

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

(Prof. Dr. med. A. Rothenberger)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Kongruenz und Konkordanz in
kognitiven Kontrollprozessen bei ADHS
Modulieren Sequenzeffekte im Flanker-Paradigma die
N2-Komponente?**

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

vorgelegt von
Katharina Wiedmann
geb. Passenberg
aus Gelsenkirchen

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent: Prof. Dr. med. A. Rothenberger
Ko-Referentin: Prof. Dr. Andrea Antal
Drittreferentin: Prof. Dr. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 31.05.2017

Hiermit erkläre ich, Katharina Wiedmann, die Dissertation mit dem Titel „Kongruenz und Konkordanz in kognitiven Kontrollprozessen bei ADHS - Modulieren Sequenzeffekte im Flanker-Paradigma die N2-Komponente?“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Katharina Wiedmann

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	i
II Abbildungsverzeichnis	iii
III Abkürzungsverzeichnis	iv
1 Einleitung	1
1.1 <i>Aufmerksamkeitsdefizits- /Hyperaktivitätsstörung</i>	1
1.1.1 Definition und historische Aspekte der ADHS	1
1.1.2 Klinische Grundlagen der ADHS.....	2
1.1.3 Theoretische Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizits-/hyperaktivitätsstörung: Zur Ätiologie und Pathogenese der ADHS	7
1.2 <i>Grundlagen der neurophysiologischen Untersuchung</i>	12
1.2.1 Neuronale Potentiale	12
1.2.2 Das Elektroenzephalogramm	14
1.2.3 Ereigniskorrelierte Potentiale.....	14
1.3 <i>Grundlagen „Kognitiver Kontrolle“</i>	17
1.3.1 Experimentelle Paradigmen zur Untersuchung kognitiver Kontrollprozesse	18
1.3.2 Neuropsychologische Befunde zur „Kognitiven Kontrolle“	21
1.3.3 Modulation der N2-Amplitude bei „Kognitiver Kontrolle“	22
1.4 <i>Entwicklung der Fragestellung</i>	24
2 Hypothesen: Die Rolle von Sequenzeffekten bei „Kognitiver Kontrolle“ bei ADHS	33
2.1 <i>Zur Replikation von Effekten „Kognitiver Kontrolle“ in der Flanker Task bei Kindern und Jugendlichen</i>	33
2.1.1 „Kongruenz-Effekt“	33
2.1.2 Sequenzeffekte.....	34
2.2 <i>„Kognitive Kontrolle“ bei ADHS: Zur Bedeutung von Sequenzeffekten</i>	35
2.2.1 „Kongruenz-Effekt“ bei ADHS.....	35
2.2.2 Sequenzeffekte bei ADHS.....	36
3 Material und Methode.....	37
3.1 <i>Studiendesign</i>	37
3.2 <i>Einschluss- und Ausschlusskriterien</i>	38
3.3 <i>Stichprobenbeschreibung</i>	39
3.4 <i>Studiendurchführung</i>	40
3.4.1 Erhebungsinstrumente	40
3.4.2 Ablauf der neuropsychologischen und neurophysiologischen Testung.....	41
3.5 <i>Statistische Auswertung und Analysen</i>	46
3.5.1 Abhängige Variablen	46
3.5.2 Statistische Analyse	47
4 Ergebnisse	48
4.1 <i>Psychopathologisches Profil</i>	48
4.2 <i>Verhaltensdaten</i>	50
4.2.1 „Kongruenz-Effekte“ in den Verhaltenskennwerten.....	50
4.2.2 Sequenzeffekte in den Reaktionszeiten korrekter Antworten.....	52

4.3 Ergebnisse der neurophysiologischen Untersuchung	57
4.3.1 Stimulusbezogene N2- Amplituden und N2-Enhancement	57
4.3.2 Modulation der N2-Amplitude durch Sequenzeffekte.....	59
4.4 Hypothesenüberprüfung.....	64
4.4.1 Zur Replikation von Effekten „Kognitiver Kontrolle“ in der Flanker Task bei Kindern und Jugendlichen.....	64
4.4.2 „Kognitive Kontrolle“ bei ADHS: Zur Bedeutung von Sequenzeffekten	66
5 Diskussion	68
5.1 Diskussion der Generalisierbarkeit	69
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	71
5.2.1 Psychopathologisches Profil	71
5.2.2 Kognitive Kontrolle und „Kongruenz-Effekt“ in der Flanker Task	72
5.2.3 Einfluss der Sequenzeffekte auf „Kognitive Kontrolle“ in der Flanker Task.....	77
5.2.4 Sind Sequenzeffekte Moderatoren der Beeinträchtigungen bei ADHS?	83
5.3 Methodische Kritik und limitierende Faktoren	84
5.4 Abschließende Betrachtungen und Ausblick	85
6 Zusammenfassung.....	87
7 Anhang.....	89
Poster: Cognitive Control in ADHD revisited - Do Sequence Effects matter?	89
8 Literaturverzeichnis	90

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikationskriterien der ADHS gemäß DSM-IV nach APA 1994	3
Abbildung 2: EPSP an kortikalen Pyramidenzellen.....	13
Abbildung 3: Continous Performance Test	19
Abbildung 4: Flanker Task	21
Abbildung 5: "Kognitive Kontrolle" in zwei Versionen des CPTs und der Flanker Task.....	26
Abbildung 6: Mittelwerte des Alters und der Intelligenzquotienten	40
Abbildung 7: Sequenzeffekte in der Flanker Task	45
Abbildung 8: Mittelwerte der einzelnen SDQ-Skalen in der Elternbeurteilung	48
Abbildung 9: Mittelwerte der SDQ-Skalen in der Beurteilung durch die Lehrer	49
Abbildung 10: Mittelwerte der Fehlerraten.....	50
Abbildung 11: Mittlere Reaktionszeiten	51
Abbildung 12: Mittlere intraindividuelle Reaktionszeit-Variabilität	52
Abbildung 13: Mittelwerte der Reaktionszeiten der einzelnen Bedingungen	53
Abbildung 14: Einfluss der Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs auf die Reaktionszeiten	54
Abbildung 15: Einfluss der „Konkordanz“ auf die mittleren Reaktionszeiten.....	55
Abbildung 16: Interaktion des „Konkordanz-Effektes“ mit dem „Gratton-Effekt“	56
Abbildung 17: „Kongruenz-Effekt“ der einzelnen Bedingungen	57
Abbildung 18: Mittlere N2-Amplitude sowie N2-Enhancement	58
Abbildung 19: Grand Averages der EKPs des „Gratton-Effektes“	59
Abbildung 20: Brainmaps der N2-Komponente hinsichtlich des „Gratton-Effektes“	60
Abbildung 21: Modulation der mittleren N2-Amplituden durch „Kongruenz-„ und „Gratton-Effekt“	61
Abbildung 22: Grand Averages der EKPs unter dem Einfluss der „Konkordanz“	62
Abbildung 23: Brainmaps der N2-Komponente mit der Gegenüberstellung der „Konkordanz“	63
Abbildung 24: Modulation der mittleren N2-Amplituden durch „Kongruenz-Effekt“ und „Konkordanz“	64

III Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>anterior cingulate cortex</i> ; anteriorer cingulärer Kortex
ADHD	<i>attention deficit hyperactivity disorder</i>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
CNV	<i>contingent negative variation</i>
CPT	<i>Continuous Performance Test</i>
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5
EEG	Elektroencephalogramm
EF	Exekutive Funktionen
EOG	Electrookulogramm
EKP	ereigniskorreliertes Potenzial
EPSP	erregende postsynaptische Potenziale
ERP	<i>event-related potential</i>
HAWIK-III	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
Hz	Hertz [1/s]
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i> , Version 10
IMAGE	<i>International Multi-Center ADHD Genetics</i>
IPSP	inhibierendes postsynaptisches Potenzial
IQ	Intelligenzquotient
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
K ⁺	Kaliumion
KI	Konfidenzintervall
N2	N2-Komponente
N	Anzahl
Na ⁺	Natriumion
Ne	<i>error negativity</i>
NF	Neurofeedback
P3	P3-Komponente
PACS	<i>Parental Account of Children's Symptoms Interview</i>
Pbd	Proband
Pe	<i>error positivity</i>
RT	<i>reaction time</i> ; Reaktionszeit
RT-SD	Reaktionszeitvariabilität
SD	<i>standard deviation</i> ; Standardabweichung
SDQ	<i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i>
SOA	<i>stimulus onset asynchrony</i>
SST	<i>stop signal task</i>
µV	Mikrovolt

1 Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine der häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Störungen. Aktuelle Befunde weisen unter anderem auf eine Störungsursache in frontostriatalen neuronalen Netzwerken hin, die mit verminderter Aufmerksamkeit und eingeschränkten „Exekutiven Funktionen“ in Verbindung gebracht werden (Döpfner et al. 2010; Drechsler 2010; Konrad 2010). Insbesondere bei der Bearbeitung von Aufgaben, die „Kognitive Kontrolle“ erfordern, zeigen Kinder mit ADHS häufig Defizite. So sind bei vielen Aufgaben Reaktionszeiten, Reaktionszeitvariabilität und Fehleranzahl erhöht, und es zeigt sich insbesondere bei komplexen oder schwierigen Aufgaben, die eine kontrollierte *top-down*-Verarbeitung erfordern, eine geringere Erhöhung der Hirnaktivität (*N2-Enhancement*) bei der Bearbeitung inkongruenter Informationen (Johnstone et al. 2009; Albrecht et al. 2010b). Allerdings ist die gegenwärtige Befundlage nicht einheitlich, was möglicherweise darauf hindeutet, dass bedeutsame modulierende Faktoren kognitiver Kontrollprozesse bei der Erforschung der ADHS nur unzureichend gewürdigt wurden. So könnten ähnliche, unmittelbar vorausgehende Reize die neuronale Verarbeitung des Zielreizes durch Bahnung beziehungsweise Hemmung beeinflussen (Moll et al. 2001; Banaschewski et al. 2008). Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, Sequenzeffekte, die bereits im Zusammenhang mit „kognitiver Kontrolle“ bei gesunden Erwachsenen sowie im Vergleich von gesunden und Kindern mit ADHS betrachtet wurden, als möglicherweise bedeutsame Moderatoren kognitiver Kontrollprozesse bei Kindern mit und ohne ADHS auf Ebene des Verhaltens sowie der hirnelektrischen Aktivität (hier: *N2-Enhancement*) zu untersuchen und so das Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Störung weiter aufzuklären (Aick 2016).

1.1 Aufmerksamkeitsdefizits- /Hyperaktivitätsstörung

1.1.1 Definition und historische Aspekte der ADHS

Vielfältige Beschreibungen von Kindern mit Verhaltensauffälligkeiten, die durch eine hyperkinetische Symptomatik geprägt erscheint, liegen aus der Mitte des 19. Jahrhunderts vor. Eine populäre Darstellung eines durch motorische Überaktivität ge-

prägenden Verhaltens findet sich im Kinderbuch „Struwwelpeter“ (1845) des Arztes und späteren Psychiaters Heinrich Hoffmann in der Gestalt des „Zappelphilipps“ (Hoffmann 2010). Die geschichtliche Entwicklung des wissenschaftlichen Konzepts der ADHS wird in „Wissenschaftsgeschichte der ADHS - Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit“ zusammengefasst (Rothenberger und Neumärker 2005). Kramer und Pollnow beschrieben in ihrer 1932 veröffentlichten Arbeit zur „Hyperkinetischen Erkrankung des Kindesalters“ ein Syndrom, das durch Unruhe, Ablenkbarkeit und Sprachentwicklungsstörungen gekennzeichnet ist. In den 1980er Jahren wurden Forschungskriterien zur Hyperaktivitätsstörung entwickelt. Das amerikanische „Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders“ (DSM) enthielt seit der dritten Revision (1980) die *attention deficit disorder*. In der folgenden Revision (DSM-III-R) wurde der Hyperaktivität ein höherer Stellenwert eingeräumt, und sie wurde seit 1987 in *attention deficity hyperactivity disorder* (ADHD) umbenannt (Lahey et al. 1988). Mittlerweile ist man bei DSM-5 angelangt, ohne die Benennung zu verändern (APA 2013).

1.1.2 Klinische Grundlagen der ADHS

Die Patienten mit ADHS sind charakterisiert durch ein ihrem Alter und ihrer Intelligenz unangemessene Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit. Es handelt sich dabei um eine der häufigsten kinderpsychiatrischen Erkrankungen. Die Prävalenz der ADHS liegt weltweit bei etwa fünf Prozent der Kinder - mit einer höheren Prävalenz bei Knaben (Anderson et al. 1987; Polanczyk et al. 2007).

1.1.2.1 Klassifikation der ADHS

Die beiden zum Zeitpunkt der Studie gültigen und weit verbreiteten psychiatrischen Diagnosesysteme, die „International Classification of Diseases“ (ICD-10) der „Weltgesundheitsorganisation“ (WHO) und das DSM-IV der „American Psychiatric Association“ (APA) unterscheiden sich in der Definition der Kriterien der ADHS im Prinzip nur unwesentlich (WHO 1992; APA 1994). So herrscht Übereinstimmung in der Beschreibung der Kernsymptome und deren Kombination. In den Möglichkeiten der Subtypisierung unterscheiden sich die Klassifikationssysteme jedoch deutlich. Die nachfolgende Abbildung (siehe Abb. 1) zeigt die international gebräuchlichen Kriterien nach DSM-IV.

Diagnosekriterien der ADHS gemäß DSM-IV:

Es wird gefordert, dass entweder Punkt 1 oder 2 zutreffen:

1. Unaufmerksamkeit :

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

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

2. Hyperaktivität

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

und Impulsivität:

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

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

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

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

Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden.

Abbildung 1: Klassifikationskriterien der ADHS gemäß DSM-IV nach APA 1994

Gemäß des DSM-IV werden für das Vorliegen eines ADHS-Mischtyps im Kindes- und Jugendalter gefordert, dass sechs der neun diagnostischen Kriterien für Unaufmerksamkeit und sechs der neun Kriterien für Hyperaktivität und Impulsivität während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen sein müssen (siehe Abb. 1). Außerdem wird ein Beginn der Symptomatik vor dem siebten Lebensjahr gefordert. Die weiteren Ausführungen nehmen ausschließlich auf die Klassifikation nach DSM-IV Bezug. Inzwischen liegt mit dem „DSM-5“ seit Mai 2013 eine Neuauflage vor, bei der die Diagnosekriterien nicht verändert wurden (APA 2013). Allerdings wird ADHS gemäß DSM-5 nicht mehr zu den „disruptiven“ Störungen gezählt, sondern als Entwicklungsstörung des Nervensystems eingeordnet, da ADHS genau wie andere Entwicklungsstörungen durch einen frühen Beginn und recht stabilen Verlauf sowie einen starken genetischen Einfluss gekennzeichnet ist und mit vielfachen Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen einhergeht. Außerdem wurde das Alterskriterium hinsichtlich des spätesten Zeitpunktes der Erstmanifestation gelockert. Statt einer Beeinträchtigung durch die ADHS-Symptomatik vor einem Alter von sieben Jahren ist nun für die Diagnosestellung lediglich ein Auftreten von Symptomen vor dem zwölften Lebensjahr erforderlich.

1.1.2.2 Diagnostik der ADHS

Zur Diagnostik und Therapie der ADHS sind im Jahr 1998 die ersten evidenzbasierten europäischen Leitlinien verfasst und 2004 revidiert worden (Taylor et al. 1998; Taylor et al. 2004). Die Diagnose der ADHS erfordert demzufolge eine allgemeine umfassende kinder- und jugendpsychiatrische Diagnostik, da ein spezifischer apparativer Nachweis nicht möglich ist. Die medizinische Anamnese umfasst die Abklärung möglicherweise vorliegender internistischer und neurologischer Erkrankungen und dient auch zur Klärung differentialdiagnostischer Erwägungen. Im Folgenden sollen für die Diagnostik der ADHS relevante Fragen anhand der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie kurz dargestellt werden (Döpfner et al. 2007):

1. Sind die Kernsymptome vorhanden?

Die Diagnostik der ADHS muss aufgrund der geforderten pervasiven Ausprägung der Symptome verschiedene Informationsquellen einbeziehen. Die Verhaltensbeobachtung durch den Untersucher und durch Bezugspersonen kann wertvolle diagnostische Hinweise bieten. Allerdings können insbesondere in Untersuchungssituationen unter Umständen temporär keine ADHS-Symptome zu beobachten sein, da diese Situationen einerseits neu und somit stimulierend auf die betroffenen Kinder wirken, andererseits auch hoch strukturiert sind und somit ein großes Maß an Außensteuerung bieten und kaum Anforderungen an Selbstregulation stellen. Zur Erfassung der Symptomatik können auch Beobachtungsskalen, standardisierte Fragebögen sowie neuropsychologische Tests und apparative Methoden zum Einsatz kommen (Taylor et al. 2004; Uebel et al. 2010; Reh et al. 2015; Rosales et al. 2015).

2. Ist die Symptomatik pharmakologisch oder organisch erklärbar?

Zunächst muss ausgeschlossen werden, dass die Symptomatik auf die unerwünschte Wirkung eines Medikamentes oder beispielsweise auf eine Schlafstörung zurückzuführen ist. Eine körperliche allgemeininternistische Untersuchung und neurologische Beurteilung sollte grundsätzlich erfolgen. Wenn eine Entwicklungsstörung besteht, sollte ein besonderes Augenmerk auf Stigmata häufiger kongenitaler Erkrankungen gerichtet werden (Taylor et al. 2004; Rothenberger 2010).

3. Hat die Symptomatik in der Kindheit begonnen?

Die ADHS wird mittlerweile als Entwicklungsstörung des Nervensystems angesehen. Ein früher Beginn ist charakteristisch. Sind die ADHS-Kernsymptome wesentlich später eindrücklich, sollten differentialdiagnostische Erwägungen besonders gründlich erfolgen.

4. Liegt eine Intelligenzminderung vor?

Intelligenzminderungen spielen sowohl unter differentialdiagnostischen Erwägungen als auch als komorbide Störung eine Rolle, da auch diese erhöhte Unruhe, Unaufmerksamkeit und Impulsivität bedingen können. Trotz des Vorliegens einer Intelligenzminderung kann eine ADHS diagnostiziert werden, wenn die Symptomatik

das Ausmaß, welches bei Kindern mit gleichem Niveau der allgemeinen Lern- und Leistungsmöglichkeiten zu erwarten ist, deutlich übersteigt.

5. Ist die Symptomatik besser durch andere Störung erklärbar?

Eine Aufmerksamkeitsstörung, aber auch Impulsivität und Unruhe, können als Symptome einer Vielzahl psychiatrischer Störungen auftreten. Falls die Kernsymptome gemeinsam auftreten, muss die Differentialdiagnostik der ADHS die Frage beantworten, ob eine andere psychiatrische Störung die Symptomatik besser erklärt.

1.1.2.3 Komorbiditäten bei ADHS

Die Prävalenz anderer psychischer Störungen ist bei Patienten mit ADHS weit höher, als man aufgrund der Prävalenz in der Vergleichspopulation erwarten würde, so dass die Untersuchung komorbider Störungen einen integralen Bestandteil der Diagnostik der ADHS darstellt (Kadesjö und Gillberg 2001; Gillberg et al. 2004).

Die häufigsten mit der ADHS komorbide auftretenden Störungen sind die Störungen des Sozialverhaltens, Angst- und depressive Störungen und Umschriebene Entwicklungsstörungen des Lernens oder der Sprache (Steinhausen 2010). In einem Übersichtsartikel zu Komorbiditätsraten bei ADHS wird von Raten zwischen 43- 93 % für die expansiven Verhaltensstörungen und 13-51 % für die internalisierenden Störungen ausgegangen (Jensen et al. 1997).

1.1.2.4 Therapie der ADHS

Die Behandlung der ADHS in Abwesenheit behandlungsbedürftiger komorbider Störungen erfolgt in der Regel im ambulanten Rahmen. Die europäischen Leitlinien zur Behandlung der ADHS empfehlen eine multimodale Behandlung, welche an die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasste entsprechende Elemente beinhalten sollte (Taylor et al. 2004). Die Basis jeder Therapie bildet demnach die sogenannte **Psychoedukation**, bestehend aus Aufklärung und Beratung der Eltern sowie des Patienten und seiner wichtigsten Bezugspersonen hinsichtlich des Krankheitsbildes. Eine Psychotherapie kann dabei helfen, **schwierige Situationen** klar zu **identifizieren**, **Strategien für den Umgang** mit diesen Herausforderungen zu entwickeln sowie angemessenes Verhalten positiv zu verstärken (Fabiano et al. 2009). Eine Pharmakotherapie sollte bei Patienten erfolgen, bei denen eine nicht-medikamentöse Therapiestrategie keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt hat. Die

medikamentöse Behandlung erfolgt in erster Linie mit den Stimulanzien **Methylphenidat** oder **Amphetamin**, welche die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt durch unterschiedliche Mechanismen erhöhen und die ADHS-Symptomatik signifikant bessern (Faraone und Buitelaar 2010).

Neben der medikamentösen Behandlung liegen auch nicht-pharmakologische Behandlungsansätze vor. Ein im deutschsprachigen Raum weit verbreitetes manualisiertes multimodales **verhaltenstherapeutisches** Programm ist das „Therapieprogramm für Kinder mit oppositionellem und hyperkinetischem Problemverhalten“ (Döpfner et al. 1996). Auch umfeldzentrierte Interventionen sind häufig Teil der Behandlung der ADHS (Sanders 2003; Hautmann et al. 2008). Das **Neurofeedbacktraining** stellt eine theoriegeleitete Behandlungsmethode dar, welche neurophysiologische, behaviorale und kognitive Elemente vereint und als erweiternder Baustein einer kognitiven Verhaltenstherapie angesehen wird.

Der Stellenwert der einzelnen nicht medikamentösen Bausteine der multimodalen Therapie ist noch unklar, so werden für verhaltenstherapeutischen Interventionen, Neurofeedback, kognitive Trainingsprogramme und restriktive Eliminationsdiäten bessere Evidenzen gefordert (Sonuga-Barke et al. 2013).

1.1.3 Theoretische Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizits-/hyperaktivitätsstörung: Zur Ätiologie und Pathogenese der ADHS

Heute wird von einer **multifaktoriellen Genese** der ADHS ausgegangen. Es wird also eine Interaktion psychosozialer und biologischer Faktoren im Sinne einer erhöhten biologisch determinierten Vulnerabilität vermutet, welche zu Störungen in der kognitiven Entwicklung und Steuerung führt und bei ungünstigen psychosozialen Bedingungen die Ausprägung der ADHS begünstigt. Zahlreiche Hinweise auf eine starke **genetische Komponente** der Ätiologie der ADHS sind aus genetischen Untersuchungen bekannt. Die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen ist höher als bei dizygoten Zwillingen (Khan und Faraone 2006). In einer Metaanalyse wurde deutlich, dass zwei Drittel der phänotypischen Variabilität der ADHS-Symptome durch Erblichkeit (Heritabilität) erklärt werden können (Sprich et al. 2000). Auch wenn bezogen auf einige Risikoallele, wie beispielsweise das Dopamin-D4-Rezeptor-Gen, eine signifikante Assoziation mit ADHS nachgewiesen werden konnte, bleibt der Effekt einzelner Kandidatengene auf die ADHS-Symptomatik gering (Banaschewski et al. 2010). Gen-Umwelt-Interaktionen liegen nahe und es ist von einer komplexen

genetischen Architektur der ADHS auszugehen. Als **exogene Faktoren** werden peri- und pränatale Einflussfaktoren, wie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Alkohol- und der bereits erwähnte, Nikotinkonsum der werdenden Mutter, Exposition gegenüber polychlorierten Biphenyle sowie ein niedriges Geburtsgewicht angesehen. Auch ungünstige psychosoziale Bedingungen können die Entwicklung einer ADHS begünstigen (Banerjee et al. 2007).

1.1.3.1 Theoretische Modelle zur Pathogenese der ADHS

Neuropsychologische Erklärungsmodelle der ADHS können vereinfacht in **kognitive** und **motivationale** sowie **integrative** Ansätze unterteilt werden. Eine tabellarische Übersicht der gängigen Erklärungsmodelle findet sich in Koflers Übersichtsartikel zur Reaktionszeitvariabilität bei ADHS (Kofler et al. 2013). Exemplarisch werden im Folgenden einige der prominentesten Ansätze dargestellt.

Kognition

Der Kernpunkt kognitiver Theorien zur ADHS ist die Annahme von Defiziten insbesondere in den sogenannten „Exekutiven Funktionen“ (EF). Darunter werden kognitive Kontrollfunktionen höherer Ordnung verstanden, welche insbesondere bei zielgerichtetem Verhalten in neuen Situationen zum Tragen kommen. Es herrscht weitgehende Einigkeit, dass diese Funktionen insbesondere mit Aktivität in neuronalen Netzen, die den präfrontalen Kortex einschließen, assoziiert sind (Pennington und Ozonoff 1996). Posner und Raichle gehen davon aus, dass drei Netzwerke unterschieden werden können, welche Aufmerksamkeit als System konstituieren. Die Aufmerksamkeitssysteme greifen ihnen zu Folge auf spezialisierte Verarbeitungsroutinen zurück und verfügen über ein zentrales Kontrollsystem. Sie liegen anatomisch getrennt von den Regionen des Gehirns, die Informationen verarbeiten. Demnach sei das anteriore Aufmerksamkeitssystem im **anterioren Gyrus cingulus; anterior cingulate cortex (ACC)** lokalisiert. Es Sorge für die *top-down*-Aufmerksamkeitsfokussierung und reagiere sowohl auf Hinweisreize, aber auch auf strategische Überlegungen und vermittele überwiegend dopaminerg (Posner und Dehaene 1994; Posner und Rothbart 2007). Dieses anteriore Aufmerksamkeitsnetzwerk ist sowohl konzeptionell als auch anatomisch mit dem Konstrukt der EF assoziiert (Konrad und Herpertz-Dahlmann 2013).

Das „**Kognitive Modell**“ von Barkley, welches auch als „*behavioral inhibition model*“ bezeichnet wird, postuliert eine eingeschränkte Verhaltenshemmung, also die mangelnde Hemmung dominanter Handlungsimpulse und die Kontrolle

interferierender Handlungstendenzen als zentrales Defizit bei ADHS (Barkley 1997). Als kognitives Kerndefizit der Selbstregulation wurden also Inhibitionsprozesse angenommen. In „*Is ADHD an disinhibitory disorder?*“ differenziert Nigg verschiedenen Aspekte der Inhibition (Nigg 2001). Die **Interferenzkontrolle** dient hierbei der Unterdrückung externer Reize, die von der eigentlichen Aufgabe ablenken und damit die Reaktionszeit verlängern, aber auch der Unterdrückung interner Stimuli, die das Arbeitsgedächtnis beim Lösen einer Aufgabe blockieren. Durch die **kognitive Inhibition** werden Stimuli unterdrückt, die ohne Relevanz sind, und daher eine unnötige Belastung für das Arbeitsgedächtnis darstellen. Die **behaviorale Inhibition** bedinge, voreilige oder unpassende Reaktionen zu unterdrücken. Die kognitiven Modelle sind als Erklärungsmodelle der ADHS verbreitet. In Meta-Analysen konnten allerdings nur mäßige Effektstärken für „Exekutive Dysfunktionen“ bei Kindern, die unter ADHS leiden, gefunden werden (Willcutt et al. 2005). Ungefähr die Hälfte der Patienten, die unter ADHS leiden zeigen keine Auffälligkeiten in neuropsychologischen Tests, die kognitive Defizite untersuchen (Nigg et al. 2005). Außerdem scheinen die postulierten Defizite nicht spezifisch für ADHS zu sein und können auch im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen auftreten. Daher stellen kognitive Defizite weder eine hinreichende Bedingung noch unausbleibliche Konsequenz der ADHS dar.

Motivation

Die Frage, ob möglicherweise motivationale Aspekte die kognitiven Defizite bei Kindern, die unter ADHS leiden, erklären können, führte zu **motivationalen Erklärungsmodellen**, welche die Annahme eines grundlegenden Defizits im Verstärkersystem postulieren. Als Beispiel charakterisiert die „**delay aversion hypothesis**“ impulsives Verhalten nicht als Inhibitionsdefizit, sondern als Resultat der Vermeidung einer Latenz der positiven Verstärkung aufgrund der Beobachtung, dass Kinder mit ADHS nicht versuchen, die Belohnung zu maximieren, sondern den Belohnungsaufschub zu minimieren (Sonuga-Barke et al. 1992). Als ein weiterer Beitrag zum motivationalen Ansatz postuliert Sagvolden, dass bei Kindern mit ADHS die Wirksamkeit der Verstärkung mit zunehmender zeitlicher Distanz zum auslösenden Ereignis überproportional abnimmt und damit bei Patienten verzögerte Verstärkungen weniger handlungsrelevant sind (Sagvolden et al. 2005).

Theorien multipler Ursachen

Die integrativen Modelle des Aufmerksamkeitsnetzwerkes wie beispielsweise das „**Dual-Pathway-Modell**“ greifen die Frage auf, ob für die Verhaltensauffälligkeiten bei ADHS möglicherweise beide Aspekte, das exekutive Defizit der Verhaltenshemmung und Störungen in motivationalen Inhibitionsprozessen, von Bedeutung sind. Gemäß dem „**Dual-Pathway-Modell**“ von Sonuga-Barke sind an der Ätiologie der ADHS zwei unabhängige Pfade beteiligt. Den ersten Pfad stellen die Schaltkreise dar, die Entscheidungen in Abhängigkeit von ihren Konsequenzen bedingen und den motivationalen Aspekt der ADHS abbilden. Der zweite Pfad umfasse demnach Schaltkreise, deren Dysfunktionen durch Beeinträchtigungen in den „Exekutiven Funktionen“ zum Ausdruck kommen und damit die kognitiven Aspekte der ADHS-Symptome abbilden (Sonuga-Barke 2003). Das „*dual pathway model*“ postuliert ADHS als eine neuropsychologisch heterogene Störung, bei der eine Beeinträchtigung in einem der beiden Pfade unabhängig voneinander zu ähnlichen Symptomen führen kann (Sonuga-Barke 2005); integrative Ansätze finden sich auch bei anderen Autoren (Nigg und Casey 2005; Castellanos et al. 2006).

1.1.3.2 Strukturelle und biochemische Befunde bei ADHS

Da die bei der Behandlung der ADHS wirksamen Medikamente in monoaminerge, insbesondere in katecholaminerge, Systeme eingreifen, wurden Dysfunktionen dieser Transmittersysteme als hauptsächlich pathogenetisch bei ADHS angenommen. Wie oben beschrieben legen verschiedene Störungstheorien nahe, dass ADHS-Symptome teilweise auf Dysfunktionen in den frontostriatalen Netzwerken zurückzuführen sind, welche die Aufmerksamkeit kontrollieren und Antworten organisieren (Barkley 1997; Sonuga-Barke 2005). Dass die striatale dopaminerge Transmission bei ADHS erniedrigt ist, konnte in einer Vielzahl von Untersuchungen belegt werden (Biederman und Faraone 2002; Solanto 2002; Sagvolden et al. 2005). Auch Störungen im zentralen Noradrenalin- und Serotoninstoffwechsel scheinen an der Pathophysiologie der ADHS beteiligt zu sein (Archer et al. 2011). Diese frontostriatale Dysfunktion betreffe Schaltkreise zwischen den Basalganglien und dem Kortex und werde in einen motorischen Regelkreis, einen okulomotorischen Regelkreis, den dorsolateralen präfrontalen Regelkreis, der lateralen orbitofrontalen Regelkreis und der Regelkreis des ACC unterschieden (Rubia 2011; Cubillo et al. 2012). Zusammenfassend kann von weitläufigen strukturellen Abweichungen bei ADHS gesprochen werden, die möglicherweise

insbesondere den rechten präfrontalen Kortex, die Basalganglien und bestimmte Kleinhirnareale betreffen (Sowell et al. 2003; Rubia 2011; Cubillo et al. 2012; Frodl und Skokauskas 2012).

1.1.3.3 Neuropsychologische Befunde bei ADHS

Neuropsychologische Auffälligkeiten bei Kindern, die unter ADHS leiden, wurden in einer Vielzahl verschiedener Reaktionsaufgaben berichtet, die Aspekte „Exekutiver Funktionen“ operationalisieren. Es konnten gemeinsame Verarbeitungsschwächen bei Kindern, die unter ADHS leiden, nachweisen werden, beispielsweise erscheint die Antwortinhibition beeinträchtigt (Nigg 2001). Es werden häufig langsamere und variabelere Reaktionszeiten sowie höhere Fehlerraten gefunden (Kuntsi et al. 2001; Uebel et al. 2010). Bei steigender Menge und Komplexität der zu verarbeitenden Informationen weisen Kinder, die unter ADHS leiden im Vergleich zu gesunden Kindern stärkere Leistungseinbußen auf (Banaschewski et al. 2004b). Eine Metanalyse zu den EF bei ADHS beschreibt bei Patienten signifikante Defizite, welche in den Bereichen Vigilanz, Handlungsplanung, Arbeitsgedächtnis und Antwortinhibition am stärksten ausgeprägt waren (Willcutt et al. 2005). Insbesondere die intraindividuelle Reaktionszeitvariabilität (RT-SD) erscheint bei ADHS-Gruppen im Vergleich zu Kontrollgruppen erhöht. Dieser Befund konnte in zahlreichen Studien für unterschiedliche Aufgaben bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS gefunden werden. Die Einschränkungen der Reaktionszeitvariabilität wird üblicherweise als typisches und stabiles Verhaltensmerkmal oder sogar als Endophänotyp der ADHS beschreiben, sie ist aber nicht als ausschließlich kognitiver Kennwert zu sehen und scheint motivational-energetischen Aspekten unterworfen (Andreou et al. 2007). Allerdings handelt es sich nicht um einen für ADHS-Gruppen spezifischen Befund (Kofler et al. 2013). In einer neueren Untersuchung konnten Uebel et al. zeigen, dass kognitive Defizite von Kinder mit ADHS bei positiver Verstärkung vermindert sind. Dieser Befund unterstreicht, dass neben den kognitiven Abweichungen motivationale Aspekte an der ADHS-Symptomatik beteiligt zu sein scheinen und möglicherweise einen bedeutsamen Moderator der Befunde darstellen (Uebel et al. 2010).

