (SI) sowie ein Vergleichsintervall (VI) beinhaltete.

Der Testdurchgang wurde durch den Probanden mittels Drücken der Leertaste gestartet. Die auditive Präsentation begann nach 900 ms. Es folgten nacheinander zwei Intervalle, ein Standardintervall (SI) und ein Vergleichsintervall (VI), die durch ein Interstimulus Intervall (ISI) von 900 ms getrennt waren. Aufgabe des Probanden war es, nach der Präsentation der zwei Intervalle SI und VI zu entscheiden, welches das längere war. Für die Antwort klebten auf der Tastatur auf der Taste „+“ die Zahl „1“ und auf der Taste „Enter“ die Zahl „2“. Hielt der Proband das erste Intervall für das längere, so sollte er auf die vor ihm platzierte Tastatur die „1“ drücken, hielt er das zweite Intervall für das längere dementsprechend die „2“.

Nach jeder Antwort erschien auf dem Bildschirm eine visuelle Rückmeldung („+“ bei richtiger Antwort, „-“ bei falscher). Die Probanden wurden instruiert, dass eine schnelle Antwort nicht erforderlich war. Durch Betätigen der Leertaste startete der nächste Durchgang nach einem Intervall von 900 ms.

Während das Standardintervall (SI) stets unverändert blieb, wurde das Vergleichsintervall (VI) an das Antwortverhalten des Probanden angepasst. Hatte der Proband sich für eine falsche Antwort entschieden, wurde im nächsten Durchgang VI um eine spezifische Dauer deutlich verlängert. Die Differenz zwischen VI und SI wurde somit größer. War die Antwort richtig, wurde die Dauer des VI um einen kleinen Betrag verkürzt. Je geringer die Differenz zwischen SI und VI ist, desto schwieriger ist es, die Intervalle zu unterscheiden und desto besser ist die Diskriminationsfähigkeit, sprich, die Fähigkeit, die Intervalle zu unterscheiden.

In dem Testblock zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von Millisekunden betrug Standardintervall (SI) 50 ms und das initiale Vergleichsintervall (VI) 75 ms. In den Durchgängen 1-6 wurde VI bei richtiger Antwort um 3 ms verkürzt oder bei falscher Antwort um 9 ms verlängert.

Für die Durchgänge 7-32 galt bei richtiger Antwort eine Verkürzung des VI um 2 ms, bei falscher Antwort eine Verlängerung um 6 ms.

Bei der Testreihe zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von Sekundenbereich betrug SI 1000 ms und das initiale VI 1400 ms. In den Durchgängen 1-6 verkürzte sich VI bei richtiger Antwort um 100 ms, bei falscher Antwort verlängerte sich VI um 300 ms. Für die Durchgänge 7-32 galt eine Verkürzung des VI um 25 ms bei richtiger Antwort und eine Verlängerung um 75 ms bei falscher Antwort.

Die Größen der Schrittweiten für die 50 ms und 1000 ms Standardintervalle wurden auf der Basis von Ergebnissen aus früheren Studien gewählt, um die Effizienz des adaptiven Verfahrens zu maximieren und um zu berücksichtigen, dass die Weber-Fraktion für das 50 ms Standardintervall höher ist als für das 1000 ms (Rammsayer und Ulrich 2001).

Um die individuelle Fähigkeit, zwei Zeitdauern voneinander unterscheiden zu können, die sogenannte Zeitdauerdiskriminationsfähigkeit zu ermitteln, varrierte das

zu entdeckende Vergleichsintervall (VI) wie oben beschrieben nach dem „weighted up down“ Verfahren nach Kaernbach (Kaernbach 1991; Rammsayer 1992a). Das Verfahren adaptiert die Dauer des VI so, dass der Proband bei 75 % aller Durchgänge einen Unterschied zwischen VI und SI erkennt. Diese individuelle Differenzschwelle gilt als Indikator für die Zeitdauerdiskriminationsfähigkeit jedes einzelnen Probanden. Berechnet wird die Differenzschwelle durch die Bildung der Mittelwerte der Reizdifferenzen zwischen Standard- und Vergleichsreiz der letzten zwanzig Durchgänge nach der Methode von Wetherill (Wetherill et al. 1966).

Die Darbietungsreihenfolge von Standard- und Vergleichsreiz war randomisiert.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (14.0). Zur statistischen Analyse wurde eine Varianzanalyse (engl. *analysis of variance*, ANOVA) durchgeführt. Sie ist ein statistisches Instrument zum Aufspüren von Faktoren in einem multivariaten Model, die das Model am stärksten beeinflussen bzw. den größten Effekt haben. In der vorliegenden Arbeit sollte mit Hilfe der Varianzanalyse die Frage geklärt werden, ob sich Gruppeneffekte für die gemessenen Werte der Differenzschwellen, die als Indikator für die Zeitwahrnehmung bzw. Zeiteinschätzung steht, zeigen. Als abhängige Variable wurde die Differenzschwelle, jeweils für die Zeitwahrnehmung und Zeitschätzung, gesetzt. Die Gruppenzugehörigkeit (ADHS-Gruppe, Geschwister-Gruppe und Kontroll-Gruppe) wurde als unabhängige Variable eingefügt. Das Alter wurde als Ko-variable eingefügt, da es einen signifikanten Effekt auf die abhängige Variable für beide Bedingungen (Zeitschätzung: $F_{1,112.7} = 11.24$, $p = .001$, $\eta^2 = .091$ und Zeitwahrnehmung: $F_{1,102.8} = 31.29$, $p < .001$, $\eta^2 = .23$) zeigte. Um familiäre Zusammenhänge statistisch zu erfassen, wurde die Familie als Zufallsvariable in das multivariate Model integriert.

Um zu überprüfen, ob der IQ und das Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die abhängigen Variablen haben, wurden sie zu Beginn ebenfalls als Kovariable in das Model eingefügt. Da sich jedoch keinen Einfluß zeigte, wurden sie später wieder aus dem statistischen Model ausgeschlossen.

Die Normalverteilung, die Voraussetzung für die Varianzanalyse ist, wurde durch den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest berechnet. Er ergab für alle abhängigen Variablen eine hinreichende Normalverteilung der Werte (Kolmogorov-Smirnov-Z = .659-1.025, $p = .244-.777$). Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = .05$

festgelegt, das heißt, Unterschiede wurden auf dem 5 %-igen Fehlerniveau als signifikant interpretiert.

Der paarweise Vergleich wurde nach Sidaks Korrektur für multiple Vergleiche überprüft. Die Effektstärke ergab sich aus der Berechnung von Cohens d , indem die Differenz des geschätzten Mittels geteilt wurde durch die zusammengefasste Standardabweichungen (Cohen 1998).

Um zu ermitteln, ob sich familiäre Zusammenhänge bezüglich der Testausführung zeigten, wurden für jede Testbedingung getrennt die Korrelationen der Differenzschwelle zwischen den Geschwistern der Geschwisterpaare analysiert. Hierfür wurden die partiellen Korrelationskoeffizienten der Differenzschwellen zwischen den Geschwisterpaaren unter der Kontrolle des Alters errechnet.

Weitere Korrelationsanalysen zur Überprüfung des Zusammenhanges zwischen Zeitwahrnehmung / Zeitschätzung und ADHS Symptomausprägungen wurden für die Kontrollgruppe durchgeführt. Hierfür wurde der partielle Korrelationskoeffizient zwischen den Differenzschwellen der Kontrollgruppe und den Subskalen des Conners-Fragebogens L (DSM IV Unaufmerksamkeit), M (DSM IV Hyperaktivität / Impulsivität) und N (DSM IV-total) der Kontrollgruppe (Durchschnitt der Eltern und Lehrer Bewertungen) alterskontrolliert berechnet. Da die Bewertungen der Subskalen der Eltern und Lehrer eine hohe Korrelation ergaben ($r = .72-.79$, $p < .001$), wurde der Mittelwert der beiden Bewertungen verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Durch das unter 2.1 bis 2.3 dargestellte Procedere wurden insgesamt 62 Geschwisterpaare rekrutiert. Bei 10 Geschwisterpaaren wiesen beide Geschwister ADHS auf. Bei 52 Geschwisterpaaren wies jeweils eins der Geschwister ADHS auf. Daraus resultierten insgesamt 72 Kinder mit ADHS und 52 nicht betroffene Geschwisterkinder. Die Kontrollgruppe bestand aus 44 Kindern.

Zu Beginn der Analyse wurden die Geschwisterpaare und Kinder der Kontrollgruppe ausgeschlossen, bei denen keine vollständigen Datensätze vorlagen. Des Weiteren wurden die Datensätze ausgeschlossen, bei denen die Ergebnisse der Tests zur Zeitdauerdiskrimination mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert ihrer Gruppe abwichen. Insgesamt mussten nach diesem Verfahren acht der insgesamt 62 Geschwisterpaare und vier der 44 Kinder der Kontrollgruppen ausgeschlossen werden. Daraus resultierte eine Gruppe von 54 Geschwisterpaaren und eine Kontrollgruppe von 40 Kindern. Von den insgesamt 54 Geschwisterpaaren hatten neun Paare beide ADHS. Daraus resultierte eine ADHS-Gruppe von 63 Kindern und eine Gruppe mit 45 nicht betroffenen Geschwistern (Geschwister-Gruppe). Das Durchschnittsalter betrug in der ADHS-Gruppe 11 Jahre und 3 Monate (11; 3), die Standardabweichung (SD) betrug 2; 3, in der Geschwister-Gruppe lag es bei 11; 7 (SD= 3;1) und in der Kontroll-Gruppe bei 11; 4 (SD= 2;2). Der Unterschied des Alters war nicht signifikant ($F_{2,145} = .30$; $p = .74$).

Der Anteil der Jungen betrug in der ADHS – Gruppe 92.1 %, in der Gruppe der Geschwister-Gruppe 46.7 % und in der Kontroll-Gruppe 62.5 %. Das Geschlecht hatte keinen Effekt auf die abhängige Variable (siehe 2.7).

Hinsichtlich der IQ-Schätzwerte ergab sich in der ADHS-Gruppe ein Mittelwert von 102.7 (SD= 11.4), in der Geschwister-Gruppe von 105.2 (SD= 12.4) und in der Kontroll-Gruppe von 107.3 (SD= 13.1). Der Unterschied bezüglich des IQ-Schätzwertes war nicht signifikant ($F_{2,145} = 1.88, p = .16$).

Wie zu erwarten erreichten Kinder mit ADHS im Vergleich zu den nicht betroffenen Geschwistern und den Kontrollen signifikant höhere Mittelwerte für die Subskalen „Unaufmerksamkeit“ ($F_{2,145} = 89.13, p < .001$ (1); $F_{2,145} = 70.86, p < .001$ (2)), „Hyperaktivität / Impulsivität“ ($F_{2,145} = 188.36, p < .001$ (1); $F_{2,145} = 132.08, p < .001$ (2)) und „ADHS gesamt Symptome“ ($F_{2,145} = 152.79, p < .001$ (1); $F_{2,145} = 125.49, p < .001$ (2)) des Conners-Fragebogens, sowohl in der Eltern (1)- als auch in der Lehrer-Version (2).