1.2 Grundlagen der neurophysiologischen Untersuchung

Da kognitive Prozesse zunächst nicht direkt beobachtet werden können, muss zur Beschreibung kognitiver Verarbeitung auf Modelle Bezug genommen werden, welche durch Verhaltenskennwerte in definierten Testsituationen, typischerweise Reaktionszeiten, Reaktionszeitvariabilität oder Fehleranzahl bei der Bearbeitung bestimmter kognitiver Aufgaben, Rückschlüsse auf Denkvorgänge ziehen. Falls ausschließlich Parameter der Leistungsgüte zur Betrachtung kognitiver Prozesse herangezogen werden, wie beispielsweise die Reaktionszeit, besteht die Gefahr, falsche Schlüsse zu ziehen, da man die Geschwindigkeit einer motorischen Reaktion betrachtet und diese zwangsläufig einen starken Einfluss der Charakteristik des motorischen Systems beinhaltet (Eriksen 1995). Auch die Analyse anderer Verhaltensdaten, wie beispielsweise der Fehlerrate, unterliegen Einschränkungen, da sie Ausdruck von Bearbeitungsstrategien sein mögen. Möglicherweise vorhandene Defizite könnten durch erhöhte Anstrengungen kompensiert werden, so dass das Verhalten der Probanden nur sehr eingeschränkte Rückschlüsse auf ggf. vorhandene neuronale Defizite erlaubt. Die Verhaltensdaten legen lediglich die Endpunkte des aufgabenbezogenen Verarbeitungsprozesses dar. Somit erscheint die Messung und Analyse der Hirnaktivität als zusätzliche Beobachtungs- und Beschreibungsebene sinnvoll, um auf dieser Ebene die Auseinandersetzung des Probanden mit der Aufgabe betrachten zu können. Die EKPs bieten die Möglichkeit, differenzierte Einblicke in die Verarbeitungsschritte zu erhalten (Banaschewski und Brandeis 2007). Die Untersuchung **Ereigniskorrelierter Potentiale (EKP)** (*event-related potential, ERP*), also die EEG-Veränderungen im festen zeitlichen Zusammenhang zu definierten Ereignissen, ergibt die Möglichkeit, kognitive Verarbeitungsschritte in hoher zeitlicher Auflösung differenziert zu betrachten. Die Grundlagen der ERPs werden im Folgenden beschrieben.

1.2.1 Neuronale Potentiale

Das Aktionspotential der Nervenzelle führt zur Ausschüttung von Transmittern in den synaptischen Spalt und somit zu einer Störung des Gleichgewichts und in den benachbarten Zellen zu einer Veränderung des Membranpotentials. Das Aktionspotential führt an der Synapse entweder zu einem inhibitorischen Zustand, der mit Hyperpolarisation oder einem exzitatorischen Zustand, der mit Depolarisation einhergeht. Die Summation dieser exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potenti-

ale (IPSP) erzeugt am nachgeschalteten Neuron Potentialschwankungen. Diese postsynaptischen Potentiale dauern im Vergleich zu den Aktionspotentialen, welche ihrerseits 1-2 ms betragen, länger an. EPSP fallen über 10-30 ms ab. IPSP dauern mit bis zu 150 ms noch länger an. Durch ein EPSP entsteht ein elektrischer Dipol mit negativem Pol in der Nähe der Synapse (siehe Abb. 2). Es findet nun im Extrazellulärraum ein Fluss positiver Ionen in Richtung des negativen Pols statt. Falls die Erregbarkeit nachlässt oder Hemmung dominiert, so verschiebt sich das Potential in die elektrisch positive Richtung.

Damit diese Potentiale an der Kopfoberfläche gemessen werden können müssen sich diese zeitlich und entsprechend ihrer Ausrichtung vektoriell addieren. Diese Bedingungen sind in den gleichförmig nebeneinander, säulenartig radial zur Kortexoberfläche liegen Pyramidenzellen gegeben, die als Ursprungsort der im EEG messbaren Aktivität angesehen werden (Nunez und Srinivasan 2006).

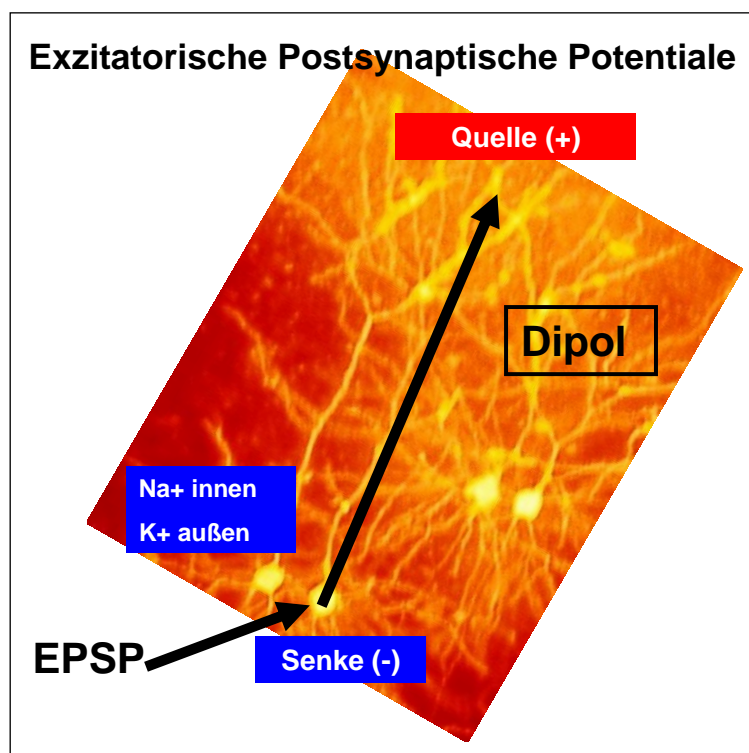


Abbildung 2: EPSP an kortikalen Pyramidenzellen

Die Abbildung zeigt das EPSP an kortikalen Pyramidenzellen. Die kortikalen Pyramidenzellen sind parallel orientiert und bilden bei postsynaptischen Potentialen elektrische Dipole. Eine Afferenz depolarisiert einen Dendriten (mehr negative Ionen außen). Der Strom fließt intrazellulär und außen wieder zurück. Die Stelle des Stromeintritts wird Senke, die des Austritts Quelle genannt (Nunez und Srinivasan 2006; Albrecht 2010).

1.2.2 Das Elektroenzephalogramm

Die elektroenzephalographische Untersuchung ist die Methode der Wahl, um hirnelektrische Aktivität, während Informations-verarbeitender Prozesse in hoher zeitlicher Auflösung darzustellen. Zur Ableitung des EEGs werden Elektroden mit elektrisch leitender Elektrodenpaste auf der Kopfhaut befestigt. Um die elektrischen Eigenschaften an der Ableitstelle zu optimieren, wird die darunterliegende Haut vorher gesäubert und mittels Elektrodenpaste eine elektrische Verbindung zwischen Kopfhaut und Elektrode hergestellt, deren Qualität vom elektrischen Widerstand bzw. der Impedanz der Messstrecke abhängt. Die Elektrodenanordnung ist beispielsweise gemäß dem 10-20-System standardisiert (Jasper 1958). Hierbei erfolgt eine Orientierung an den Verbindungslinien von Nasenwurzel (*Nasion*) und *Protuberantia occipitalis externa* (*Inion*) sowie zwischen den beiden Gehörgangsöffnungen, die gleichermaßen in Halbkreise in 10-20-20-20-20-10% Distanz aufgeteilt werden.

Die Messung von Potentialdifferenzen erfolgt dabei immer zwischen zwei Messpunkten, so dass bei der EEG-Ableitung kein absoluter Nullpunkt vorliegt. Die erste Klassifikation des Spontan-EEGs während einer Ruhebedingung bei geschlossenen Augen erfolgt zunächst nach Betrachtung der Grundfrequenz an okzipitalen Elektroden (z.B. O1, O2). Die Grundfrequenz nimmt mit dem Alter stetig zu. Das EEG des Heranwachsenden entspricht ab einem Alter von ungefähr 15-16 Jahren dem eines Erwachsenen (Banaschewski und Brandeis 2007).

1.2.3 Ereigniskorrelierte Potentiale

Die Potentiale, die in festem zeitlichen Zusammenhang mit einem sensorischen, motorischen, kognitiven oder emotionalen Ereignis auftreten, werden als sogenannte evozierte oder ereigniskorrelierte Potentiale (**EKP**) bezeichnet. EKPs können beispielsweise durch die neuronale Verarbeitung dargebotener Stimuli hervorgerufen werden. Es erfolgt eine Einteilung der EKP-Komponenten in frühere (0-150 ms) und spätere Aktivität (ab etwa 150 ms bis 1000 ms) nach Reizdarbietung. Die frühe Aktivität steht vorwiegend in Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften des Reizes, der die Aktivität „evoziert“, als Ausdruck der basalen Wahrnehmungsverarbeitung, wohingegen die späte Aktivität mit kognitiven Prozessen der Reizbewertung in Verbindung gebracht wird (Banaschewski und Brandeis 2007). Die Amplituden der EKPs sind wesentlich kleiner als die Amplituden des Ruhe-EEGs und sind daher von Spontanaktivität überlagert. Die Spontanaktivität nimmt bei Mittelwertbildung einen

Wert von Null bei beschränkter Varianz an. Daher kann durch Aufmittelung einzelner Untersuchungssegmente (*sweeps*), welche einen festen Zeitbezug zu einem spezifischen Ereignis wie beispielsweise der Stimuluspräsentation aufweisen, eine Verminderung der Ruheaktivität zu Gunsten der mit diesem Ereignis korrelierten Aktivität, erzielt werden (Banaschewski und Brandeis 2007). Das dabei entstehende EKP kann in Komponenten eingeteilt werden, die durch ihre Topographie und Latenz zum Ereignis unterteilt werden können (Polich 1993). Ihre Klassifikation erfolgt über die Reihenfolge ihres Auftretens und die Polarität (P1, N1, P2, N2, P3 etc.) oder über ihre typische Latenz (N170, P360 etc.), aber auch nach ihrer zugeschriebenen Bedeutung („*mismatch negativity*“, „Nogo-P3“ etc.) (Banaschewski und Brandeis 2007).

Die **P3** ist eine vielfach hinsichtlich aufmerksamkeitsbezogener kognitiver Prozesse untersuchten Komponente, die auch als P300 oder auch „Target-P300“ bezeichnet wird. P3-Komponenten werden in allen Aufgaben, die Reizdiskrimination erfordern, beobachtet und stellen aufgrund ihrer hohen Amplitude eine besonders prominente Komponente dar, die bereits lange beforscht wird (Polich 2007). Sie wird mit überwiegend dopaminergem Aktivität in Verbindung gebracht. Polich zufolge entspreche die Amplitude der P3 dem Ausmaß des Aufmerksamkeitsprozesses. Mittlerweile werden verschiedene psychische Störungen, die mit einer Störung der Verhaltenshemmung einhergehen, wie Störungen des Sozialverhaltens, Störungen durch Substanzkonsum und auch ADHS mit einer Beeinträchtigung der P3-Amplitude assoziiert (Costa et al. 2000; Brandeis et al. 2002; Bauer und Hesselbrock 2003). Als „*slow waves*“ oder „***slow cortical potentials***“ (**SCP**) werden langsame ereigniskorrelierte Potentiale klassifiziert. Es handelt sich um Potentialänderungen mit einer Dauer von 100 ms bis zu mehreren Sekunden. Sie werden als mit der Mobilisierung aufgabenrelevanter Verarbeitungskapazität in Zusammenhang stehend gesehen. Negative SCPs werden mit erhöhter Aufmerksamkeitsbereitschaft in Verbindung gesetzt. Ein prominentes Beispiel ist die „***contingente negative variation***“ (**CNV**). Die CNV tritt maximal an frontozentralen Elektroden auf und ist eine negative Potentialverschiebung, die zwischen zwei Reizen im sogenannten „Zwei-Stimulus-Paradigma“ auftritt. Sie wird als Ausdruck kortikaler präparatorischer und antizipatorischer Vorbereitungsprozesse gesehen. Die Funktion der CNV wird als Ausdruck der Antizipation des Zielreizes, der motorischen Vorbereitungsprozesse, aber auch im Zusammenhang mit Zeitverarbeitung gesehen. Es wird ein Zusammenhang zwischen der CNV und dopaminergen Prozessen angenommen, welche in thalamocorticalen Strukturen

verortet zu sein scheinen (Linssen et al. 2011; Albrecht et al. 2013). Zusammen mit der stimulusbezogenen N2 werden häufig auch antwortbezogene Potentiale nach fehlerhaften Antworten, wie die „*error negativity*“ (**Ne**), die auch „*error-related negativity*“ (**ERN**) genannt wird, und die „*error positivity*“ (**Pe**) betrachtet, um Inhibitionsprozesse und Fehlerverarbeitung zu untersuchen. Bei fehlerhaften Antworten in neuropsychologischen Tests kann bei neurophysiologischer Untersuchung und antwortbezogener Mittelung der EKPs üblicherweise eine Negativierung 40-120 ms nach der fehlerhaften Antwort gefunden werden, die ihre maximale Amplitude an frontozentralen Elektroden aufweist (Ne). Sie tritt nach einer Reaktion als Ausdruck der Fehlerverarbeitung auf, wenn die Reaktion von der Person als falsch erkannt wird. Sowohl die Ne als auch die N2 werden mit Konfliktüberwachung in Verbindung gebracht. Die Ne soll ebenfalls vom ACC generiert werden und hauptsächlich von der Verarbeitung des Zielreizes abhängen, während die N2 mit der Verarbeitung der irrelevanten Informationen in Verbindung gebracht wird (Coles et al. 2001; Yeung und Cohen 2006).

1.3 Grundlagen „Kognitiver Kontrolle“

Die Beteiligung devianter kognitiver Prozesse an der ADHS-Symptomatik wurde bereits im Rahmen der Ausführungen zu Barkleys „Kognitivem Modell“ und den späteren integrativen Ansätzen erläutert. Dabei werden verschiedene Aspekte „Kognitiver Kontrolle“ wie Reaktionsinhibition und Interferenzkontrolle als speziellere Form von Inhibition, bei der irrelevante Reize gehemmt werden, unterschieden (Nigg 2000; Donkers und van Boxtel 2004). Unter „**Kognitiver Kontrolle**“ werden Prozesse verstanden, welche grundlegend zur Steuerung des Verhaltens beitragen und dabei vornehmlich der Überwachung nicht automatisierter Verhaltensweisen dienen. Bei diesen kognitiven Kontrollprozessen werden bisherige Verhaltensweisen mit neuen Informationen verglichen und modifiziert. Dieses Kontrollsystem bildet die Voraussetzung dafür, sich den variablen Umweltbedingungen anzupassen und soll Konflikte in der Informationsverarbeitung lösen (Botvinick et al. 2001; Carter und Van Veen 2007). Als Ursprung der in dieser Arbeit untersuchten N2-Komponente wird der dorsale ACC angesehen. Der ACC besteht aus zwei Anteilen, dem dorsalen ACC als dem „kognitiven“ und dem ventralen als dem „affektiven“ Anteil. Der dorsale Anteil stehe in Verbindungen mit dem lateralen präfrontalen Kortex, dem parietalen, prämotorischen und supplementär-motorischen Kortex. Dem dorsalen Anteil des ACCs wird die Beteiligung an Aufmerksamkeits- und Motivationsprozessen, Fehlerdetektion, „*conflict monitoring*“, Konzentration und dem Arbeitsgedächtnis zugeschrieben (Bush et al. 2000).

Die „***conflict monitoring theory***“ erklärt, wie der kognitive Konflikt gemessen wird und wie die Anpassung der „Kognitiven Kontrolle“ erfolgt (Botvinick et al. 2001). Der erste Teil der Hypothese postuliert, dass ein „Kognitives Kontrollsystem“, das Verhalten evaluiert und „Kognitive Konflikte“ detektiert. Botvinick zu Folge erhalte dieses Kontrollsystem Informationen aus den elementaren kognitiven Aktivitäten, die es wiederum kontrolliere. Mit diesen Informationen finde eine kontinuierliche Überwachung der Aufgabenausführung, dass sogenannte „*conflict monitoring*“ statt. Der zweite Teil der Hypothese beschreibt, dass in einem weiteren Schritt dementsprechend eine kompensatorische dynamische Anpassung des Aufmerksamkeitsprozesses erfolge. Der Aufmerksamkeitsprozess führe, je mehr Konfliktpotential detektiert werde, zu einer verstärkten „Kognitiven Kontrolle“. Dieser Prozess der Konfliktadaptation bedeute, dass der ACC als Ebene einer „*conflict monitoring*“-Ein-

heit bei Konfliktsituationen, die in Interferenzaufgaben wie beispielsweise in der Flanker Task durch Target-Flanker-Inkongruenz verursacht werden, stärker aktiviert würde und somit verstärkte „Kognitive Kontrolle“ durch den präfrontalen Kortex fordere. Bezogen auf Interferenzaufgaben bedeute dies, dass gemäß der „*conflict monitoring theory*“ die ACC-Aktivierung bei einer Aufgabensequenz, in der ein inkongruenter Durchgang einem inkongruenten folge, im Vergleich zu einem Durchgang, in dem ein inkongruenter Durchgang einem kongruentem folge, verringert auftrete als Ausdruck einer Zielreiz-fokussierten Verarbeitung (Botvinick et al. 2001; Kerns et al. 2004). Diese Vorstellung wird durch bildgebende Studien gestützt, die größere Aktivierung des ACC bei inkongruenten Durchgängen zeigten, denen kongruente im Vergleich zu inkongruenten Durchgängen vorangegangen waren (Botvinick et al. 2004). Im entgegengesetzten Fall bei vorangegangener Kongruenz werde keine zusätzliche „Kognitive Kontrolle“ rekrutiert und die Beeinflussung durch die Distraktoren wirke stärker. Es wird also ein, durch die Modulation der „Kognitiven Kontrolle“ erzeugter, Sequenzeffekt in der Flanker Task beschrieben (Botvinick et al. 2004). Die Modulation des „Kongruenz-Effektes“ in der Flanker Task scheint folglich, einer Beeinflussung durch die Stimulussequenz zu unterliegen.

1.3.1 Experimentelle Paradigmen zur Untersuchung kognitiver Kontrollprozesse

Es gibt zahlreiche unterschiedliche neuropsychologische Reaktions- und Konfliktaufgaben, die versuchen, einzelne Aspekte kognitiver Kontrollprozesse, wie Reaktionsinhibition und Umgang mit „Kognitiven Konflikten“, abzubilden. Eine gewisse Ähnlichkeit der Aufgabenstellungen entsteht durch den Einfluss einer automatisierten dominanten Handlungstendenz „*prepotency to response*“ auf das Reaktionsverhalten. Die mit „Exekutiver Funktionen“ in Form von Antwortinhibition oder „Kognitiver Kontrolle“ assoziierten EKP-Komponenten können während der Durchführung von Aufgaben, die die Unterdrückung einer sich aufdrängenden Handlungstendenz erfordern oder widersprüchliche Handlungstendenzen nahelegen, untersucht werden. Die inhibitorische Kontrolle bezieht sich auf die Fähigkeit eine dominante, automatisierte Handlungstendenz zu unterdrücken. Die „**Go/Nogo-Aufgaben**“ stellen einfache Tests dar, in denen eine automatisierte Reaktionstendenz durch einen häufig präsentierten „Go“-Stimulus aufgebaut wird und inhibitorische Kontrolle durch die Darbietung seltenerer „Nogo“-Stimuli getestet werden kann. Die Anforderung der Aufgabe kann durch Erhöhung der Anzahl der „Go“- im Verhältnis zu den „Nogo“-Be-

dingungen gesteigert werden. Hier liegen dann möglicherweise Sequenzeffekte durch Reaktionsbahnung im Sinne eines „Primingeffektes“ vor. Zur Untersuchung von Inhibitionsleistung wird auch die „**Stop Signal Task**“ (SST) heran gezogen, bei der die Probanden auf jeden Stimulus so schnell und korrekt wie möglich reagieren sollen, oft mit einer Auswahl zwischen zwei Antwortmöglichkeiten, außer es tritt ein verzögertes Stop-Signal auf. In den Stop-Durchgängen werden die Probanden durch ein zusätzliches und zeitlich verzögertes Stop-Signal instruiert, ihre bereits durch den bereits präsentierten Go-Reiz initiierte Antwort zurückzuhalten (Verbruggen und Logan 2008). Eine häufig verwendete Erweiterung des „Go/Nogo“-Paradigmas zur Erforschung von Handlungsvorbereitung und inhibitorischen Prozessen stellt der „**Continous Performance Test**“ (CPT) dar, bei dem nur nach Hinweisreizen (den sog. „Cues“) überhaupt eine Reaktion erfolgen soll (Rosvold et al. 1956; Albrecht et al. 2015). Der Proband hat bei dem in Abbildung 3 gezeigten Beispiel die Aufgabe zu reagieren, wenn auf ein Cue "O" ein "X" folgt. Bei der CPT-Aufgabe soll auf die Mehrzahl der Stimuli nicht reagiert werden, so dass der CPT in der Reihe der dargestellten Aufmerksamkeitsaufgaben eine gewisse Sonderrolle einnimmt. Sequenzeffekte sind in dieser Aufgabe unwahrscheinlich, da eine überwiegende Handlungstendenz „nicht zu antworten“ entsteht.

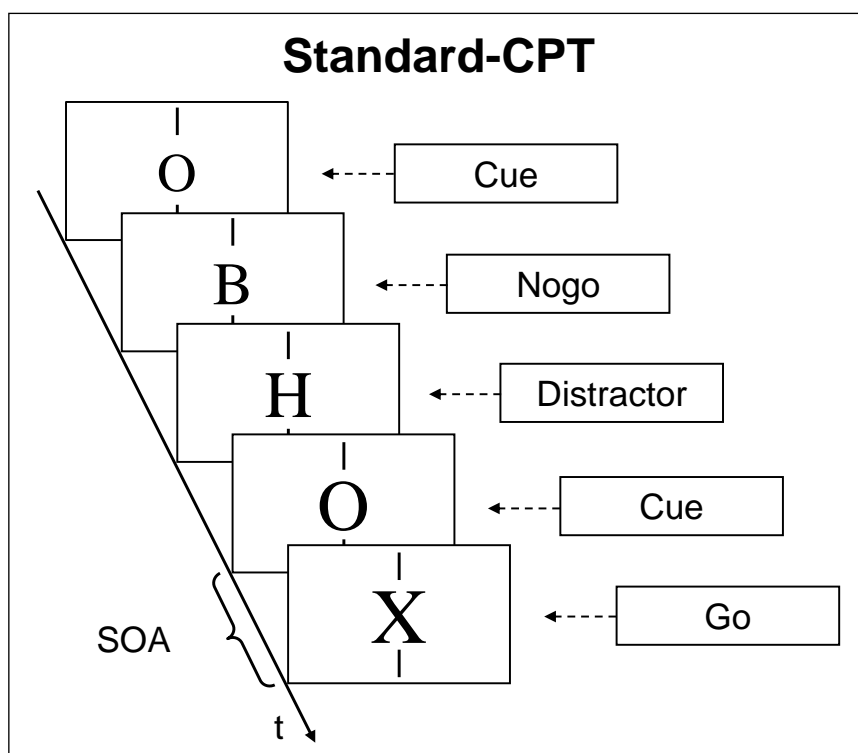


Abbildung 3: Continous Performance Test

Die Abbildung zeigt ein Beispiel für einen CPT mit dem Stimulus „X“ als Go- und „B“ als Nogo-Bedingung, „H“ als Beispiel für einen Distraktor und „O“ als Hinweisreiz (Cue). SOA: Stimulus Onset Asynchrony, der Zeitabstand von der Darbietung eines ersten Reizes bis zur Präsentation des nächsten Reizes; t =Zeit.

Neben der wohl bekanntesten Interferenzaufgabe, dem „**Stroop-Test**“, bei dem das Lesen als präpotente Reaktion genutzt wird, stellt die von Eriksen und Eriksen entwickelte „**Flanker-Aufgabe**“ (**Flanker Task**) (siehe Abb. 4) ein ebenfalls häufig verwendetes Paradigma zur Untersuchung von Interferenzkontrolle dar (Eriksen und Eriksen 1974) (Stroop 1935). Dabei wird ein handlungsinitiierender Zielreiz von irrelevanten Ablenkreizen umgeben. Die Versuchsperson soll für den zentralen Reiz, den Zielreiz (Target), eine Klassifikationsentscheidung treffen und die flankierend dargebotenen Distraktorstimuli (Flanker) ignorieren. Neben der ursprünglichen Version mit der Präsentation von Buchstaben findet eine Version mit Pfeilen Anwendung, bei der unter kongruenten Bedingungen Zielreiz und „Flanker“ in dieselbe Richtung, und unter inkongruenten Bedingungen in unterschiedliche Richtungen weisen (Kopp et al. 1996b; Mayr et al. 2003; Ridderinkhof et al. 2003; Nieuwenhuis et al. 2006; Albrecht et al. 2009). Dabei kommt es in der Regel zu dem „Kongruenz-Effekt“, einer Verlangsamung der Reaktionszeit und einer Erhöhung der Fehleranzahl bei inkongruenten Durchgängen, also wenn die Flanker in die entgegengesetzte Richtung des Targets weisen. Zudem kommt es zur Erhöhung der Aktivität in Gehirnregionen, die mit „Kognitiver Kontrolle“ in Verbindung gebracht werden. Diese „Kongruenz-Effekte“ können durch Modulation des zeitlichen und räumlichen Abstands der Darbietung der Flanker zur Präsentation des Zielreizes beeinflusst werden (Eriksen und Eriksen 1974; Miller 1991; Paquet und Craig 1997). So kommt es bei Vergrößerung des räumlichen Abstandes zu einer Verringerung des „Kongruenz-Effektes“, wohingegen die *stimulus onset asynchrony* (SOA) eher einer umgekehrt U-förmigen Beziehung folgt, wobei der größte Effekt zu erwarten ist, wenn die Flanker etwa 100 ms vor dem Target dargeboten werden (Kopp et al. 1996b). Die bei ADHS vermuteten Defizite der Antwortinhibition und der „Kognitiven Kontrolle“ wurden bei neuropsychologischer Testung mit Abweichungen der N2-Amplitude als ihrem neurophysiologischen Korrelat in Verbindung gesetzt.

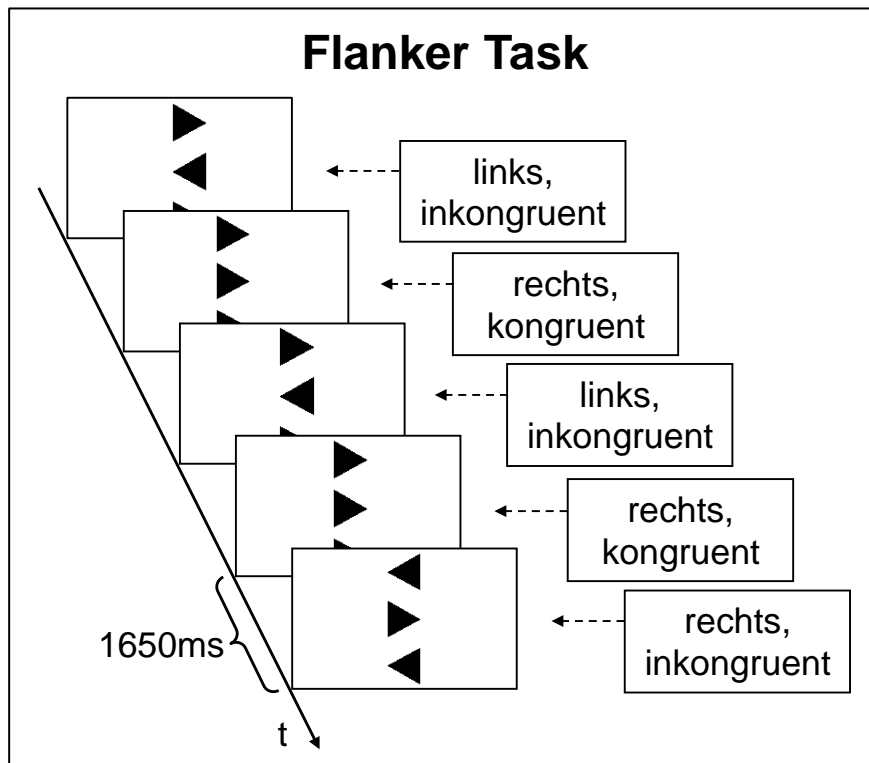


Abbildung 4: Flanker Task

Die Abbildung zeigt ein Beispiel für die Flanker Task. Neben den Stimuli die Bezeichnung der Richtung sowie der Kongruenzbedingung des jeweiligen Durchgangs; t=Zeit.

1.3.2 Neuropsychologische Befunde zur „Kognitiven Kontrolle“

Die kognitiven Beeinträchtigungen, die zuvor im Kapitel 1.1.3.3 dargestellt wurden, beziehen sich hauptsächlich auf Inhibitionsprozesse, wobei die Interferenzkontrolle als besondere Form der Inhibition, als die Fähigkeit irrelevante Störreize zu hemmen, verstanden werden kann. Wenn „Kognitive Konflikte“ auftreten, werden längere Reaktionszeiten benötigt und es werden vermehrt Fehler verzeichnet. In einem Übersichtsartikel zur Interferenzaufgaben, der Befunde zur Flanker Task und zur Simon-Task bei ADHS zusammenfasst, beschreiben Mullane et al. Defizite hinsichtlich Reaktionszeit und Fehlerrate bei von ADHS betroffenen im Vergleich zu gesunden Kindern (Mullane et al. 2009). Die Kinder der ADHS-Gruppen wiesen einen stärkeren „Kongruenz-Effekt“ in Form der Differenz zwischen Reaktionszeiten in kongruenten und inkongruenten Durchgängen im Vergleich zu Kontrollgruppen und erhöhte Fehlerraten auf (Mullane et al. 2009). Der Annahme eines Defizits der „Kognitiven Kontrolle“ bei ADHS entsprechend konnten in Interferenzaufgaben bei Probanden mit ADHS vermehrt Fehler, längere Reaktionszeiten und eine höhere

Reaktionszeitvariabilität im Vergleich zu Kontrollgruppen gefunden werden (Homack und Riccio 2004; Yordanova 2011a; Cao et al. 2013). Allerdings liegen auch Befunde vor, die Defizite bei Kindern mit ADHS in Interferenzaufgaben auf der Verhaltensebene nur teilweise bestätigen. So konnten beispielsweise eine Untersuchung mit der Flanker Task die größere Reaktionszeitvariabilität bei Kindern mit ADHS bestätigen, aber einen gruppenunabhängigen Anstieg der Fehlerrate unter inkongruenten Bedingungen und keine Unterschiede in der Reaktionszeit nachweisen (Yordanova et al. 2011b). Es liegen auch Befunde vor, die keine Gruppenunterschiede auf der Verhaltensebene in Untersuchungen mit der Stroop- und der Simon-Aufgabe feststellen konnten (Albrecht et al. 2008b; van Mourik et al. 2009).

1.3.3 Modulation der N2-Amplitude bei „Kognitiver Kontrolle“

Die stimulusbezogene Erhöhung der N2-Amplitude ist ein neurophysiologischer Parameter, dessen genaue funktionale Bedeutung Gegenstand aktueller Forschung ist. Sie wird in Zusammenhang mit den „Exekutiven Funktionen“ im Allgemeinen und mit Inhibitionsprozessen und Kontrollprozessen im Besonderen untersucht (Nieuwenhuis et al. 2003; Donkers und van Boxtel 2004; Nieuwenhuis et al. 2004). Die im folgenden Abschnitt zusammengefassten Befunde zur Modulation der N2-Amplitude sind an gesunden erwachsenen Probanden erhoben worden. Die Annahme, die N2 sei Ausdruck einer Verhaltenshemmung fußt auf Befunden wie denen von Mäntylsalo, bei denen bei der Analyse einer Reaktionsaufgabe, eine Erhöhung der N2-Amplitude unter Nogo-Bedingungen mit frontozentralem Maximum gefunden werden konnte (Mäntylsalo 1987). Diese Amplitudenerhöhungen werden nachfolgend auch als „*Enhancement*“ bezeichnet. Es wurde angenommen, dass die N2 entweder Ausdruck eines Detektions- oder Inhibitionsprozess der präpotenten Antwort sei (Kopp et al. 1996a). Erheblich höhere N2-Amplituden wurden in Gruppen mit weniger Begehungsfehlern nachgewiesen (Falkenstein et al. 1999). Allerdings konnte ein N2-Enhancement sowohl unter NoGo-Bedingungen als auch unter Go-Bedingungen nachgewiesen werden, wenn die entsprechende Bedingung selten war (Nieuwenhuis et al. 2003; Donkers und van Boxtel 2004). Diese Beobachtung führte zu der Frage, ob die Modulation der N2-Komponente nicht ausschließlich als Ausdruck der Antwortinhibition zu sehen ist, sondern vielleicht einen allgemeineren Mechanismus „Kognitiver Kontrolle“ widerspiegelt, der bei Antwortinhibition und Interferenzkontrolle möglicherweise mit ähnlicher Gehirnaktivität einhergeht. Die Untersuchungen von Donkers und Van Boxtel versuchen Aufgabenkonflikte von motorischen Inhibitions-

prozessen zu differenzieren, indem über die Modulation des Krafteinsatzes ein „Kognitiver Konflikt“ zwischen mehreren Antwortmöglichkeiten möglichst ohne Inhibitionsaspekt angestrebt wurde. Diese sollten mit einer Konfliktsituation, welche motorische Inhibition erforderte verglichen werden. Das N2-Enhancements unterschied sich zwischen den beiden Aufgabentypen nicht. Donkers und van Boxtel postulierten, dass das N2-Enhancement daher auch dem hohen „Kognitiven Konflikt“ bei Nogo-Trials entsprechen könnte und kein Ausdruck von Antwortinhibition sein muss (Donkers und van Boxtel 2004). Randall und Smith konnten feststellen, dass die N2 unabhängig von Antwortinhibition immer dann erhöht war, wenn die geplante Antwort mit der vom Stimulus geforderten in Konflikt stand (Randall und Smith 2011). Es wurde vorgeschlagen, dass die N2 möglicherweise eher Ausdruck eines „*conflict monitoring*“-Prozesses sein könnte, der den Antwortkonflikt detektiert. Die N2 wird hierbei mit ihrer Quelle im ACC verortet (Bekker et al. 2005; Jonkman et al. 2007a).

1.4 Entwicklung der Fragestellung

Obwohl klassische kognitive Theorien der ADHS ein zentrales neuronales Defizit der Inhibitionskontrolle annehmen, ist die gegenwärtige Befundlage zur N2 heterogen (Barkley 1997; Overtoom et al. 1998; Dimoska et al. 2003; Banaschewski et al. 2004a; Fallgatter et al. 2004; Albrecht et al. 2005; Broyd et al. 2005; Liotti et al. 2007; Johnstone et al. 2009; Albrecht et al. 2010b; Johnstone et al. 2010; Cao et al. 2013). Reduzierte Amplituden der N2 bzw. vermindertes N2-Enhancement konnte bei Patienten mit ADHS in mehreren Studien mit unterschiedlichen Aufgaben, die „Kognitive Kontrolle“ erfordern, gefunden werden. So konnten zahlreiche Studien reduzierte N2-Amplituden bzw. ein reduziertes Enhancement der N2-Amplitude in Nogo-, Stop- oder inkongruenten Trials bei Patienten mit ADHS in verschiedenen Aufmerksamkeitsaufgaben wie Go/Nogo-Aufgaben, der SST sowie der Flanker Task zeigen. Diese Befunde wurden insbesondere mit schwierigeren Aufgaben erzielt, welche bei den Probanden eine Vielzahl von fehlerhaften Antworten hervorriefen: bei Johnstone in der Flanker Task, bei Dimoska, Albrecht und Liotti in der SST, aber auch bei Broyd in der Go/Nogo-Task als weniger fordernde Aufgabe (Dimoska et al. 2003; Albrecht et al. 2005; Broyd et al. 2005; Liotti et al. 2007; Johnstone et al. 2009; Albrecht 2010; Johnstone et al. 2010). In Studien mit dem CPT konnten keine Beeinträchtigungen der N2 bei ADHS festgestellt werden (Overtoom et al. 1998; Banaschewski et al. 2004a; Fallgatter et al. 2004). Cao konnte auch in einer Interferenzaufgabe keine Gruppenunterschiede der N2-Amplitude für Kinder mit hyperkinetischer Störung und Kontrollen finden (Cao et al. 2013). Bei einigen Studien waren Beeinträchtigungen eher durch komorbide externalisierende Störungen erklärbar, da Gruppenunterschiede ihre Signifikanz verloren, wenn komorbide Störungen ausgeschlossen wurden (Wiersema et al. 2006). Oder aber es traten in einer Go/NoGo-Aufgabe erst dann Beeinträchtigungen auf, wenn diese nach einer anderen Aufgabe bewältigt werden sollte, also erst bei länger andauernden Anforderungen („*time-on-task*“) (Yong-Liang et al. 2000). Es liegen sogar Befunde bei Kindern und Erwachsenen vor, die kein vermindertes, sondern ein erhöhtes N2-Enhancement in einer Go/Nogo-Aufgabe bei Patienten, die unter ADHS leiden, nachweisen. Als mögliche Erklärung wird angeführt, dass ADHS-Patienten möglicherweise eine größere Inhibitionsleistung aufbringen müssten, um Reaktionen erfolgreich zu unterbinden. Diese Befunde werden mit der Annahme in Verbindung gesetzt, dass ein erhöhtes N2-

Enhancement bei ADHS neurophysiologisches Korrelat eines Kompensationsmechanismus darstellen könnte (Smith et al. 2004; Prox et al. 2007). Die Heterogenität dieser Studienergebnisse wurde bisher hauptsächlich durch mögliche Unterschiede der Stichproben erklärt. Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Intelligenzquotienten, der Geschlechterverteilung, Art der Diagnosestellung, der eingeschlossenen ADHS-Subtypen, der aktuellen Medikation sowie psychiatrischen Komorbidität sind nur einige Faktoren, die Vergleichbarkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Ein Übriges zur heterogenen Befundlage tun Zufallsbefunde bei den zumeist geringen Stichprobengrößen in Verbindung mit einem möglicherweise bestehenden Publikationsbias, der positive Befunde bevorzugt. In einer Vorstudie zur vorliegenden Untersuchung prüften Albrecht et al., ob auch unterschiedliche Aufgabenanforderungen an „Kognitive Kontrolle“ bei einer Stichprobe zu generalisierbaren Gruppen-Effekten führen. Die Autoren verglichen das N2-Enhancement bei „Kognitiver Kontrolle“. Es wurde ein CPT in einer Standard- und einer CPT-Flanker-Version (Go vs. Nogo und kongruente vs. inkongruente Stimuli) mit geringer Präpotenz zu reagieren, welcher in vielen Studien keine ADHS-Effekte im N2-Enhancement aufweist, durchgeführt. Diese Aufgaben wurden mit einer Flanker-Aufgabe, die bei jedem Trial eine Reaktion erfordert und bei Patienten mit ADHS häufig ein vermindertes N2-Enhancement nachweist, verglichen (siehe Abb.5) (Albrecht et al. 2010b).

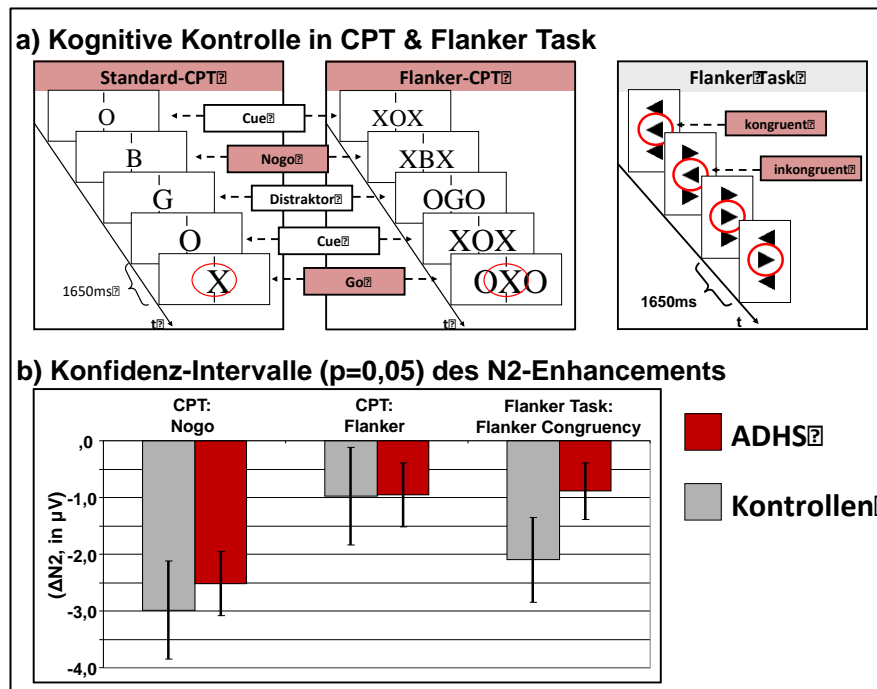


Abbildung 5: "Kognitive Kontrolle" in zwei Versionen des CPTs und der Flanker Task

Die Abbildung zeigt unter a) die Darstellung der Anforderung der zwei Versionen des CPTs (Standard-CPT (links) sowie Flanker-CPT (mittig) und der Flanker Task (rechts). Unter b) die Ergebnisse der ADHS-Effekte in Bezug auf die Modulation der N2-Komponente mit unterschiedlichen ADHS-Effekten in einer Stichprobe (modifiziert nach Albrecht et al. 2010b).

Wie erwartet, konnte ein deutliches N2-Enhancement unter „Nogo“- im Vergleich zu Go-Bedingungen im CPT nachgewiesen werden. Außerdem konnte ein signifikantes N2-Enhancement als „Kongruenz-Effekt“ durch Flankerinkongruenz im CPT-Flanker sowie in der Flanker Task gezeigt werden. Allerdings waren die ADHS-Effekte heterogen: Es lagen keine Beeinträchtigungen des N2-Enhancements bei der ADHS-Gruppe für „Nogo“- und „Kongruenz-Effekte“ im CPT vor, während in der Flanker Task trotz niedrigerer Amplitude klare Beeinträchtigungen des N2-Enhancements bei ADHS gefunden wurden. Die heterogene Befundlage des N2-Enhancements bei ADHS könnte daher zumindest teilweise durch spezifische Unterschiede der Aufgaben erklärbar sein. In der Flanker-Aufgabe scheinen die Kongruenzbedingungen der Flanker den Stimuluskonflikt mit einer hohen Anforderung an Interferenzkontrolle unter inkongruenten Bedingungen darzustellen. Jedoch werden beim Flanker-CPT zwar in jedem Trial Stimuli mit Flankern präsentiert, aber nicht jeder Durchgang erfordert eine Antwort. Vielmehr ist Antwortinhibition die Regel, und es wird eine überwiegende Handlungstendenz „nicht zu antworten“ aufgebaut. Somit ist die

Anforderung an „Kognitive Kontrolle“ möglicherweise sehr viel niedriger als bei der Bearbeitung inkongruenter Stimuli in der Flanker Task. In Kapitel 1.3 wurde weiterhin erläutert, dass es gemäß *conflict monitoring theory* aufgrund des durch Interferenz erzeugten Verhaltenskonfliktes in einem Durchgang (Intra-Trial-Effekt) zu einer dynamischen Anpassung des Aufmerksamkeitsprozesses komme, die über einen Durchgang hinaus wirke (Inter-Trial-Effekt). Diese Sequenzeffekte werden mit den Mechanismen der Konfliktregulation in Verbindung gebracht. Bei Erwachsenen wurden sie bereits hinsichtlich ihres Einflusses auf den „Kongruenz-Effekt“ untersucht (Gratton et al. 1992; Mayr et al. 2003; Nieuwenhuis et al. 2006; Egner 2007). Der „Gratton-Effekt“ ist ein häufig mit „kognitiven Kontrollprozessen“ in Zusammenhang gesetzter Sequenzeffekt. Er beschreibt eine reaktive Modulation des „Kongruenz-Effektes“ durch die Abfolge der Interferenzbedingung. Der im Folgenden „Konkordanz-Effekt“ genannte Sequenzeffekt beruht auf einer alternativen Erklärung zur Modulation des „Kongruenz-Effektes“. Dieser Erklärungsansatz geht von einem Bahnungsmechanismus aus. Der Einfluss der Aufgabensequenz auf den „Kongruenz-Effekt“ ist also ein, an gesunden Erwachsenen vielfach beschriebener Befund, der bei der Untersuchung sowohl von gesunden Kindern als auch von Kindern mit ADHS aber bisher kaum Beachtung fand. Deshalb soll in einem zweiten Schritt betrachtet werden inwiefern Sequenzeffekte, als besonders Merkmal der Aufgabe, den „Kongruenz-Effekt“ in der Flanker Task modulieren und ob, sich für Kinder mit ADHS eine abweichende Beeinflussung nachweisen lässt.

a) „Kongruenz-Effekt“

Der „Kongruenz-Effekt“ zeigt sich in Interferenzaufgaben auf der Verhaltensebene, wie bereits in Kapitel 1.3.1 beschrieben, als Verlängerung der Reaktionszeiten und Erhöhung der Fehlerrate in inkongruenten Durchgängen. Zudem kommt es zur Erhöhung der Aktivität in Gehirnregionen, die mit „Kognitiver Kontrolle“ in Verbindung gebracht werden. Simulationen kamen zu dem Ergebnis, dass die N2 unter inkongruenten Bedingungen erhöht erscheint und mit der Reaktionszeit positiv korreliert (Yeung et al. 2004). Empirische Untersuchungen an Kindern konnten diese Simulationen bestätigen (Johnstone et al. 2009; Johnstone et al. 2010). Diese positive Korrelation zwischen N2-Amplitude und der Reaktionszeit wird mit einer Steigerung der „Kognitiven Kontrolle“ unter konflikträchtige Anforderungen erklärt (Yeung et al. 2004; Folstein und Van Petten 2008). Eine höhere N2 wurde dabei mit erhöhter Flankermitverarbeitung in Verbindung gesetzt. Sinkende N2 Amplituden bei Vergrö-

ßerung des Abstand des Zielreizes zu Flankern legen diese Annahme nahe (Danielmeier et al. 2009). Diese erhöhte Prozessierung der irrelevanten Informationen führt wiederum unter inkongruenten Bedingungen, da mehr Interferenz vorliegt, zu langsameren und unter kongruenten Bedingungen zu schnelleren Antworten (Yeung und Cohen 2006). Diese Befunde sprechen in der Zusammenschau dafür, dass der „Kongruenz-Effekt“ sich als N2-Enhancement ausdrückt, mit kognitiven Kontrollprozessen einhergeht, aber auch einer komplexen Beeinflussung unterliegt.

b) „Gratton-Effekt“

Dass diese Verhaltenskonflikte in einzelnen Durchgängen (Intra-Trial-Effekte) nicht unbeeinflusst vom vorangegangenen Durchgang betrachtet werden können (Inter-Trial-Effekte), werden durch frühe Arbeiten Grattons zum Verhalten erwachsener Probanden bei neuropsychologischer Testung deutlich. Dort konnte mittels der Eriksen Flanker-Aufgabe gezeigt werden, dass Probanden schneller und genauer auf konfligierende Stimuli reagieren, wenn im vorangegangenen Trial inkongruente Stimuli dargeboten wurden (Gratton et al. 1992). Diese Verhaltensänderung, bei welcher der Kongruenzeffekt nach einem voran gegangenen kongruenten Trial größer als nach einem inkongruenten Trial ausfällt und als Fokussierung der Aufmerksamkeit auf den Zielreiz bei vorangegangenem Reaktionskonflikt gewertet wird, hat als „**Gratton-Effekt**“ Eingang in die Literatur gefunden (Botvinick et al. 1999). Es wird ein Wechsel von eher paralleler Mitverarbeitung der Flanker zu eher fokussierter Verarbeitung des Zielreizes angenommen. Diese Modulation von „Kongruenz-Effekten“ bei der Betrachtung von Sequenzen konnte ebenfalls bei Erwachsenen auch in anderen Konfliktaufgaben, wie beispielsweise der „Stroop-Task“ nachgewiesen werden (Notebaert et al. 2006).

Die Mitverarbeitung irrelevanter Reize kann auf automatischen Prozessen oder auf einer unwillkürlichen Aufmerksamkeitsverteilung beruhen oder aber das Ergebnis einer bestimmten Verarbeitungsstrategie darstellen. Gratton nahm einen **Wechsel zwischen paralleler und fokussierter Verarbeitung** an (Gratton et al. 1992). So erzeuge die inkongruente Bedingung im vorangegangenen Durchgang eine stärkere Fokussierung auf den Zielreiz im folgenden Durchgang. Für die Flanker-Aufgabe bedeutet demnach vermehrte „Kognitive Kontrolle“ eine Fokussierung der Aufmerksamkeit auf den zentral präsentierten Zielreiz. Paquet zeigte, dass die semantische Verarbeitung der Flanker bei Erwachsenen eingeschränkt war, wenn die Aufmerksamkeit vermehrt auf die Zielposition ausgerichtet wurde, so dass eine

verstärkte Aufmerksamkeitsausrichtung auf die Flanker zu einer entsprechenden Erhöhung des „Kongruenz-Effektes“ führt (Paquet 2001).

c) „Konkordanz-Effekt“

Die Änderung des „Kongruenz-Effektes“ bei der Betrachtung von Sequenzen ist allerdings unter Umständen nicht oder nicht ausschließlich auf die Modulation kognitiver Kontrollprozesse zurückzuführen. Neben „Kongruenz-Effekten“ sind in der Flanker-Aufgabe aufgrund der Möglichkeit der Wiederholung beziehungsweise des Wechsels des Zielreizes Effekte der **Reaktionsbahnung** (Response Priming) wahrscheinlich. Dalrymple-Alford beschrieb 1966, dass die Abfolge der Trials im Stroop-Test die Leistung der Probanden beeinflusst (Dalrymple-Alford 1966). Es werden „Positives Priming“ und „Negatives Priming“ unterschieden. Bei „**Positivem Priming**“ wird der Zielreiz des vorangegangenen Durchgangs im aktuellen Trial erneut Zielreiz. Beim „**Negativen Priming**“ wird der Distraktor des vorangegangenen Trials im aktuellen Trial Zielreiz und führt zu einer verzögerten Reaktion. Als Effekte auf die Leistung in neuropsychologischen Aufgaben konnte bei erwachsenen Probanden bei „Positivem Priming“ schnelleres und genaueres Antwortverhalten gefunden werden, wobei „Negatives Priming“ zu höheren Reaktionszeiten und höherer Fehleranzahl führte (Mayr und Buchner 2007). Als Erklärungsansätze für Primingeffekte haben sich Modelle der „selektiven Inhibition“ und gedächtnisbasierte Ansätze bewährt und stehen sich ursprünglich gegenüber (Mayr und Buchner 2007). Zusätzlich zu den Primingeffekten durch Wiederholung des Zielreizes sind in der Flanker Task mehrere weitere Bahnungseffekte denkbar. Einerseits in Form einer Beeinflussung durch die Flanker, im Sinne einer Voraktivierung (Intra-Trial-Effekt), die im aktuellen Durchgang der Richtung des Zielreizes entsprechen, andererseits könnte auch eine Bahnung durch die im voran gegangenen Durchgang gegebene Antwort erfolgen (Inter-Trial-Effekt). Um die Priming-Effekte durch Flanker (Intra-Trial-Effekte) von den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Bahnungseffekten durch die Target/Antwort des vorgegangenen Durchgangs (Inter-Trial-Effekt) zu differenzieren, wird im Folgenden Target/Antwort-Bahnung als „**Konkordanz**“ bezeichnet. Die Antwort auf einen Zielreiz wird also möglicherweise von dem vorangegangenen Durchgang als Bahnungsreiz beeinflusst. Diese Bahnung ist mit einer motorischen Antwortmöglichkeit verknüpft, die in der inkongordanten Bedingung durch „Negatives Primings“ mit der korrekten Antwort interferiert. Die Reaktionsbahnung der gleichsinnigen Antwort im vorangegangenen Durchgang

sollte zu schnelleren Reaktionszeiten führen und womöglich mit dem „Kongruenz-Effekt“ interagieren.

Einige im Folgenden zusammengefasste Befunde von erwachsenen Probanden weisen darauf hin, dass die Inter-Trial-Modulation des „Kongruenz-Effekts“ nicht durch die Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs, sondern möglicherweise hauptsächlich oder auch allein durch den Bahnungseffekt zu erklären ist. Im Gegensatz zum „*conflict monitoring model*“ gibt es Ansichten, welche die Anpassung „Kognitiver Kontrolle“ als Folge des episodischen Gedächtnisses im Zusammenhang mit Inter-Trial-Bahnungseffekten durch Stimuluswiederholung sehen (Mayr et al. 2003).

Mayr et al. untersuchten die Inter-Trial-Effekte, indem sie Wiederholungsbedingungen und die Wechselbedingungen getrennt betrachteten. Die Modulationen im Sinne eines „Gratton-Effektes“ unter inkongruenten Bedingungen, die nach vorangegangenen inkongruenten Bedingungen schneller beantwortet wurden, waren nicht beim Ausschluss kompletter Reizwiederholungen zu finden. Diesen durch Nieuwenhuis replizierten Befund führte Mayr auf positive Priming-Effekte zurück (Mayr et al. 2003; Nieuwenhuis et al. 2006). Ullsperger sah Mayrs Befunde jedoch eher im Zusammenhang mit „Negativem Priming“ (Ullsperger et al. 2005).

Davelaar et al. führten eine neutrale Bedingung in die Flanker Task ein, um zu betrachten, ob die verminderte Flankerinterferenz nach inkongruenten Bedingungen Ausdruck eines stimulusunabhängigen kognitiven Kontrollprozesses ist oder ob stimuluspezifische Primingeffekte für die Sequenzeffekte verantwortlich sind. Die Ergebnisse legen eine intermediäre Erklärung nahe, welche propagiert, dass der durch die Flanker induzierte Konflikt, die Stärke der assoziativen Verknüpfung zwischen Stimulus und Antwort moduliert - also ein Konflikt modulierter Priming-Ansatz (Davelaar und Stevens 2009).

Egner kommt in seinem Vergleich verschiedener Erklärungsansätze für Sequenzeffekte auf den „Kongruenz-Effekt“ ebenfalls zu dem Schluss, dass weder konfliktabhängige Anpassungsvorgänge noch episodische Gedächtniseffekte die Sequenzeffekte in den Interferenzaufgaben alleine vollständig erklären (Egner 2007). Die unter b) und c) dargestellten Sequenzeffekte (Reaktionsbahnung („Konkordanz-Effekt“) und die sequentielle Abfolge der Kongruenzbedingungen („Gratton-Effekt“)) sowie deren Interaktion, stellen Aspekte der Aufgaben dar, die möglicherweise

verschieden Anforderungen an „Kognitive Kontrolle“ stellen und sich ihrerseits modulierend auf die N2-Amplitude auswirken.

d) Sequenzeffekte als Moderator der N2-Amplitude

Die N2 scheint bei erwachsenen Probanden empfindlich auf die dynamische Anpassung der „Kognitiven Kontrolle“ zu reagieren (Clayson und Larson 2011). Clayson untersuchte bei Erwachsenen die Modulation der N2 in einer Abfolge von bis zu vier Trails einer definierten Kongruenzbedingung. Es konnten in Folgen kongruenter Trials in der Flanker Task stärker negative N2-Amplituden als in den konsekutiv inkongruenten Bedingungen gefunden werden. Diese Effekte auf die N2-Amplitude blieben auch nach dem Ausschluss von konkordanten Sequenzen nachweisbar. Sie wurden unter kongruenten Bedingungen mit sinkender „Kognitiver Kontrolle“ und somit erhöhter Flankerprozessierung und unter inkongruenten Bedingungen mit steigender „Kognitiver Kontrolle“ und sinkendem „Kognitiven Konflikt“ in Verbindung gebracht (Clayson und Larson 2011). Forster untersuchte zwei aufeinanderfolgende Trialsequenzen und konnte Sequenzeffekte auf das N2-Enhancement unter aktuell inkongruenten Bedingungen finden (Forster et al. 2011). Studien an Erwachsenen fanden weniger negative N2-Amplituden in aktuell inkongruenten Trials mit vorangegangenen inkongruentem Trialsequenzen im Vergleich zu aktuell inkongruenten mit voran gegangenem kongruenten (Forster et al. 2011; Larson et al. 2012).

Die Betrachtung einzelner Trials in neuropsychologischen Tests ohne Berücksichtigung ihrer vorausgegangenen Bedingungen bilden anscheinend die die N2 modulierenden Einflüsse nicht ausreichend ab.

e) Sequenzeffekte bei ADHS

Obwohl, wie in Kapitel 1.4 dargestellt, zahlreiche Befunde auf der Verhaltensebene die Annahme stützen, dass durch die Betrachtung von Aufgabensequenzen Einblick in kognitive Kontrollprozesse gewonnen werden kann, fanden in den bisherigen Untersuchungen zur ADHS Sequenzeffekte insbesondere in neurophysiologischen Untersuchungen kaum Berücksichtigung. Banaschewski et al. untersuchten den Einfluss der Anforderungssequenz im CPT auf Aufmerksamkeits- (P3) und motorische Vorbereitungsprozesse (CNV) bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kontrollprobanden. Um im CPT Stimulussequenzen untersuchen zu können, erfolgte eine Einteilung in drei Stimuluskontexte mit unterschiedlichem Ausmaß der automatisierten dominanten Handlungstendenz „*prepotency to response*“. Es wurde

zwischen einer Go-, einer neutralen und einer Nogo-Stimulus-Umgebung unterschieden. Ein Einfluss dieser Anforderungssequenz konnte sowohl auf das Verhalten als auch auf die CNV festgestellt werden (Banaschewski et al. 2008). In einer Untersuchung mittels Transkranieller Magnetstimulation von Kindern, die unter ADHS leiden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, konnte eine abweichende Exzitabilität des motorischen Systems in Stimulussequenzen gefunden werden (Moll et al. 2001). Auf der Ebene des Verhaltens betrachteten Yordanova et al. Aufgabensequenzen in der Flanker Task bei Kindern mit ADHS und Kontrollprobanden. Sie konnten fehlerbezogene Unterschiede in den Verhaltenskennwerten feststellen. Insbesondere nach Fehlern war bei ADHS eine signifikant erhöhte Fehlerrate zu finden (Yordanova 2011b). Yordanova et. al. konnten in einer anderen Untersuchung ebenfalls mit der Flanker Task bei Kindern mit ADHS ein spezifisch von der Kontrollgruppe abweichendes Fehlermuster nachweisen. Dies zeichnete sich durch Sequenzen mehrerer Fehler aus und wurde als Ausdruck von Oszillationen in der Aufgabenzuwendung gewertet (Yordanova et al. 2011a). Auf der Verhaltensebene können also bei der Betrachtung von Aufgabensequenzen in der Flanker Task Abweichungen bei Kindern, die unter ADHS leiden, gefunden werden. Die vorliegende Untersuchung soll beleuchten inwiefern der Gratton-Effekt und der Konkordanz-Effekt als Merkmale der Aufgabensequenz bei Kindern mit und ohne ADHS vorliegen. Weiterhin soll geklärt werden, ob diese Sequenzeffekte den „Kongruenz-Effekt“ als Ausdruck „kognitiver Kontrolle“ auf Ebene des Verhaltens und der stimulusbezogenen hirnelektrischen Aktivität (N2-Enhancement) modulieren und ob sie zu Gruppenunterschieden (ADHS vs. Kontrollen) beitragen.

2 Hypothesen: Die Rolle von Sequenzeffekten bei „Kognitiver Kontrolle“ bei ADHS

Die in dieser Arbeit getesteten Hypothesen lassen sich in zwei Bereiche unterteilen. Im ersten Bereich soll untersucht werden, inwieweit sich die bisherigen Befunde zu „Kognitiver Kontrolle“ in der Flanker Task in der vorliegenden Stichprobe von Kindern mit und ohne ADHS replizieren lassen. Dies dient dem methodischen Abgleich, um die erzielten Ergebnisse klarer im Kontext der Literatur interpretieren zu können. Im zweiten Bereich wird geprüft, ob die zuvor geprüften Effekte bei Kindern mit ADHS auftreten und ob diese quantitativ abweichen von der Kontrollgruppe.

2.1 Zur Replikation von Effekten „Kognitiver Kontrolle“ in der Flanker Task bei Kindern und Jugendlichen

2.1.1 „Kongruenz-Effekt“

In der Eriksen-Flanker-Aufgabe stellen die Kongruenzbedingungen der Flanker den Stimuluskonflikt mit einer hohen Anforderung an Interferenzkontrolle unter inkongruenten Bedingungen dar.

Fehleranzahl

Es werden in der inkongruenten im Vergleich zur kongruenten Bedingung im Mittel mehr Fehler begangen.

Reaktionszeit (RT): Die mittleren Reaktionszeiten sind in der inkongruenten im Vergleich zur kongruenten Bedingung länger.

Reaktionszeit-Variabilität (RT-SD): Die mittlere intra-individuelle Reaktionszeit-Variabilität ist in der kongruenten und inkongruenten Bedingung gleich.

N2: Die N2 tritt etwa 300 ms nach der Darbietung des Targets auf und hat ein frontozentrales Maximum. Ihre Amplitude ist in der inkongruenten im Vergleich zur kongruenten Bedingung erhöht.

Begründung:

Die Annahme höherer Fehlerzahlen und längerer Reaktionszeiten in konflikträchtigeren Durchgängen entspricht dem „Kongruenz-Effekt“ auf die Fehlerzahl und die Reaktionszeit und konnte bei Kindern mit und ohne ADHS gefunden werden (Albrecht et al. 2009; Johnstone et al. 2009; Mullane et al. 2009; Johnstone et al. 2010). Simulationsmodelle und auch EKP-Studien bei

Kindern erwiesen einen „Kongruenz-Effekt“ im Sinne eines Enhancement der N2-Amplitude unter inkongruenten Bedingungen (Yeung et al. 2004; Johnstone et al. 2009; Johnstone et al. 2010).

2.1.2 Sequenzeffekte

„Gratton-Effekt“

RT: Die mittleren Reaktionszeiten sind in den inkongruenten Durchgängen, denen inkongruente Trials vorangegangen sind, kürzer im Vergleich zu Trails mit vorangegangenen kongruenten Trial.

N2: Der „Kongruenz-Effekt“ auf die N2-Amplitude ist geringer nach inkongruenten Stimuli.

Begründung:

Die Verhaltensänderung, bei welcher der „Kongruenz-Effekt“ nach einem vorangegangenen kongruenten Trial größer als nach einem inkongruenten Trial ausfällt und als Fokussierung der Aufmerksamkeit auf den Zielreiz bei vorangegangenem Reaktionskonflikt gewertet wird, wird als „Gratton-Effekt“ bezeichnet (Gratton et al. 1992; Botvinick et al. 1999). Studien an gesunden erwachsenen Probanden bestätigen weniger negative N2-Amplituden in aktuell inkongruenten Trials mit vorangegangenen inkongruenten im Vergleich zu vorangegangenen kongruenten Trial-Sequenzen (Forster et al. 2011; Larson et al. 2012).

„Konkordanz-Effekt“

RT: Die mittleren Reaktionszeiten sind kürzer bei Target-/ Antwort-Wiederholung (Konkordanz) im Vergleich zum –Wechsel (Inkonkordanz).

N2: Der Kongruenzeffekt (N2-Enhancement) ist in der inkonkordanten Sequenz signifikant stärker ausgeprägt als in der konkordanten Sequenz.

Begründung:

Als Effekte auf die Leistung in neuropsychologischen Aufgaben konnte bei Erwachsenen bei „Positivem Priming“ schnelleres und genaueres Antwortverhalten gefunden werden (Mayr und Buchner 2007). Da eine positive Korrelation zwischen N2-Amplitude und der Reaktionszeit verbunden mit der Annahme, dass konflikträchtige Aufgaben mehr „Kognitive Kontrolle“ benötigen für Erwachsene beschrieben wurde, wird die Hypothese eines erhöhten N2-Enhancements in der inkonkordanten Sequenz als Ausdruck eines erhöhten

kognitiven Konfliktes formuliert (Yeung et al. 2004; Folstein und Van Petten 2008).

2.2 „Kognitive Kontrolle“ bei ADHS: Zur Bedeutung von Sequenzeffekten

Die Hypothesen in diesem zweiten Abschnitt betreffen, inwiefern die unter 2.1 formulierten Effekte bei Kindern mit ADHS auftreten und ob diese bei ADHS quantitativ anders ausfallen als bei der Nicht-ADHS-Vergleichsgruppe. Da es sich bei den Sequenzeffekten auch bei Kindern um wichtige die Kognition modulierende Faktoren handeln könnte, könnte ihre Berücksichtigung helfen, die Heterogenität hinsichtlich des N2-Enhancement bei ADHS aufzuklären. Hierbei werden sowohl die Sequenzeffekte, die aufgrund der Kongruenzbedingungen innerhalb eines Trials (Intra-Trial-Effekte: Kongruenzbedingung) vorliegen sowie die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Trials (Inter-Trial-Effekte: „Gratton“ und „Konkordanz“) betrachtet.

2.2.1 „Kongruenz-Effekt“ bei ADHS

RT Der „Kongruenz-Effekt“ der mittleren Reaktionszeiten tritt in der ADHS-Gruppe stärker auf als in der Kontrollprobanden-Gruppe.

N2 Der „Kongruenz-Effekt“ bedingt ein geringeres N2-Enhancement in der ADHS-Gruppe.

Begründung:

Der erste Teil der Hypothese stützt sich auf den Befund eines Übersichtsartikels zu Interferenzaufgaben, in welchem beschrieben wird, dass Kinder mit ADHS im Vergleich zu Kontrollgruppen einen stärkeren „Kongruenz-Effekt“ im Sinne eines größeren Anstiegs Reaktionszeiten in inkongruenten Durchgängen aufweisen (Mullane et al. 2009). Der zweite Teil, der die Ausprägung des „Kongruenz-Effekt“ der N2-Amplitude in der ADHS-Gruppe beschreibt, stützt sich auf entsprechende Untersuchungsbefunde (Dimoska et al. 2003; Albrecht et al. 2005; Liotti et al. 2007; Johnstone et al. 2010).

2.2.2 Sequenzeffekte bei ADHS

„Gratton-Effekt“ bei ADHS

RT Der „Gratton-Effekt“ tritt bei ADHS geringer auf.

N2 Der „Gratton-Effekt“, also die Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs, führt bei ADHS zu einem geringeren N2-Enhancement nach inkongruenten Durchgängen.

Begründung:

Gratton zu Folge führt die inkongruente Bedingung im vorangegangenen Durchgang zu einer stärkeren Fokussierung auf den Zielreiz im folgenden Durchgang (Gratton et al. 1992). Für die Flanker-Aufgabe bedeutet demnach vermehrte „Kognitive Kontrolle“ eine Fokussierung der Aufmerksamkeit auf den zentral präsentierten Zielreiz. Eine Beeinträchtigung der „Kognitiven Kontrolle“ bei ADHS müsste sich demnach in einem geringeren „Gratton-Effekt“ äußern.

„Konkordanz-Effekt“ bei ADHS

RT Der „Konkordanz-Effekt“ ist stärker ausgeprägt bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kontroll-Probanden.

N2 Die Konkordanzbedingung führt zu einem geringeren N2-Enhancement in der inkongruenten Bedingung in der ADHS-Gruppe.

Begründung:

Gemäß der Hypothese (siehe 2.1.2) zum „Konkordanz-Effekt“ soll eine verlängerte RT unter inkongruenten Bedingungen vorliegen. Die positiven Korrelation zwischen N2-Amplitude und der Reaktionszeit, die für Erwachsene beschrieben wurde, begründet die Hypothese eines erhöhten N2-Enhancements in der inkongruenten Sequenz als Ausdruck eines erhöhten kognitiven Konfliktes (Yeung et al. 2004; Folstein und Van Petten 2008). Ausgehend von einem Defizit der „kognitiven Kontrolle“ bei ADHS erscheint der „Konkordanz-Effekt“ dann folglich beeinträchtigt.

3 Material und Methode

3.1 Studiendesign

Für die vorliegende Studie wurden Daten aus der vorangegangenen „IMAGE-„ und den „Motion Processing-„Projekten re-analysiert. Das **IMAGE-Projekt** ist eine durch das „National Institute of Mental Health“ geförderte internationale Multi-Center-Studie, in deren Rahmen zusätzlich zur genetischen Untersuchung eine neuropsychologische und neurophysiologische Untersuchung der Probanden stattfand. Das Ziel des Projektes ist es, Gene zu identifizieren, die an der Pathogenese der ADHS beteiligt sind. Hierzu wurden Familien untersucht, in denen es neben dem Indexprobanden zumindest ein nicht von ADHS betroffenes Geschwisterkind gab, welches ebenfalls eingeschlossen werden konnte. Die ADHS-Diagnostik beinhaltete, neben einer störungsspezifischen Fragebogendiagnostik in Selbst- und Fremdeinschätzung, das *Parental Account of Children`s Symptoms (PACS)* ein semistrukturiertes Interview, welches entwickelt wurde, um das kindliche Verhalten hinsichtlich der ADHS-Symptomatik zu objektivieren. Der Interviewer befragt die Eltern bezüglich detaillierter Beschreibungen des typischen Verhaltens in speziellen Situationen und bewertet diese auf eine Skala von vier Punkten hinsichtlich Intensität und Frequenz des Verhaltens in der letzten Woche und im letzten Jahr. Die **Motion-Processing-Studie** hatte zum Ziel, „Kognitive Kontrolle“ bei der Verarbeitung bewegter Reize zu untersuchen. ADHS-Diagnosen wurden durch einen erfahrenen Kinder- und Jugendpsychiater ebenfalls mittels klinischer Fragebögen und durch ein unstrukturiertes Interview bestätigt. Kontroll-Probanden wurden durch Informationsveranstaltungen an lokalen Schulen rekrutiert. In beiden Studien wurden identische EEG-Verstärker und Aufnahmeeinstellungen verwendet; geringfügige Unterschiede in der Darbietung der Aufgaben (Triggerlatenzen aufgrund leistungsfähigerer Laborausstattung o.ä.) wurden korrigiert, so dass eine vollständige Vergleichbarkeit der angestellten Messungen sichergestellt werden konnte. Beide Forschungs-Projekte wurden von der lokalen Ethikkommission geprüft. Auch das vorliegende Promotionsprojekt wurde der Ethikkommission zur Bewertung vorgelegt (siehe Antragsnummer Nr. DOK_46_2013, Votum vom 14.05.2013)

3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien beinhalteten das Vorliegen von Epilepsie, Autismus, neurologischen Erkrankungen oder genetischen oder anderen somatischen Erkrankungen, welche eine ADHS-Symptomatik imitieren könnten, zudem war ein zumindest durchschnittlicher Intelligenzquotient von mindestens 85 gefordert. Eine Einverständniserklärung des Kindes und der Eltern zur freiwilligen Teilnahme wurde vor Versuchsbeginn nach ausführlicher Aufklärung über die Untersuchungen eingeholt. Der Versuch konnte jederzeit auf Wunsch des Kindes oder seiner Eltern abgebrochen werden, woraus keinerlei Nachteile resultierten. Insgesamt wurden 189 Probanden untersucht, davon 87 in der Kontrollgruppe und 102 in der ADHS-Gruppe; 116 dieser Probanden wurden im Zuge der „IMAGE-“, und 73 in der „Motion Processing-“, Studie untersucht. In der Kontrollgruppe waren 59 männliche und 28 weibliche Probanden. Die ADHS-Gruppe umfasste 91 männliche und 11 weibliche Probanden. Das Geschlechterverhältnis der Gruppen unterschied sich signifikant (χ^2 (df₁)=13,13; $p < 0.001$). Aufgrund der Knabenwendigkeit der ADHS konnten nicht ausreichend weibliche Probanden rekrutiert werden, so dass die Probandinnen von den weiteren statistischen Untersuchungen ausgeschlossen wurden.