Vergleicht man die Mittelwerte der Geschwister-Gruppe und der Kontrollgruppe, so sind die Mittelwerte der Geschwistergruppe für die Subskalen „Hyperaktivität / Impulsivität“ und „ADHS gesamt Symptome“ des Conners-Fragebogens der Eltern-Version niedriger als die der Kontrollen (Mittelwerte und Standardabweichungen siehe Tabelle 1). Der Mittelwert für die Subskala „Unaufmerksamkeit“ ist bei der Kontrollgruppe niedriger. Anders fällt ein Vergleich bei Betrachtung der Mittelwerte des Conners-Fragebogens der Lehrer-Version aus. Hier sind die Mittelwerte für die Subskala „Hyperaktivität / Impulsivität“ für beide Gruppen identisch, für die Subskalen „Unaufmerksamkeit“ und „ADHS gesamt Symptome“ sind die Mittelwerte der Kontrollgruppe niedriger als die der Geschwister- Gruppe.

Maß	ADHS-Gruppe		Geschwister-Gruppe		Kontroll-Gruppe		ANOVA		
	M	SD	M	SD	M	SD	F _{2,145}	p	η^2
Alter in Jahren; Monaten	11;3	2;3	11;7	3;1	11;4	2;2	.30	.74	.004
Männl. Geschlecht in %	92.1		46.7		62.5		27.5 ^a	<.001	
IQ	102.7	11.4	105.2	12.4	107.3	13.1	1.08	.16	.03

Conners ADHS-Werte (Eltern)									
DSM-IV: Unaufmerksamkeit	69.1	8.7	50.1	8.2	49.9	8.8	89.13	<.001 ^{b,c}	.55
DSM-IV: Hyperaktivität/Impulsivität	77.5	9.7	48.3	6.1	50.2	9.9	188.36	<.001 ^{b,c}	.72
DSM-IV: gesamt	74.6	9.1	49.3	6.9	50.2	9.4	152.79	<.001 ^{b,c}	.68

Conners ADHS-Werte (Lehrer)									
DSM-IV: Unaufmerksamkeit	67.4	8.8	51.4	6.8	49.9	9.5	70.88	<.001 ^{b,c}	.49
DSM-IV: Hyperaktivität/Impulsivität	69.2	9.7	48.1	5.2	48.1	6.9	132.08	<.001 ^{b,c}	.65
DSM-IV: gesamt	70.2	9.0	50.0	5.5	49.2	8.0	125.4	<.001 ^{b,c}	.63

^a χ^2

^b Post-hoc paarweise nach Sidak Korrektur *t*-test: ADHS-Gruppe unterscheidet sich signifikant von der Kontroll-Gruppe ($p < .05$).

^c Post-hoc paarweise nach Sidak Korrektur *t*-test: ADHS-Gruppe unterscheidet sich signifikant von der Geschwistergruppe ($p < .05$).

Tabelle 1: Gruppenbeschreibung

3.2 Zeitschätzung

Für den Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms waren die Differenzschwellen aller drei Gruppen unterschiedlich. In der ADHS-Gruppe war sie mit 344.0 ± 74.3 ms am größten. In der Geschwister-Gruppe ergab sich eine Differenzschwelle von 252.5 ± 102.5 ms. Die Kontroll-Gruppe erzielte die kleinste Differenzschwelle von 215.1 ± 83.6 ms. Für den Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms ergab sich ein signifikanter Effekt der Gruppe ($F_{2,86.3} = 11,73, p < .001, \eta^2 = .21$) bezüglich der 75 % - Differenzschwelle.

Maß	ADHS-Gruppe N= 83		Geschwister-Gruppe N= 45		Kontroll-Gruppe N= 40		ANOVA		
	Mittelwert in ms	SD	Mittelwert in ms	SD	Mittelwert in ms	SD	$F_{2,86.3}$	p	η^2
Differenzschwelle für 1000 ms	344	74.3	252.5	102.5	215.1	83.6	11.73	<.001	.21

Tabelle 2: Diskriminationsfähigkeit, angezeigt durch die 75 %-Differenzschwelle im Bereich von 1000 ms für die ADHS-Gruppe, die Geschwistergruppe und die Kontrollgruppe

Der paarweise Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte, dass die Kinder mit ADHS signifikant schlechtere Zeitdauerdiskriminationsfähigkeiten erzielten als ihre nicht betroffenen Geschwister ($p = .002, d = .81$). Auch im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigten sie signifikant schlechtere Zeitdauerdiskriminationsfähigkeiten ($p = .001, d = 1.13$). Der Unterschied zwischen der Kontroll-Gruppe und der Geschwister-Gruppe erreichte keine Signifikanz ($p = .35, d = .34$) (Abbildung 3).

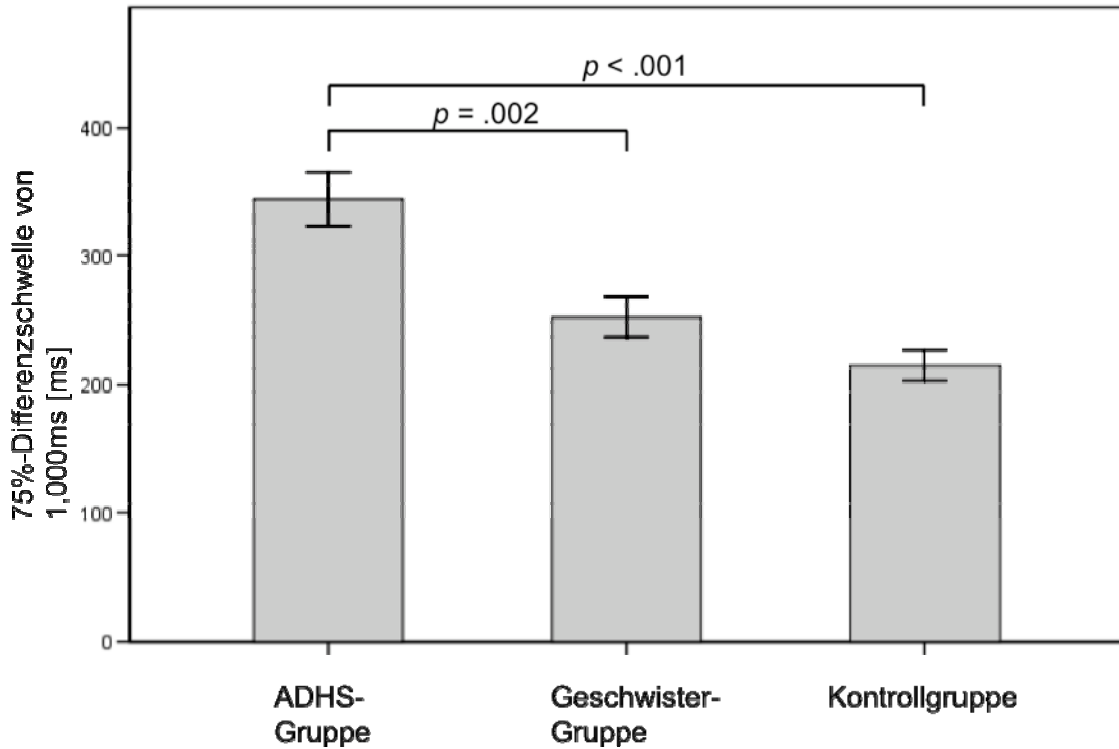


Abbildung 3: Diskriminationsfähigkeit, angezeigt durch die 75 %-Differenzschwelle im Bereich von 1000 ms für die ADHS-Gruppe, Geschwistergruppe und Kontrollgruppe

Der Gruppeneffekt blieb nach dem Einführen des Geschlechts als Kovariate signifikant ($F_{2,90} = 9.24, p < .001, \eta^2 = .17$). Auch im *Mann-Whitney U-Test* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Testergebnissen bezüglich des Geschlechts für alle drei Gruppen (ADHS-Gruppe: $Z = 1.22, p = .22$; Geschwister-Gruppe: $Z = 1.12, p = .27$; Kontroll-Gruppe: $Z = .13, p = .9$).

3.3 Zeitwahrnehmung

Für den Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 50 ms waren die Differenzschwellen, als Indikator für die Diskriminationsfähigkeit, aller drei Gruppen unterschiedlich. Die ADHS-Gruppe erzielte mit einer Differenzschwelle von 20.8 ± 8.0 ms die geringste Diskriminationsfähigkeit. Die Geschwister-Gruppe erlangte eine Differenzschwelle von 19.7 ± 8.5 ms. Die Kontroll-Gruppe erreichte die kleinste Differenzschwelle von 16.6 ± 6.3 ms. Der Effekt der Gruppe bezüglich der 75 %-Differenzschwelle war signifikant ($F_{2,107.6} = 4.01$, $p = .021$, $\eta^2 = .07$).

Maß	ADHS-Gruppe N= 83		Geschwister-Gruppe N= 45		Kontroll-Gruppe N= 40		ANOVA		
	Mittelwert in ms	SD	Mittelwert in ms	SD	Mittelwert in ms	SD	$F_{2,107.6}$	p	η^2
Differenzschwelle für 50 ms	20.8	8.0	19.7	8.5	16.6	6.3	4.01	.021	.07

Tabelle 3: Diskriminationsfähigkeit, angezeigt durch die 75 %-Differenzschwelle im Bereich von 50ms für die ADHS-Gruppe, die Geschwistergruppe und die Kontrollgruppe

Der paarweise Vergleich der Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll-Gruppe und den Kindern mit ADHS ($p = .002$, $d = .84$) und zwischen der Kontroll-Gruppe und den nicht betroffenen Geschwistern ($p = .033$, $d = .61$). Der Unterschied zwischen den Kindern mit ADHS und ihren nicht betroffenen Geschwistern erreichte keine Signifikanz ($p = .55$, $d = .24$) (Abbildung 4).

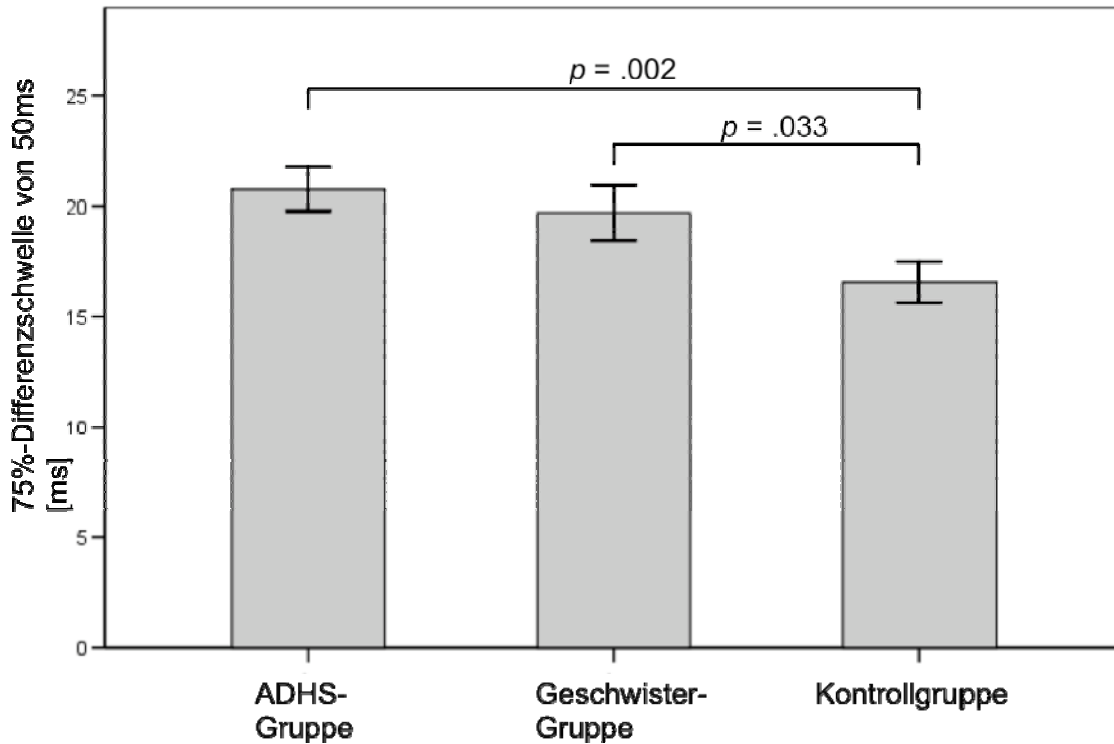


Abbildung 4: Diskriminationsfähigkeit, dargestellt durch die 75 %-Differenzschwelle der ADHS-Gruppe, Geschwister-Gruppe und Kontrollgruppe

Der Gruppeneffekt blieb auch nach Einführen des Geschlechts als Kovariate signifikant ($F_{2,109} = 3.84$, $p = .024$, $\eta^2 = .07$). Auch im *Mann-Whitney-U-Test* zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testergebnissen bezüglich des Geschlechts für alle drei Gruppen (ADHS-Gruppe: $Z = .09$, $p = .93$; Geschwister-Gruppe: $Z = .33$, $p = .74$; Kontroll-Gruppe: $Z = .66$, $p = .51$).