Es lagen insgesamt 150 Datensätze männlicher Probanden vor. Aufgrund von Simulationsstudien ist bekannt, dass die Datenqualität der N2 maßgeblich von der Anzahl der *sweeps* (EEG-Segmente) pro Proband abhängt. Zunächst wird die Anzahl der verwendbaren Sequenzen dadurch limitiert, dass nur die korrekt beantworteten Sequenzen betrachtet werden. Eine weitere Reduktion der Anzahl der verwendbaren Sequenzen ergibt sich dadurch, dass Artefakt-behaftete *sweeps* von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Da für ein aussagekräftiges evoziertes Potential der N2 zur Analyse mindestens 20 *sweeps* erforderlich sind, mussten weitere 48 Probanden ausgeschlossen werden, die diese Anforderung nicht erfüllten (13 in der Kontrollgruppe und 35 in der ADHS-Gruppe). Mit Hilfe des χ^2 -Test lässt sich feststellen, dass die Ausschlussrate beider Gruppen sich im Vergleich signifikant unterschied (χ^2 (df₁)=4,44; $p=0.04$). Die aufgrund mangelnder EEG-Qualität ausgeschlossenen Datensätze *dropouts* unterschieden sich in der Verteilung des Alters ($F_{(1,146)}=0,5$; $p=0,46$; part. $\eta^2 < 0.01$) sowie des Intelligenzquotienten nicht signifikant von den eingeschlossenen Probanden (Gruppe*Include) ($F_{(1,146)}=0,5$; $p=0,51$; part. $\eta^2 < 0.01$). Im Hinblick auf die psychischen Auffälligkeiten unterschieden sich die

ausgeschlossenen Probanden signifikant durch weniger Hyperaktivität in der Beurteilung durch die Eltern von den eingeschlossenen Probanden ($F_{(1,146)}=4,2$; $p=0,042$; part. $\eta^2<0,03$).

3.3 Stichprobenbeschreibung

Die Zusammensetzung der Stichprobe besteht aus insgesamt 102 Knaben, d. h. aus 56 Knaben, welche unter dem kombinierten Subtyp der ADHS leiden sowie 46 gesunden Kontrollprobanden ohne familiäre Disposition für ADHS. Um modulierende Entwicklungseffekte möglichst gering zu halten, wurde auf eine homogene Altersstruktur der Gruppen im Vergleich geachtet. Das Alter wurde aus Testdatum und Geburtsdatum berechnet und auf Monate gerundet. Alle Knaben waren zwischen 96 und 192 Monate alt, entsprechend 8-16 Jahren. Das Alter zum Testzeitpunkt lag bei den Probanden, die unter ADHS leiden ($N=56$) bei im Mittelwert 138,61 Monaten (SD: 23,40) also 11 Jahren und 7 Monaten sowie bei 135,57 Monaten (SD: 29,98) also 11 Jahren und 4 Monaten bei den Kontrollprobanden. Die Gruppen zeigte eine ähnliche Altersverteilung. Das Alter betreffend konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gefunden werden ($F_{(1,102)}=0,5$; $p=0,5$; part. $\eta^2=0,005$). Der Intelligenzquotient lag in der Gruppe der ADHS-Probanden im Mittel bei 106 (SD 10,3) und im Mittel bei 114 (SD 12,1) Punkten in der Gruppe der Kontrollprobanden, eine Differenz, die üblich und in der ADHS selbst begründet ist. Die IQ-Werte zeigten signifikante Differenzen zwischen den Gruppen ($F_{(1,102)}=11,8$; $p=0,001$; part. $\eta^2=0,105$). Somit ergibt sich zwar ein signifikanter Intelligenz- jedoch kein Altersunterschied zwischen den Gruppen (siehe Abb. 6).

Es wurde eine Analyse der statistischen Power durchgeführt. Diese ergab, dass diese Stichprobengröße geeignet erscheint, auch eine klinisch bedeutsame mittlere Effektstärke ($d=0,5$ oder part. $\eta^2=.059$) bei konventionellem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ mit einer Power von $1-\beta=0,70$ oder als Trend ($\alpha=0,10$) mit einer Power von 80% zu detektieren (Cohen 1988).

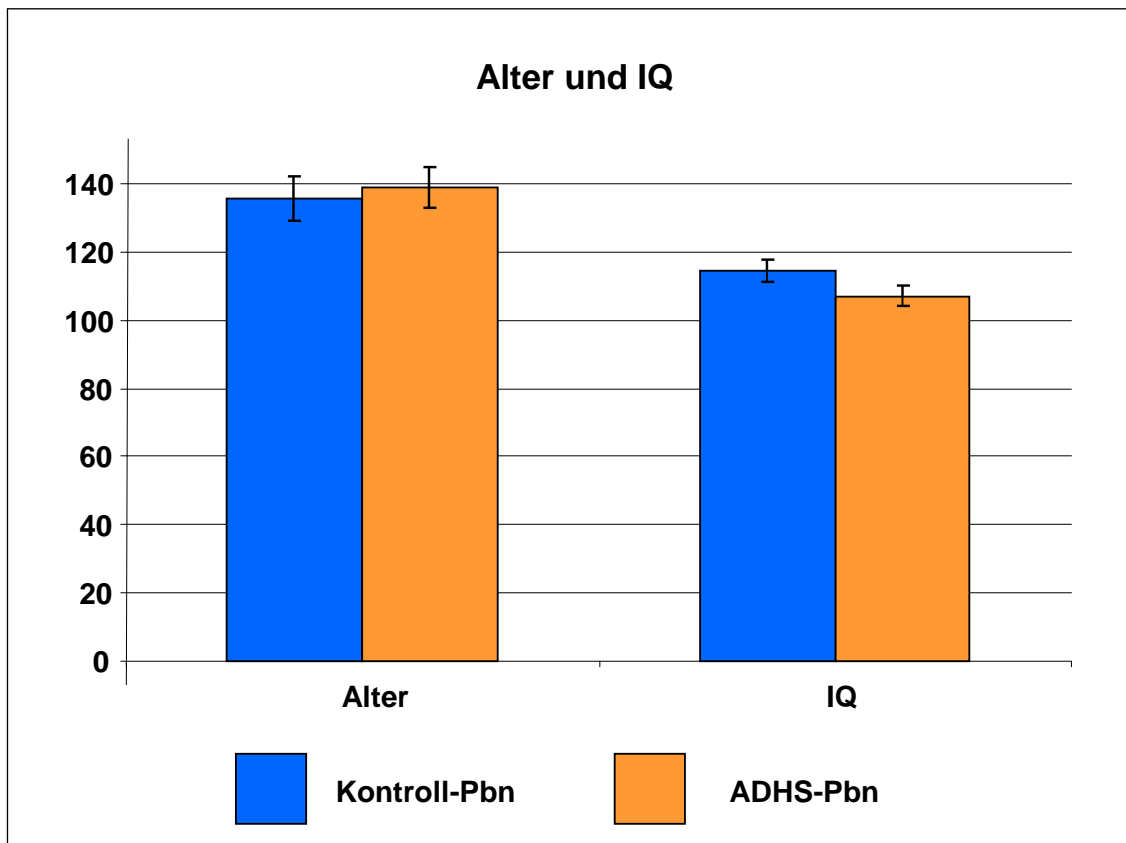


Abbildung 6: Mittelwerte des Alters und der Intelligenzquotienten

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte des Alters (in Monaten) sowie des Intelligenzquotienten der eingeschlossenen Probanden im Gruppenvergleich für die Gruppen ADHS (orange) und Kontrollen (blau) mit Konfidenzintervallen (in ms, $p < 0.05$). Es zeigte sich ein signifikanter Intelligenz- jedoch kein Altersunterschied zwischen den Gruppen.

3.4 Studiendurchführung

3.4.1 Erhebungsinstrumente

Zuerst wurden Fragebögen und Screening-Instrumente auf das Vorliegen einer ADHS von allen Teilnehmern bearbeitet. Es wurde in der IMAGE-Studie die „Long Version of Conners Rating Scales for Parents and Teachers“ sowie die Eltern- und Lehrerversion des „Fragebogens über Stärken und Schwächen“ (*Strength and Difficulties Questionnaire*, SDQ) benutzt. Falls der T-Wert auf der Conners ADHS-Skala 63 erreichte und der T-Wert auf der „SDQ Hyperaktivitätsskala“ die 90. Perzentile überschritt, wurde in der IMAGE-Studie ein halbstrukturiertes Interview, das „Parental Account of Children`s Symptoms“ (PACS) durchgeführt. In der Motion-Processing-

Studie erfolgte ein unstrukturiertes klinisches Interview. Die Interviews wurden durch geübte Untersucher geleitet, um die ADHS-Diagnose zu sichern und komorbide Störungen auszuschließen.

3.4.1.1 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III)

Zu Beginn wurde der Gesamt-IQ mittels fünf Untertests des „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder“ (HAWIK-III, daraus Wortschatz, Gemeinsamkeiten, Zahlen-nachsprechen, Bilder vervollständigen und Mosaiktests) geschätzt (Sattler 1992). Die Testdauer betrug ungefähr 30 Minuten.

3.4.1.2 Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

Der „Strengths and Difficulties Questionnaire“ (SDQ) wurde zur Erfassung von Verhaltensstärken und –auffälligkeiten entwickelt. Er ist standardisiert für Kinder zwischen 4 und 16 Jahren und umfasst 25 Items. Es liegen Varianten zur Bearbeitung durch Eltern, Lehrer und die Patienten selbst vor. Es werden vier Problemskalen „Emotionale Probleme“, „Externalisierende Verhaltensauffälligkeiten“, „Hyperaktivität/Unaufmerksamkeit“, „Probleme mit Gleichaltrigen“ und eine Stärken-Skala, in der „Prosoziales Verhalten“ abgebildet wird, beurteilt. Jedes Item kann mit „nicht“, „teilweise“ oder „eindeutig zutreffend“ bewertet werden.

3.4.2 Ablauf der neuropsychologischen und neurophysiologischen Testung

3.4.2.1 Untersuchungsbedingungen

Es erfolgte eine computergestützte neuropsychologische Testung unter elektrophysiologischer Ableitung. Die Probanden sollten verschiedene Aufgaben absolvieren, deren Abfolge pseudozufällig erfolgte. Hierbei wurde bei Probanden der IMAGE-Studie die Flanker Task immer als zweite Aufgabe präsentiert, wohingegen Probanden der Motion-Processing Studie die hier betrachtete Flanker Task immer als erste oder zweite Aufgabe präsentiert bekamen. Außerdem wurde das Erkennen des emotionalen Ausdrucks von Gesichtern in einem Computer gestützten Verfahren untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich die Eriksen Flanker Task untersucht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Probanden 48 Stunden frei von jeder Medikation mit Stimulanzien. Die Aufgaben der elektrophysiologischen Untersuchung fanden in einem videoüberwachten, lärmgeschützten und mit gedämpfter Beleuchtung ausgestatteten Raum der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin

Göttingen statt. Ein medizinisch-technischer Assistent war für die Durchführung und die Sicherung der erhobenen EEG- und Verhaltensdaten verantwortlich sowie für die Vorbereitung und Einweisung des Probanden zuständig. Zunächst wurde eine entsprechende Elektrodenkappe (Modell „easy caps“) gemäß des Kopfumfanges gewählt, die Kopfhaut der Probanden wurde mit Äthylalkohol (70%) präpariert. Danach wurde „Abralyl 2000“ als Elektrodenpaste aufgetragen, um den elektrischen Kontakt zwischen Kopfhaut und Elektrode herzustellen und die Impedanz zu verringern. Zur Präsentation der Aufgaben war der Bildschirm in einem Abstand von 1,20 m zum Probanden positioniert. Die Sitzhöhe wurde an das Kind angepasst. Vor Beginn der jeweiligen Aufgabe wurde eine standardisierte schriftliche Erklärung präsentiert und zusätzlich vorgelesen, woran sich ein Probedurchlauf zur Prüfung des Instruktionsverständnisses unter Rückmeldung des Versuchsleiters anschloss. In einem benachbarten Laborraum erfolgte die Aufzeichnung der Daten sowie eine Videoüberwachung des Probanden bei der Bearbeitung der Aufgaben, um Abweichungen vom Versuchsablauf zu kontrollieren.

3.4.2.2 EEG-Ableitung

Es wurde ein EEG über 24 Elektroden abgeleitet, entsprechend eines erweiterten 10-20-Systems. Dabei wurden physiologische Spannungsschwankungen der kortikalen Neurone an der Kopfoberfläche mittels Silber/Silber-Chlorid (Ag/AgCl) Elektroden abgeleitet. Des Weiteren fand ein „BrainAmp“-Verstärker (Brain Products, München) Verwendung. Zu Beginn jeder Untersuchung wurde ein Ruhe-EEG abgeleitet, welches jeweils eine dreiminütige Phase bei geöffneten sowie bei geschlossenen Augen beinhaltete. Im Anschluss an das Ruhe-EEG erfolgte die Aufzeichnung des EEGs während die Probanden die Konfliktaufgaben bearbeiteten. Zur Detektierung von bulbären Artefakten wurde ein Electrooculogramm (EOG) über zwei Elektroden abgeleitet, welche die Augenbewegungen über Spannungsdifferenzen zwischen dem vorderen und dem hinteren Augenpol registrierten. Die Elektroden wurden über und unter dem Auge auf die, davor präparierte, Gesichtshaut geklebt. Die Impedanzen aller verwendeten Elektroden waren kleiner 10 k Ω . FCz fungierte als Referenzelektrode. Die während der EEG-Aufzeichnung benutzte Abtastrate betrug 500 Hz.

3.4.2.3 Eriksen-Flanker-Aufgabe (Flanker Task)

Die Flanker Task wurde computergestützt durchgeführt. Eine vertikale Reihe, bestehend aus drei gleichseitigen Dreiecken, wurde in der Mitte eines Monitors vor grauem Hintergrund präsentiert. Zuerst erfolgte die Präsentation der flankierenden Dreiecke für 100 ms, bevor das Zieldreieck in der Mitte für 150 ms erschien. Die Probanden sollten mit dem Zeigefinger der Hand in deren Richtung die Spitze des mittleren Dreiecks zeigen, die entsprechende Maustaste drücken. Alle 1650 ms wurde ein Versuch eingeblendet. Die Aufgabe beinhaltete zehn Blöcke á 40 Trials und dauerte ungefähr dreizehn Minuten. Am Ende jedes Blocks erfolgte eine standardisierte schriftliche Rückmeldung (Feedback), welche für acht Sekunden eingeblendet wurde. Vor dem Beginn der Untersuchung wurden zwei Probestücke, die jeweils 12 Durchgänge umfassten, präsentiert, um das Instruktionsverständnis der Probanden zu gewährleisten. Für den Fall, dass mehr als zehn Prozent Fehler in kongruenten oder mehr als 40 Prozent Fehler in inkongruenten Bedingungen begangen wurde, wurde mehr Genauigkeit gefordert. Wurden weniger als zehn Prozent Fehler bei der kongruenten oder weniger als 40 Prozent Fehler bei den inkongruenten Bedingungen begangen, wurde eine schnellere Antwort gefordert. Diese Rückmeldung wurde erteilt, um einen Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Genauigkeit zu erzeugen, da übermäßig schnelles oder besonders sorgfältiges Antwortverhalten einen Einfluss auf kognitive Kontrollprozesse hat und etwaige Gruppenunterschiede in diesem Verhaltensparameter die Aussagekraft der Gehirnaktivität beeinflusst. Außerdem sollte durch das Feedback die Motivation der Probanden gefördert werden, da bei ADHS motivationalen Aspekten eine grundlegende Rolle zugeschrieben wird (Sagvolden et al. 2005). Die einzelnen Aufgabenbedingungen konnten durch die Faktoren „Richtung“ sowie „Kongruenz“ (kongruent/inkongruent) beschrieben werden. Es entstanden stimulusbezogen vier verschiedene Bedingungen unter denen die Pfeile dargeboten wurden:

- Rechts bzw. Links kongruent (alle drei Pfeilspitzen, sowohl Zielreiz als auch Distraktoren zeigen nach rechts bzw. nach links)
- Rechts bzw. Links inkongruent (Zielreiz zeigt nach rechts, Distraktoren zeigen nach links bzw. umgekehrt)

Da auch Trialsequenzen von zwei aufeinanderfolgenden Durchgängen betrachtet werden sollten, bestanden acht Kombinationsmöglichkeiten.

3.4.3.3 Verarbeitung der neurophysiologischen Daten

Die Auswertung des kontinuierlich aufgezeichneten EEGs und die Extrahierung ereigniskorrelierter Potentiale erfolgte mit der „Brain Vision Analyzer 1.0.5“- Software.

1) „*Remove trigger latency*“

Die Triggerlatenz von 36 ms, die sich als Zeitintervall zwischen dem Tastendruck der Maus und der Weiterleitung des Signals bis an den registrierenden Rechner definiert, wurde berücksichtigt und entfernt.

2) „*Average Reference*“

Umreferenzierung des Elektroden-Setups auf den Mittelwert, so dass der Mittelwert der Amplituden aller Elektroden gleich Null ist.

3) „*Filters*“

Das Frequenzspektrum wurde durch Offline-Filter auf den relevanten Bereich begrenzt. Es fanden ein Hochpassfilter mit 0.01 Hz sowie ein Tiefpassfilter mit 15 Hz Anwendung.

4) „*Ocular Correction*“

Die Korrektur der Augenartefakte durch Augenbewegungen wurde nach der von Gratton und Coles beschriebenen Methode durchgeführt (Gratton et al. 1983).

5) „*Raw Data Inspector*“

Biologische und exogene Artefakte wurden mittels „*Raw Data Inspector*“ identifiziert und entfernt. Bei Amplituden von über 100 μV bzw. unter -100 μV wurde der Zeitabschnitt 150 ms vor dem Ereignis bis 800 ms nach dem Ereignis ausgeschnitten.

6) „*Segmentierung*“

Es folgte eine Segmentierung relativ zum Onset des Stimulus des jeweiligen Trials. Die Segmentierung der Daten erfolgte in Abschnitten von jeweils 400 ms vor bis 1800 ms nach dem Stimulus mit einer Gesamtlänge von jeweils 2200 ms um einem korrekt beantworteten Stimulus. Es wurden die folgenden Bedingungen gemäß Kongruenz des aktuellen sowie des vorangegangenen Durchgangs sowie Richtungswechsel oder Wiederholung unterschieden (siehe Abb.7):

„*Gratton*“

- Stimulus kongruent, vorangegangener Durchgang kongruent
- Stimulus kongruent, vorangegangener Durchgang inkongruent
- Stimulus inkongruent, vorangegangener Durchgang kongruent
- Stimulus inkongruent, vorangegangener Durchgang inkongruent

„Konkordanz“

- Stimulus kongruent, Richtungswechsel (inkonkordant)
- Stimulus kongruent, Richtungswiederholung (konkordant)
- Stimulus inkongruent, Richtungswechsel
- Stimulus inkongruent, Richtungswiederholung

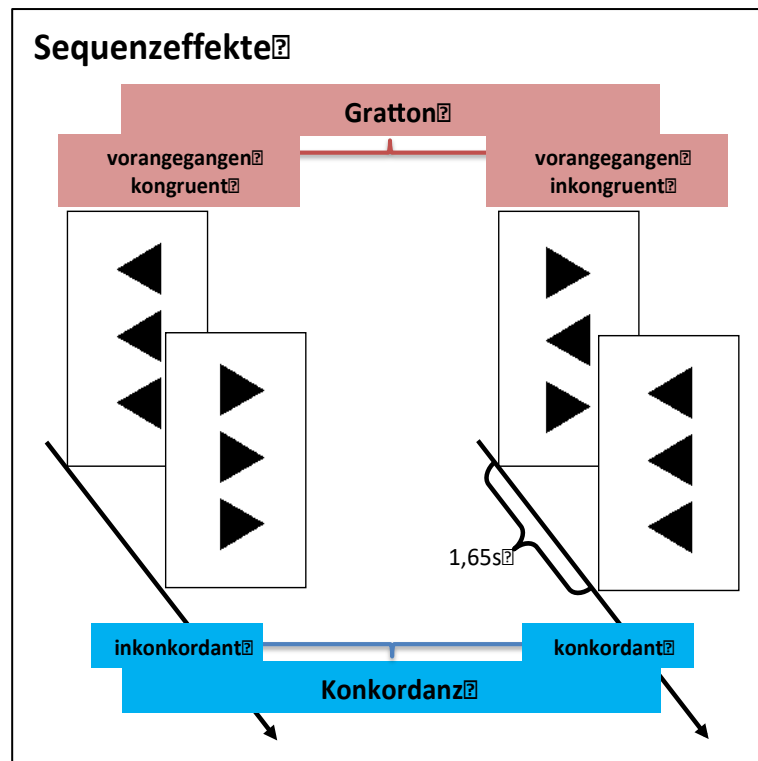


Abbildung 7: Sequenzeffekte in der Flanker Task

Die Abbildung zeigt den „Gratton-Effekt“ (rot, oben) und den „Konkordanz-Effekt“ (blau, unten) in der Flanker Task. Es erfolgt bei der Betrachtung der „Konkordanz“ keine Differenzierung hinsichtlich der Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs (kongruent bzw. inkongruent), sowie bei der Betrachtung des „Gratton-Effekts“ eine Vernachlässigung des Einflusses der Stimuluswiederholung (konkordant) bzw. des Wechsels (inkonkordant).

7) „Average“

Hierbei wurden durch Mittelungen jeweils der Average über die Segmente (sweeps) der entsprechenden Bedingungen gebildet, um die im Vergleich zur EEG-Spontanktivität niedrigeren Amplituden der EKP-Aktivität zu extrahieren. Es wurden nur Datensätze in die weiteren Analysen eingeschlossen, deren Averages jeweils mindestens 20 Segmente umfassten und somit ein adäquates Signal-Rausch-Ver-

hältnis aufwiesen. Die *Grand Averages* (siehe Abb. 19 und 22) ergeben sich durch erneute Mittelung der gemittelten Segmente.

8) „Peak Detection“

Die Detektion der Peaks erfolgte semiautomatisch. Hierbei wurde die N2 zunächst als globales Maximum zwischen 200 und 400 ms nach Onset des Stimulus definiert. In einem zweiten Schritt wurden alle N2-Peaks visuell kontrolliert und gegebenenfalls manuell angepasst. Hierbei erfolgte auch eine Inspektion der Datenqualität. Dieser Vorgang wurde zur Sicherstellung der Datenqualität zweimal durchgeführt.

3.5 Statistische Auswertung und Analysen

3.5.1 Abhängige Variablen

Psychopathologisches Profil

Die Verhaltenseinschätzungen von Stärken und Schwächen der Probanden wurden in der Eltern- und Lehrerbeurteilung mittels SDQ erhoben. Die einzelnen Items wurden gemäß Manual in den Skalen „Hyperaktivität“, „Prosoziales Verhalten“, „Emotionale Probleme“, „Verhaltensprobleme“ und „Probleme mit Gleichaltrigen“ aggregiert.

Fehlerrate

Als Fehler wurden Begehungsfehler mit einer Reaktionszeit von mindestens 150 und höchstens 1500 ms gewertet.

Reaktionszeit (RT)

Als Reaktionszeit wurden korrekte Antworten zwischen 150 und 1500 ms nach Onset des Targets der jeweiligen Bedingungen betrachtet.

Reaktionszeitvariabilität (RT-SD)

Die Reaktionszeitvariabilität wurde als intraindividuelle Standardabweichung korrekter Reaktionszeiten über die Quadratsummen der zehn Blöcke berechnet, so dass etwaige Unterschiede der mittleren Reaktionszeiten zwischen den 10 Blöcken (bspw. hervorgerufen durch die Feedbacks) hierbei keinen Eingang finden.

N2

Die N2 wurde als maximal negativer Peak an der frontozentralen Elektrode FCz 250-400 ms nach Onset des Zielreizes detektiert. Es wurden die Amplituden an FCz und den angrenzenden Elektroden Fz und Cz analysiert.

3.5.2 Statistische Analyse

Die Skalenwerte der Psychopathologie-Ratings wurden als einfaktorielles Modell mittels Varianzanalyse mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (ADHS- vs. Kontroll-Pbn) untersucht. Bei der Untersuchung der Flanker Task wurden die Effekte der Messwiederholungsfaktoren „Kongruenz“ (kongruente vs. inkongruente Trials), „Gratton“ (vorangegangener Trials kongruent vs. inkongruent) und „Konkordanz“ (aktuelle Reaktion zur vorangegangenen konkordant vs. inkongordant) auf die abhängigen Variablen Fehlerrate, Reaktionszeit und Reaktionszeitvariabilität sowie auf die N2 in einem zweistufigen Vorgehen analysiert. In einer ersten Stufe wurde versucht, den klassischen Kongruenzeffekt als Vergleich kongruenter und inkongruenter Durchgänge zu replizieren. Dazu wurden die abhängigen Variablen Fehlerrate, Reaktionszeit und Reaktionszeitvariabilität mittels einer 2-faktoriellen Messwiederholungsvarianzanalyse mit dem Messwiederholungs-Faktor „Kongruenz“ und dem Zwischen-Subjektfaktor „Gruppe“ untersucht. Für die Analysen der hirnelektrischen Aktivität (N2) wurde zusätzlich der Messwiederholungsfaktor „Elektrode“ (Fz vs. FCz vs. Cz) eingeführt, um zusätzliche Topographieeffekte berücksichtigen zu können. Im zweiten Schritt wurden zusätzlich die oben benannten Sequenzeffekte berücksichtigt. Die Bedeutung dieser Sequenzeffekte für „kognitive Kontrolle“ bei ADHS wird auf zwei Ebenen (Reaktionszeiten und N2) durch jeweils eine ANOVA getestet. Da im Rahmen der zu testenden Hypothese davon ausgegangen wird das Sequenzeffekte die Reaktionszeit oder die N2 beeinflussen kumuliert der Fehler erster Art aufgrund der ODER-Verknüpfung. Eine Korrektur multipler Vergleich nach Bonfferoni würde deshalb eine Adjustierung des Signifikanzniveaus auf 0,025 erfordern. Allerdings wurden gerichtete Hypothesen formuliert. Die ANOVA testet jedoch ungerichtet, so dass eine entsprechende Anpassung wieder zum ursprünglichen Signifikanzniveau von 0,05 zurückführt. Dieses Kriterium wird in der vorliegenden Arbeit die Signifikanz der statistischen Tests beurteilen.

Da für die abhängigen Variablen Entwicklungseffekte vermutet wurden, wurde initial die zusätzliche Kovariate „Alter“ in die Varianzanalysen aufgenommen. Falls solche Entwicklungseffekte nicht signifikant waren, wurde die Kovariate wieder entfernt und alle weiteren Effekte unabhängig davon getestet.

4 Ergebnisse

Die Gruppen (ADHS vs. Kontrollen) wurden bezüglich ihres psychopathologischen Profils mittels einfaktorieller Varianzanalysen verglichen.

4.1 Psychopathologisches Profil

Die Auswertung der SDQ-Eltern-Fragebögen erfolgte bei der ADHS-Gruppe mit 54 ausgefüllten Fragebögen; in der Kontrollgruppe anhand von 46 vorliegenden Bögen. Für die Auswertung der Lehrerfragebögen lagen 52 ausgefüllte Fragen für die Gruppe der ADHS-Probanden sowie 38 Fragebögen für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden vor. Es wurden die Skalen „Emotionale Probleme“, „Verhaltensauffälligkeiten“, „Hyperaktivität“, „Probleme mit Gleichaltrigen“, „Prosoziales Verhalten“ und „Gesamtproblemwert“ betrachtet. Die Gruppenzugehörigkeit der Probanden konnte durch die Ergebnisse der Probanden auf der Skala Hyperaktivität bestätigt werden, da für die Kinder in der ADHS-Gruppe deutlich höhere Skalenwerte sowohl in der Bewertung durch die Eltern ($F_{(1,100)}=413,1$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,81$, siehe Abb. 8) als auch durch die Lehrer ($F_{(1,90)}=293,2$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,77$, siehe Abb. 9) vorliegen.

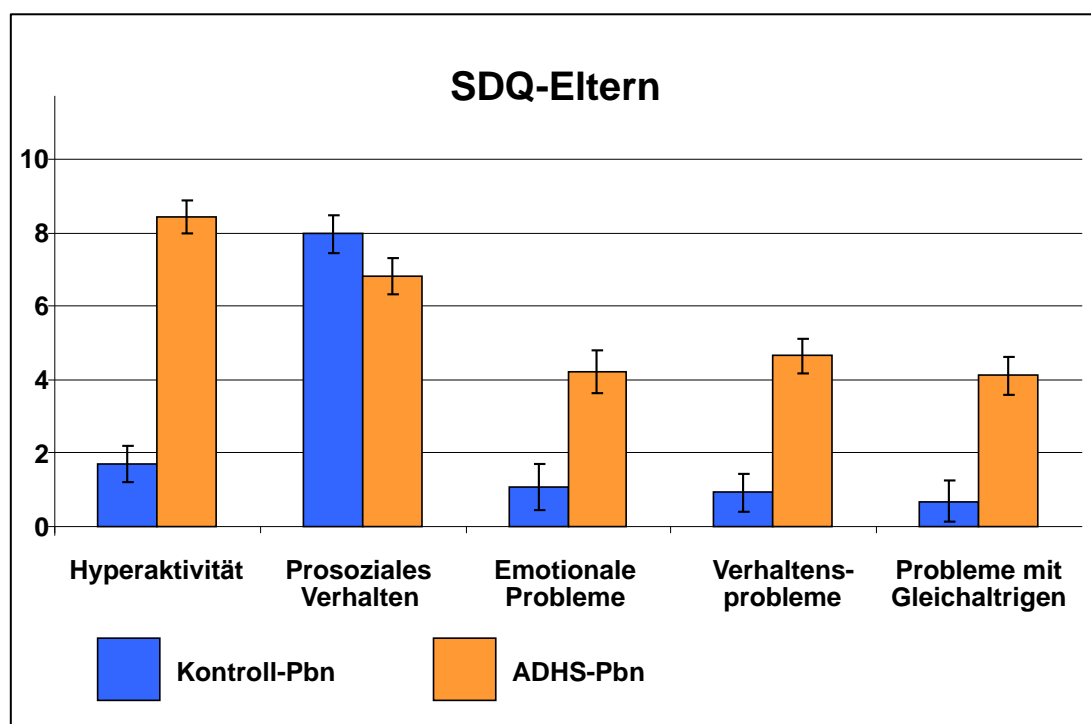


Abbildung 8: Mittelwerte der einzelnen SDQ-Skalen in der Elternbeurteilung

Die Abbildung zeigt den Gruppenvergleich der Mittelwerte der einzelnen SDQ-Skalen in der Beurteilung durch die Eltern (ADHS-Gruppe (orange) und der Kontrollgruppe (blau) mit Konfidenzintervallen ($p > .05$)). Die Kontrollprobanden zeigten im Vergleich zu ADHS-Patienten erniedrigte Probleme in allen Skalen und ein erhöhtes „Prosoziales Verhalten“.

Auf allen SDQ-Problem-Skalen wiesen Probanden mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl im Eltern- als auch im Lehrerurteil signifikant höhere Skalenwerte auf (siehe Abb.: 8 und 9). Probanden mit ADHS wurden als mit vermehrten emotionalen Problemen (Eltern ($F_{(1,90)}=51,9$; $p < 0,01$; part. $\eta^2=0,35$)); Lehrer ($F_{(1,90)}=27,8$; $p < 0,01$; part. $\eta^2=0,24$)), mehr Verhaltensproblemen (Eltern ($F_{(1,100)}=120,9$; $p < 0,01$; part. $\eta^2=0,55$), (Lehrer ($F_{(1,90)}=48,3$; $p < 0,01$; part. $\eta^2=0,30$)), weniger prosozialem Verhalten (Eltern ($F_{(1,100)}=10,3$; $p < 0,01$; part. $\eta^2=0,1$), Lehrer ($F_{(1,90)}=5,8$ $p < 0,02$; part. $\eta^2=0,62$)) sowie mit vermehrten Problemen mit Gleichaltrigen (Eltern ($F_{(1,100)}=78,0$; $p < 0,01$; part. $\eta^2=0,44$); ($F_{(1,90)}=38,0$; $p < 0,01$; part. $\eta^2=0,30$)) beschrieben.