3.4 Korrelationen

3.4.1 Phänotyp Korrelationen

Zur weiteren Analyse des Zusammenhanges zwischen der Zeitdauerdiskriminationsfähigkeit und ADHS-Symptomausprägungen in der Bevölkerung wurden für jeweils beide Tests Korrelationen zwischen der 75 % -Differenzschwelle der Kontroll-Gruppe und den dazugehörigen Werten der Subskalen L, M und N des Conners-Fragebogens durchgeführt (Phänotyp Korrelationen).

Für den Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 50 ms (Zeitwahrnehmung) zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen den Werten der Subskala *Hyperaktivität / Impulsivität* (M) und der Zeitdauerdiskriminationsfähigkeit der Kontroll-Gruppe ($r = .32$, $p = .046$) sowie zwischen den Werten der Subskala *gesamt-ADHS-Symptomen* (N) und der Zeitdauerdiskriminationsfähigkeit ($r = .32$, $p = .047$). Kein signifikanter Zusammenhang zeigte sich für die Subskala *Unaufmerksamkeit* (L) ($r = .27$, $p = .092$).

Für den Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms (Zeitschätzung) zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Werten der Subskalen L, M und N und der Zeitdauerdiskriminationsfähigkeit ($r = .24$, $r = -.20$, $r = .08$).

Maß	Skala L Unaufmerksamkeit		Skala M Hyperaktivität/Impulsivität		Skala N gesamt ADHS Sympt.	
	r	p	r	p	r	p
Differenzschwelle der Kontrollgruppe 50 ms	.27	.092	.32	.046	.32	.047
Differenzschwelle der Kontrollgruppe 1000 ms	.08	>.05	.24	>.05	-.20	>.05

Tabelle 4: Korrelation zwischen der Diskriminationsfähigkeit angezeigt durch die 75 %-Differenzschwelle der Kontrollgruppe, und den Subskalen des Conners-Fragebogens

3.4.2 Geschwisterkorrelation

Zur Ermittlung eines familiären Zusammenhanges bezüglich der Testausführung wurden Korrelationsanalysen zwischen den 75 %-Differenzschwellen der beiden Geschwistergruppen für jeweils beide Tests durchgeführt.

Bezüglich des Tests zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 50 ms (Zeitwahrnehmung) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Differenzschwellen der Geschwisterpaare ($r = .39$, $p = .004$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch nach dem Ausschluss von Geschwisterpaaren, bei denen bei beiden eine ADHS vorlag ($r = .39$, $p = .015$).

Für den Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms (Zeitschätzung) zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Differenzschwellen der Geschwistergruppen ($r = .25$, $p = .069$). Ein familiärer Zusammenhang bezüglich der Zeitschätzung konnte demnach nicht gezeigt werden.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Zeitwahrnehmung und Zeitschätzung von Kindern mit ADHS, deren Geschwistern und Kontrollen untersucht.

Erstmalig wurde dabei die Zeitwahrnehmung und Zeitschätzung auch bei den nicht von einer ADHS betroffenen Geschwistern überprüft. Des Weiteren wurde die Zeitwahrnehmung bei Kindern mit einer ADHS getestet. An dieser Stelle wird erst auf die beiden Aspekte Zeitschätzung und Zeitwahrnehmung in Bezug auf die ADHS eingegangen (4.1 und 4.2). Anschließend wird unter 4.3 die Frage bezüglich Endophänotyp-Kandidaten diskutiert.

4.1 Zeitschätzung

Kinder mit ADHS scheinen ein Defizit in der Zeitschätzung zu haben. In dem Test zur Zeitschätzung hatten Kinder mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen eine signifikant höhere Differenzschwelle bezüglich der Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms, das heißt, die Differenz zwischen den zwei repräsentierten Intervallen musste bei den Kindern mit ADHS größer als bei den Kontrollen sein, damit sie diese als noch zwei unterschiedliche erkannt haben.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vorausgegangenen Untersuchungen, die zu dem Ergebnis kamen, dass Kinder und Jugendliche mit ADHS ein Defizit in der Zeitdauerdiskrimination von langen Zeitdauern haben (Rubia et al. 2003; Smith et al. 2002; Toplak et al. 2003; Toplak und Tannock 2005; Radonovich und Mostofsky 2004; Yang et al. 2007). Andere hingegen konnten keine Gruppenunterschiede zeigen (Radonovich und Mostofsky 2004; Rubia et al. 1999b). Die inkonsistenten Studienergebnisse lassen sich möglicherweise durch die zum Teil sehr unterschiedlichen Methoden erklären.

Die Methoden variieren stark bezüglich der Aspekte 1) Messmethode, 2) Auswahl und Repräsentation des Stimulus und 3) Probandengruppe. 1) Um die individuelle Differenzschwelle zu ermitteln, wurden unterschiedliche Verfahren, adaptive oder festgelegte, verwendet. In manchen Studien wurde statt der Differenzschwelle die Fehleranzahl der zu diskriminierenden Stimuli ermittelt (Rubia et al. 1999b). 2) In den Studien wurden unterschiedliche Zeitdauern (200 ms bis 5 s) und verschiedene Arten der Repräsentation verwendet (visuell, auditiv, gefüllte oder leere Intervalle) verwendet. Leere Intervalle sind durch Start- und Endklick begrenzte Intervalle aus jeweils zwei Reizkomponenten, die gefüllten Intervalle bestehen aus nur einer kontinuierlichen Reizkomponente. Leere Intervalle weisen somit eine größere Zahl an Einzelreizen auf und stellen ein komplexeres Stimulismuster dar, das eine längere kognitive Verarbeitungszeit beansprucht als gefüllte Intervalle (Rammsayer und Lima 1991; Rammsayer 1992b). Auch ob ein Intervall auditiv oder visuell repräsentiert wird, hat Auswirkung auf die Verarbeitung. Auditiv repräsentierte Intervalle werden im Vergleich zu visuellen länger wahrgenommen und konsekutiv präziser beurteilt (Penney et al. 2000). Dieser Effekt konnte auch bei Jugendlichen mit ADHS reproduziert werden (Toplak und Tannock 2005). 3) Die Probandengruppen unterscheiden sich in ihren Entwicklungsstufen (Kinder und Jugendliche). Die Entwicklungsstufe hat einen Einfluss auf die Fähigkeit kognitiver Tests auszuführen (Zelazo und Frye 1998) und darf nicht unberücksichtigt werden. Diese Variationen erschweren einen Vergleich zwischen den Studien sowie ein Eingliedern dieser Arbeit.

Die neuronalen Prozesse, die der Zeitschätzung unterliegen, sind unklar. Zahlreiche Studien belegen, dass die Zeitschätzung in Verbindung mit kognitiven Prozessen steht und eine Assoziation mit dem Arbeitsgedächtnis aufweist (Mangels et al. 1998; Rammsayer und Ulrich 2001) (siehe 1.2). Gehirnregionen wie der prä-

rontale und parietale Kortex scheinen in den Prozess involviert zu sein (Rao et al. 2001; Nenadic et al. 2003). Diese Regionen weisen bei Kindern mit ADHS Auffälligkeiten auf (Castellanos et al. 1996; Mostofsky et al. 2002; Durston et al. 2004; Valera et al. 2007). Das Defizit in der Zeitschätzung könnte möglicherweise Ausdruck eines Defizits im fronto-parietalen Regelkreis sein und mit einem Defizit des Arbeitsgedächtnis assoziiert sein. Eine interessante Studie zu diesem Aspekt ist die von Smith et al. (2008), in der erstmalig mittels fMRI die Gehirnaktivität während eines Tests zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms bei Jugendlichen mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen gemessen wurde. Bei Jugendlichen mit ADHS zeigte sich eine verminderte Aktivität im rechten dorsolateralen und inferioren frontalem Kortex sowie im anterioren Cingulum.

In einer Meta-Analyse von Hart et al. (2012) wurden fMRT-Studien zu Zeitverarbeitung und ADHS untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ADHS Patienten in typischen Gehirnregionen, die mit Zeitverarbeitung assoziiert sind, zu denen die linke inferiore präfrontale, parietale Region sowie die des Kleinhirns zählen, Defizite zeigen. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem sonst im Zusammenhang mit ADHS beschriebenen Defizit im fronto-parietalen Regelkreis. Möglicherweise zeigen ADHS Patienten unterschiedliche neuronale Defizite, abhängig vom kognitiven Kontext.

In ERP-Studien konnte ebenfalls eine Verbindung zwischen der Zeitdauerdiskrimination im Bereich von langen Zeitdauern und fronto-parietalen Regelkreisen nachgewiesen werden (Le Dantec et al. 2007; Gontier et al. 2007). In vorausgegangen Studien konnte für diese Regionen eine Assoziation mit exekutiven Funktionen wie z.B. dem Arbeitsgedächtnis gezeigt werden (Braver et al. 1997; Carlson et al. 1998). Weitere Studien zur Zeitschätzung bei Kindern mit ADHS berichten über einen Zusammenhang zwischen dem Arbeitsgedächtnis und der Zeitschätzung (Toplak et al. 2003; Toplak und Tannock 2005). Diese Ergebnisse stehen im Ein-

klang mit der häufig postulierten These, dass ADHS eine Störung höherer kognitiven Funktionen, wie z.B. dem Arbeitsgedächtnis, sei (Nigg 2001). Das Defizit in der Zeitschätzung könnte somit Ausdruck eines Defizits von Exekutivfunktionen sein. Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis von Banaschewski und Brandeis (2007), die in einer ERP-Studie zeigen konnten, dass Kinder mit ADHS eine verminderte Aktivität von späten Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen aufweisen, die sensorische Grundaktivität jedoch unverändert ist.

Möglicherweise könnte das Defizit der Zeitschätzung auch Ausdruck eines Defizits der Aufmerksamkeit sein. Die Aufmerksamkeit ist ein weiterer wichtiger Faktor, der die Zeitschätzung beeinflusst (Zackay und Block 1996). Unaufmerksamkeit ist ein Kernmerkmal von ADHS. Neben der oben genannten Studie zeigen weitere Studien ein Defizit in Aufmerksamkeitsfunktionen bei Kindern mit ADHS (Banaschewski et al. 2003; Banaschewski et al. 2004a).

Die Ergebnisse aus neuropsychologischen Studien zu Aufmerksamkeitsfunktionen sind jedoch inkonsistent und unspezifisch in Bezug auf ADHS (Koschack et al. 2003). Um zu überprüfen, ob das Defizit der Zeitschätzung Ausdruck eines Aufmerksamkeitsdefizits ist und ob die Aufmerksamkeit als Einflussfaktor eine Rolle spielt, wäre das Erfassen von Aufmerksamkeitsleistungen durch entsprechende Tests nötig.

Eine Beeinträchtigung der motorischen Kontrolle im Sinne einer eingeschränkten Fähigkeit motorische Abläufe zu kontrollieren konnte bei Kindern mit ADHS in zahlreichen Studien belegt werden. Da in den verwendeten Tests zur Zeitdauerdiskrimination die motorische Komponente minimiert ist, kann die Beeinträchtigung der motorischen Kontrolle als Ursache für die Gruppenunterschiede eher vernachlässigt werden.

Kinder mit ADHS zeigen in den meisten kognitiven und motorischen Tests langsamere und variabelere Reaktionszeiten. Der Test zur Zeitschätzung verlangte in

der vorliegenden Studie kein schnelles Antworten und bestand aus einem festgelegten Antwortprozedere (Stimulusrepräsentation, Antwort, Rückmeldung). Eine verlangsamte Reaktionszeit als Erklärung für die Gruppenunterschiede ist auszuschließen.

Ganz allgemein könnte eine niedrigere Intelligenz zu schlechteren Testergebnissen führen. Dies scheidet jedoch zur Erklärung der Gruppenunterschiede in der vorliegenden Studie aus, da keine signifikanten Gruppenunterschiede des IQ vorlagen. Ausserdem zeigte sich kein Einfluss auf die Testergebnisse bei der Integration des IQ – Schätzwertes als Kovariante in das statistische Modell.

Fraglich ist, ob das Defizit der Zeitschätzung spezifisch für ADHS ist. Kinder mit Lese-Rechtschreibschwäche (Nicolson et al. 1995; Nicolson et al. 2001; Nicolson et al. 2002) und Kinder mit ADHS und Lese-Rechtschreibschwäche (Toplak et al. 2003) weisen beide Defizite in der Zeitschätzung auf.

Auf Neurotransmitterebene zeigen sich Zusammenhänge zwischen den Befunden zu ADHS und der Zeitschätzung. Die Zeitschätzung wird durch dopaminergen, glutaminergen, noradrenergen und GABA-ergen Transmittersysteme moduliert (Rammsayer 1993; Rammsayer 1997; Rammsayer 1999; Rammsayer et al. 2001; Rammsayer 2006). Dies steht zum Teil im Einklang mit neurobiologischen Studien zu ADHS, die eine Dysregulation dopaminerg und noradrenerger Neurotransmitter feststellen konnten (Castellanos 1997; Solanto 2002; Sagvolden et al. 2005; Roessner und Rothenberger 2010). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei Kindern mit ADHS während eines Tests zur Zeitdauerdiskrimination die in den Gehirnregionen beobachteten Auffälligkeiten unter der Gabe eines Dopamin Agonisten, in diesem Fall Methylphenidat, normalisieren (Rubia et al. 2009). Widersprüchlich zu diesen Ergebnissen ist eine Studie zu dem Einfluss von Methylphenidat auf die Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 3 s bei Kindern mit ADHS, bei der die Gabe von Methylphenidat keinen Effekt erzielte (Rubia et al.

2003). In der Studie wurde jedoch keine Differenzschwelle mittels adaptiven Verfahrens ermittelt, sondern die Fehlerzahl der visuell repräsentierten Stimuli der Intervalllänge 3 s und 5 s oder 5 s und 5 s ermittelt. Ein Studiendesign mit kürzeren Intervallen und adaptiven Verfahren wäre interessant, um einen dopaminergen Einfluss auf die Verarbeitung von kurzen Intervallen zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich das Defizit der Zeitschätzung bei ADHS in den Zusammenhang mit neurobiologischen, neurochemischen, neuropsychologischen Erkenntnissen bringen lässt. Vieles spricht dafür, dass es Ausdruck eines kognitiven Defizits und nicht Ausdruck eines spezifischen Defizits der Zeitschätzung ist. Homogenere Studiendesigns und die Verknüpfung von Test zur Zeitdauerdiskrimination in Verbindung mit z.B. bildgebenden oder elektrophysiologischen Verfahren sind nötig, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen.

4.2 Zeitwahrnehmung

Erstmalig konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass Kinder mit ADHS und deren nicht betroffenen Geschwister ein Defizit in der Zeitwahrnehmung aufweisen.

In dem Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 50 ms benötigten Kinder mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen eine größere Differenzschwelle, um von zwei zu vergleichenden Zeitdauern die längere zu identifizieren. Sie zeigen also hier eine schlechtere Fähigkeit, Zeitdauern im Bereich von 50 ms zu unterscheiden.

Im Gegensatz zu der Zeitschätzung scheint die Zeitwahrnehmung nicht unter kognitiven Einfluss zu stehen, sondern perzeptiv-sensorischen Prozessen (Rammsayer 1994; Rammsayer 1999). Diese Prozesse werden nicht wie die in Bezug auf längere Zeitdauern durch Faktoren wie Aufmerksamkeit beeinflusst (Rammsayer

1992b). Das Defizit der Zeitwahrnehmung könnte somit Ausdruck eines sensorischen Defizits bei Kindern mit ADHS sein und eine spezifische Störung darstellen. Widersprüchlich hierzu sind ERP-Studien, die zeigen, dass die sensorische Grundfunktion bei Kindern mit ADHS intakt ist, es sich jedoch Auffälligkeiten in der frühen Aufmerksamkeit zeigen (Banaschewski & Brandeis 2007; Barry et al. 2003a). Es ist die Frage, ob das Defizit der Zeitwahrnehmung in Verbindung mit Störungen in der frühen Aufmerksamkeit steht.

In Zusammenhang mit ADHS wird auch ein Motivationsproblem beschrieben (Sonuga-Barke 2002), Kinder mit ADHS zielen ihr Verhalten vor allem darauf ab, Wartezeit zu vermeiden. Die extreme Kürze des Intervalls spricht nicht dafür, dass die Gruppenunterschiede auf Motivationsproblemen zurückzuführen sind. Vielmehr scheint das Defizit in der ADHS-Gruppe Ausdruck einer Dysfunktion in grundlegenden Verarbeitungsprozessen zu sein, die nicht Komponenten wie exekutive Funktionen einschließen. Dies würde im Einklang stehen mit anderen Studien zu ADHS, die neuropsychologische Tests verwendeten, die dadurch gekennzeichnet waren, dass die Domäne der exekutiven Funktion reduziert war (Kuntsi et al. 2001; Brandeis et al. 2002; Banaschewski et al. 2003). Sie postulieren die These, dass ADHS nicht nur durch ein Defizit in der Inhibitionskontrolle, wie es Barkley beschreibt (Barkley 1997), gekennzeichnet ist, sondern dass ein Defizit in grundlegenden Verarbeitungsprozessen in der Pathophysiologie von ADHS eine Rolle spielt.

Neuroanatomisch und neurochemisch wird die Zeitwahrnehmung in Verbindung mit subkortikalen Regionen gebracht und durch die dopaminerge Aktivität der Basalganglien moduliert wird (Rammsayer 1993; Rammsayer 1997; Rammsayer 1999; Rammsayer 2006; Rammsayer et al. 2001). Interessanterweise zeigen sich bei Kindern mit ADHS u.a. in den Basalganglien und dem Kleinhirn Auffälligkeiten (Teicher et al. 2000; Castellanos et al. 2002; Durston et al. 2004). Auch auf neuro-

chemischer Ebene konnte bei Kindern mit ADHS eine Dysregulation der katecholaminergen Bahnen, hier spielt Dopamin eine wichtige Rolle, gezeigt werden (Plizka 2005). Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung steht im Einklang mit Studien zu Patienten mit Morbus Parkinson, eine Erkrankung, die durch eine Verminderung des Neurotransmitters Dopamin in den Basalganglien gekennzeichnet ist. In einer Studie zu Morbus Parkinson konnten Artrieda et al. (1992) zeigen, dass die Zeitdauerdiskrimination im Bereich von Millisekunden bei Patienten mit Morbus Parkinson im Vergleich zu Kontrollen eingeschränkt ist. Ähnliche Ergebnisse berichten auch Rammsayer und Claasen (1997) und Harrington et al. (1998). Diese Befunde werden durch neuropharmakologische Studien untermauert, in denen demonstriert werden konnte, dass die Zeitwahrnehmung durch eine pharmakologische Antagonisierung des mesostrialen Dopamin-Rezeptor-Aktivität beeinflusst wird (Rammsayer 1993; Rammsayer 1997). In fMRI-Studien konnte diese Hypothese weiter fundiert werden, in dem mit Hilfe bildgebender Verfahren eine Assoziation zwischen der Zeitwahrnehmung und den Basalganglien nachgewiesen werden konnte (Lewis et al. 2003a; Lewis et al. 2003b). Des Weiteren konnten sie zeigen, dass das Kleinhirn mit in dem Prozess interferiert. Dies passt zu Befunden aus Studien mit Patienten mit Kleinhirnläsionen, die eine eingeschränkte Zeitwahrnehmung aufwiesen (Ivry 1996).

Zusammenfassend zeigt sich, dass das Defizit der Zeitwahrnehmung bei Kindern mit ADHS in Verbindung mit grundlegenden Verarbeitungsprozessen steht und nicht durch höhere kognitive Prozesse beeinflusst wird, somit könnte es Ausdruck eines spezifischen Defizits sein.

Um diese These zu untermauern, sind weitere Studien mit ähnlichem Design nötig. Interessant wären auch fMRI-Studien und andere funktionelle bildgebende Verfahren, um Aufschluss über die Zeitwahrnehmung zu bekommen.

4.3 Ist die Zeitschätzung bzw. Zeitwahrnehmung ein möglicher Endophänotyp?

In der vorliegenden Studie wurden die Geschwister der Kinder mit ADHS integriert, mit der Frage, ob sich ein familiärer Zusammenhang zeigt und die Zeitschätzung bzw. Zeitwahrnehmung als Endophänotyp dienen könnte. Endophänotyp ist ein neues Konzept zur Erforschung von ätiologisch komplex und heterogenen Erkrankungen. Der Phänotyp wird ersetzt durch ein weniger komplexes Korrelat, das zwischen dem klinischen Phänotyp und der genetischen Ebene liegt (siehe Punkt 1.1.10). Für die Definition eines Endophänotypen müssen sogenannte Endophänotyp-Kriterien erfüllt sein (Gottesman und Gould 2003).

4.3.1 Zeitschätzung

In dem Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms ergaben sich keine Gruppenunterschiede zwischen den nicht betroffenen Geschwistern und den Kontrollen. Die Geschwistergruppe unterschied sich signifikant von der ADHS-Gruppe. Ein Hinweis auf einen familiären Zusammenhang ergibt sich aus den Gruppenvergleichen nicht. Um die Frage nach dem familiären Zusammenhang weiter zu überprüfen, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den Differenzschwellen der Geschwister, die als Indikator für die Fähigkeit der Zeitdauerdiskrimination stehen, durchgeführt. Die Analyse ergab keinen familiären Zusammenhang. Somit sind die wichtigsten Endophänotyp-Kriterien nicht erfüllt. Die Zeitschätzung zeigt keine Assoziation mit Nicht-Erkrankten, die aber die Gene für die Erkrankung tragen (Geschwister) (Kriterium 3) und weist keinen familiären Zusammenhang auf (Kriterium 4).