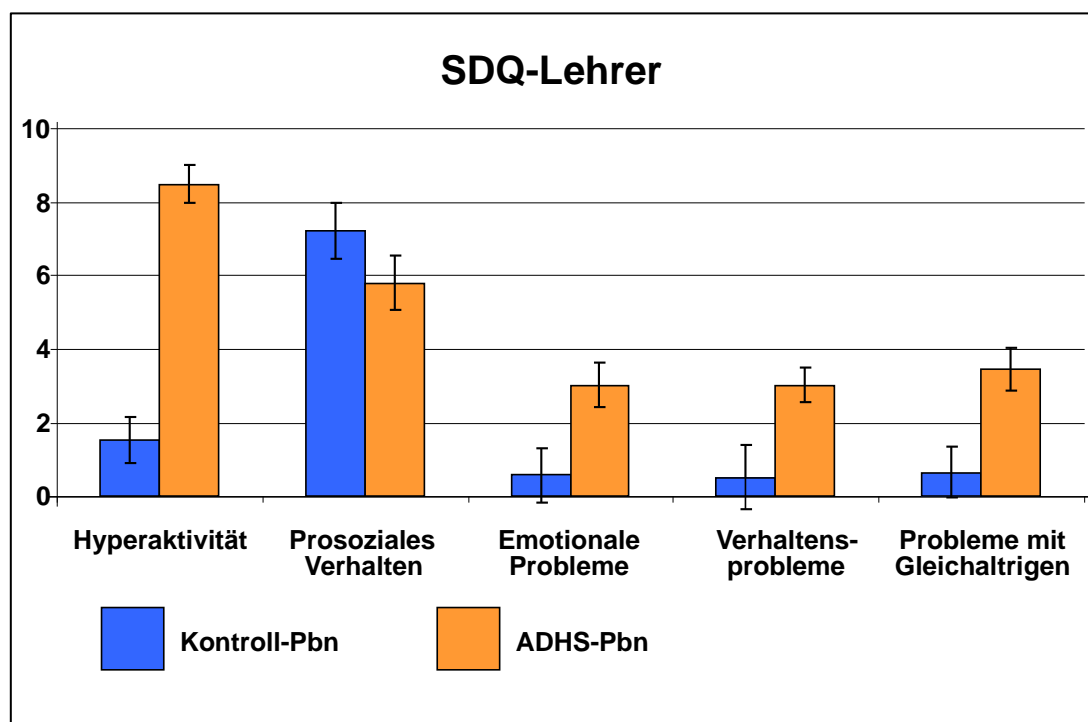


Abbildung 9: Mittelwerte der SDQ-Skalen in der Beurteilung durch die Lehrer

Die Abbildung zeigt den Gruppenvergleich der Mittelwerte der einzelnen SDQ-Skalen in der Beurteilung durch die Lehrer (ADHS-Gruppe (orange) und der Kontrollgruppe (blau) mit Konfidenzintervallen ($p > .05$)). Ebenso wie bei den Eltern-Ratings zeigen Kontroll-Probanden erhöhte Verhaltensauffälligkeiten in allen entsprechenden Skalen und einen erniedrigten Wert für Prosoziales Verhalten.

4.2 Verhaltensdaten

4.2.1 „Kongruenz-Effekte“ in den Verhaltenskennwerten

4.2.1.1 Fehlerrate

Die mittlere Fehlerrate nahm mit dem Alter ab (Alter: $F_{(1,97)}=7,4$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,07$). Sie ergab sich bei Kindern mit ADHS als höher ausgeprägt als bei Kontrollprobanden (15,8% vs. 13,9%, Gruppe: $F_{(1,98)}=4,3$; $p<0,04$; part. $\eta^2=0,04$). Die Fehlerrate war zudem bei inkongruenten im Vergleich zu kongruenten Trials erhöht (Kongruenz: $F_{(1,97)}=10,0$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,09$, siehe Abb. 10), wobei dieser Kongruenzeffekt bei ADHS- tendenziell geringer als bei Kontroll-Probanden ausfiel (Kongruenz*Gruppe $F_{(1,98)}=3,0$; $p=0,09$; part. $\eta^2=0,03$) und nicht signifikant durch Alterseffekte moduliert war (Kongruenz*Alter: $F_{(1,97)}=1,0$; $p=0,33$; part. $\eta^2=0,01$).

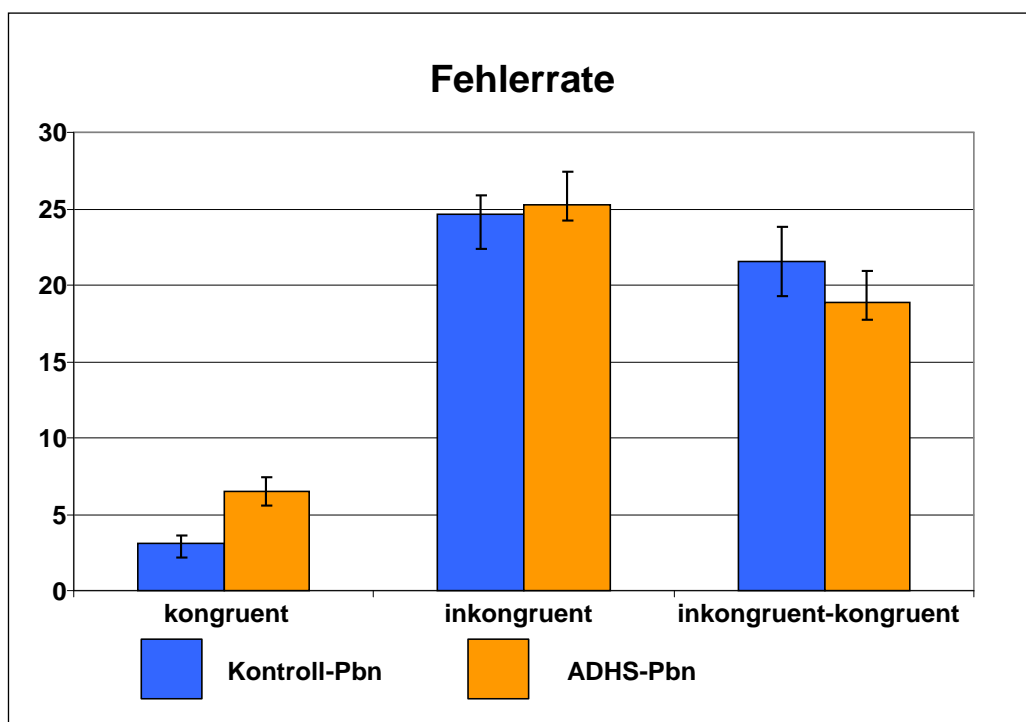


Abbildung 10: Mittelwerte der Fehlerraten

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Fehlerraten im Gruppenvergleich mit Konfidenzintervallen (in %, $p<0,05$) im Vergleich bei ADHS- (orange) und Kontrollprobanden (blau) unter kongruenten sowie inkongruenten Bedingungen; daneben als Differenz der Bedingungen der Kongruenzeffekt der Flanker-Aufgabe. Deutlich wird der in beiden Gruppen signifikante Kongruenzeffekt, der allerdings bei Jungen mit ADHS tendenziell geringer ausfällt als bei Kontroll-Probanden.

4.2.1.2 Mittlere Gesamt-Reaktionszeiten der korrekten Antworten

Die mittleren Reaktionszeiten nahmen mit zunehmenden Alter ab (Alter: $F_{(1,97)}=94,3$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,49$). Die Knaben mit ADHS reagierten signifikant langsamer als Kontroll-Probanden (Gruppe: $F_{(1,97)}=12,2$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,11$), Reaktionszeiten der inkongruenten im Vergleich zur kongruenten Bedingungen waren signifikant erhöht (Kongruenz: $F_{(1,97)}=29,2$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,23$). Dieser Kongruenzeffekt war in der ADHS-Gruppe geringer als bei den Kontroll-Probanden ausgeprägt (Kongruenz*Gruppe $F_{(1,97)}=9,1$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,09$) (siehe Abb.: 11) und wurde nicht durch Alterseffekte beeinflusst (Kongruenz*Alter: $F_{(1,97)}=1,4$; $p=0,25$; part. $\eta^2=0,01$).

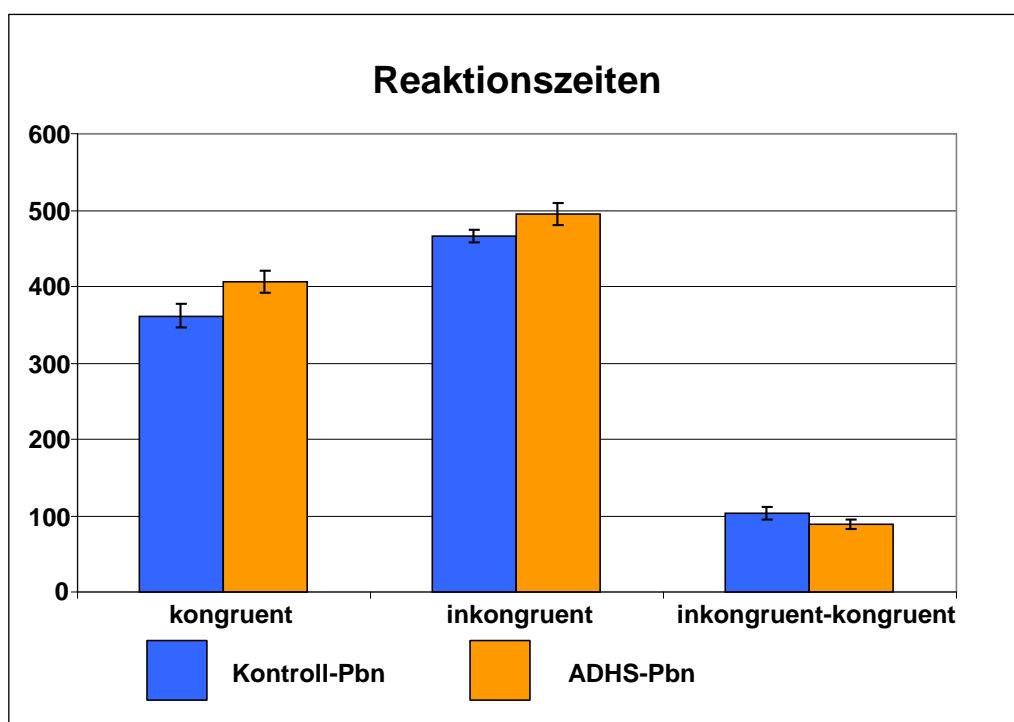


Abbildung 11: Mittlere Reaktionszeiten

Die Abbildung zeigt die mittleren Reaktionszeiten im Gruppenvergleich (Konfidenzintervalle (in ms, $p<0.05$) für ADHS- (orange) und Kontroll-Probanden (blau)). Der Kongruenzeffekt ist in beiden Gruppen signifikant, allerdings im Gruppenvergleich signifikant geringer bei Knaben mit ADHS.

4.2.1.3 Reaktionszeitvariabilität

Die mittlere Reaktionszeitvariabilität, also die intraindividuelle Standardabweichung der Reaktionszeiten, verminderte sich mit steigendem Alter (Alter: $F_{(1,97)}=39,5$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,29$). Die Reaktionszeitvariabilität der ADHS-Gruppe war höher als die der Kontroll-Probanden (Gruppe $F_{(1,97)}=49,6$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,34$); Kongruenz-

effekte spielten keine Rolle (Kongruenz $F_{(1,97)}=0,6$; $p=0,82$; part. $\eta^2<0,01$; Kongruenz*Gruppe: $F_{(1,98)}=0,32$; $p=0,86$; part. $\eta^2<0,01$ und Kongruenz*Alter: $F_{(1,97)}<0,01$; $p=0,96$; part. $\eta^2<0,01$) (siehe Abb.: 12).

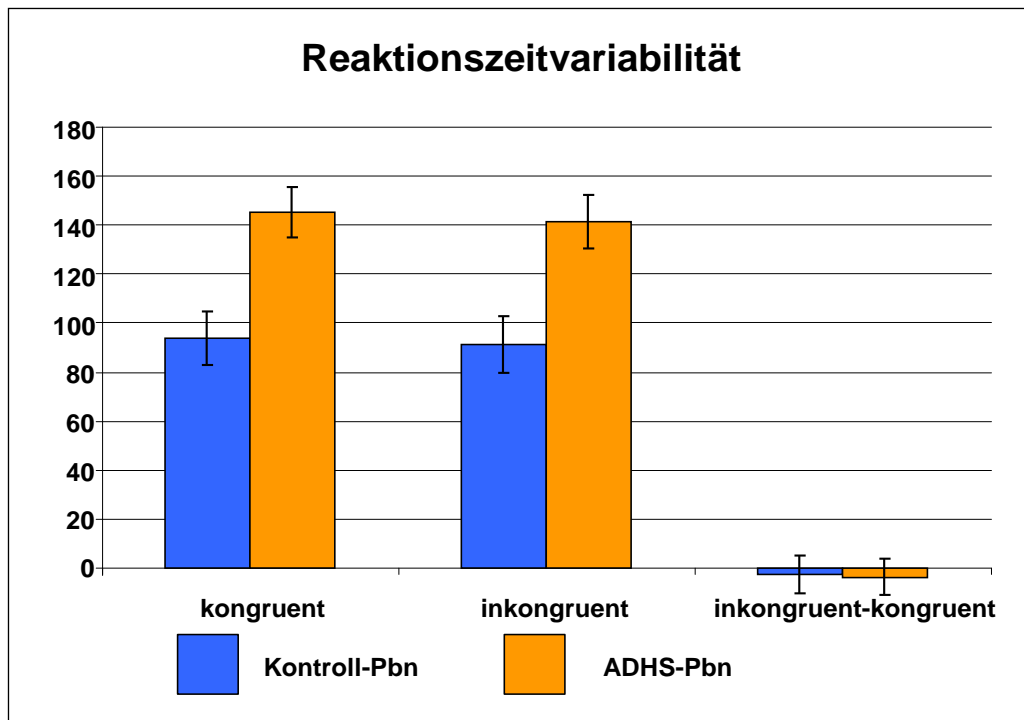


Abbildung 12: Mittlere intraindividuelle Reaktionszeit-Variabilität

Die Abbildung zeigt die den Gruppenvergleich der mittleren intraindividuellen Reaktionszeitvariabilität in den jeweiligen Bedingungen (kongruent (links) und inkongruent (mittig) sowie dem „Kongruenz-Effekt“ mit Konfidenzintervallen (in ms, $p < 0.05$) bei ADHS- (orange) und Kontrollen (blau) in der Flanker-Aufgabe. Es ergab sich keine signifikante Beeinflussung der Reaktionszeitvariabilität durch den „Kongruenz-Effekt“.

4.2.2 Sequenzeffekte in den Reaktionszeiten korrekter Antworten

Die Analyse der Sequenzeffekte erfordert eine weitere Aufteilung der Verhaltensdaten auf insgesamt acht Unterbedingungen. Da ein weiterer Proband aufgrund einer größeren Anzahl von Auslassungsfehlern nicht in allen Blöcken alle dieser Bedingungen durch ausreichend korrekte Reaktionen erfüllte, wurde dessen Datensatz ausgeschlossen und es stehen für die folgenden Analysen somit insgesamt Daten von 99 Probanden zur Verfügung. Auch in dieser Analyse zeigte sich ein signifikanter Alterseffekt (Alter: $F_{(1,96)}=98,8$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,5$) und langsamere Reaktionszeiten bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kontroll-Pbn (Gruppe: $F_{(1,96)}=12,6$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,12$).

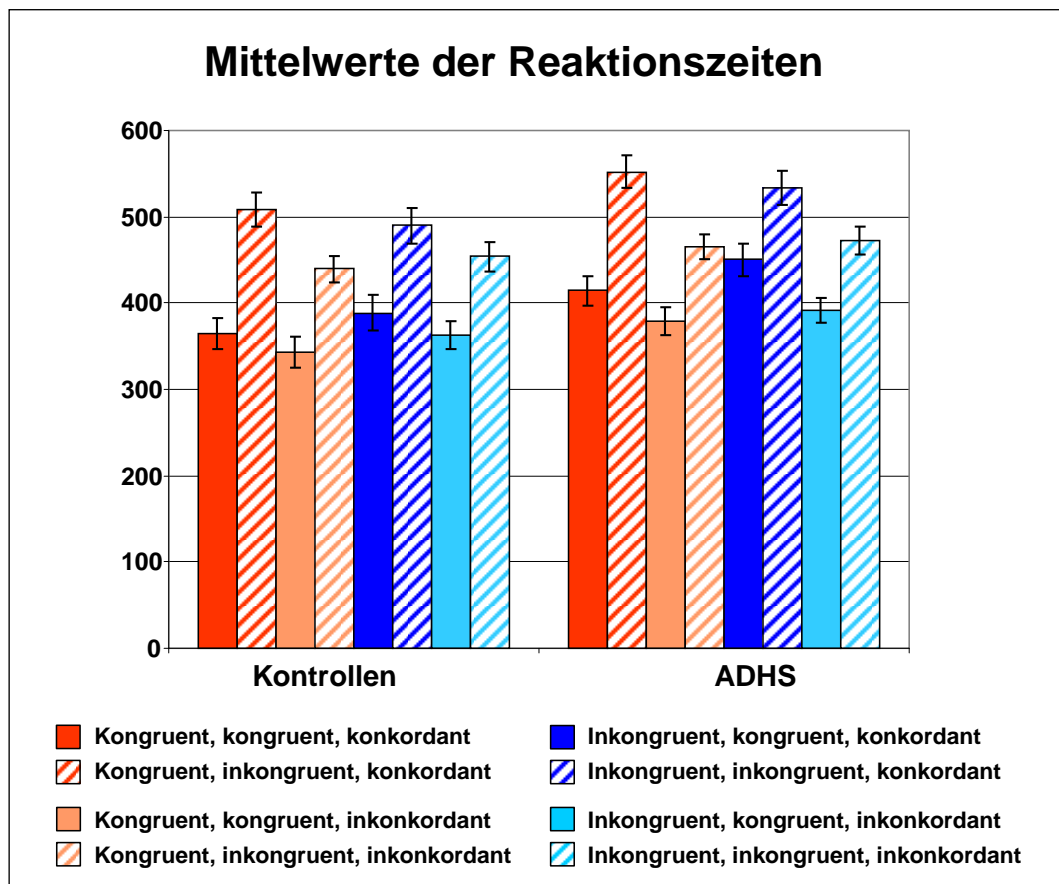


Abbildung 13: Mittelwerte der Reaktionszeiten der einzelnen Bedingungen

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Reaktionszeiten der einzelnen Bedingungen mit Konfidenzintervallen (in ms, $p < 0.05$) im Gruppenvergleich (Kontrollen (links) und ADHS (rechts)). Man sieht generell höhere Reaktionszeiten unter aktuell inkongruenten (schraffiert) im Vergleich zu aktuell kongruenten Bedingungen (ausgefüllt).

Die Analyse des „Gratton-Effekts“ ergab signifikant langsamere Reaktionszeiten nach inkongruenten Trials (PrevKongr: $F_{(1,96)}=8,5$; $p=0,01$; part. $\eta^2=0,08$) (siehe Abb.:14) Dieser Effekt nahm mit dem Alter ab (PrevKongr*Alter: $F_{(1,96)}=4,0$; $p=0,05$; part. $\eta^2=0,04$) und es zeigten sich darin keine Unterschiede zwischen Probanden mit ADHS und Kontrollen (PrevKongr*Gruppe: $F_{(1,96)} < 1$; $p=0,99$; part. $\eta^2 < 0,01$). Es ergab sich kein Einfluss der Kongruenz des vorangegangenen Trials auf den Kongruenzeffekt im aktuellen Durchgang (PrevKongr*Kongruenz $F_{(1,96)}=0,93$; $p=0,34$; part. $\eta^2 < 0,01$). Diesbezüglich zeigte sich ebenfalls kein Gruppenunterschied PrevKongr*Kongruenz*Gruppe $F_{(1,96)}=0,65$; $p=0,42$; part. $\eta^2 < 0,01$).

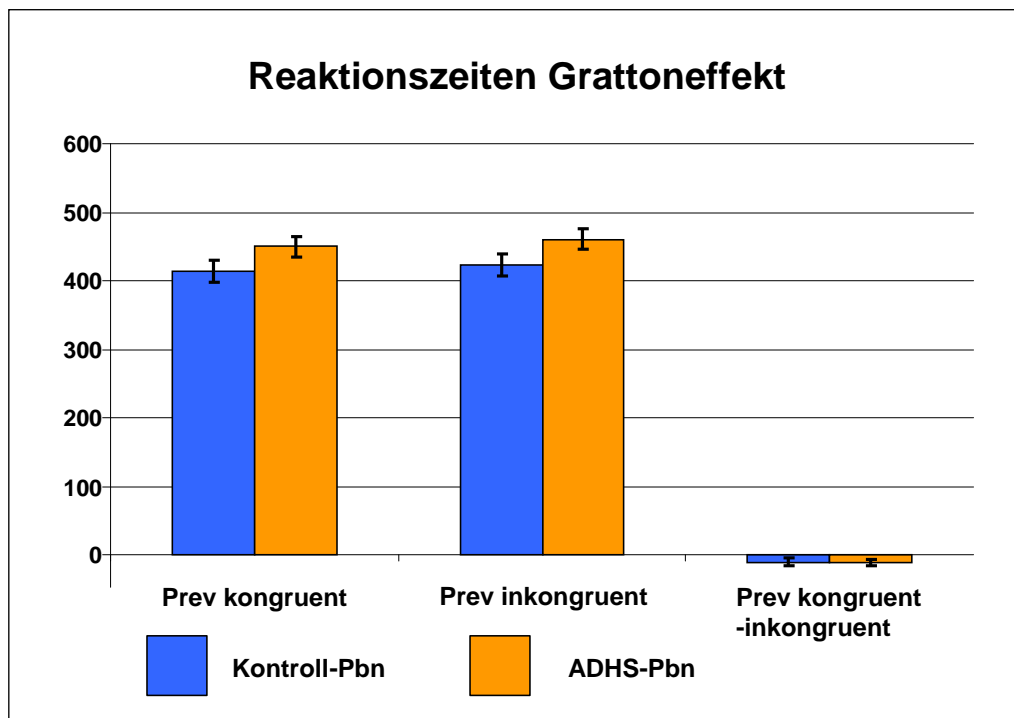


Abbildung 14: Einfluss der Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs auf die Reaktionszeiten

Die Abbildung zeigt den Einfluss der Kongruenz des vorangegangenen auf die Differenz mittlerer Reaktionszeiten nach vorangegangenen kongruenten im Vergleich zu inkongruenten Trials mit Konfidenzintervallen (in ms, $p < 0.05$) für ADHS- (orange) und Kontroll-Probanden (blau). Der „Gratton-Effekt“ tritt mit signifikant langsameren Reaktionszeiten nach inkongruenten Trials in beiden Gruppen auf. Es bestehen aber keine Gruppenunterschiede.

Die Analyse des „Konkordanz-Effekts“ ergab langsamere Reaktionszeiten bei Target-/Antwort-Wiederholung im Vergleich zum –Wechsel (Konkordanz: $F_{(1,96)}=21,0$; $p < 0,01$; part. $\eta^2=0,18$, siehe Abb.: 15). Dieser „Konkordanz-Effekt“ verkleinerte sich mit dem Alter der Probanden (Konkordanz*Alter: $F_{(1,96)}=7,0$; $p=0,01$; part. $\eta^2=0,07$) und war stärker ausgeprägt bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kontroll-Probanden (Konkordanz*Gruppe: $F_{(1,96)}=7,5$; $p=0,01$; part. $\eta^2=0,07$). Es zeigte sich ein Einfluss der Konkordanz auf den „Kongruenz-Effekt“ (Konkordanz*Kongruenz $F_{(1,96)}=8,85$; $p < 0,01$; part. $\eta^2=0,09$). Diesbezüglich zeigte sich kein Gruppenunterschied (Konkordanz*Kongruenz*Gruppe $F_{(1,96)}=0,77$; $p=0,78$; part. $\eta^2 < 0,01$).

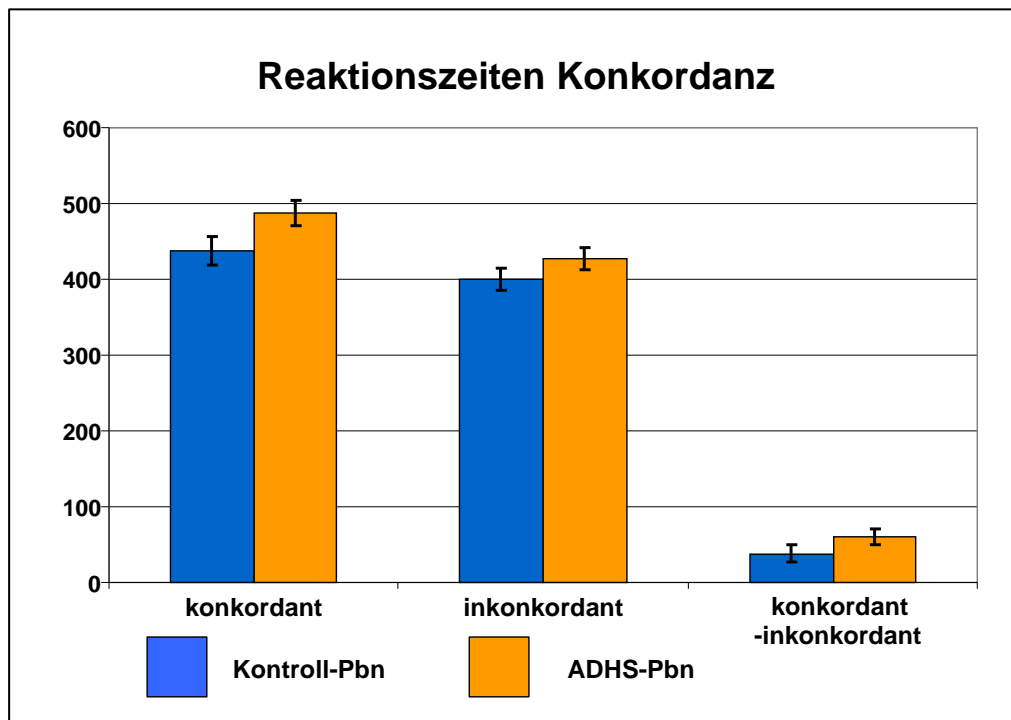


Abbildung 15: Einfluss der „Konkordanz“ auf die mittleren Reaktionszeiten

Die Abbildung zeigt den Einfluss der „Konkordanz“ des vorangegangenen Targets/Antwort mit dem aktuellen Target/Antwort auf die mittleren Reaktionszeiten mit Konfidenzintervallen (in ms, $p < 0.05$) für ADHS- (orange) und Kontroll-Probanden (blau). Es zeigten sich signifikant langsamere Reaktionszeiten unter konkordanten Bedingungen und ein betonter „Konkordanz-Effekt“ in der ADHS-Gruppe.

Darüber hinaus zeigten sich Interaktionseffekte zwischen dem „Konkordanz“- und dem „Gratton-Effekt“ (siehe Abb. 16) (Konkordanz*Gratton: $F_{(1,96)}=2,5$; $p=0,12$; part. $\eta^2=0,03$ und Konkordanz*Gratton*Alter: $F_{(1,96)}=3,8$; $p=0,05$; part. $\eta^2=0,04$), die insbesondere einen Trend zu Gruppenunterschieden aufwiesen (Konkordanz*Gratton*Gruppe: $F_{(1,96)}=3,7$; $p=0,06$; part. $\eta^2=0,04$, siehe Abb.: 22).

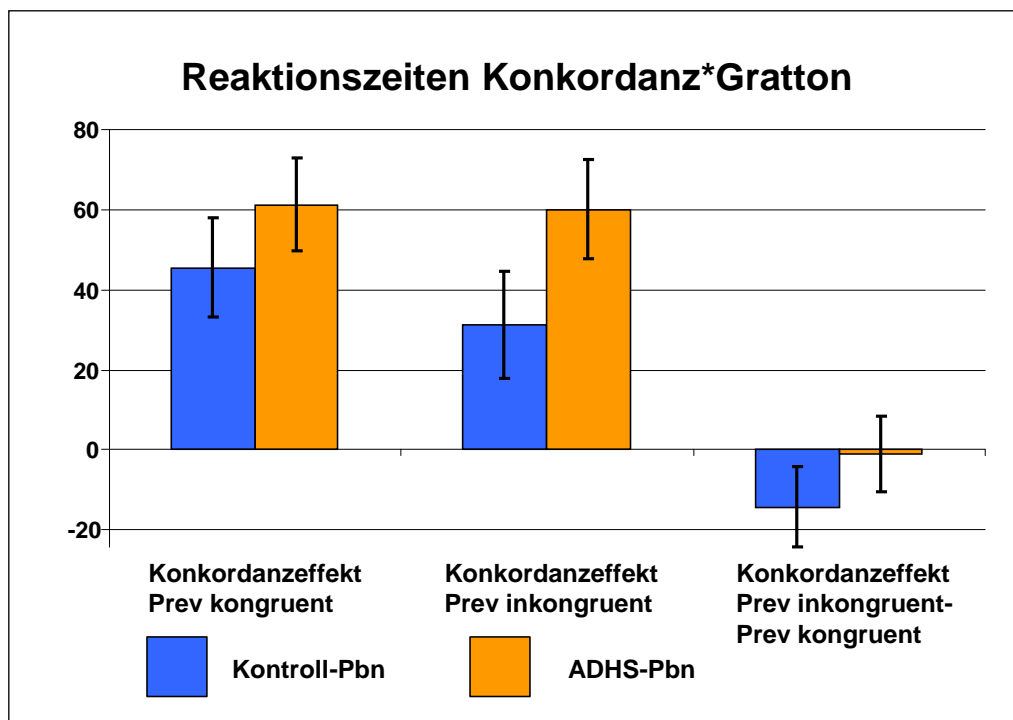


Abbildung 16: Interaktion des „Konkordanz-Effekts“ mit dem „Gratton-Effekt“

Die Abbildung zeigt die Interaktion des „Konkordanz-Effekts“ (Differenz der mittleren Reaktionszeiten Wiederholung und Wechsels der Targets/Antwort des vorangegangenen Durchgangs) mit dem „Gratton-Effekt“ (Differenz mittlerer Reaktionszeiten nach vorangegangenen kongruenten im Vergleich zu inkongruenten Trials) (in ms, $p < 0.05$) für ADHS- (orange) und Kontroll-Probanden (blau). Der „Konkordanzeffekt“ ist in beiden Gruppen, sowohl bei vorangegangenen kongruenten als auch inkongruenten Trials, signifikant vorhanden. Bei Probanden mit ADHS tritt der „Konkordanz-Effekt“ unabhängig vom vorangegangenen Trial gleichermaßen auf (KI der Differenz=0), wohingegen bei Kontroll-Probanden der „Konkordanz-Effekt“ bei vorangegangenem kongruentem im Vergleich zu inkongruentem Trial größer ist, was zu vergrößerten Gruppendifferenzen im „Konkordanz-Effekt“ bei vorangegangenen inkongruenten Trials führt (Differenz zeigt signifikante Gruppenunterschiede).

Für die in dieser Arbeit behandelte Fragestellung, inwiefern „Kognitive Kontrolle“ von Sequenzeffekten moduliert wird, werden im Folgenden die Auswirkungen dieser Sequenzeffekte auf den „Kongruenz-Effekt“ betrachtet. Hierbei zeigt sich, dass insbesondere konkordante Sequenzen mit vorangegangen kongruentem Trial besondere Anforderungen stellen, da hier der „Kongruenz-Effekt“ am stärksten ausgeprägt war und sich diesbezüglich alle anderen Konstellationen nicht voneinander unterscheiden (siehe Abb. 17). Allerdings treten diese Effekte bei ADHS- und Kontroll-Probanden gleichermaßen auf.

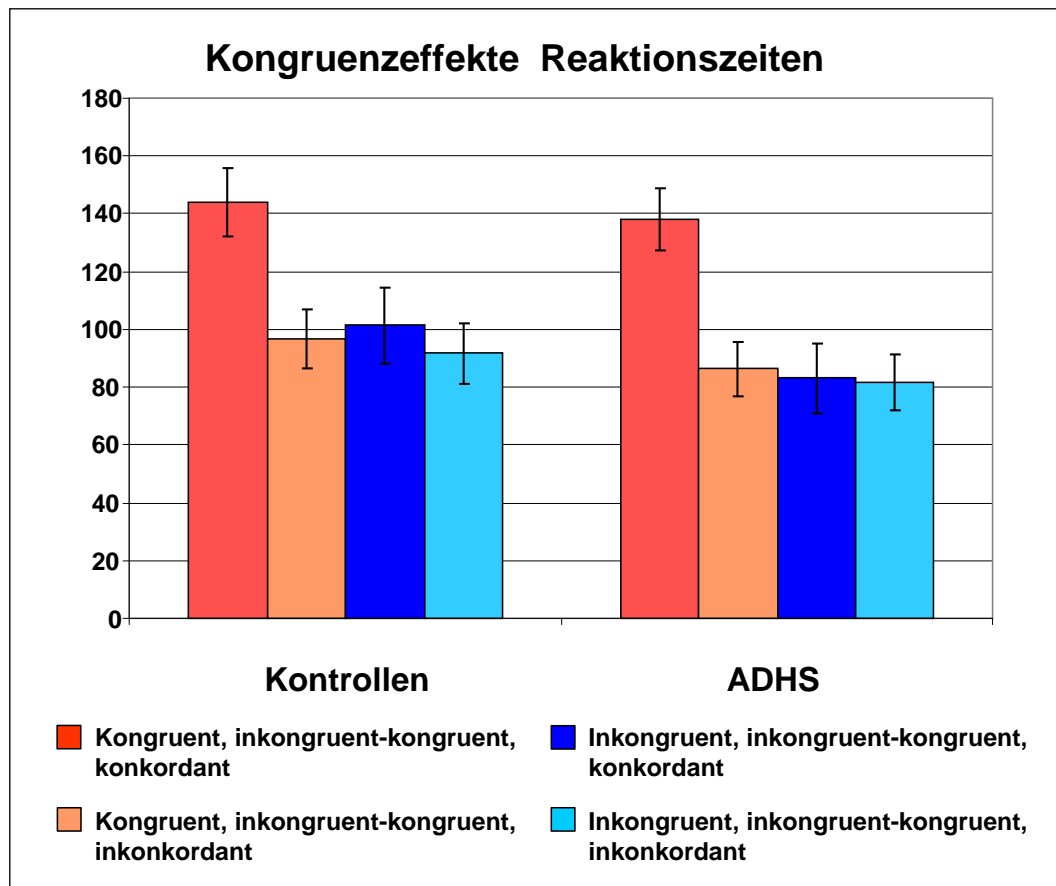


Abbildung 17: „Kongruenz-Effekt“ der einzelnen Bedingungen

Die Abbildung zeigt die Differenzen der mittleren Reaktionszeiten (inkongruent minus kongruent des aktuellen Trials) mit Konfidenzintervallen (in ms, $p < 0.05$) der einzelnen Bedingungen im Gruppenvergleich Kontrollen (links) und ADHS (rechts). „Kongruenz-Effekte“ sind in allen Unterbedingungen signifikant (das KI schließt Null nicht ein). Ein besonders deutlicher Effekt tritt in konkordanten Sequenzen mit vorangegangenen kongruenten Trial auf; Gruppenunterschiede zeigten sich hierin allerdings nicht.

4.3 Ergebnisse der neurophysiologischen Untersuchung

4.3.1 Stimulusbezogene N2- Amplituden und N2-Enhancement

Es sollten in einem ersten Schritt die Einflüsse der Kongruenzbedingungen auf die N2-Amplitude und ihre möglicherweise vorliegenden Unterschiede zwischen ADHS- und Kontrollgruppe untersucht werden. Diese Analyse rekapituliert klassische Flanker Task Untersuchungen. Die Latenz, die Amplitude und das N2-Enhancement wurden an den frontozentralen Elektroden Fz, FCz und Cz betrachtet. Die N2-Amplituden zeigten sich durch das Alter der Probanden unbeeinflusst (Alter: $F_{(1,99)} < 1$; $p = 0,91$; part. $\eta^2 < 0,01$), so dass die Kovariate im Folgenden ausgeschlossen wurde.