Anders ist die Studie von Rommelse et al. (Rommelse et al. 2007) ausgefallen. Sowohl Kinder mit ADHS als auch ihre nicht betroffenen Geschwister waren im Vergleich zu Kontrollen weniger genau im Reproduzieren von Zeitdauern von 4 bis

20 s. Da das Erfüllen von mehreren Endophänotyp-Kriterien in der Studie dargestellt werden konnte, wurde die These postuliert, dass die Zeitreproduktion ein möglicher Endophänotyp-Kandidat für ADHS ist. Im Gegensatz zur Zeitreproduktion sind bei der Zeitdauerdiskrimination motorische Aspekte minimiert, die Zeitdauerdiskrimination wird als profundere Methode zur Zeitverarbeitung bezeichnet (Rubia et al. 1999b). In Hinblick auf ADHS ist dies von Bedeutung, da ein Defizit der motorischen Kontrolle charakteristisch für ADHS ist (Nigg 2001). Die Zeitreproduktion, die sowohl motorische Komponenten als auch der Zeitschätzung beinhaltet (Zackay 1990), reflektiert demzufolge andere Verarbeitungsprozesse als die Zeitdauerdiskrimination. Die Studie von Rommelse demonstriert, dass das Endophänotyp-Konzept auf ADHS anwendbar ist, ein Vergleich mit der vorliegenden Studie ist aber auf Grund der methodischen Unterschiede nur eingeschränkt möglich.

4.3.2 Zeitwahrnehmung

Im Gegensatz zum Test zur Zeitschätzung ergaben sich im Test zur Zeitwahrnehmung Gruppenunterschiede zwischen der Geschwistergruppe und der Kontrollgruppe. Im Bereich von 50 ms hatten sowohl die Kinder mit ADHS als auch die nicht betroffenen Geschwister eine signifikant höhere Differenzschwelle im Vergleich zu den Kontrollen. Hiermit sind zwei wichtige Endophänotyp-Kriterien erfüllt: das Defizit tritt gleichzeitig mit dem Syndrom auf (Kriterium 1) und manifestiert sich in Personen, die Gene für ADHS tragen, aber nicht betroffen sind (Kriterium 2). In der Geschwisterkorrelation zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Das Endophänotyp – Kriterium der Erblichkeit ist somit zwar nicht bewiesen, jedoch zeigt sich ein familiärer Zusammenhang. In der Phänotyp-Korrelation zwischen der Differenzschwelle und der quantitativen Ausprägung der Symptomdimensionen von ADHS in der Kontrollgruppe zeigten sich signifikante negativ korrelierende Zusammenhänge für die Dimensionen *gesamt-ADHS-Symptome* und *Hyperaktivität /*

Impulsivität. Somit ist eine Phänotyp-Assoziation gegeben, ein weiteres Endophänotyp-Kriterium.

Die Zeitwahrnehmung erfüllt, wie oben dargestellt, wichtige Endophänotyp-Kriterien und könnte als möglicher Endophänotyp dienen. Dieses Ergebnis ist konsistent mit der von Castellanos und Tannock (Castellanos und Tannock 2002) aufgestellten Vermutung, dass die zeitliche Verarbeitung ein möglicher Endophänotyp sein könnte.

4.4 Einschränkungen

Einige Einschränkungen bezüglich der Studie sind zu nennen. In Hinblick auf die Geschlechterverteilung fällt eine Überpräsentation des männlichen Geschlechts in der ADHS-Gruppe auf. Diese ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass ADHS bei Jungen häufiger diagnostiziert wird. Die statistische Kontrolle der Geschlechter zeigte jedoch keine Gruppe-Geschlechterinteraktion und keinen Effekt auf die Gruppe. Auch zeigte sich kein Geschlechtsunterschied bezüglich der Diskriminationsfähigkeit beider Intervalllängen.

Eine weitere Einschränkung ist die gemischte Altersverteilung der Probanden. Das Bild ADHS ist entwicklungsabhängig. Gehirnareale, wie z. B. der präfrontale Kortex, sind durch eine altersabhängigen Entwicklung geprägt, die sich auf das Bild ADHS auswirken (Halperin und Schulz 2006). Demzufolge spielt das Alter eine wichtige Rolle in der Symptomausprägung von ADHS. In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die Diskriminationsfähigkeit für den Faktor Alter in jeder Gruppe. Folglich wurde der Faktor Alter als eine Kovariate in das statistische Modell eingeführt. Dennoch könnten die Unterschiede durch Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen bedingt sein, es also eine mögliche Gruppe-Alter-Interaktion geben. Um dies zu überprüfen, wäre eine Aufteilung der Symptomatik-Gruppen in Symptomatik-Altersgruppen notwendig ge-

wesen, die dann untereinander verglichen worden wären, z.B. ADHS (5-7 Jahre) versus Geschwistergruppe (5-7 Jahre) versus Kontrollen (5-7 Jahre), Hierfür wären aber die Fallzahlen zu niedrig gewesen.

Die vorliegende Studie postuliert die Zeitwahrnehmung als möglichen Endophänotyp-Kandidaten. Die Vererblichkeit als ein wichtiges Endophänotyp-Kriterium (Gottesman und Gould 2003) konnte durch das gewählte Studiendesign nicht aufgeklärt werden. Analysen mit ein- und zweieiigen Zwillingen könnten hierüber weitere Hinweise geben. Veröffentlichte Ergebnisse derartiger Studien liegen jedoch aktuell noch nicht vor.

Auch das Kriterium *genetische Assoziation* konnte noch nicht bewiesen werden. Zur Überprüfung wären weitere Untersuchungen notwendig, in denen das gesammelte genetische Material der Kinder, die an der Studie teilgenommen haben, genotypisiert wird.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelte die Frage, ob Kinder mit ADHS eine Beeinträchtigung in der Zeitverarbeitung zeigen. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass unterschiedliche Aspekte der Zeitverarbeitung bei Kindern mit ADHS beeinträchtigt sind.

Die Zeitverarbeitung lässt sich, so die postulierte Hypothese, in zwei unterschiedliche Verarbeitungsmechanismen einteilen: einen automatischen Mechanismus für die Verarbeitung von kurzen Zeitdauern im Bereich von Millisekunden (Zeitwahrnehmung) und einen kognitiv beeinflussten Mechanismus für die Verarbeitung von langen Zeitdauern im Bereich von Sekunden (Zeitschätzung). Die genaueste Methode zur Quantifizierung dieser zwei Mechanismen ist der Test zur Diskrimination von Zeitdauern. Auf der Ebene von Sekunden, d.h. in der Zeiteinschätzung, konnten Defizite bei Kindern mit ADHS gezeigt werden, unbekannt ist jedoch, ob sie ein Defizit im Bereich von Millisekunden, d.h. in der Zeitwahrnehmung, zeigen. Ebenfalls lassen bisherige Studien die Frage offen, wie Geschwister von Kindern mit ADHS, die nicht von dem Syndrom betroffen sind, die Tests zur Diskrimination von Zeitdauern ausführen und ob sie ein Defizit in der Zeitwahrnehmung oder / und Zeitschätzung zeigen.

Hierfür wurden insgesamt 54 Geschwisterpaare untersucht, die sich in eine ADHS-Gruppe von 63 Kindern und eine Gruppe der nicht betroffenen Geschwister von 45 Kindern einteilen ließ. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe von 40 gesunden Kindern untersucht. Zwei adaptive Tests zur Zeitdauerdiskrimination wurden durchgeführt. Einen zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 50 ms, um die Zeitwahrnehmung zu explorieren, und einen zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms, um die Zeiteinschätzung zu explorieren.

Kinder mit ADHS, nicht aber deren nicht betroffene Geschwister, hatten im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine signifikant höhere Differenzschwelle bezüglich des Tests zur Diskrimination von Zeitdauern im Bereich von 1000 ms. Eine höhere Differenzschwelle steht für eine schlechtere Zeitdauerdiskriminationsfähigkeit. Im Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 50 ms hatten sowohl die Kinder mit ADHS als auch ihre nicht betroffenen Geschwister eine signifikant höhere Differenzschwelle als die Kontrollgruppe. Während sich keine signifikante Korrelation zwischen den Differenzschwellen für die Zeitdauern im Bereich von 1000 ms der jeweiligen Geschwister zeigte, zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation zwischen den Differenzschwellen für die Zeitdauern im Bereich von 50 ms der jeweiligen Geschwister. Des Weiteren zeigte sich in der Kontrollgruppe eine signifikante Phänotyp-Korrelation zwischen der individuellen Differenzschwelle für die Intervalle im Bereich von 50 ms und den individuellen Werten für Hyperaktivität / Impulsivität.

Kinder mit ADHS zeigten eine Beeinträchtigung in der Zeitverarbeitung. Dies konnte sowohl für die kognitiv beeinflusste Verarbeitung von Zeitdauern im Bereich von Sekunden als auch erstmalig für die automatische Verarbeitung von Zeitdauern im Bereich von Millisekunden gezeigt werden.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass der Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 1000 ms (Zeitschätzung) dazu geeignet ist, Kinder mit ADHS von gesunden Kontrollen zu unterscheiden. Die Zeitwahrnehmung, exploriert durch den Test zur Zeitdauerdiskrimination im Bereich von 50 ms, scheint ein Marker für den familiären Zusammenhang zu sein und zeigt eine Phänotyp-Korrelation. Die Zeitwahrnehmung könnte als möglicher Endophänotyp-Kandidat bezüglich ADHS dienen.

6 Literaturverzeichnis

Ahearn EP, Speer MC, Chen YT, Steffens DC, Cassidy F, Van Meter S, Provenza-
le JM, Weisler RH, Krishnan KR (2002): Investigation of Notch3 as a candidate
gene for bipolar disorder using brain hyperintensities as an endophenotype. *Am J
Med Genet* 114(6), 652-658.

Albrecht B, Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Rothenberger A (2005):
Response inhibition deficits in externalizing child psychiatric disorders: an ERP-
study with the Stop-task. *Behav Brain Funct* 1, 22.

Albrecht B, Brandeis D, Uebel H, Heinrich H, Mueller UC, Hasselhorn M,
Steinhausen HC, Rothenberger A, Banaschewski T (2008): Action monitoring in
boys with ADHD, their nonaffected siblings and normal controls: Evidence for an
endophenotype. *Biol Psychiatry* 64(7), 615 – 25.

Allan LG, Kristofferson AB, Wiens EW (1971): Duration Discrimination of brief light
flashes. *Perception & Psychophysics* 9, 327-334.

Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA (1987): DSM-III disorders in
preadolescent children. Prevalence in a large sample from the general population.
Arch Gen Psychiatry 44(1), 69-76.

APA (2000): *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder*. Washington,
DC: American Psychiatric Association Press.

Arnsten AF: Dopaminergic and noradrenergic influences on cognitive functions
mediated by prefrontal cortex. In: Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX (eds.);
Stimulant Drugs and ADHD. Basic and Clinical Neuroscience. Oxford University
Press, New York, Oxford 2001, 185-208.

Artieda J, Pastor MA, Lacruz F, Obeso JA (1992): Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 115 Pt 1, 199-210.

Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH (1995): Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 65(3), 1157-1165.

Banaschewski T, Brandeis D (2007): Annotation: What electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry* 48(5), 415-35.

Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Brunner E, Rothenberger A (2003): Association of ADHD and conduct disorder--brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. *J Child Psychol Psychiatry* 44(3), 356-376.

Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Brunner E, Rothenberger A (2004a): Questioning inhibitory control as the specific deficit of ADHD--evidence from brain electrical activity. *J Neural Transm* 111(7), 841-864.

Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A (2004b): Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 1, I102-116.

Banaschewski T, Hollis C, Oosterlaan J, Roeyers H, Rubia K, Willcutt E, Taylor E (2005): Towards an understanding of unique and shared pathways in the psychopathophysiology of ADHD. *Dev Sci* 8(2), 132-140.

Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Döpfner M, Faraone SV, Rothenberger A et al. (2006): Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15(8), 476-495.

Barkley RA (1997): Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121(1), 65-94.

Barkley RA (1998): Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for Diagnosis and Treatment. New York: Guilford Press.

Barkley RA (2000): Genetics of childhood disorder: XVII. ADHD, Par 1: The executive functions and ADHD. *J AM Acad Child Adolesc Psychiatry* 39, 1064-8.

Barkley RA (2002a): International consensus statement on ADHD. January 2002. *Clin Child Fam Psychol Rev* 5(2), 89-111.

Barkley RA (2002b): Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit / hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 63 Suppl 12, 10-15.

Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D (1996): Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 98(6 Pt 1), 1089-1095.

Barkley RA, Koplowitz S, Anderson T, McMurray MB (1997): Sense of time in children with ADHD: effects of duration, distraction, and stimulant medication. *J Int Neuropsychol Soc* 3(4), 359-369.

Barkley RA, Murphy KR, Bush T (2001): Time perception and reproduction in young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 15(3), 351-360.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2003): Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics* 111(1), 97-109.

Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL (2000): Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 5(4), 405-409.

Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ (2003a): A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 114, 171-183.

Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR (2003b): A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 114, 184 – 98.

Bax MCO, MacKeith RC (1963): Minimal brain damage- a concept discarded. In *Minimal Cerebral Dysfunction*, R.C. MacKeith & M.C.O. Bax (Ed.). Little Club Clinics in Development Medicine Nr. 10. London: Heinemann

Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M (2008): Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *J Pediatr* 152(2), 263-269.

Bedard AC, Martinussen R, Ickowicz A, Tannock R (2004): Methylphenidate improves visual-spatial memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(3), 260-268.

Ben-Pazi H, Gross-Tsur V, Bergman H, Shalev RS (2003): Abnormal rhythmic motor response in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 45(11), 743-745.

Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX (1998): Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 50(4), 1087-1093.

Berument SK, Rutter M, Lord C, Pickles A, Bailey A (1999): Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *Br J Psychiatry* 175, 444-451.

Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ (2002): Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama* 288(6), 728-737.

Biederman J (2003): Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. *J Clin Psychiatry* 64 Suppl 11, 3-8.

Biederman J, Faraone SV (2002): Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* (Suppl. 1) S7 – 16.

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

Biederman J, Newcorn J, Sprich S (1991): Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 148(5), 564-577.

Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon S, Warburton R, Reed E (1995): Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 52(6), 464-470.

Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T (1998): Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry* 44(4), 269-273.

Blau A (1936): Mental changes following head trauma in children. *Archives of Neurology and Psychiatry* 35, 722-769.

Brandeis D, Banaschewski T, Baving L, Georgiewa P, Blanz B, Warnke A, Steinhausen HC, Rothenberger A, Scheuerpflug P (2002): Multicenter P300 brain mapping of impaired attention to cues in hyperkinetic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(8), 990-998.

Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC (1997): A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5(1), 49-62.

Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe, N, Anney R, Franke B, Gill M, Ebstein R et al. (2006): The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 11(10), 934-953.

Brown SW (1997): Attentional resources in timing: interference effects in concurrent temporal and nontemporal working memory tasks. *Percept Psychophys* 59(7), 1118-1140.

Buitelaar JK (2002): Epidemiological aspects. In S. Sandberg (Ed.), *Hyperactivity and attention disorders of childhood* (pp. 30-63). Cambridge: Cambridge University Press.

Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR, Biederman J (1999): Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 45(12), 1542-1552.

Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Maren SM, Gehlert DR, Perry KW (2002): Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27(5), 699-711.

Callicott JH, Weinberger DR (2003): Brain imaging as an approach to phenotype characterization for genetic studies of schizophrenia. *Methods Mol Med* 77, 227-247.

Carey MP, Diewald LM, Esposito FJ, Pellicano MP, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA, Papa M, Sadile AG (1998): Differential distribution, affinity and plasticity of dopamine D-1 and D-2 receptors in the target sites of the mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res* 94(1), 173-185.

Carlson S, Martinkauppi S, Rama P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ (1998): Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 8(8), 743-752.

Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, Vauss YC, Vaituzis AC, Dickstein DP et al. (1997): Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(3), 374-383.

Castellanos FX (1997): Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 36(7), 381-393.

Castellanos FX, Tannock R (2002): Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3(8), 617-628.

Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, Marsh WL, Vaituzis AC, Kaysen D, Hamburger SD, Rapoport JL (1994): Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 151(12), 1791-1796.

Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N et al. (1996): Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53(7), 607-616.

Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, Vaituzis AC, Blumenthal JD, Nelson J, Bastain TM et al. (2001): Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58 (3), 289-295.

Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM et al. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama* 288(14), 1740-1748.

Chess S (1960): Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *N Y State J Med* 60, 2379-2385.

Chhabildas N, Pennington BF, Willcutt EG (2001): A comparison of the neuropsychological profiles of the DSM-IV subtypes of ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 29(6), 529-540.

Civelli O (1995): Molecular biology of the dopamine receptor subtypes. In F. Bloom & D. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (pp. 155-161). New York: Raven Press.

Clarke AR, Barry RJ, Bond D, McCarthy R, Selikowitz M (2002): Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 164, 277-84.

Coghill D, Nigg J, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Tannock R (2005): Whither causal models in the neuroscience of ADHD? *Dev Sci* 8(2), 105-114.

Cohen JD (1998): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.

Conners C (1995): *The Conners Rating Scales: Instruments for Assessments of Childhood Psychopathology*.: Duke University Press.

Creelman CD (1962): Human discrimination of auditory duration. *Journal of Acoustical Society of America*, (34), 582-593.

Crosbie J, Perusse D, Barr CL, Schachar RJ (2008): Validating psychiatric endophenotypes: inhibitory control and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 32(1), 40-55.

Curtis LT, Patel K. (2008): Nutritional and environmental approaches to preventing and treating autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review. *J Altern Complement Med* 14(1), 79-85.

Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. (1999): Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 4(2), 192-196.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (2007): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. In ü. Auflage (Ed.), (pp. 239-254): Deutscher Ärzteverlag.

Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP (2006): The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 47(10), 1051-1062.

Divenyi P, Danner W (1977): Discrimination of time intervals marked brief acoustic pulses of various intensities and spectra. *Perception & Psychophysics* (21), 125-142.

Döpfner M, Frölich J, Lehmkuhl G.: *Hyperkinetische Störungen*. Hogrefe-Verlag, Göttingen 2000.

Döpfner M, Schürmann S, Frölich, J: Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten THOP. Beltz-Verlag, Weinheim 2007.

Douglas, V (1972): Stop, look and listen: the problem of sustained attention and impulse control hyperactive and normal children. *Canadian Journal of Behavioral Science* 4, 259-282.

Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, Kahn RS, van Engeland H. (2004): Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(3), 332-340.

Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C (2003): [ADHD in adulthood--guidelines based on expert consensus with DGPPN support]. *Nervenarzt* 74(10), 939-946.

Eisler H (1981): Applicability of the parallel-clock model to duration discrimination. *Perception & Psychophysics* (29), 225-233.

Epstein JN, Casey BJ, Tonev ST, Davidson MC, Reiss AL, Garrett A, Hinshaw SP, Greenhill LL, Glover G, Shafritz KM et al. (2007): ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 48(9), 899-913.

Faraone SV, Biederman J (1998): Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 44(10), 951-958.

Faraone SV, Khan SA. (2006): Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 8, 13-20.

Faraone SV, Biederman J, Lehman BK, Spencer T, Norman D, Seidman LJ, Kraus I, Perrin J, Chen WJ, Tsuang MT. (1993): Intellectual performance and school failure in children with attention deficit hyperactivity disorder and in their siblings. *J Abnorm Psychol* 102(4), 616-623.

Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J (2001): Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D (4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *AM J Psychiatry* 158(7), 1052-1057.

Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. (2003): The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2(2), 104-113.

Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J (1997): Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 48(3), 589-601.

Fortin C, Breton R (1995): Temporal interval production and processing in working memory. *Percept Psychophys* 57(2), 203-215.

Fraisse P (1984): Perception and estimation of time. *Annu Rev Psychol*, 35, 1-36.

Franke B, Neale BM, Faraone SV (2009): Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 126, 13-50.

Freitag CM, Rohde LA, Lempp T, Romanos M (2010): Phenotypic and measurement influences on heritability estimates in childhood ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19, 311-323.

Getty D (1975): Discrimination of short temporal intervals: a comparison of two models. *Perception & Psychophysics* (18), 1-8.

Gontier E, Le Dantec C, Leleu A, Paul I, Charvin H, Bernard C, Lalonde R, Rebai M. (2007): Frontal and parietal ERPs associated with duration discriminations with or without task interference. *Brain Res* 1170, 79-89.

Goodman R (1997): The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 38(5), 581-586.

Gottesman II, Shields J (1967): A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 58(1), 199-205.

Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling L (2001): Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophr Res* 51(1), 93-102.

Gottesman II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160(4), 636-645.

Groth-Marnat G (1997): *Handbook of Psychological Assessment* (3 ed.). New York: Wiley.

Halperin JM, Schulz KP (2006): Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Bull* 132(4), 560-581.

Harrington DL, Haaland KY, Hermanowicz N (1998): Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology* 12(1), 3-12.

Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K (2012): Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36, 2248-2256.

Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, Asherson P, Curn S, Gould A, Richards S et al. (2002): Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B)

receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry* 7(7), 718-725.

Heinrich H, Gevensleben H, Strehl U (2007): Annotation: Neurofeedback – train your brain to train behaviour. *J Child Psychol Psychiat* 48, 3-16.

Hicks RE, Miller GW, Kinsbourne M (1976): Prospective and retrospective judgments of time as a function of amount of information processed. *Am J Psychol* 89(4), 719-730.

Hoffmann H: *Der Struwwelpeter*. Esslinger Verlag, Esslingen 2012.

Huang-Pollock CL, Nigg JT, Halperin JM (2006): Single dissociation findings of ADHD deficits in vigilance but not anterior or posterior attention systems. *Neuropsychology* 20, 420-9.

Hurks PP, Hendriksen JG (2011): Retrospective and prospective time deficits in childhood ADHD: The effects of task modality, duration, and symptom dimension. *Child Neuropsychology* 17, 34-50.

Huss M, Poustka F, Lehmkuhl G, Lehmkuhl U. (2008): No increase in long-term risk for nicotine use disorders after treatment with methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a non-randomised retrospective study. *J Neural Transm* 115(2), 335-339.

Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D, Lyytinen H (1991): Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil* 24(3), 141-146.

Ivry RB (1996): The representation of temporal information in perception and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 6(6), 851-857.