Die Messwiederholungs-Varianzanalyse ergab einen signifikanten Einfluss der Kongruenz auf die N2-Amplitude mit höheren N2-Amplituden unter inkongruenten Bedingungen (Kongruenz: $F_{(1,99)}=42,8$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,3$). Die Stimulus-Kongruenz beeinflusste die N2-Amplitude in der ADHS- und der Kontrollgruppe unterschiedlich (Kongruenz*Gruppe $F_{(1,99)}=4,6$; $p=0,03$; part. $\eta^2=0,04$) mit einem größeren N2-Enhancement bei Kontrollprobanden. Post-hoc Tests zeigten, dass das geringere Enhancement auf eine höhere N2-Amplitude in der kongruenten Bedingung in der ADHS-Gruppe zurückzuführen ist, wohingegen keine Gruppenunterschiede in der inkongruenten Bedingung auftraten (Kongruenz*Gruppe $F_{(1,99)}=4,6$; $p=0,03$; part. $\eta^2=0,04$) (siehe Abb. 18).

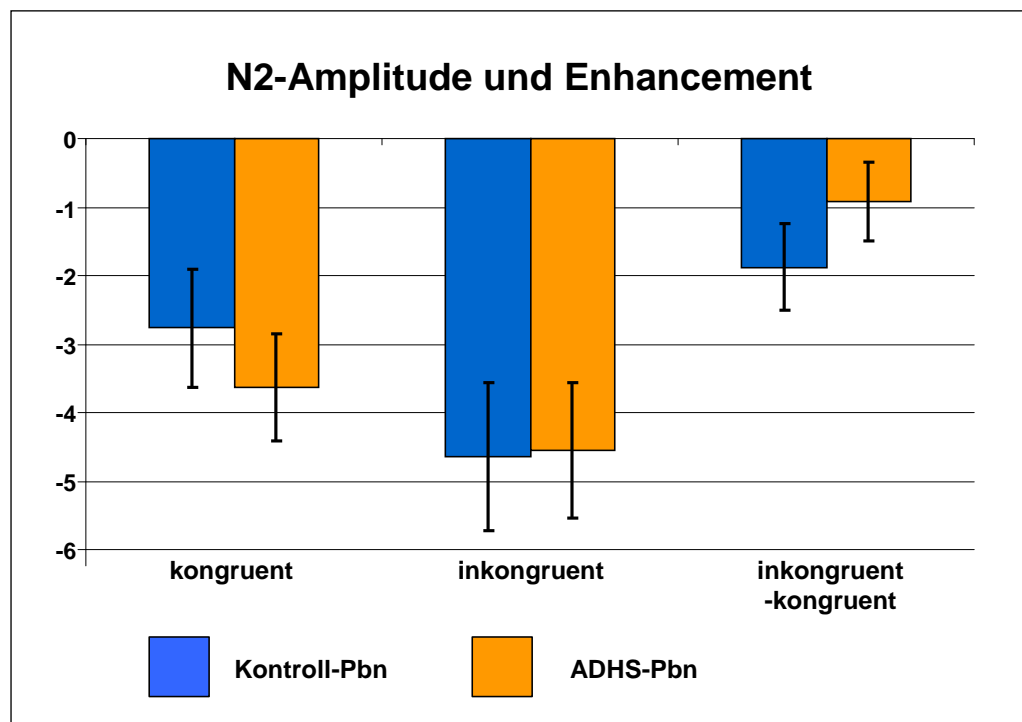


Abbildung 18: Mittlere N2-Amplitude sowie N2-Enhancement

Die Abbildung zeigt die mittleren N2-Amplituden an den Elektroden Fz, Cz und FCz (mit Konfidenzintervallen; $p<0,05$) unter kongruenten (links) und inkongruenten (rechts) Bedingungen im Gruppenvergleich sowie die Erhöhung der N2-Amplitude (N2-Enhancement; in μV) unter inkongruenten im Vergleich zu kongruenten Bedingungen. Es zeigt sich in der kongruenten Bedingung eine höhere N2-Amplitude in der ADHS-Gruppe (orange), keine Gruppenunterschiede in der inkongruenten Bedingung und somit ein vermindertes N2-Enhancement im Vergleich zur Kontrollprobandengruppe (blau).

4.3.2 Modulation der N2-Amplitude durch Sequenzeffekte

4.3.2.1 „Gratton-Effekt“

In der folgenden Analyse wurde die Auswirkung des „Gratton-Effektes“, also der Einfluss der Kongruenzbedingung des vorangegangenen Trials auf die N2-Amplitude im aktuellen Durchgang, untersucht. In allen betrachteten Bedingungen hatte die N2 ebenfalls eine Latenz von etwa 320 ms und ein frontozentrales Maximum (siehe Abb. 19).

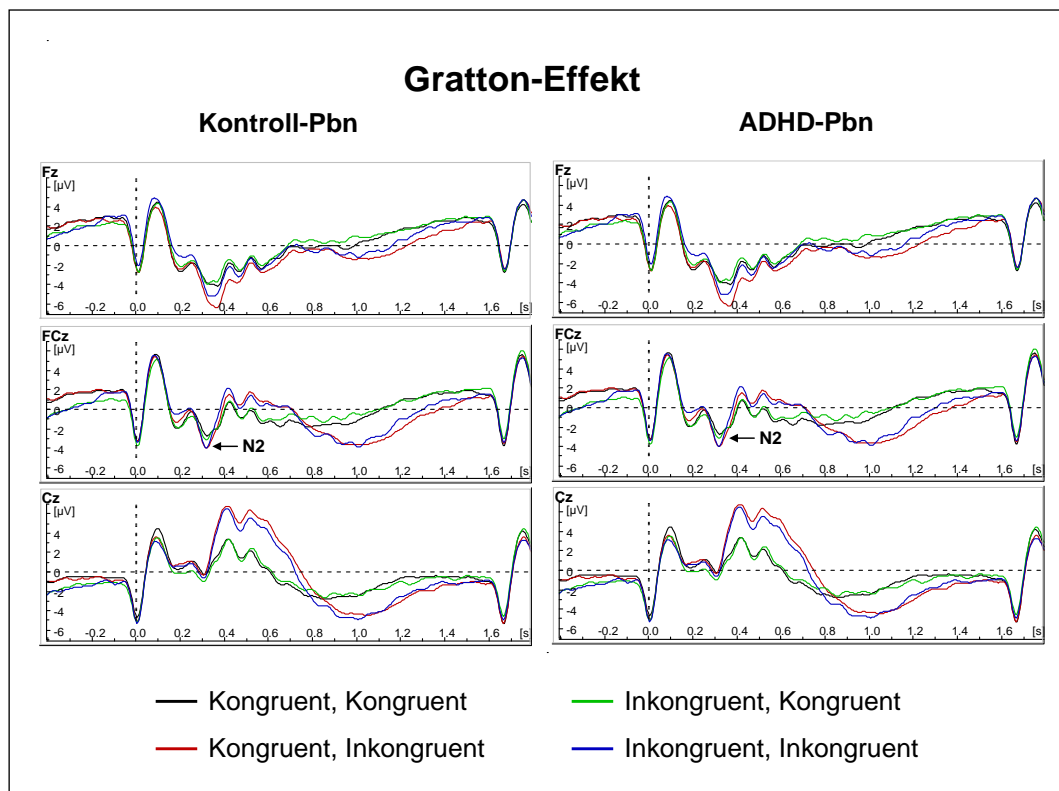


Abbildung 19: Grand Averages der EKPs des „Gratton-Effektes“

Die Abbildung zeigt die Grand Averages der EKPs bei Betrachtung des „Gratton-Effektes“ an den frontozentralen Elektroden Fz, FCz, Cz von Kontroll-Pbn (links) und ADHS-Pbn (rechts). Der N2-Peak hat eine Latenz von etwa 320 ms und zeigt unmittelbar den „Kongruenz-Effekt“ bei vorangegangenen kongruenten und inkongruenten Trials.

Auch bei Untersuchung des „Gratton-Effektes“ hatte die Kovariate „Alter“ keinen Einfluss auf die N2-Amplituden (Alter: $F_{(1,99)} < 1$; $p = 0,96$; part. $\eta^2 < 0,01$), so dass auch in den folgenden Analysen die Kovariate ausgeschlossen wurde. Der „Gratton-Effekt“, also die Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs, wies in den untersuchten Gruppen gleichermaßen keinen signifikanten Einfluss auf die N2-Amplitude auf (Gratton: $F_{(1,99)} = < 1$; $p = 0,45$; part. $\eta^2 < 0,01$; Gratton*Gruppe: $F_{(1,99)} < 1$; $p = 0,7$; part.

$\eta^2 < 0,01$) (siehe Abb. 20). Der „Kongruenzeffekt“ bestand trotz der Sequenzaufteilung der Bedingungen (Kongruenz: $F_{(1,100)} = 32,8$; $p < 0,01$; part. $\eta^2 = 0,25$) mit einem Trend zu einem Gruppenunterschied für ein größeres N2-Enhancement in der Kontrollgruppe unter inkongruenten im Vergleich zu kongruenten Bedingungen (Kongruenz*Gruppe: $F_{(1,100)} = 3,5$; $p = 0,06$; part. $\eta^2 = 0,03$). Die Kongruenzbedingung des aktuellen Trials interagiert nicht mit dem „Gratton-Effekt“ (Gratton*Kongruenz: $F_{(1,100)} < 1$; $p = 0,38$; part. $\eta^2 < 0,01$; Gratton*Kongruenz*Gruppe: $F_{(1,100)} < 1$; $p = 0,91$, part. $\eta^2 < 0,01$) (siehe Abb. 21).

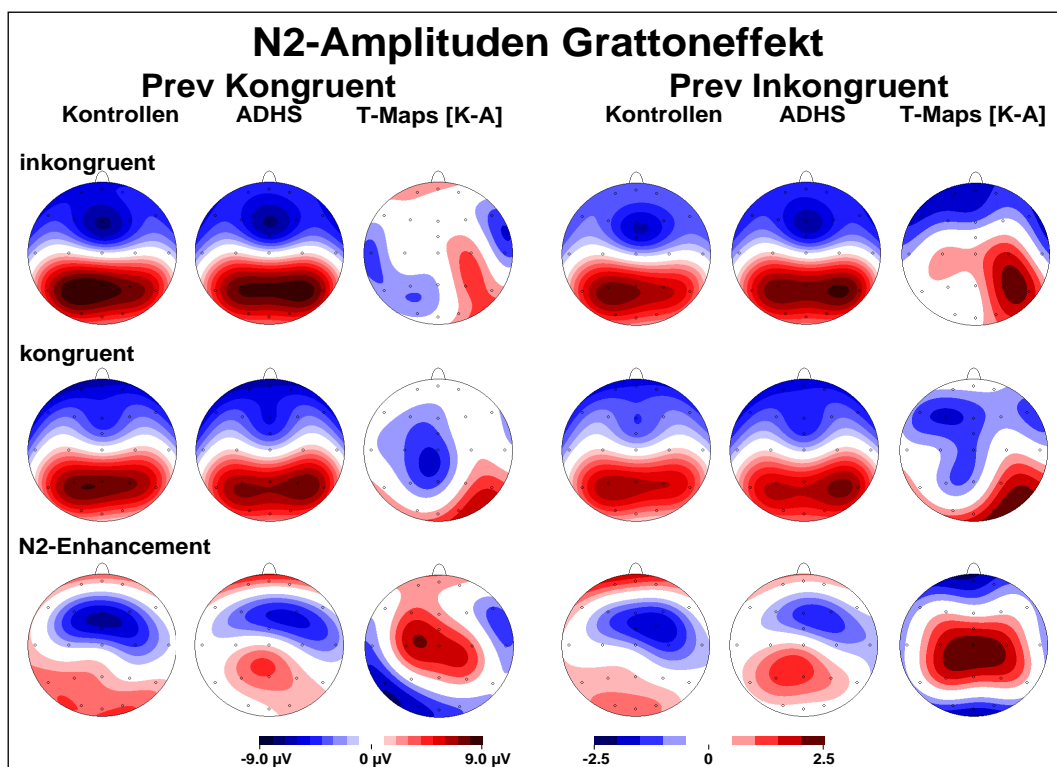


Abbildung 20: Brainmaps der N2-Komponente hinsichtlich des „Gratton-Effekts“

Die Abbildung zeigt die Brainmaps der N2-Komponente mit Gegenüberstellung des Einflusses des „Gratton-Effekts“ als Kongruenz (links) vs. Inkongruenz (rechts) des vorangegangenen Trials auf den „Kongruenz-Effekt“ des aktuellen Trials (Inkongruenz, oben vs. Kongruenz, Mitte) sowie Gruppenvergleiche als t-maps ($p < 0,05$ ist erreicht bei $T > 2,0$, also der zweit-dunkelsten Farbstufe).

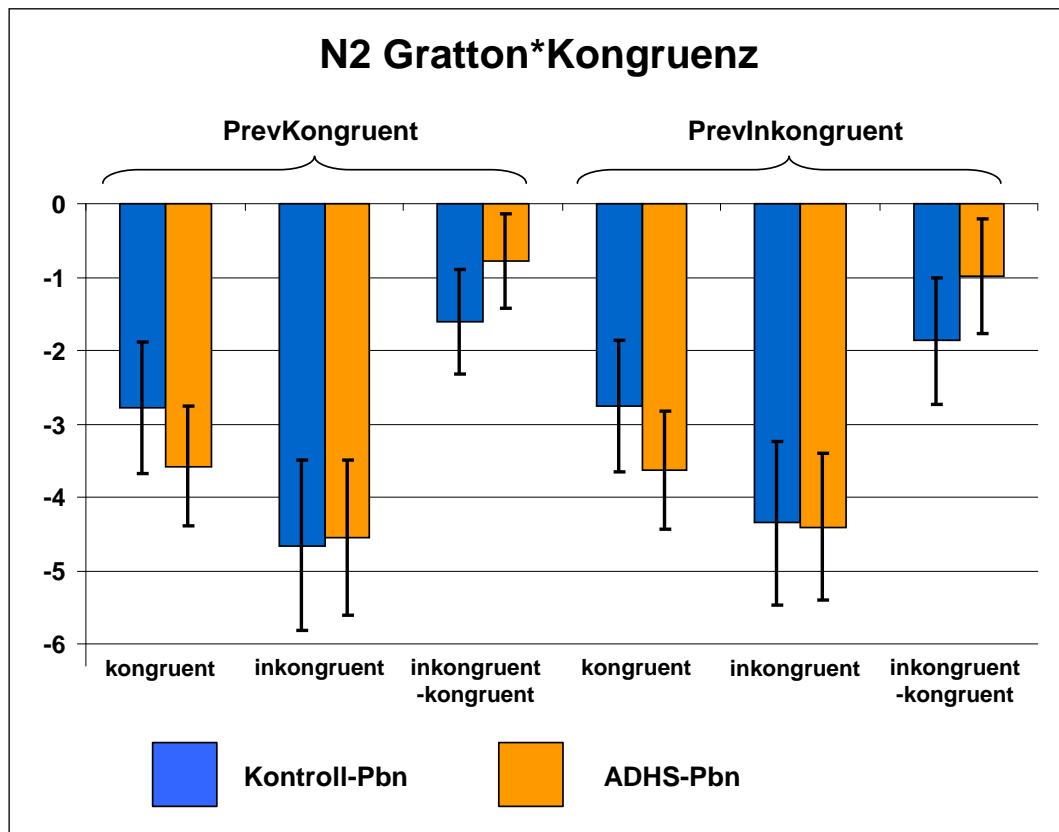


Abbildung 21: Modulation der mittleren N2-Amplituden durch „Kongruenz-“ und „Gratton-Effekt“

Die Abbildung zeigt die Modulation der mittleren N2-Amplituden mit Konfidenzintervallen (in μV ; $p < 0.05$) durch den „Kongruenz“- und den „Grattoneffekt“, die Kongruenz des vorangegangenen Trials. Der „Kongruenz-Effekt“ des aktuellen Trials (N2-Enhancement) ist in Sequenzen mit vorangegangenen kongruenten sowie vorangegangenen inkongruenten Bedingung gleichermaßen vorhanden.

4.3.2.2 „Konkordanz-Effekt“

In der folgenden Analyse wird die Auswirkung des „Konkordanz-Effektes“, also die Übereinstimmung von Zielreiz und Antwort des vorangegangenen mit dem aktuellen Trial, auf die N2-Amplitude getestet. In allen betrachteten Bedingungen hatte die N2 eine Latenz von etwa 320 ms und ein frontozentrales Maximum (siehe Abb.: 22).

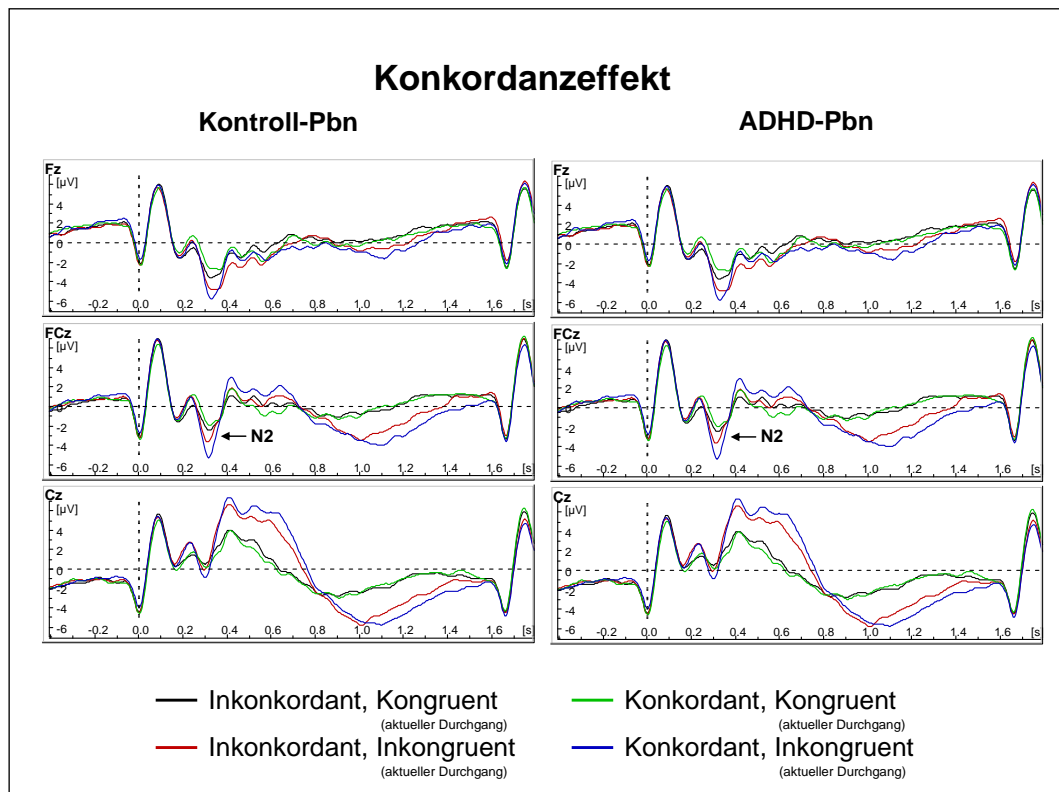


Abbildung 22: Grand Averages der EKPs unter dem Einfluss der „Konkordanz“

Die Abbildung zeigt die Grand Averages der EKPs der korrekten Antworten mit der N2-Amplitude an den frontozentralen Elektroden Fz, FCz und Cz unter dem Einfluss der Wiederholung (konkordant= grün, blau) der Target/Antwort beziehungsweise des Wechsels (inkonkordant= schwarz, rot) (Konkordanz-Effekt) bei Kontroll-Pbn (rechts) und ADHS (links). Der Peak der N2-Amplitude zeigte sich in beiden Gruppen etwa 320ms nach der korrekten Antwort.

Wie bei der vorangegangenen Analyse ohne Berücksichtigung von Sequenzeffekten hatte die Kovariate „Alter“ keinen Einfluss auf die N2-Amplituden (Alter: $F_{(1,99)} < 1$; $p = 0,93$; part. $\eta^2 < 0,01$), so dass auch hier diese Kovariate im Folgenden ausgeschlossen wurde. Die Konkordanzbedingung führte nur in der Kontroll-Pbn-Gruppe zu einer erniedrigten mittleren N2-Amplitude (Konkordanz: $F_{(1,100)} = 13,7$; $p < 0,01$; part. $\eta^2 = 0,12$, Konkordanz*Gruppe: $F_{(1,100)} = 3,7$; $p = 0,06$; part. $\eta^2 = 0,04$), welche aber durch eine Reihe von Interaktionseffekten unabhängig vom Gruppeneffekt moduliert ist (s.u.). Auch trat der Kongruenzeffekt auf und es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der N2-Amplitude in inkongruenten im Vergleich zu kongruenten Trials (Kongruenz: $F_{(1,100)} = 43,2$; $p < 0,01$; part. $\eta^2 = 0,30$) und ein Trend zu einem größeren N2-Enhancement in der Kontrollgruppe (Kongruenz*Gruppe: $F_{(1,100)} = 3,2$; $p = 0,08$; part. $\eta^2 = 0,03$). Es trat eine Interaktion zwischen „Konkordanz“- und „Kongruenzeffekt“ auf (Konkordanz*Kongruenz: $F_{(1,100)} = 25,4$; $p < 0,01$; part. $\eta^2 = 0,20$), welche die N2-Ampli-

tude in beiden Gruppen gleichermaßen beeinflusste (Konkordanz*Kongruenz*Gruppe: $F_{(1,100)} < 1$; $p = 0,76$; part. $\eta^2 < 0,01$, siehe Abb. 23 und 24).

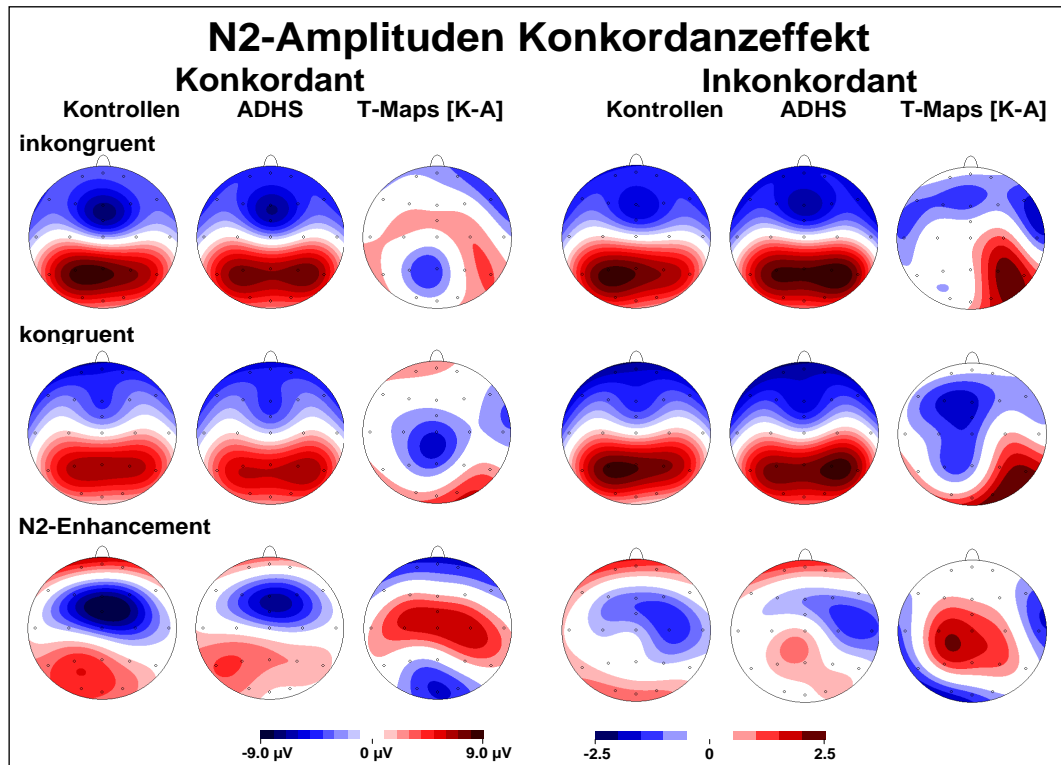


Abbildung 23: Brainmaps der N2-Komponente mit der Gegenüberstellung der „Konkordanz“

Die Abbildung zeigt die Brainmaps der N2-Komponente mit der Gegenüberstellung der „Konkordanz“ (konkordant links vs. inkonkordant rechts) sowie der Kongruenz der aktuellen Bedingung inkongruent (oben) vs. kongruent (Mitte) sowie des jeweiligen Gruppenvergleich (t-maps). In der untersten Reihe wird das N2-Enhancement, hier die Differenz der N2-Amplitude der Kongruenzbedingung des aktuellen Durchgangs gezeigt, sowie der Gruppenunterschied des N2-Enhancements als t-map ($p < 0,05$ ist erreicht bei $T > 2,0$, also der zweit-dunkelsten Farbstufe). Der Effekt ist an frontozentralen Elektroden maximal, und erreicht Signifikanz in einem breiten frontozentralen Areal bei konkordanten als auch inkonkordanten Stimuli bei Probanden mit ADHS und gleichermaßen bei Kontrollen.

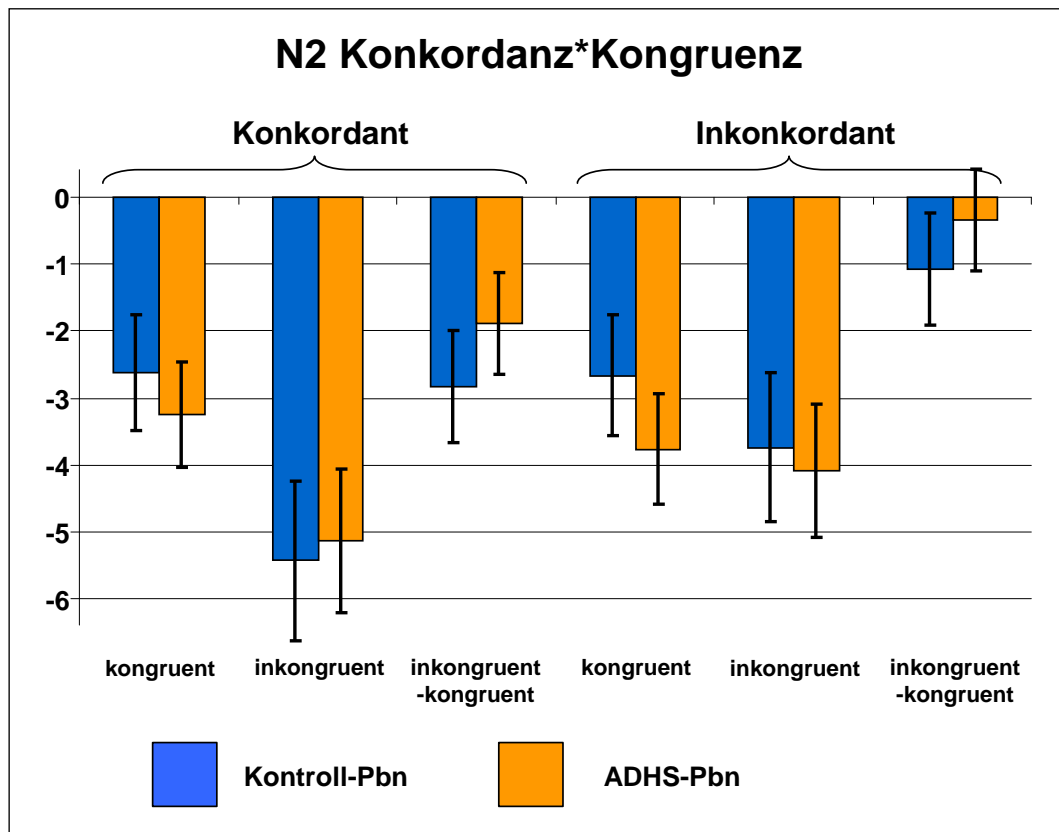


Abbildung 24: Modulation der mittleren N2-Amplituden durch „Kongruenz-Effekt“ und „Konkordanz“

Die Abbildung zeigt die Modulation der mittleren N2-Amplituden durch „Kongruenz-Effekt“ und „Konkordanz“. Die Konkordanzbedingung führt (als eine Tendenz) besonders bei der Kontrollgruppe zu niedrigeren N2-Amplituden bei Target/Antwortwechsel. Der „Kongruenz-Effekt“ (N2-Enhancement) ist in der konkordanten (links) signifikant stärker als in der inkongordanten (rechts) Sequenz ausgeprägt; ADHS-Effekte treten allerdings in beiden Sequenzen gleichermaßen auf.

4.4 Hypothesenüberprüfung

4.4.1 Zur Replikation von Effekten „Kognitiver Kontrolle“ in der Flanker Task bei Kindern und Jugendlichen

4.4.1.1 „Kongruenz-Effekt“

Fehlerrate: Es werden in der inkongruenten im Vergleich zur kongruenten Bedingung im Mittel mehr Fehler begangen.

- ✓ Die Fehlerrate war bei inkongruenten im Vergleich zu kongruenten Trials erhöht (Kongruenz: $F_{(1,97)}=10,0$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,09$).

RT: Die mittleren Reaktionszeiten sind in der inkongruenten im Vergleich zur kongruenten Bedingung langsamer.

- ✓ *Die mittleren Reaktionszeiten der inkongruenten im Vergleich zur kongruenten Bedingung waren signifikant erhöht (Kongruenz: $F_{(1,97)}=29,2$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,23$).*

RT-SD: Die mittlere intra-individuelle Reaktionszeit-Variabilität ist in der inkongruenten und kongruenten Bedingung gleich.

- ✓ *Die mittlere intra-individuelle Reaktionszeit-Variabilität ist in der inkongruenten und kongruenten Bedingung gleich (Kongruenz $F_{(1,97)}=0,6$; $p=0,82$; part. $\eta^2<0,01$; Kongruenz*Gruppe: $F_{(1,98)}=0,32$; $p=0,86$; part. $\eta^2<0,01$.)*

N2: Die N2 tritt etwa 300 ms nach der Darbietung des Targets auf und hat ein frontozentrales Maximum. Ihre Amplitude ist in der inkongruenten im Vergleich zur kongruenten Bedingung erhöht.

- ✓ *Es ergab sich ein signifikanter Einfluss der Kongruenz auf die N2-Amplitude mit höheren N2-Amplituden unter inkongruenten Bedingungen (Kongruenz: $F_{(1,99)}=42,8$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,3$).*

4.4.1.2 Sequenzeffekte

„Gratton-Effekt“

RT: Die mittleren Reaktionszeiten sind in den inkongruenten Durchgängen, denen inkongruente Trials vorangegangen sind, kürzer im Vergleich zu Trials mit vorangegangenen kongruentem Trial.

- *Die Analyse des „Gratton-Effekts“ ergab signifikant langsamere Reaktionszeiten nach inkongruenten Trials (PrevKongr: $F_{(1,96)}=8,5$; $p=0,01$; part. $\eta^2=0,08$).*

N2: Der „Kongruenzeffekt“ auf die N2-Amplitude ist erniedrigt nach inkongruenten Stimuli mit einem frontozentralen Maximum.

- Der „Gratton-Effekt“ wies keinen signifikanten Einfluss auf die N2-Amplitude auf (Gratton: $F_{(1,99)} < 1$; $p = 0,45$; part. $\eta^2 < 0,01$).

„Konkordanz-Effekt“

RT: Die mittleren Reaktionszeiten sind kürzer bei Target-/ Antwort-Wiederholung (Konkordanz) im Vergleich zum –Wechsel (Inkonkordanz).

- Die Analyse des „Konkordanz-Effekts“ ergab langsamere Reaktionszeiten bei Target-/ Antwort-Wiederholung im Vergleich zum –Wechsel (Konkordanz: $F_{(1,96)} = 21,0$; $p < 0,01$; part. $\eta^2 = 0,18$).

N2: Der „Kongruenz-Effekt“ (N2-Enhancement) ist in der inkonkordanten Sequenz signifikant stärker als in der konkordanten Sequenz.

- Diese Hypothese wurde verworfen, da der „Kongruenz-Effekt“ in der konkordanten Sequenz stärker auftritt (Konkordanz*Kongruenz: $F_{(1,100)} = 25,4$; $p < 0,01$; part. $\eta^2 = 0,20$).

4.4.2 „Kognitive Kontrolle“ bei ADHS: Zur Bedeutung von Sequenzeffekten

4.4.2.1 „Kongruenz-Effekt“ bei ADHS

RT Der „Kongruenz-Effekt“ der mittleren Reaktionszeiten tritt in der ADHS-Gruppe stärker auf als in der Kontrollprobanden-Gruppe.

- Der „Kongruenz-Effekt“ war, im Widerspruch zur Hypothese, in der ADHS-Gruppe geringer ausgeprägt (Kongruenz*Gruppe $F_{(1,97)} = 9,1$; $p < 0,01$; part. $\eta^2 = 0,09$).

N2 Der „Kongruenz-Effekt“ bedingt ein geringeres N2-Enhancement in der ADHS-Gruppe.

- ✓ Die Stimuluskongruenz beeinflusste die N2-Amplitude, im Einklang mit der Hypothese in der ADHS- und der Kontrollgruppe unterschiedlich (Kongruenz*Gruppe $F_{(1,99)} = 4,6$; $p = 0,03$; part. $\eta^2 = 0,04$) mit einem geringem N2-Enhancement bei ADHS-Probanden.

4.4.2.2 Sequenzeffekte bei ADHS

„Gratton-Effekt“ bei ADHS

RT Der „Gratton-Effekt“ tritt bei ADHS geringer auf.

- *Der Effekt tritt in beiden Gruppen signifikant auf, es bestehen aber keine Gruppenunterschiede.*

N2 Der „Gratton-Effekt“, also die Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs, führt bei ADHS zu einem geringeren N2-Enhancement nach inkongruenten Durchgängen.

- *Der „Gratton-Effekt“, also die Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs, wies in den untersuchten Gruppen gleichermaßen keinen signifikanten Einfluss auf die N2-Amplitude auf.*

„Konkordanz-Effekt“ bei ADHS

RT Der „Konkordanz-Effekt“ ist stärker ausgeprägt bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kontroll-Probanden.

- ✓ *Der „Konkordanz-Effekt“ war stärker ausgeprägt bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kontroll-Probanden.*

N2 Die Konkordanzbedingung führt zu einer niedrigeren mittleren N2-Amplitude und zu einem niedrigeren N2-Enhancement in der ADHS-Gruppe.

- ✓ *Die ADHS-Gruppe tendierte zwar zu niedrigeren mittleren N2-Amplituden bei Target-/Antwortwechsel, aber das N2-Enhancement wurde in beiden Gruppen etwa gleichermaßen beeinflusst. (Konkordanz: $F_{(1,100)}=13,7$; $p<0,01$; part. $\eta^2=0,12$, Konkordanz*Gruppe: $F_{(1,100)}=3,7$; $p=0,06$; part. $\eta^2=0,04$, Konkordanz*Kongruenz*Gruppe: $F_{(1,100)}<1$; $p=0,76$; part. $\eta^2<0,01$).*

5 Diskussion

Wenngleich klassische Theorien der ADHS neben motivationalen Problemen ein Defizit der kognitiven Kontrollprozesse als einen zentralen Faktor bei ADHS annehmen, ist die gegenwärtige Befundlage zur N2 heterogen (Sonuga-Barke et al. 1992; Barkley 1997; Overtom et al. 1998; Dimoska et al. 2003; Sonuga-Barke 2003; Banaschewski et al. 2004a; Fallgatter et al. 2004; Albrecht et al. 2005; Broyd et al. 2005; Liotti et al. 2007; Johnstone et al. 2010; Cao et al. 2013). Ob diese Heterogenität der Befunde auf die Unterschiede der Stichproben oder möglicherweise auf die Heterogenität der Aufgabenanforderungen zurück zu führen ist, erscheint ungeklärt. Dass die Aufgabenanforderungen eine Rolle zu spielen scheinen, legen Albrechts et al. Vergleiche verschiedener Aufgaben in einer Stichprobe nahe (Albrecht et al. 2010b). Bei der genauen Betrachtung der verwendeten Aufgaben wird deutlich, dass Sequenzeffekte einen Anforderungsaspekt der Aufgaben darstellen könnten, der als potentieller Moderator der Hirnaktivität auch die Heterogenität der ADHS-Befunde erklären mag. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Merkmale der Stichprobe, wie Alter, Intelligenzquotient und das psychopathologische Profil untersucht, um sicher zu stellen, dass die Charakteristika der Gruppen den üblichen Merkmalen von ADHS- und Kontrollprobanden-Gruppen entsprechen und eine Generalisierbarkeit gegeben erscheint. Es wurde der „Kongruenz-Effekt“ in der Flanker Task als Ausdruck eines kognitiven Kontrollprozesses betrachtet sowie dessen Beeinflussbarkeit durch Stimulussequenzen, wie den „Gratton“- bzw. den „Konkordanz-Effekt“ geprüft. Hierbei wird davon ausgegangen, dass unter inkongruenten Bedingungen eine hohe Anforderung an Interferenzkontrolle gestellt wird. Diese erhöhte Anforderung wird auf der Ebene der neuropsychologischen Verhaltensdaten der Leistungsgüte und der Ebene der neurophysiologischen Daten betrachtet. Im folgenden Abschnitt werden zuerst die Verhaltensdaten und die Modulation der N2-Komponente im Rahmen einer klassischen Flanker Task-Analyse diskutiert und im Anschluss die Ergebnisse der Reaktionszeiten sowie ereigniskorrelierten Hirnpotenziale der N2-Komponente in o.g. Stimulussequenzen mit den vorher aufgestellten Hypothesen verglichen und eingeordnet.

5.1 Diskussion der Generalisierbarkeit

Es lagen insgesamt Daten von 189 Probanden vor, davon 87 in der Kontrollgruppe und 102 in der ADHS-Gruppe. Es wurden insgesamt 150 männliche und 39 weibliche Probanden untersucht. Das Geschlechterverhältnis der Gruppen unterschied sich signifikant. Aufgrund der Knabenwendigkeit der ADHS konnten nicht ausreichend Probandinnen rekrutiert werden, so dass diese Probandinnen von den weiteren statistischen Untersuchungen ausgeschlossen wurden und somit eine Diskussion zu möglicherweise vorliegenden **Geschlechterunterschieden** in dieser neuropsychologischen Aufgabe entfällt.

Der **Altersbereich** der Probanden war beschränkt auf 8-16 Jahre, was allerdings gut der kinder- und jugendpsychiatrischen Inanspruchnahmepopulation entspricht, so dass aus dieser Perspektive nicht davon ausgegangen werden muss, dass eine besonders stark betroffene Altersgruppe von der Betrachtung ausgeschlossen wurde. Der Vergleich der Altersstrukturen beider untersuchter Gruppen ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied, so dass die weiteren ADHS-Effekte nicht durch das chronologische Alter der Probanden konfundiert sind. Trotzdem wurde die Korrelation mit dem Alter berechnet, da beschrieben ist, dass sich Interferenzeffekte im Entwicklungsverlauf vermindern und es Kindern mit zunehmendem Alter besser gelingt, ablenkende, aufgabenirrelevante Reize zu ignorieren (Ridderinkhof und van der Molen 1997); zudem kann auf diese Weise ein Teil der Fehlervarianz erklärt und damit die statistische Teststärke erhöht werden.

Der **IQ** der Probanden lag gemäß den Einschlusskriterien bei mindestens 85 Punkten, um ausschließen zu können, dass verminderte allgemeine Lern- und Leistungsmöglichkeiten das Instruktionsverständnis beeinträchtigen. Hier bestand allerdings ein signifikant niedrigerer IQ der ADHS- im Vergleich zu Kontroll-Probanden, wie er häufig in der Literatur berichtet wurde (Kuntsi et al. 2004; Martel et al. 2007). Von der Berücksichtigung des IQs als Kovariate wurde abgesehen, da dieser Unterschied am ehesten eine Konsequenz der Aufmerksamkeitsproblematik der ADHS-Probanden darstellt, so dass eine Korrektur die zu betrachtende Symptomatik mittelbar hätte vermindern können (Dennis et al. 2009). Zusammenfassend kann also davon ausgegangen werden, dass die Stichprobe den charakteristischen Merkmalen für ADHS- und Kontrollprobanden entspricht.

Eine Herausforderung elektrophysiologischer Studien besteht darin, dass es aufgrund der besonderen Anforderungen an die Datenqualität zu einer **Eigenselektion** durch *dropouts* kommen kann. Zur Auswertung der N2-Komponente sind mindestens 20 *sweeps* von ausreichender Qualität pro Bedingung pro Proband erforderlich, bei anderen Studien an erwachsenen Probanden wurde sogar die Notwendigkeit von 29 bis 30 Sequenzen beschrieben. Allerdings scheint die Reliabilität der N2 erst unterhalb von 20 *sweeps* deutlich zu sinken (Clayson und Larson 2013).

Aufgrund der starken Differenzierung der hier untersuchten Stimulussequenzen und der daraus resultierenden geringeren Anzahl an *sweeps* mussten die Daten von etwa einem Drittel der Probanden ausgeschlossen werden, so dass schlussendlich 102 Datensätze in die Analysen eingeschlossen werden konnten. Aus diesem Grund muss diskutiert werden, ob es zu einer Eigenselektion innerhalb der Stichprobe gekommen ist. Die ausgeschlossenen Probanden unterscheiden sich hinsichtlich des Alters und des IQs nicht von den Kontrollprobanden. Im Hinblick auf das psychopathologische Profil lagen allerdings auf der Skala „Hyperaktivität“ des SDQs signifikante Unterschiede zwischen eingeschlossenen Probanden und den *dropouts* vor. Hier kann allerdings eine Eigenselektion, welche zum Ausschluss der Zielgruppe führt, ausgeschlossen werden, da der Mittelwert der Beurteilungen hinsichtlich „Hyperaktivität“ auf der entsprechenden SDQ-Skala bei den eingeschlossenen ADHS-Probanden bei 8,43 (SD:1,49) und bei den ausgeschlossenen ADHS-Probanden bei 7,91 (SD:1,60) lag. Die ADHS-Probanden, die aufgrund mangelnder Datenquantität oder -qualität für die weitere Auswertung aus der Stichprobe herausfielen, erscheinen also entgegen der intuitiven Vermutung weniger stark von ADHS-Symptomen betroffen zu sein. Es liegt demnach keine Eigenselektion durch die Aufgabe vor, und aus dieser Perspektive ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse nicht eingeschränkt.

Die Stichprobe von 56 Knaben mit ADHS und 46 Kontrollen wurde während der Durchführung der Flanker Task untersucht. Eine Analyse der **statistischen Power** ergab, dass diese Stichprobengröße geeignet ist, eine auch klinisch bedeutsame mittlere Effektstärke ($d=0,5$ oder part. $\eta^2=.059$) bei konventionellem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ mit einer Power von $1-\beta=0,70$ oder als Trend ($\alpha=0,10$) mit einer Power von 80% zu detektieren (Cohen 1988).

Die Auswirkungen der zwei **Sequenzeffekte** nämlich "Gratton" (vorheriger Trial kongruent vs. inkongruent) und "Konkordanz" (Reaktion zur vorherigen übereinstimmend

vs. inkongruent) und der „Kongruenz-Effekt“ (Leistung und N2-Enhancement in inkongruente vs. kongruente Durchgänge) wurden in Messwiederholungs-ANOVAs analysiert. Bei der Analyse der neurophysiologischen Daten war in der vorliegenden Untersuchung als Kompromiss die Zusammenfassung mehrerer Aufgabenbedingungen notwendig, da ansonsten die Anzahl korrekt beantworteter Sequenzen pro Anforderungsbedingung nicht ausgereicht hätte, um reliable Bestimmungen der N2 zu gewährleisten. Da nur korrekt beantwortete Sequenzen von zwei aufeinanderfolgenden Durchgängen in die Auswertungen einbezogen werden konnten und mindestens 20 dieser Sequenzen benötigt wurden, um ein akzeptables Signal-Rausch-Verhältnis bei der Analyse der N2-Amplitude zu erhalten, hätte die Aufgabe bei Betrachtung der einzelnen Bedingungen wesentlich länger sein müssen. Eine entsprechend lang andauernde Testung ist bei Kindern nur eingeschränkt durchführbar, da starke Ermüdungseffekte wahrscheinlich werden. Es ist außerdem nicht möglich, Aufmerksamkeitsaufgaben beliebig zu verlängern ohne hierdurch einen Einfluss auf die Kognition zu erzielen, die von „energetischen“ Faktoren wie Anstrengung oder Müdigkeit beeinflusst werden und somit möglicherweise eher Effekte der Daueraufmerksamkeit *sustained attention* abzubilden. Es ergibt sich also in der Analyse der Sequenzen aufgrund der Zusammenfassung der Bedingungen kein gänzlich ausdifferenziertes Bild der Anforderungsbedingungen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Psychopathologisches Profil

Mittels der SDQ-Fragebögen sollte das psychopathologische Profil von ADHS- und der Kontrollprobanden differenziert werden. Die Skalen („Emotionale Probleme“, „Verhaltensauffälligkeiten“, „Hyperaktivität“, „Probleme mit Gleichaltrigen“, „Prosoziales Verhalten“, und der „Gesamtproblemwert“) zeigten bei den von den Eltern ausgefüllten Fragebögen in allen genannten Bereichen Beeinträchtigungen bei ADHS. Bei den Lehrern zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede oder zumindest Trends. Diese psychopathologischen Einschätzungen entsprechen einerseits den situationsübergreifenden Problemen, die bei Kindern, die unter ADHS leiden, gemäß den Diagnosekriterien gefordert werden. Andererseits stehen diese Befunde im Einklang mit Ergebnissen aus epidemiologischen Untersuchungen, in deren

Rahmen eine höhere Symptombelastung der ADHS-Patienten auf allen SDQ-Problemskalen gezeigt werden konnte (Becker et al. 2006). Es handelt sich hinsichtlich der Psychopathologie also um eine typische ADHS-Stichprobe.

5.2.2 Kognitive Kontrolle und „Kongruenz-Effekt“ in der Flanker Task

In einer ersten Stufe der zweistufigen Analyse wurde versucht, den klassischen „Kongruenz-Effekt“ als Ausdruck „Kognitiver Kontrolle“ im Vergleich der kongruenten zu den inkongruenten Durchgängen in der Flanker Task zu replizieren. In einem Übersichtsartikel zur Interferenzaufgaben, der Befunde zur Flanker Task und zur Simon-Task bei ADHS zusammenfasst, beschreiben Mullane et al. Defizite bei von ADHS Betroffenen im Vergleich zu gesunden Kindern. Es wurde ein größerer „Kongruenz-Effekt“ entsprechend der Differenz zwischen Reaktionszeiten in kongruenten und inkongruenten Durchgängen bei ADHS- im Vergleich zu Kontrollgruppen festgestellt (Mullane et al. 2009).

Dieser „Kongruenz-Effekt“ wurde zunächst unabhängig von Sequenzen betrachtet, da es sich bei dem „Kongruenz-Effekt“ auf die N2-Amplitude (N2-Enhancement), um den zentralen Parameter der vorliegenden Untersuchung handelt. Es sollte untersucht werden, ob eine Abweichung des „Kongruenz-Effekts“ bei ADHS bereits vor Differenzierung in die o.g. Stimulussequenzen vorlag, da davon ausgegangen werden musste, dass die Datenqualität durch die Aufteilung auf die Sequenzen reduziert werden würde. Dazu wurden auf der Ebene des Verhaltens die Variablen „Fehlerrate“, „Reaktionszeit“ und „Reaktionszeitvariabilität“ untersucht und die N2-Amplitude auf der Ebene der neurophysiologischen Daten. In einem zweiten Schritt wurde die sequentielle Modulation betrachtet, um zu klären inwiefern Sequenzeffekte Moderatoren der ADHS-Effekte darstellen.

Es wurde ein robuster allgemeiner Interferenzeffekt deutlich, der sich in beiden Gruppen in einem statistisch bedeutsamer Anstieg der *Fehlerraten* unter inkongruenten Bedingungen äußerte. Diese Erhöhung der Fehlerrate von kongruenter zu inkongruenter Bedingung fällt allerdings bei Jungen mit ADHS tendenziell geringer aus als in der Gruppe der Kontroll-Probanden. Dieser Effekt widerspricht der Hypothese, dass Kinder mit ADHS im Vergleich zu Kontrollgruppen einen stärkeren „Kongruenz-Effekt“ im Sinne eines größeren Anstiegs der Fehlerrate und der Reaktionszeiten in inkongruenten Durchgängen aufweisen (Mullane et al. 2009). Die Gruppenunterschiede des „Kongruenz-Effektes“ sind in der vorliegenden Untersuchung allerdings

nicht aufgrund von vermehrtem Zuwachs der Fehlerrate unter inkongruenten Bedingungen, sondern aufgrund bereits höherer Fehlerrate der ADHS-Probanden unter kongruenten Bedingungen in Rahmen der Untersuchung zurückzuführen. Dieser Befund kann auf die Konzeption des Feedbackmechanismus im Rahmen der Untersuchung zurückgeführt werden, welcher einen Geschwindigkeits-/Genauigkeits-Kompromiss herbeiführen sollte, um die strategischen Anpassungen der Geschwindigkeit und die Genauigkeit der Versuchsteilnehmer zu mindern (Luce 1986). Da die ADHS-Probanden bereits in der kongruenten Bedingung mehr Fehler begingen und da der Feedbackmechanismus für eine möglichst homogene Fehlerzahl beider Gruppen sorgen soll, resultiert hieraus dieser auf dem ersten Blick unerwartete Befund. Insgesamt sind die Verhaltensdaten also durch den Feedbackmechanismus beeinflusst, der bei Mullane et al. nicht erwähnt wird, und sind daher auch nur in Bezug zu diesem zu interpretieren (Mullane et al. 2009).

Eine Erhöhung der Antwortgeschwindigkeit bedingt zumeist eine Erhöhung der Fehlerrate, während langsames Reagieren bei ansonsten gleicher Anstrengung die Fehlerwahrscheinlichkeit verringern sollte. Die Gesamtleistungsgüte hinsichtlich der absoluten Fehleranzahlen sollte mittels des Feedbacks konstant gehalten werden. Diesbezüglich wurde beim Unterschreiten einer definierten Fehlerrate eine schnellere Reaktion und bei zu hoher Fehlerrate ein genaueres Antwortverhalten gefordert.

Mutmaßlich wurde ADHS-Probanden bei geringerer Leistungsgenauigkeit häufiger die Aufforderung zu sorgfältigerem Arbeiten erteilt. Hierzu würde die im vorliegenden Gruppenvergleich ersichtliche höhere Fehlerrate der ADHS-Gruppe in der „Grundbedingung“ und ein geringerer Anstieg der Fehlerrate der ADHS-Patienten unter inkongruenten Bedingungen als Abbild passen. Dieser geringere „Kongruenz-Effekt“ kann auf ein gewisses Defizit bei ADHS-Probanden bereits in Abwesenheit kognitiver Konflikte möglicherweise im Sinne von Aufmerksamkeitseinbrüchen zurück zu führen sein. Diese würden unabhängig von kognitiven Herausforderungen und motivationalen Einflüssen bereits in der weniger konflikthaften kongruenten Bedingung zu einer gewissen Fehlerrate führen, die sich entsprechend kaum durch Feedback beeinflussen lässt. Eine dementsprechende abweichende und spezifische Oszillation des Aufmerksamkeitsverhaltens konnten Yordanova et al. in der Flanker Task bei Kinder mit ADHS nachweisen, welche möglicherweise durch Interferenzen

mit Aktivität im Default-Mode Netzwerk erklärt werden kann (Yordanova et al. 2011a).

Erwartungsgemäß wiesen Knaben, die unter ADHS-leiden, im Vergleich zu gesunden Kontrollen über alle Bedingungen hinweg durchschnittlich verlängerte *mittlere Reaktionszeiten* der korrekten Antworten auf. Der „Kongruenz-Effekt“ als Erhöhung der Reaktionszeiten von kongruenter zu inkongruenter Bedingung war stets signifikant, allerdings unterschiedlich stark ausgeprägt (siehe Abb.: 13, Mittelwerte der Reaktionszeiten der einzelnen Bedingungen). Die Höhe des „Kongruenz-effektes“ erscheint also abhängig von der jeweiligen Anforderungsbedingung zu sein. Der Zuwachs der Reaktionszeit wies einen Gruppenunterschied auf. Allerdings war auch hier der „Kongruenz-Effekt“ in der ADHS-Gruppe geringer ausgeprägt (siehe Abb.: 11, Darstellung des Vergleiches der mittleren Reaktionszeiten). Dabei ist dieser Gruppenunterschied auf eine höhere Reaktionszeit der ADHS-Probanden in der kongruenten Bedingung zurückzuführen. Es scheinen hier also ebenfalls bereits in der Grundbedingung Beeinträchtigungen vorzuliegen. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung konnten in anderen Flanker Task-Untersuchungen, die zusätzlich eine neutrale Bedingung beinhalteten, Reaktionszeitnachteile bei Kindern mit ADHS auch unter inkongruenten Bedingungen gefunden werden (Ridderinkhof et al. 2005; Jonkman et al. 2007b).

Die *Reaktionszeitvariabilität* blieb im Vergleich der kongruenten zu den inkongruenten Items konstant. Sie erhöhte sich also nicht, wenn zusätzliche „Kognitive Kontrolle“ erforderlich war und mag somit eher basale energetische Faktoren der Aufgabenbearbeitung abbilden. Die Beeinflussung der Reaktionszeitvariabilität durch die Art der Anforderung konnte hingegen beim Vergleich zweier CPT-Versionen bei Kindern mit ADHS beobachtet werden. Hier war die RT-SD bei einer durch Flanker fordernder gestalteten CPT-Version höher als beim CPT in der Standardversion. Allerdings war in diesen Aufgaben bei gleicher Stimulus-Dichte (ISI 1650 ms) die Häufigkeit einer geforderten Antwort im Vergleich zur Flanker Task deutlich geringer. Im Hinblick auf Gruppenunterschiede war die RT-SD im CPT insbesondere bei der ADHS-Gruppe erhöht (Albrecht et al. 2013).

Im Einklang mit der Literatur konnte in der vorliegenden Untersuchung eine erhöhte Reaktionszeitvariabilität (RT-SD) der ADHS-Gruppe nachgewiesen werden (Castellanos et al. 2005). Es gibt weitere Befunde, die Einschränkungen der Reak-

tionszeitvariabilität als typisches und stabiles Verhaltensmerkmal und sogar als Endophänotyp bei ADHS beschreiben, wenngleich der zugrundeliegende Mechanismus noch ungeklärt erscheint. Möglicherweise sind Zeitverarbeitungsdefizite ein relevanter Faktor, aber es scheint wahrscheinlich, dass es sich um einen nicht ausschließlich kognitiven beeinflussten Parameter handelt, da Defizite in RT-SD sowohl bei der Bearbeitung kongruenter als auch inkongruenter Trials, also unabhängig vom Grad kognitiver Anforderungen, auftreten (Andreou et al. 2007; Kofler et al. 2013). Es könnte sich eher um ein Problem kontinuierlicher Aufgabenzuwendung handeln. Solche Oszillationen in der Aufgabenzuwendung beschrieben Yordanova et al. in ihren Untersuchungen mit der Flanker Task bei Kindern mit ADHS (Yordanova et al. 2011a).

Da die Betrachtung der Verhaltensdaten allein eine eingeschränkte Aussagekraft besitzt, werden in der vorliegenden Arbeit hirnelektrische Korrelate kognitiver Kontrolle während der Aufgabenbearbeitung betrachtet (siehe Kapitel 1.3.3). Im Einklang mit Befunden aus Simulationsmodellen und aus EKP-Studien an Kindern mit ADHS und Kontrollgruppen konnte in der vorliegenden Arbeit ein *Enhancement der N2-Komponente* unter inkongruenten Bedingungen, der sogenannte „Kongruenz-Effekt“, nachgewiesen werden (Yeung et al. 2004; Johnstone et al. 2009). Dieses N2-Enhancement wird in einen Zusammenhang mit „Conflict Monitoring“-Prozessen und der Steigerung „Kognitiver Kontrolle“, zur Lösung der, durch Koaktivierung inkompatibler Antworten erzeugten, kognitiven Konflikten gesetzt (Yeung et al. 2004). Die neurophysiologischen Daten weisen also mit dem Nachweis eines „Kongruenz-Effektes“ auf die N2-Amplitude (N2-Enhancement) Befunde auf, die im Einklang mit den Ergebnissen der Verhaltensdaten stehen. Auch auf der Verhaltensebene wurde ein „Kongruenz-Effekt“ deutlich, der sich in beiden Gruppen in einem statistisch bedeutsamen Anstieg der Fehlerraten und der Reaktionszeiten unter inkongruenten Bedingungen äußerte. Dieser „Kongruenz-Effekt“ beeinflusste die N2-Amplitude in der ADHS- und der Kontrollgruppe unterschiedlich. Das N2-Enhancement erschien geringer bei ADHS-Probanden. Der Gruppenunterschied des N2-Enhancement ist allerdings, gemäß Post-hoc-Tests, auf eine höhere N2-Amplitude in der kongruenten Bedingung in der ADHS-Gruppe zurückzuführen (siehe dort auch die höhere Fehlerrate), wohingegen keine Gruppenunterschiede in der inkongruenten Bedingung auftraten. Das reduzierte N2-Enhancement bei ADHS-Gruppen konnte auch in anderen Untersuchungen von Kindern gefunden werden (Dimoska et al.

2003; Albrecht et al. 2005; Broyd et al. 2005; Liotti et al. 2007; Johnstone et al. 2009; Albrecht 2010; Johnstone et al. 2010).

Auch hier ergibt sich ein Einklang mit den Befunden der Verhaltensdaten. In diesen waren Gruppenunterschiede auf die kongruenten Bedingungen und fehlenden Gruppenunterschiede in den inkongruenten Bedingungen zurückzuführen. Das geringere N2-Enhancement in der ADHS-Gruppe unterstützt die Hypothese, dass die Konfliktüberwachung bei ADHS Abweichungen unterliegt (Albrecht et al. 2008a; McLoughlin et al. 2009). Eine Erklärung für das reduziertes N2-Enhancement in der ADHS-Gruppe könnten die vielfach postulierten Beeinträchtigungen in frontostriatalen Netzwerken darstellen, die in mehreren kognitiven und integrativen Erklärungsmodellen zu ADHS diskutiert werden (siehe Kapitel 1.1.3.1).

Insgesamt ergab sich im Hinblick auf ein reduziertes N2-Enhancement bei ADHS eine Replikation der Ergebnisse einiger anderer Flanker Task Untersuchungen an Kindern und Erwachsenen (Albrecht et al. 2008a; Johnstone et al. 2009; McLoughlin et al. 2009). Es besteht allerdings teilweise auch eine Überschneidung mit der vorliegenden Untersuchung, da die vorliegende Stichprobe eine Erweiterung einer früheren Studie darstellt (Albrecht et al. 2008a). Somit handelt es sich in diesem Fall nicht um eine vollständige Replikation der Ergebnisse. Außerdem muss sich der vorliegende Befund eines reduzierten N2-Enhancements bei ADHS in ein insgesamt heterogenes Befundbild einordnen. Es liegen mehrere CPT-Untersuchungen vor, die keine Beeinträchtigungen der N2 bei Kindern, die unter ADHS leiden, nachweisen konnten (Overtoom et al. 1998; Banaschewski et al. 2004a; Fallgatter et al. 2004). Selbst in einer Interferenzaufgabe konnten keine Gruppenunterschiede der N2-Amplitude für Kinder mit ADHS und Kontrollen gefunden werden (Cao et al. 2013). Da unterschiedliche ADHS-Effekte in Bezug auf die Modulation der N2-Komponente in einer Stichprobe bei verschiedenen Aufgabenanforderungen beschrieben wurden und auf der Verhaltensebene einzelnen Aufgabendurchgängen (Intra-Trial-Effekte) nicht unbeeinflusst vom vorangegangenen Durchgang (Inter-Trial-Effekte) erscheinen, wurde in einem zweiten Schritt der Einfluss von Sequenzeffekten auf die „Kognitive Kontrolle“ in der Flanker Task untersucht (Gratton et al. 1992; Mayr et al. 2003; Nieuwenhuis et al. 2006; Egner 2007; Albrecht et al. 2010b)

5.2.3 Einfluss der Sequenzeffekte auf „Kognitive Kontrolle“ in der Flanker Task

Nachdem sich bisherige Befunde verminderten N2-Enhancements bei ADHS in der vorliegenden Arbeit bestätigt haben, soll diskutiert werden, inwiefern Sequenzeffekte diesbezüglich eine Rolle spielen. Dies ist insofern von Interesse, als dass vermindertes N2-Enhancement unter „Kognitiver Kontrolle“ ein häufig berichteter, aber keineswegs homogener Befund bei ADHS ist, der möglicherweise durch Sequenzeffekte der Stimuli moderiert werden könnte. Daher erfolgte in einem zweiten Schritt eine Untersuchung der aufeinander folgenden Bedingungen in Sequenzen gemäß der Anforderungskategorien „Konkordanz“ und „Gratton“.

Den Ausführungen in Kapitel 1.4 gemäß wird davon ausgegangen, dass im Flanker-Paradigma die exekutiven Prozesse nicht nur durch die Kongruenz der im aktuellen Durchgang präsentierten Stimuli moduliert werden, sondern dass diese „Kongruenz-Effekte“ zusätzlich einer zeitlichen Dynamik unterliegen. Zwei dieser zeitlich möglicherweise über einen Durchgang hinaus wirkenden Effekte wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht. Die zunächst betrachteten „Kongruenz-Effekte“ konnten auch nach der Aufteilung in die Unterbedingungen in allen Sequenzen signifikant vorgefunden werden. Der durch Gratton bei Erwachsenen erstmals beschriebene Befund bei der Betrachtung von Stimulussequenzen, wonach die Reizeanordnung der kongruenten und inkongruenten Bedingungen die Größe des „Kongruenz-Effektes“ im folgenden Durchgang beeinflusst, wird als Ausdruck der Fokussierung der Aufmerksamkeit bei vorangegangenem Reaktionskonflikt gewertet (Gratton et al. 1992). Auch wird dieser Befund mit der Annahme, dass ein „Kognitiver Konflikt“ als Signal um kognitive Ressourcen zur Reduktion von Interferenz zu mobilisieren benötigt wird, in Zusammenhang gesetzt (Botvinick et al. 2001; Kerns et al. 2004). Infolge eines Konfliktadaptionsprozesses werde demnach ein „Kognitiver Kontrollprozess“ verstärkt, welcher die Exekution einer falschen Antwort inhibieren soll. Dieses erhöhte Niveau an „Kognitiver Kontrolle“ wirke im folgenden Durchgang weiterhin an. So komme es, falls der Proband im folgenden Durchgang erneut mit inkongruenten Informationen konfrontiert wird, dazu, dass ein erhöhtes Maß an „Kognitiver Kontrolle“ die korrekte Reaktion unterstütze. Bezogen auf die Reaktionszeiten ist Gratton zufolge ein kongruenter Durchgang nach einem kongruenten Durchgang mit einem Reaktionszeitvorteil versehen und ein inkongruenter nach einem kongruenten Durchgang mit einem Reaktionszeitnachteil behaftet. Außerdem führen demnach vorangegangene inkongruente Bedingungen unter aktuell kongruenten zu einem Reakti-

onszeitnachteil und unter aktuell inkongruenten zu einem Reaktionszeitvorteil. Im Ergebnis komme es somit zu einem kleineren „Kongruenz-Effekt“ nach inkongruenten Trials (Gratton et al. 1992). Unter inkongruenten Bedingungen, denen inkongruente vorangegangen sind, konnten in zahlreichen Untersuchungen an gesunden erwachsenen Probanden ein schnelleres und genaueres Antwortverhalten und verringerte N2-Amplituden gefunden werden (Gratton et al. 1992; Botvinick et al. 1999; Ullsperger et al. 2005; Clayson und Larson 2011). Die genauen Mechanismen, die zu dieser dynamischen Modulation des Kongruenz-Effektes führen, werden kontrovers diskutiert (Egner 2007).

Auf der Verhaltensebene konnten in der vorliegenden Studie auch die Interaktionen der beiden Sequenzeffekte betrachtet werden. Bei der Betrachtung der N2-Amplitude musste eine Zusammenfassung der Bedingungen zur Sicherstellung der neurophysiologischen Datenqualität erfolgen, so dass bei den neurophysiologischen Analysen Interaktionen der Sequenzeffekte nicht betrachtet werden konnten (siehe auch Kapitel 5.1).

Die Analyse des „*Gratton-Effekts*“ in der vorliegenden Untersuchung erwies ebenfalls einen signifikanten Einfluss dieses Sequenzeffektes auf die Reaktionszeit. Es ergaben sich insgesamt langsamere Reaktionszeiten nach inkongruenten Trials. Ein Einfluss des „*Gratton-Effekts*“ auf den „*Kongruenz-Effekt*“ lag allerdings nicht vor. Der insgesamt fehlende Reaktionszeitvorteil mag also daran liegen, dass eine vorangegangene inkongruente Bedingung im nachfolgenden Trial zu einem stärker kontrollierten Bearbeitungsstil führt. Es findet also möglicherweise nach einem inkongruenten Durchgang ein Wechsel zu einem kontrolliertem, fehlervermeidenden Antwortverhalten statt, welches als Zeichen „*Kognitiver Kontrolle*“ gewertet werden könnte. Dies würde einerseits im Einklang zu den generell verlangsamten Reaktionszeiten stehen. Zusätzlich könnte solcherart vermehrte „*Kognitive Kontrolle*“ die Auswirkungen der Flanker vermindern, so dass in kongruenten Trials eine Verlangsamung, bei inkongruenten Trials allerdings eine schnellere Reaktion erfolgt. Wenngleich statistisch nicht signifikant, zeigt sich dieses Befundmuster zumindest numerisch in den vorliegenden Daten (siehe Abb.: 13).

Diese Auswirkungen der Gratton-Sequenz, die auf der Verhaltensebene gefunden werden konnten, finden sich allerdings nicht auf der neurophysiologischen Ebene der N2-Amplituden. Hier konnte in der vorliegenden Untersuchung weder ein Einfluss

des „Gratton-Effekts“ auf die N2-Amplitude noch auf das N2-Enhancement gefunden werden. In Untersuchungen an gesunden erwachsenen Probanden konnten jedoch kongruenzbezogene Sequenzeffekte auf die N2-Amplitude gefunden werden (Forster et al. 2011; Larson et al. 2012). Forster et al. untersuchten die Sequenzeffekte bei Erwachsenen in Abhängigkeit von unterschiedlich stark interferierenden Bedingungen. Es konnten mit steigender Inkongruenz des vorangegangenen Durchgangs weniger negative N2-Amplituden in aktuell inkongruenten Bedingungen gefunden werden. Dies wurde als Bestätigung für die Annahme eines konfliktbezogenen Anstiegs „Kognitiver Kontrolle“, welcher wiederum die N2-Amplitude im folgenden Durchgang determinieren gewertet.

Clayson konnte bei seiner Untersuchung von Sequenzen konsekutiver Folgen kongruenter Trials in der Flanker Task stärker negative N2-Amplituden während der ersten drei kongruenten Trials und weniger negative N2-Amplituden unter den konsekutiv inkongruenten Bedingungen finden. Diese Ergebnisse wurden unter kongruenten Bedingungen mit sinkender „Kognitiver Kontrolle“ und somit erhöhter Flankerprozessierung und unter inkongruenten Bedingungen mit steigender „Kognitiver Kontrolle“ und sinkendem „Kognitiven Konflikt“ in Verbindung gebracht (Clayson und Larson 2011; Forster et al. 2011; Larson et al. 2012). In diesen Untersuchungen wurde allerdings nicht das N2-Enhancement in Sequenzen mit vorangegangen kongruentem bzw. inkongruentem Durchgang verglichen, sondern die Höhe der N2-Amplituden betrachtet, wobei die betrachteten Durchgänge gemäß der aktuellen Kongruenz sowie gemäß der Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs separiert wurden.


Hierbei sollte Beachtung finden, dass all diese Untersuchungen, die sequentielle „Kongruenz-Effekte“ auf die N2-Amplitude nachweisen, an gesunden, erwachsenen Probanden beider Geschlechter durchgeführt wurden, wobei andere Studien sowohl entwicklungs- als auch geschlechtsspezifische Effekte auf das Verhalten oder auch die N2-Amplitude nahelegen (Ridderinkhof und van der Molen 1997; Jonkman 2006; Albrecht et al. 2010a; Stoet 2010; Clayson et al. 2011) (siehe Kapitel 5.1). Diese Effekte könnten die Vergleichbarkeit der gewonnenen Ergebnisse mit den beschriebenen Befunden zu Sequenzeffekten bei erwachsenen Probanden beider Geschlechter einschränken. Längere Reaktionszeiten und höhere Fehlerraten wurden bei erwachsenen weiblichen Probanden in der Flanker Task beschrieben, welche mit

größerer Beeinflussung der Probandinnen durch Flanker in Verbindung gebracht wurden (Stoet 2010). Da aber auch kleinere N2-Amplituden unter inkongruenten Bedingungen bei weiblichen Probanden gefunden werden konnten, wurde andererseits aber auch eine geringere Prozessierung der Flanker und eine größere Fokussierung auf den Zielreiz bei Probandinnen vermutet (Clayson et al. 2011). Albrecht et al. konnten in ihrer Untersuchung mittels Flanker Task an Kindern geschlechtsspezifische Unterschiede finden. Mädchen wiesen langsamere und genauere Antworten und an zentralen Elektroden ein geringeres kongruenzbezogenes N2-Enhancement auf (Albrecht et al. 2010a).