Jensen PS, Martin D, Cantwell DP (1997): Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(8), 1065-1079.

Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, Abikoff HB, Elliot G, Hechtman L, Hoza B et al. (2001): Findings from NIMH multimodal treatment study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr.* 22 (1), 60-73.

Johnson KA, Robertson IH, Kelly SP, Silk TJ, Barry E, Daibhis A, Watchorn A, Keavy M, Fitzgerald M, Gallagher L, Gill M, Bellgrove MA (2007): Dissociation in performance of children with ADHD and high-functioning autism on a task sustained attention. *Neuropsychologia* 45, 2234-45.

Kaernbach C (1991): Simple adaptive testing with the weighted up-down method. *Percept Psychophys* 49(3), 227-229.

Kerns KA, McInerney RJ, Wilde NJ (2001): Time reproduction, working memory, and behavioral inhibition in children with ADHD. *Child Neuropsychol*, 7(1), 21-31.

Klasen H, Woerner W, Rothenberger A, Goodman R (2003): [German version of the Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ-German)--overview and evaluation of initial validation and normative results]. *Prax Kinderpsychol K* 52(7), 491-502.

Koehler S, Lauer P, Schreppel T, Jacob C, Heine M, Boreatti-Hümmer A, Fallgatter AJ, Herrmann MJ (2009): Increased EEG power density in alpha and theta bands in adult ADHD patients. *J Neural Transm* 116(1), 97-104.

Koschack J, Kunert HJ, Derichs G, Weniger G, Irle E (2003): Impaired and enhanced attentional function in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Med* 33(3), 481-489.

Kreppner JM, O'Connor TG, Rutter M (2001): Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome? *J Abnorm Child Psychol* 29(6), 513-528.

Kuntsi J, Oosterlaan J, Stevenson J (2001): Psychological mechanisms in hyperactivity: I. Response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *J Child Psychol Psychiatry* 42(2), 199-210.

Kurz A, Riemenschneider M, Drzezga A, Lautenschlager N (2002): The role of biological markers in the early and differential diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* (62), 127-133.

Lalonde R, Hannequin D (1999): The neurobiological basis of time estimation and temporal order. *Rev Neurosci* 10(2), 151-173.

Lander ES, Schork NJ (1994): Genetic dissection of complex traits. *Science*, 265(5181), 2037-2048.

Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A (2005): Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* 57(6), 359-371.

Laucht M, Hohm E, Esser G, Schmidt MH, Becker K (2007): Association between ADHD and smoking in adolescence: shared genetic, environmental and psychopathological factors. *J Neural Transm* 114(8), 1097-1104.

Le Dantec C, Gontier E, Paul I, Charvin H, Bernard C, Lalonde R, Rabai M (2007): ERPs associated with visual duration discriminations in prefrontal and parietal cortex. *Acta Psychol (Amst)* 125(1), 85-98.

Lenox RH, Gould TD, Manji HK (2002): Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet* 114(4), 391-406.

Lewis PA, Miall RC (2003a): Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia* 41(12), 1583-1592.

Lewis PA, Miall RC. (2003b): Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 13(2), 250-255.

Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa A, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J et al. (2003): Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 160(6), 1028-1040.

Lou HC, Henriksen L, Bruhn P (1990): Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet* 335(8680), 8-11.

Lou HC, Andresen J, Steinberg B, McLaughlin T, Friberg L (1998): The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHS children. *Eur J Neurol* 5(1), 67-74.

Mangels JA, Ivry RB, Shimizu N (1998): Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Brain Res Cogn Brain Res* 7(1), 15-39.

Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL (2003): Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13(3), 273-282.

Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R (2005): A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(4), 377-384.

McCormack T, Brown GD, Maylor EA, Richardson LB, Darby RJ (2002): Effects of aging on absolute identification of duration. *Psychol Aging* 17(3), 363-378.

McInerney RJ, Kerns KA (2003): Time reproduction in children with ADHD: motivation matters. *Child Neuropsychol* 9(2), 91-108.

Meaux JB, Chelonis JJ. (2003): Time perception differences in children with and without ADHD. *J Pediatr Health Care* 17(2), 64-71.

Michon JA: The complete timer experimenter. In: Michon JA, Jackson JL(eds.) *Time, mind, and behavior* (pp. 21-52). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1985, 21-53.

Mick E, Faraone SV (2008): Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 17(2), 261-284.

Mick E, Faraone SV, Biederman J (2004): Age-dependent expression of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Psychiatr Clin North Am* 27(2), 215-224.

Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J (1997): ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(1), 37-44.

Misener VL, Luca P, Azeke O, Crosbie J, Waldman I, Tannock R, Roberts W, Malone M, Schachar R, Ickowicz A et al. (2004): Linkage of the dopamine receptor D1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 9(5), 500-509.

Mitrani L, Shekerdjiiski S, Gourevitch A, Yanev S (1977): Identification of short time intervals under LSD25 and mescaline. *Act Nerv Super (Praha)* 19(2), 103-104.

Monastra VJ, Lubar JF, Linden M (2001): The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies. *Neuropsychology* 15(1), 136-44.

Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE (2002): Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 52(8), 785-794.

MTA Cooperative Group (1999): A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 56(12), 1073 - 86

Münsterberg H: *Beiträge zur experimentellen Psychologie*. Akademische Verlagsbuchhandlung von J.C.B. Mohr, Freiburg 1889.

Nenadic I, Gaser C, Volz HP, Rammsayer T, Hager F, Sauer H (2003): Processing of temporal information and the basal ganglia: new evidence from fMRI. *Exp Brain Res* 148(2), 238-246.

Neugroschl J, Davis KL (2002): Biological markers in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10(6), 660-677.

New AS, Siever LJ (2003): Biochemical endophenotypes in personality disorders. *Methods Mol Med* 77, 199-213.

Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P (1995): Time estimation deficits in developmental dyslexia: evidence of cerebellar involvement. *Proc Biol Sci* 259(1354), 43-47.

Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P (2001): Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends Neurosci* 24(9), 508-511.

Nicolson RI, Daum I, Schugens MM, Fawcett AJ, Schulz A (2002): Eyeblink conditioning indicates cerebellar abnormality in dyslexia. *Exp Brain Res* 143(1), 42-50.

Niculescu AB, Akiskal HS (2001): Proposed endophenotypes of dysthymia: evolutionary, clinical and pharmacogenomic considerations. *Mol Psychiatry* 6(4), 363-366.

Nigg JT (2001): Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychol Bull* 127(5), 571-598.

Nigg JT (2005): Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 57(11), 1424-1435.

Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ (2005): Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 57(11), 1224-1230.

Oades RD (2007): Role of the serotonin system in ADHD: treatment implications. *Expert Rev Neurother* 7(10), 1357-74.

Oosterlaan J, Sergeant JA (1998): Effects of reward and response cost on response inhibition in AD/HD, disruptive, anxious, and normal children. *J Abnorm Child Psychol* 26(3), 161-174.

Pastor MA, Artieda J, Jahanshahi M, Obeso JA (1992): Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 115 Pt 1, 211-225.

Penney TB, Gibbon J, Meck WH (2000): Differential effects of auditory and visual signals on clock speed and temporal memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26(6), 1770-1787.

Pennington BF, Ozonoff S (1996): Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 37(1), 51-87.

Petronis A, Gottesman II, Crow TJ, DeLisi LE, Klar AJ, Macciardi F, McInnis MG, McMahon FJ, Paterson AD, Skuse D, Sutherland GR. (2000): Psychiatric epigenetics: a new focus for the new century. *Mol Psychiatry* 5(4), 342-346.

Pitcher TM, Piek JP, Barrett NC (2002): Timing and force control in boys with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences and the effect of comorbid developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci* 21(5-6), 919-945.

Pliszka SR (2005): The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57(11), 1385-90.

Plummer C, Humphrey N (2009): Time perception in children with ADHD: The effects of task modality and duration. *Child Neuropsychology* 15, 147-162.

Poeck K, Hacke W: *Neurologie*. Springer-Verlag, Berlin 1998.

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007): The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 164(6), 942-948.

Posner M, Boies S (1971): Components of attention. *Psychol Rev* 78, 391-408.

Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J, Kennedy JL (2003): The serotonin 5-HT_{1B} receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 8(1), 98-102.

Rabiner D, Coie JD (2000): Early attention problems and children's reading achievement: a longitudinal investigation. The Conduct Problems Prevention Research Group. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(7), 859-867.

Radonovich KJ, Mostofsky SH (2004): Duration judgments in children with ADHD suggest deficient utilization of temporal information rather than general impairment in timing. *Child Neuropsychol* 10(3), 162-172.

Rammsayer T (1992a): An experimental comparison of the weighted up - down method and the transformed up - down method. *Bulletin of the Psychonomic Society* 30(5), 425-427.

Rammsayer T: *Die Wahrnehmung kurzer Zeidauern*. Waxmann, Münster 1992b.

Rammsayer T (1993): On dopaminergic modulation of temporal information processing. *Biol Psychol* 36(3), 209-222.

Rammsayer T (1994): A cognitive-neuroscience approach for elucidation of mechanisms underlying temporal information processing. *Int J Neurosci* 77(1-2), 61-76.

Rammsayer T (1997): Are there dissociable roles of the mesostriatal and mesolimbocortical dopamine systems on temporal information processing in humans? *Neuropsychobiology* 35(1), 36-45.

Rammsayer T (1999): Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. *Q J Exp Psychol B* 52(3), 273-286.

Rammsayer T (2006): Effects of pharmacologically induced changes in NMDA receptor activity on human timing and sensorimotor performance. *Brain Res* 1073-1074, 407-416.

Rammsayer T, Lima SD (1991): Duration discrimination of filled and empty auditory intervals: cognitive and perceptual factors. *Percept Psychophys* 50(6), 565-574.

Rammsayer T, Classen W (1997): Impaired temporal discrimination in Parkinson's disease: temporal processing of brief durations as an indicator of degeneration of dopaminergic neurons in the basal ganglia. *Int J Neurosci* 91(1-2), 45-55.

Rammsayer T, Ulrich R (2001): Counting models of temporal discrimination. *Psychon Bull Rev* 8(2), 270-277.

Rammsayer T, Brandler S (2004): Aspects of temporal information processing: a dimensional analysis. *Psychol Res* 69(1-2), 115-123.

Rammsayer T, Hennig J, Haag A, Lange N (2001): Effects of noradrenergic activity on temporal information processing in humans. *Q J Exp Psychol B* 54(3), 247-258.

Rao SM, Mayer AR, Harrington DL (2001): The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci* 4(3), 317-323.

Renner TJ, Gerlach M, Romanos M, Hermann M, Reif A, Fallgater AJ, Lesch KP (2008): Neurobiologie des Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätssyndroms. *Nervenarzt* 79(7),771-778.

Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K (2004): Methylphenidate restores visual memory, but not working memory function in attention deficit-hyperkinetic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 175(3), 319-330.

Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI (2003): Heritability of attention problems in children: I. cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 117(1), 102-113.

Roessner V, Rothenberger A (2010): *Neurochemie*. In:Handbuch ADHS Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; hrsg. v. Steinhausen HC, Rothenberger A, Döpfner M 1. Auflage, Verlag W. Kohlhammer Stuttgart 2010, 76 – 91.

Roessner V, Banaschewski T, Rothenberger A (2006): Neuropsychologie bei ADHS und Tic-Störungen – eine Follow-up-Untersuchung. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* 55, 314-327.

Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Rothenberger A (2007): Executive functions in children with chronic tic disorders with/ without ADHD – new insights. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16 (Suppl. 1): iS36-i44.

Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, Schmitz M, Martins S, Tramontina S (2005): Attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biol Psychiatry* 57(11), 1436-1441.

Rommelse NN, Oosterlaan J, Buitelaar J, Faraone SV, Sergeant JA (2007): Time reproduction in children with ADHD and their nonaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(5), 582-590.

Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Bullmore ET (1999a): Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 156(6), 891-896.

Rubia K, Taylor A, Taylor E, Sergeant JA (1999b): Synchronization, anticipation, and consistency in motor timing of children with dimensionally defined attention deficit hyperactivity behaviour. *Percept Mot Skills* 89(3 Pt 2), 1237-1258.

Rubia K, Taylor E, Smith AB, Oksanen H, Overmeyer S, Newman S (2001): Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *Br J Psychiatry* 179, 138-143.

Rubia K, Noorloos J, Smith A, Gunning B, Sergeant J (2003): Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: the effect of methylphenidate on motor timing. *J Abnorm Child Psychol* 31(3), 301-313.

Rubia K, Halari R, Christakou A, Taylor E (2009): Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Phil. Trans. R. Soc. B* 364, 1919-1931.

Rucklidge JJ, Tannock R (2002): Neuropsychological profiles of adolescents with ADHD: effects of reading difficulties and gender. *J Child Psychol Psychiatry* 43(8), 988-1003.

Sagvolden T (2000): Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neurosci Biobehav Rev* 24(1), 31-39.

Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA (2005): A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 28(3), 397-419; discussion 419-368.

Sandberg S, Barton J (2002): Historical development. In S. Sandberg (Ed.), *Hyperactivity and attention disorders of childhood* (pp. 1-29). Cambridge: Cambridge University Press.

Sattler JM (1992): Assessment of children: WISC - III and WPPSI-R supplement. San Diego: CA.

Schachar RJ, Tannock R, Cunningham C, Corkum PV (1997): Behavioral, situational, and temporal effects of treatment of ADHD with methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(6), 754-763.

Schachar R, Mota VL, Logan GD, Tannock R, Klim P (2000): Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 28(3), 227-235.

Schneider JS, Roeltgen DP (1993): Delayed matching-to-sample, object retrieval, and discrimination reversal deficits in chronic low dose MPTP-treated monkeys. *Brain Res* 615(2), 351-354.

Schulze-Bahr E, Wedekind H, Haverkamp W, Borggrefe M, Assmann G, Breithardt G, Funke H (1999): The LQT syndromes--current status of molecular mechanisms. *Z Kardiol* 88(4), 245-254.

Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J (2002): How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res* 130(1-2), 3-28.

Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J (2003): The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 27(7), 583-592.

Sikstrom S, Soderlund G (2007): Stimulus-dependent dopamine release in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Psychol Rev* 114(4), 1047-75.

Sleator EK, Ullmann RK (1981): Can the physician diagnose hyperactivity in the office? *Pediatrics* 67(1), 13-17.

Smith A, Taylor E, Rogers JW, Newman S, Rubia K (2002): Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 43(4), 529-542.

Smith AB, Taylor E, Brammer M, Halari R, Rubia K (2008): Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naive adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *J Child Psychol Psychiatry* 49(9), 977-985.

Solanto MV (2002): Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 130(1-2), 65-71.

Solanto MV, Abikoff H, Sonuga-Barke E, Schachar R, Logan GD, Wigal T, Hechtman L, Hinshaw S, Turkel E (2001): The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol* 29(3), 215-228.

Sonuga-Barke EJ (2002): Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res* 130(1-2), 29-36.

Sonuga-Barke EJ, Houlberg K, Hal M (1994): When is “impulsiveness” not impulsive? The case of hyperactive children’s cognitive style. *J Child Psychol Psychiatry* 35, 1247-53.

Sonuga-Barke EJ, Saxton T, Hall M (1998): The role of interval underestimation in hyperactive children's failure to suppress responses over time. *Behav Brain Res* 94(1), 45-50.

Sonuga-Barke EJ, Dalen L, Remington B (2003): Do executive deficits and delay aversion make independent contributions to preschool attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(11), 1335-1342.

Sonuga-Barke EJ, Lasky-Su J, Neale BM, Oades R, Chen W, Franke B, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M et al. (2008): Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? An exploration using a genome wide association scan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B, 1359-1368.

Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson, BS (2003): Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 362(9397), 1699-1707.

Steinhausen HC, Rothenberger A, Döpfner M: Handbuch ADHS Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. 1.Auflage, Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart 2010.

Still G (1902): The Coulstonian lectures on the abnormal physical conditions in children. *Lancet* 1, 1008-10012; 11077-11082; 11163--11168.

Stins JF, Tollenaar MS, Slaats-Willemse DI, Buitelaar JK, Swaat-Barneveld H, Verhulst FC, Polderman TC, Boomsma DI (2005): Sustained attention and executive functioning performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol* 11, 285-94.

Sturm W: Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Hartje & K. Poeck (Eds.), *Klinische Neuropsychologie* (Vol. 5, pp. 372-392). Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2002.

Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, Taylor E, Casey BJ, Castellanos FX, Wadhwa PD (2007): Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 17(1), 39-59.

Tannock R (1998): Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 39(1), 65-99.

Tannock R, Martinussen R, Frijters J (2000): Naming speed performance and stimulant effects indicate effortful, semantic processing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 28(3), 237-252.

Taylor E (1998): Clinical foundations of hyperactivity research. *Behav Brain Res* 94(1), 11-24.

Taylor E, Schachar R, Thorley G, Wieselberg M (1986a): Conduct disorder and hyperactivity: I. Separation of hyperactivity and antisocial conduct in British child psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 149, 760-767.

Taylor E, Everitt B, Thorley G, Schachar R, Rutter M, Wieselberg M (1986b): Conduct disorder and hyperactivity: II. A cluster analytic approach to the identification of a behavioural syndrome. *Br J Psychiatry* 149, 768-777.

Taylor E, Schachar R, Thorley G, Wieselberg HM, Everitt B, Rutter M (1987): Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behaviour. *Psychol Med* 17(1), 121-143.

Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E et al. (2004): European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 1, 17-30.

Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF (2000): Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med* 6(4), 470-473.

Thapar A, Langley K, O'Donovan M, Owen M (2006): Refining the attention deficit hyperactivity disorder children phenotype for molecular genetic studies. *Mol Psychiatry* 11(8), 714-720.

Toplak ME, Tannock R (2005): Time perception: modality and duration effects in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Abnorm Child Psychol* 33(5), 639-654.

Toplak ME, Rucklidge JJ, Hetherington R, John SC, Tannock R (2003): Time perception deficits in attention-deficit/ hyperactivity disorder and comorbid reading difficulties in child and adolescent samples. *J Child Psychol Psychiatry* 44(6), 888-903.

Toplak ME, Dockstader C, Tannock R (2006): Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *J Neurosci Methods* 151(1), 15-29.

Treisman M (1963): Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the " internal clock". *Psychological Monographs* (77), 1-31.

Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1998): Selective effects of methylphenidate in attention deficit

hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(24), 14494-14499.

Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. (2007): Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61(12), 1361-1369.

VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD (2005): The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet* 6, 55.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Dewey SL, Hitzeman R, Gifford AN, Pappas NR (1999): Blockade of striatal dopamine transporters by intravenous methylphenidate is not sufficient to induce self-reports of "high". *J Pharmacol Exp Ther* 288(1), 14-20.

Walg M, Oepen J, Prior H (2012): Adjustment of time perception in the range of seconds and milliseconds: The nature of time-processing alterations in children with ADHD. *J Attent Disord* XX, 1-9.

Wechsler D (2000): The Netherlands Transcription of WAIS-III. Technical Instructions. London: The Psychological Corporation.

Wechsler D (2002): *WISC-III Handbook*. London: The Psychological Corporation.

Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KT, Goldberg TE (2001): Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50(11), 825-844.

Wermter AK, Maucht M, Schimmelmann BG, Banaschewski T, Sonuga-Barke EJ, Rietschel M, Becker K (2010): From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene x environment interaction in mental disorders. *Eur Child Adolsc Psychiatry* 19, 199-210.

West J, Douglas G, Houghton S, Lawrence V, Whiting K, Glasgow K (2000): Time perception in boys with attention-deficit/ hyperactivity disorder according to time duration, distraction and mode of presentation. *Child Neuropsychology* 6 (4), 241-250.

Wetherill GB, Chen H, Vasudeva RB (1966): Sequential estimation of quantal response curves: A new method of estimation. *Biometrika* 53(3), 439-454.

WHO (1993): The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines 1992; diagnostic criteria for research 1993. Geneva: WHO.

Willcutt EG, Pennington BF, DeFries JC (2000a): Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *J Abnorm Child Psychol* 28(2), 149-159.

Willcutt EG, Pennington BF, DeFries JC (2000b): Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 96(3), 293-301.

Woerner W, Becker A, Rothenberger A (2004): Normative data and scale properties of the German parent SDQ. *European Child and Adolescent Psychiatry* 13(2), 3-10.

Wright BA, Buonomano DV, Mahncke HW, Merzenich MM (1997): Learning and generalization of auditory temporal-interval discrimination in humans. *J Neurosci* 17(10), 3956-3963.

Yang B, Chan RC, Zou X, Jing J, Mai J, Li J (2007): Time perception deficit in children with ADHD. *Brain Res* 1170, 90-96.

Yordanova J, Heinrich H, Kolev V, Rothenberger A (2006): Increased event-related theta activity as a psychophysiological marker of comorbidity in children with tics and attention-deficit/hyperactivity disorders. *Neuroimage* 32, 940-55.

Zackay D: The evasive art of subjective time measurement: some methodological dilemmas. In R. A. Block (Ed.), *Cognitive models of psychological time* (pp. 59-84). Lawrence Erlbaum Associates Inc, Hillsdale 1990.

Zackay D, Block RA: Time, interval clocks and movement. In M. A. P. J. Artieda (Ed.), *The role of attention in time estimation processes* (pp. 143-164). Elsevier, Amsterdam 1996.

Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM (1990): Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 323(20), 1361-1366.

Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, Yamada EM, Cohen RM (1993): Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50(5), 333-340.

Zelazo PD, Frye D. (1998): Cognitive complexity and control: II. The development of executive function in childhood. *Current Directions in Psychological Science* 7, 121-126.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
DAT1-Gen	Dopamin-Transporter-Gen
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
DRD4- Gen	Dopamin-Rezeptor-D4-Gen
DRD5-Gen	Dopamin-Rezeptor-D5-Gen
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
EEG	Elektroenzephalografie
ERP	event-related potentials
FMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HAWIK III	Hamburg-Wechsler-Test für Kinder
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HKS	Hyperkinetische Störung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

IMAGE	International Multi-Centre ADHD Gene Project
ISI	Interstimulusintervall
IQ	Intelligenzquotient
MRT	Magnetresonanztomographie
PACS	Parental Account of Child Symptom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SCQ	Social Communication Questionnaire
SD	Standardabweichung
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SI	Standardintervall
SPECT	Single-Photon-Emission-Computertomographie
VI	Vergleichsintervall

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen bedanken, insbesondere bei Dr. Sunke Himpel, Dr. Andreas Becker, Martina Noé, PD Dr. Dr. Tobias Banaschewski und Prof. Dr. Aribert Rothenberger.

Auch allen Kindern und Eltern, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen, möchte ich danken.

Nina Tetsch danke ich für die Unterstützung, Anregung und Kritik.