Entwicklungseffekte betreffend wurden sinkende N2-Amplituden der Nogo-N2 mit steigendem Alter nachgewiesen (Jonkman 2006). In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich die N2-Amplituden durch das Alter der Probanden unbeeinflusst (siehe Kapitel 4.3.1). Dies schließt allerdings entwicklungsbezogene Effekte auf die N2-Amplituden nicht aus. Eine weitere Arbeit aus unserem Labor, die den Entwicklungsaspekt antwortbezogener Hirnaktivität in Aufgabensequenzen beleuchtet, konnte auf der Verhaltensebene den Gratton-Effekt sowie den Konkordanz-Effekt gleichermaßen bei gesunden Kindern und Erwachsenen demonstrieren (Muñoz Expósito 2015).

Auch sollte Beachtung finden, dass im Zusammenhang mit Untersuchungen an Erwachsenen diskutiert wird, dass mehrere Aspekte des Aufgabendesigns wie die Flanker-SOA und das Arrangement der Stimuli für die N2-Amplitude relevant sein könnten (Forster et al. 2011). Bemerkenswert ist, dass in der vorliegenden Untersuchung die Flanker kurz vor dem Target dargeboten werden. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Darbietung der Flanker zeitlich vor dem Target mit einer SOA von 100 ms gewählt. Dieses Vorgehen weicht von der Standardkonzeption der Flanker Task mit gleichzeitiger Präsentation des gesamten Stimulussets ab (Eriksen und Eriksen 1974; Gratton et al. 1992). Systematische Manipulationen der SOA, in einer Untersuchung an gesunden erwachsenen Probanden, konnten nachweisen, dass der Effekt, der durch die Flanker verursacht wird, ansteigt, wenn diese nicht gleichzeitig mit dem Target, sondern zeitlich kurz vor dem Target dargeboten werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Einfluss der Flanker wieder abnimmt, wenn der Abstand zwischen Darbietung der Flanker und dem Target verlängert wird. Der Einfluss der Flanker scheint also hinsichtlich der SOA einer umgekehrt U-förmigen Beziehung zu folgen, wobei der größte Effekt zu erwarten ist, wenn die Flanker etwa 100 ms vor

dem Target dargeboten werden (Kopp et al. 1996b). Allerdings konnte Clayson mit einem eben solchen Versuchsaufbau einen Gratton-Effekt bei gesunden Erwachsenen sowohl als Reaktionszeitvorteil als auch geringeres N2-Enhancement unter inkongruenten Bedingungen die auf inkongruente folgten feststellen, so dass die Diskrepanz zum vorliegenden Befund wohl vermutlich nicht durch die Flanker-SOA erklärt werden kann (Clayson und Larson 2013).

Eine weiterer Besonderheit der vorliegenden Arbeit liegt in der vertikalen Anordnung der Stimuli „“, die von der häufig verwendeten horizontalen Darbietung „>><<<<“ (u.a. bei Arbeitsgruppen um Clayson, Davelaar, Mayr, Ullsperger) der Flanker Task abweicht (Mayr et al. 2003; Ullsperger et al. 2005; Davelaar und Stevens 2009; Clayson und Larson 2011). Die übereinanderstehenden Dreiecke wurden gewählt, da in der inkongruenten Bedingung bei der Verwendung von nebeneinander stehenden Pfeilspitzen möglicherweise Gestalteffekte vorliegen, die möglicherweise den Interferenz-Effekt beeinflussen. Es sind keine Studien hierzu bekannt, so dass nur spekuliert werden kann ob der Gratton-Effekt davon beeinflusst wird.

Der „*Konkordanz-Effekt*“ ergab konträr langsamere Reaktionszeiten bei Target-/Antwort-Wiederholung im Vergleich zum -Wechsel. Dies widerspricht den Befunden von Rothermund, die beschreiben, dass Antwortwiederholung bei Erwachsenen mit besseren Leistungen einhergeht (Rothermund et al. 2005). Eine Erklärung dieses Befundes durch „positives Priming“ erscheint schwierig. Möglicherweise verursacht die inkonkordante Bedingung erhöhte Aufmerksamkeit durch einen „Arousal-Effekt“ des Richtungswechsels. Dieser könnte sich dann wiederum in weniger Fehlern und kürzeren Reaktionszeiten abbilden. Ein geringeres Konfliktniveau führt Botvinnicks Überlegungen zufolge zu einem geringeren Kontrollniveau und somit könnten in konkordanten Sequenzen hieraus Leistungsschwächen resultieren (Botvinnick et al. 2004). In einer Untersuchung zum Einfluss der Anforderungssequenz auf das Verhalten und die hirnelektrische Aktivität (CNV, P3) bei Kindern mit ADHS und Kontrollen ergab sich ebenfalls ein Bild, welches nicht mit der Idee eines Reaktionszeitvorteils durch positive Bahnungseffekte vereinbar erscheint. In der Untersuchung mittels CPT konnte sowohl bei vorangegangenen Go- als auch Nogo-Bedingungen eine Verlangsamung der Reaktion im Vergleich zu neutralen Stimulussequenzen festgestellt werden. In der gebahnten Go-Sequenz wurde am langsamsten reagiert. Diese Sequenzeffekte zeigten sich in beiden Gruppen gleichermaßen. Es wurde diskutiert, ob in der untersuchten Altersgruppe (Kinder im Alter von 9-12 Jahre) möglicherweise

eine Interferenz durch motorische Aktivierung aufgrund einer präpotente Go-Antwort zu einer größeren Beeinträchtigung führt als der Einfluss einer Tendenz „nicht zu antworten“ durch eine vorangegangene Inhibition (Banaschewski et al. 2008).

Der größte „Kongruenz-Effekt“ hinsichtlich der Reaktionszeit trat in den konkordanten Sequenzen mit vorangegangenem kongruentem Trial auf. Das N2-Enhancement ist einer gleich gerichteten Modulation durch Sequenzeffekte unterworfen. Es trat ebenfalls in der konkordanten Sequenz stärker auf. Dieser Effekt könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden in den konkordanten Sequenzen mit vorangegangenem kongruentem Trial unter aktuell inkongruenten Bedingungen auf ein verändertes Stimulusset mit veränderten Distraktoren möglicherweise entgegen der Erwartung mit derselben Antwort reagieren müssen. Im Vergleich dazu können die Probanden in der inkongordanten Sequenz mit vorangegangenem kongruentem Trial unter aktuell inkongruenten Bedingungen auf ein verändertes Stimulusset aus mit einem Antwortwechsel reagieren. Dass die Höhe der N2-Amplitude bei Erwachsenen mit den Erwartungen des Probanden in Zusammenhang steht und bei unerwarteten Stimuli erhöht auftritt konnte bereits experimentell belegt werden (Smith et al. 2010). Darüber hinaus bestand eine signifikante *Wechselwirkung zwischen „Konkordanz-“ und „Gratton-Effekt“*, welche darin bestand, dass der „Kongruenz-Effekt“ mit einer Reaktionszeit von ~140 ms in der Sequenz vorangegangen kongruenter und konkordanter Trial um etwa 50% größer ausfiel als in allen anderen Konstellationen – allerdings gleichermaßen bei ADHS- und Kontroll-Probanden (s.u.). Bei der Wechselwirkung der Sequenzeffekte handelt es sich um einen kontrovers diskutierten Effekt (siehe Kapitel 1.4). Die Modulationen im Sinne eines „Gratton-Effektes“ waren bei Erwachsenen unter inkongruenten Bedingungen, die nach vorangegangenem inkongruenten Bedingungen schneller beantwortet wurden, nicht beim Ausschluss kompletter Reizwiederholungen zu finden. Diesen, auch durch Nieuwenhuis replizierten, Befund führte Mayr auf positive Priming-Effekte zurück (Mayr et al. 2003; Nieuwenhuis et al. 2006). Die gefundenen Interaktionen könnten für die Annahme sprechen, dass der durch die Stimuli induzierte Konflikt die Stärke der assoziativen Verknüpfung zwischen Stimulus und Antwort moduliert. Die Interaktion der Sequenzeffekte, für die Hinweise auch in der Analyse der Verhaltensdaten dieser Untersuchung vorliegen, konnte aufgrund der Zusammenfassung der Bedingungen in ihrem Einfluss auf das N2-Enhancement nicht untersucht werden.

5.2.4 Sind Sequenzeffekte Moderatoren der Beeinträchtigungen bei ADHS?

Es wurden der „Kongruenz-Effekt“, der „Gratton-Effekt“ und der „Konkordanz-Effekt“ hinsichtlich der beiden Gruppen (Kontrolle vs. ADHS) analysiert. Die Befunde der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, dass Stimulussequenzeffekte in der Flanker Task eine Rolle spielen. Aufgrund der in Kapitel 1.4 beschriebenen Untersuchung von Albrecht et al., die unterschiedliche Befunde zum N2-Enhancement in einer Stichprobe von Kindern mit ADHS vs. Kontrollen beschreibt (siehe auch Abb. 5), ergab sich die Idee, dass die heterogenen Befunde zum N2-Enhancement bei ADHS möglicherweise auf spezifische Anforderungsaspekte der neuropsychologischen Aufgaben beziehungsweise deren Abfolge zurückzuführen sind (Albrecht et al. 2010b). Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher zu betrachten, inwiefern sich zwei beispielhafte Sequenzeffekte auf die N2-Amplitude und ihr Enhancement bei ADHS abweichend von Kontrollprobanden auswirken.

Der „Gratton-Effekt“ führte in beiden Gruppen gleichermaßen nicht zu einer Modulation der N2-Amplitude oder des N2-Enhancements. Es konnte allerdings in allen Bedingungen ein tendenziell niedrigeres N2-Enhancement bei Knaben mit ADHS gefunden werden, welches möglicherweise einem Ausdruck beeinträchtigter langfristiger kognitiven Steuerungsfähigkeiten bei den Patienten entspricht. Weder der „Gratton-“, noch der „Konkordanz-Effekt“ können dieses tendenziell verminderte N2-Enhancement in der ADHS-Gruppe erklären.

Die Analyse des „Konkordanz-Effekts“ ergab langsamere Reaktionszeiten bei Target-/Antwort-Wiederholung im Vergleich zum –Wechsel. Diese signifikant langsameren Reaktionszeiten unter konkordanten Bedingungen traten betont in der ADHS-Gruppe auf. Bei Probanden mit ADHS trat der „Konkordanz-Effekt“ unabhängig von der Kongruenz des vorangegangenen Trials gleichermaßen auf, bei Kontrollprobanden war hingegen der „Konkordanz-Effekt“ bei vorangegangenen kongruentem im Vergleich zu inkongruentem Trial größer, d.h. der „Kongruenzeffekt“ der N2-Amplitude (N2-Enhancement) war in der konkordanten Bedingung signifikant stärker als in der inkongordanten Sequenz ausgeprägt. Die ADHS-Effekte mit tendenziell niedrigerem N2-Enhancement traten allerdings in beiden Sequenzen gleichermaßen auf. Der „Konkordanz-Effekt“ führte in der Kontrollgruppe tendenziell zu niedrigeren N2-Amplituden nach Target-/Antwortwechsel. Dieser Gruppenunterschied ist möglicherweise durch einen höheren energetischen Status in der inkongordanten Sequenz erklärbar, der

bei der ADHS-Gruppe möglicherweise zu einem höheren Aufmerksamkeitsniveau führt. Eine weitere Arbeit aus unserem Labor, welche die fehlerbezogene hirnelektrische Aktivität (Ne, Pe) in der vorliegenden Stichprobe betrachtet, konnte ähnlich gelagerte Sequenzeffekte nachweisen. Auch die antwortbezogene Ne-Amplitude, welche in engem Zusammenhang mit der stimulusbezogenen N2 steht (siehe Kapitel 1.2.3) erschien bei Kindern mit ADHS generell erniedrigt, wobei ein stärkeres Ne-Enhancement unter Wiederholungsbedingungen in der Kontrollprobandengruppe vorlag. Die Pe zeigte sich hingegen einem gruppenunabhängigen Konkordanz-Effekt unterworfen (Aick 2016). Die Heterogenität der Befundlage zum N2-Enhancement bei ADHS ist allerdings wohl nicht oder nicht in besonderem Maße auf den Einfluss der Aufgabensequenzen zurückzuführen, da in beiden untersuchten Gruppen gleichermaßen kein Einfluss des „Gratton-Effektes“ und eine gleichmäßige Beeinflussung des N2-Enhancements durch den „Konkordanz-Effekt“ zu finden ist. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass sich die Sequenzeffekte unbalanciert bei ADHS relativ zu Kontrollen abbilden, da nur Sequenzen von zwei konsekutiv korrekt beantworteten Durchgängen in die Analysen einfließen. Es besteht somit die Möglichkeit, dass fordernde Bedingungen bei der ADHS-Gruppe unterrepräsentiert zur Berücksichtigung kamen und somit Gruppen-Differenzen maskieren.

5.3 Methodische Kritik und limitierende Faktoren

Als methodische Limitation ist zu beschreiben, dass bei Betrachtung der Sequenzeffekte eine weitere Aufteilung der Bedingungen gemäß der Aspekte des vorangegangenen Trials wünschenswert wäre. Die Separation in Sequenzen macht als Aufteilung Sinn, da eine Veränderung der N2 in Abhängigkeit von Anforderungssequenzen bereits bei Erwachsenen beschrieben wurde (Clayson und Larson 2011; Forster et al. 2011; Larson et al. 2012). Die Zusammenfassung von jeweils zwei Bedingungen bei der Auswertung der neurophysiologischen Daten zu Sequenzeffekten erschien allerdings notwendig, da ansonsten nicht genug korrekt beantwortete Trials pro Bedingung zur Verfügung gestanden hätten, um eine ausreichende Datenqualität zu gewährleisten. Aufgrund der Zusammenfassung der Bedingungen können einzelne Charakteristika, die potentiell die N2 modulieren, nicht differenziert werden.

Beispielsweise muss bei der Zusammenfassung nach dem Gesichtspunkt der Konkordanz die Kongruenz des vorangegangenen Durchgangs vernachlässigt werden.

Es war aufgrund der Knabenwendigkeit der ADHS nicht möglich, ausreichend Probandinnen für die ADHS-Gruppe zu rekrutieren. Viele Studien schließen Mädchen aufgrund dieser Schwierigkeit aus. Deshalb ist die Frage von Geschlechtereffekten bei ADHS in vielen Aspekten noch unklar. Falls Mädchen mit ADHS eingeschlossen wurden, konnte allerdings kein Einfluss des Geschlechts auf die N2-Komponente gefunden werden (Liotti et al. 2007). Bei gesunden Erwachsenen wurde allerdings ein Geschlechtseffekt mit höheren N2-Amplituden unter inkongruenten Bedingungen bei männlichen Probanden beschrieben (Clayson et al. 2011).

Eine Berücksichtigung von *time-on-task*-Einflüssen wäre wünschenswert, da die konstante Anforderung der Flanker Task eine Ermüdung verursacht und zu Unterschieden in der Leistung beiträgt und damit auch die gefundenen ADHS-Effekte moderieren könnte. Die neuronale Aktivität in neuropsychologischen Aufgaben kann durch die Zeit, die mit der Aufgabe verbracht wird, ebenfalls beeinflusst werden. Eine getrennte Auswertung der einzelnen Blöcke der Flanker-Aufgabe ist jedoch in der bisherigen Form nur im Hinblick auf die Verhaltensdaten möglich, da auf Ebene der Neurophysiologie sonst zu wenige Sequenzen für die Reduktion des Signal-Rausch-Verhältnisses bei der Extraktion ereigniskorrelierter Potentiale zur Verfügung stehen würden.

5.4 Abschließende Betrachtungen und Ausblick

Die vorliegende Untersuchung bestätigt gewisse Sequenzeffekte hinsichtlich des „Kongruenz-Effektes“ bei der Flanker Task. Auch eine Modulation des gleichzeitig registrierten N2-Enhancements durch Sequenzeffekte konnte nachgewiesen werden. Insgesamt hängt die Entstehung des „Kongruenz-Effektes“ und dessen Höhe von einer Vielzahl von Faktoren ab und ist in ein komplexes Bedingungsgefüge eingebettet. Die Sequenzeffekte wie z.B. „Konkordanz“ der Stimuli sollten als Moderatoren neuropsychologischer Leistung und damit verbundener hirnelektrischer Aktivität bei kognitiven Kontrollprozessen Beachtung finden. Zu dieser Einschätzung gelangt auch eine weitere Arbeit zu Sequenzeffekten aus unserem Labor, in welcher die

fehlerbezogene Ne einer Beeinflussung durch die Anforderungssequenz unterlag (Aick 2016). Weitere Untersuchungen mit verschiedenen Konfliktaufgaben sowie Vergleiche mit anderen klinischen Gruppen, bei denen ebenfalls Abweichungen der N2-Amplitude berichtet worden sind, wären erforderlich, um die möglicherweise störungsspezifische Modulation des „Kongruenz-Effektes“ bei ADHS weiter aufzuklären.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung beleuchtet Sequenzeffekte in der Flanker Task als potentielle Einflussfaktoren auf kognitive Kontrollprozesse, um einen Beitrag zur Aufklärung der heterogenen Befundlage zur N2-Komponente bei ADHS zu leisten. Die kognitiven Kontrollprozesse scheinen bei ADHS, insbesondere in stark fordernden Aufgaben wie der Flanker Task beeinträchtigt zu sein. Der „Kongruenz-Effekt“ auf die N2-Amplitude (N2-Enhancement) tritt auf, wenn inkongruente im Vergleich zu kongruenten Bedingungen höhere Anforderungen an zielgerichtetes Verhalten in der Flanker Task stellen. Das damit verbundene N2-Enhancement (d.h. eine höhere Amplitude) wird als Ausdruck erhöhter Anforderungen an „Kognitive Kontrolle“ gewertet. Bei Beeinträchtigungen dieser „Kognitiven Kontrolle“ könnte es sich um ein persistierendes Defizit bei ADHS handeln (Albrecht et al. 2008a; McLoughlin et al. 2009). Allerdings liegen auch Befunde bei Kindern vor, die unter ADHS leiden, die keine Beeinträchtigung des N2-Enhancements nachweisen. Es ist bisher ungeklärt, welche Einflussfaktoren die heterogene Befundlage zum N2-Enhancement bei ADHS erklären. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Rolle von zwei Sequenzeffekten auf das N2-Enhancement in der Flanker Task untersucht.

Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 56 Knaben, die unter ADHS leiden und 46 gesunden Kontrollprobanden im Alter von 8 bis 16 Jahren. Es wurden Gruppencharakteristika wie Alter, Intelligenzquotient und das psychopathologische Profil erfasst. Zunächst wurde der „Kongruenz-Effekt“ auf der Ebene der neuropsychologischen Verhaltensdaten und der neurophysiologischen Daten repliziert. In einem zweiten Schritt wurden zwei Sequenzeffekte („Gratton- und Konkordanz-Effekt“) und ihre Auswirkungen auf den „Kongruenz-Effekt“ betrachtet. Es konnte gezeigt werden, dass die „Kognitive Kontrolle“ einer Modulation durch Sequenzeffekte unterliegt. Hierbei ergab sich ausschließlich eine Beeinflussung durch den „Konkordanz-Effekt“, nicht aber durch den „Gratton-Effekt“ hinsichtlich des Anstiegs der N2-Amplitude unter inkongruenten Bedingungen. Trotzdem können weder der „Gratton- noch der Konkordanz-Effekt“ zur Erklärung des niedrigeren N2-Enhancements bei der ADHS-Gruppe beitragen, da beide untersuchten Gruppen gleichermaßen durch diese Sequenzeffekte beeinflusst werden. Allerdings sollten Sequenzeffekte in der Flanker Task bei der Untersuchung von Kindern mit ADHS als Moderator Beachtung finden, da sie möglicherweise bei der Bearbeitung von Aufgaben differentiell auftreten (also

beispielsweise zu einer Eigenselektion korrekt beantworteter und damit in konventionellen Analysen gepoolt eingeschlossener Trials führen) und daher konventionelle Analysen kompromittieren könnten. Daher sind weitere Studien zu Sequenzeffekten bei kognitiven Aufgaben wünschenswert, die vorliegende Arbeit unterstreicht deren potentielle Bedeutsamkeit.

7 Anhang

Poster: Cognitive Control in ADHD revisited - Do Sequence Effects matter?

EUNETHYDIS Meeting, Stockholm, October 2015

Cognitive Control in ADHD revisited- Do Sequence Effects matter?

Katharina Wiedmann, Henrik Uebel-von Sandersleben, Aribert Rothenberger,
Björn Albrecht

Child and Adolescent Psychiatry, University Medical Center of Göttingen, Germany

Background

Cognitive control particularly in complex or difficult tasks requiring a controlled "top-down" processing may be impaired in ADHD, but heterogeneous findings suggest that modulating factors may be significant. The current study examines sequence effects as potentially important moderators of performance and brain electrical activity during cognitive control in order to explain the mixed findings in ADHD. Goal-directed behavior often requires compensatory adjustments in case of conflicting demands or when errors are made (Botvinick et al. 2001). One electrophysiological parameter reflecting need for cognitive control is the stimulus-related enhancement of the N2 amplitude, generated in the anterior cingulate cortex. Difficulties in cognitive control may be a persistent deficit in ADHD (Albrecht et al. 2008, McLoughlin et al. 2009), but it remains open whether there are important moderators possibly leading to heterogeneous findings in the literature. In the current study, we explore with the Gratton and Concordance-Effect the role of two sequence effects on N2-enhancement in a Flanker-Task.

Methods

Sample

Adolescents (only boys, aged 8 to 16 years, IQ above 85)
56 ADHD (mean age 11.7 SD±2.0, mean HAWIK-IQ 106 SD ± 10.3)

46 Controls (mean age 11.4 SD±1.7, IQ 114 SD±12.1)
• matched for age, but lower IQ in ADHD
• ADHD difficulties on all teacher and parent-rated SDQ-scales (all $p < .01$)

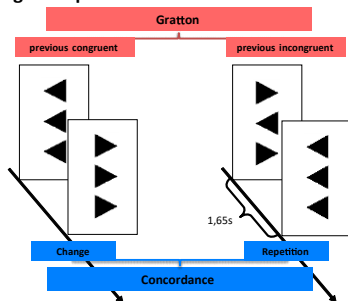
Flanker-Task (Figure 1)

- response to the central target, ignore the flankers,
- SOA 1.65 s, 10 blocks a 40 trials, ~ 13 min duration
- 2-stage analysis: 1. segregation by Congruency (current trial congruent / incongruent) 2. trials differentiated by Sequence Effects (Gratton / Concordance)

Sequence Effects

- **Gratton**: Congruency of the previous trial (previous trial congruent / incongruent)
- **Concordance**: Repetition of the preceding Response / Target (repetition vs. change, Figure 1)

Fig. 1: Sequence Effects in Flanker-Task



EEG recording and processing

- 24 electrodes, filtered offline 0.1-15 Hz, average reference, ocular correction, artifact rejection, no baseline correction, ≥ 20 sweeps per average
- **N2** (peak at FCz, 250-400 ms following target onset, analysed at Fz, FCz, Cz),
- **N2-Enhancement**: Effect of current trial Congruency (congruent / incongruent)
- **ANOVA** (Group / Congruency / Sequence / Site)

Results

Reaction-Time

Both the Gratton- ($F_{(1,96)}=32.4$, $p < 0.01$; part. $\eta^2=.25$) and the Concordance-Effect ($F_{(1,96)}=140.3$; $p < 0.01$; part. $\eta^2=.59$) reached significance regarding reaction time, but did not explain the Controls' overall faster RT (Group: $F_{(1,97)}=4.5$; $p=.04$; part. $\eta^2=.04$) and more RT-slowing in incongruent trials (Congruency*Group $F_{(1,97)}=5.4$; $p=0.02$; part. $\eta^2=.05$).

N2-Amplitude

The Gratton-Effect did not modulate N2-amplitude (Gratton: $F_{(1,100)}=0.58$; $p=.45$; part. $\eta^2=.01$) nor N2-enhancement (Gratton*Congruency: $F_{(1,100)} < 1$; $p=0.38$; part. $\eta^2 < 0.01$), albeit some topographical effects were present. Concordance led (as a tendency) particularly in controls to lower N2 amplitudes after Change (Concordance: $F_{(1,100)}=13.7$; $p < .01$; part. $\eta^2 < .12$ & Concordance*Group: $F_{(1,100)}=3.7$; $p=.06$; part. $\eta^2=0.04$) and stronger N2-Enhancement following Repetition (Concordance*Congruency: $F_{(1,100)}=25.4$; $p < .01$; part. $\eta^2=0.20$). However, neither the Gratton nor Concordance-Effect explained the (as a tendency) diminished N2-enhancement in ADHD (both Congruency*Group: $F_{(1,100)}=3.2$; $p < .08$; part. $\eta^2=0.03$, but both respective 3-way interactions Seq.*Congruency*Group: $F_{(1,100)} < 1$; $p > .76$; part. $\eta^2 < .01$).

Fig. 2: Sequence Effects on N2-Enhancement

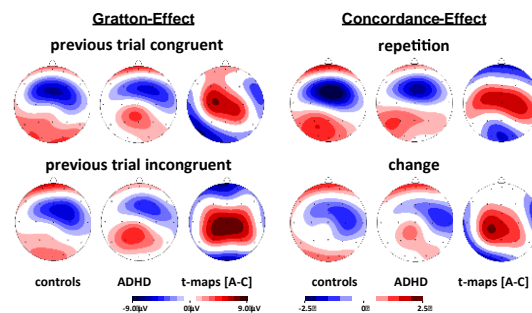
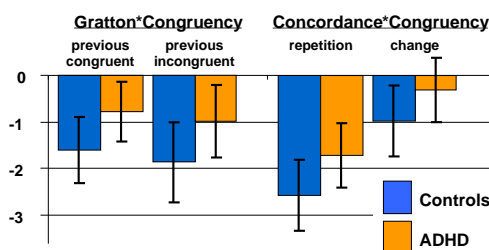


Fig. 3: Sequence Effects on N2-Enhancement



Conclusions

The Concordance effect has an impact on cognitive control in Flanker-Task. N2 was lower in children with ADHD, suggesting possibly impaired long-term cognitive control capabilities in patients. The examined sequence effects affect cognitive control equally in ADHD and controls. They may not contribute to explain the heterogeneity of findings concerning N2-Enhancement in ADHD. Assessment of Cognitive Control with the Flanker-Task may not be compromised by sequence effects in children with ADHD. Group differences of topography of N2-Enhancement require further investigation.

References

- Albrecht, B., Brandeis, D., Uebel, H., Heinrich, H., Mueller, U. C., Hasselhorn, M., Steinhausen, H. C., Rothenberger, A., & Banaschewski, T. (2008). Action monitoring in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder, their nonaffected siblings, and normal control subjects: evidence for an endophenotype. *Biological Psychiatry*, 64(7), 615-625.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, 108(3), 624-652.
- McLoughlin, G., Albrecht, B., Banaschewski, T., Rothenberger, A., Brandeis, D., Asherson, P., & Kuntsi, J. (2009). Performance monitoring is altered in adult ADHD: A familial event-related potential investigation. *Neuropsychologia*, 47(14), 3134-42.

8 Literaturverzeichnis

Aick A: Der Einfluss des Primings auf Antwort-bezogene Hirnpotentiale im EEG bei Kindern mit ADHS. Med. Diss. Göttingen 2016

Albrecht B: Cognitive Control in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Bio. Diss. Göttingen 2010

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 (2008a): Action monitoring in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder, their nonaffected siblings, and normal control subjects: Evidence for an endophenotype. *Biol Psychiatry* 64, 615-625

Albrecht B, Rothenberger A, Sergeant J, Tannock R, Uebel H, Banaschewski T (2008b): Interference control in attention-deficit/hyperactivity disorder: differential Stroop effects for colour-naming versus counting. *J Neural Transm* 115, 241-247.

Albrecht B, Heinrich H, Brandeis D, Uebel H, Yordanova J, Kolev V, Rothenberger A, Banaschewski T (2009): Flanker-task in children: Time-frequency analyses of response monitoring. *J Psychophysiol* 23, 183-190

Albrecht B, Brandeis D, Uebel H, Heinrich H, Heise A, Hasselhorn M, Rothenberger A, Banaschewski T (2010a): Action monitoring in children with or without a family history of ADHD-Effects of gender on an endophenotype parameter. *Neuropsychologia* 48, 1171-1177

Albrecht B, Brandeis D, Uebel H, Valko L, Heinrich H, Drechsler R, Heise A, Müller UC, Steinhausen H-C, Rothenberger A, Banaschewski T (2010b). Three demands

for Cognitive Control, but Only One reveals Impairment in ADHD. EUNETHYDIS, Amsterdam

Albrecht B, Brandeis D, Uebel H, Valko L, Heinrich H, Drechsler R, Heise A, Müller U, Steinhausen H-C, Rothenberger A (2013): Familiality of neural preparation and response control in childhood attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychol Med* 43, 1997-2011

Albrecht B, Uebel-von Sandersleben H, Wiedmann K, Rothenberger A (2015): ADHD History of the Concept: the Case of the Continuous Performance Test. *Curr Dev Disord Rep* 2, 10-22

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, 69-76

Andreou P, Neale BM, Chen W, Christiansen H, Gabriels I, Heise A, Meidad S, Muller UC, Uebel H, Banaschewski T (2007): Reaction time performance in ADHD: improvement under fast-incentive condition and familial effects. *Psychol Med* 37, 1703-1715

APA: Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV (DSM-IV); American Psychiatric Association (APA), Washington DC 1994

APA: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5); American Psychiatric Association (APA), Washington DC 2013

Archer T, Oscar-Berman M und Blum K (2011): Epigenetics in developmental disorder: ADHD and endophenotypes. *J Genet Syndr Gene Ther* 2, 1-17

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, 415-435

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, 841-864

Banaschewski T, Roessner V, Uebel H, Rothenberger A (2004b): Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Kindh Entwickl* 13, 137-147

Banaschewski T, Yordanova J, Kolev V, Heinrich H, Albrecht B, Rothenberger A (2008): Stimulus context and motor preparation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychol* 77, 53-62

Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D (2010): Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19, 237-257

Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV (2007): Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 96, 1269–1274

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

Bauer LO, Hesselbrock VM (2003): Brain maturation and subtypes of conduct disorder: interactive effects on P300 amplitude and topography in male adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42, 106-115

Becker A, Steinhausen H-C, Baldursson G, Dalsgaard S, Lorenzo MJ, Ralston SJ, Döpfner M, Rothenberger A (2006): Psychopathological screening of children with ADHD: Strengths and Difficulties Questionnaire in a pan-European study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15, 56-62

Bekker EM, Kenemans JL, Verbaten MN (2005): Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Brain Res Cogn Brain Res* 22, 221-231

Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD (1999): Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402, 179-181

Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2001): Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108, 624

Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS (2004): Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci* 8, 539-546

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

Broyd SJ, Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, Lawrence CA (2005): The effect of methylphenidate on response inhibition and the event-related potential of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol* 58, 47-58

Bush G, Luu P, Posner MI (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4, 215-222

Cao J, Wang S, Ren Y, Zhang Y, Cai J, Tu W, Shen H, Dong X, Xia Y (2013): Interference control in 6–11 year-old children with and without ADHD: Behavioral and ERP study. *Int J Dev Neurosci* 31, 342-349

Carter CS, Van Veen V (2007): Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7, 367-379

Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Scheres A, Di Martino A, Hyde C, Walters JR (2005): Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biol Psychiatry* 57, 1416-1423

Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Milham MP, Tannock R (2006): Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 10, 117-123

Clayson PE, Larson MJ (2011): Conflict adaptation and sequential trial effects: Support for the conflict monitoring theory. *Neuropsychologia* 49, 1953-1961

Clayson PE, Larson MJ (2013): Psychometric properties of conflict monitoring and conflict adaptation indices: Response time and conflict N2 event-related potentials. *Psychophysiology* 50, 1209-1219

Clayson PE, Clawson A, Larson MJ (2011): Sex differences in electrophysiological indices of conflict monitoring. *Biol Psychol* 87, 282-289

Cohen J: *Statistical power for Behavioral Sciences*; Lawrence Erlbaum, Hillsdale, 1988

Coles MG, Scheffers MK, Holroyd CB (2001): Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biol Psychol* 56, 173-189

Costa L, Bauer L, Kuperman S, Porjesz B, O'Connor S, Hesselbrock V, Rohrbaugh J, Begleiter H (2000): Frontal P300 decrements, alcohol dependence and antisocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 47, 1064-1071

Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K (2012): A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex* 48, 194-215

Dalrymple-Alford EC (1966): Examination of some aspects of the Stroop color-word test. *Percept Mot Skills* 23, 1211-1214

Danielmeier C, Wessel JR, Steinhauser M, Ullsperger M (2009): Modulation of the error-related negativity by response conflict. *Psychophysiology* 46, 1288-1298

Davelaar EJ und Stevens J (2009): Sequential dependencies in the Eriksen flanker task: A direct comparison of two competing accounts. *Psychon Bull Rev* 16, 121-126

Dennis M, Francis DJ, Cirino PT, Schachar R, Barnes MA, Fletcher JM (2009): Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *J Int Neuropsychol Soc* 15, 331-343

Dimoska A, Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR (2003): Inhibitory motor control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials in the stop-signal paradigm. *Biol Psychiatry* 54, 1345-1354

Donkers FC, van Boxtel GJ (2004): The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain Cogn* 56, 165-176

Döpfner M, Lehmkuhl G, Schürmann S (1996): Das Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten (THOP)–Aufbau und Einzelfall-Evaluation. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 24, 145-163

Döpfner M, Lehmkuhl G, Schepker R und Frölich J (2007): Hyperkinetische Störungen (F90). In: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Hrsg.): Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter: mit 9 Tabellen. 3. Überarb. und erw. Auflage; Deutscher Ärzteverlag, Köln 2007, 239 -254

Döpfner M, Rothenberger A, Steinhausen H-C: Integrative ätiologische Modelle. In: Steinhausen H-C, Rothenberger A, Döpfner M (Hrsg.): Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Kohlhammer, Stuttgart 2010, 145-151

Drechsler R: Neuropsychologie. In: Steinhausen H-C, Rothenberger A, Döpfner M (Hrsg.): Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Kohlhammer, Stuttgart 2010, 92-112

Egner T (2007): Congruency sequence effects and cognitive control. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7, 380-390

Eriksen BA, Eriksen CW (1974): Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Percept Psychophys* 16, 143-149

Eriksen CW (1995): The flankers task and response competition: A useful tool for investigating a variety of cognitive problems. *Vis Cogn* 2, 101-118

Fabiano GA, Pelham WE, Coles EK, Gnagy EM, Chronis-Tuscano A, O'Connor BC (2009): A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 29, 129-140

Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J (1999): ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychol (Amst)* 101, 267-291

Fallgatter AJ, Ehlis A-C, Seifert J, Strik WK, Scheuerpflug P, Zillesen KE, Herrmann MJ, Warnke A (2004): Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clin Neurophysiol* 115, 973-981

Faraone SV, Buitelaar J (2010): Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19, 353-364

Folstein JR, Van Petten C (2008): Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 45, 152-170

Forster SE, Carter CS, Cohen JD, Cho RY (2011): Parametric manipulation of the conflict signal and control-state adaptation. *J Cogn Neurosci* 23, 923-935

Frodl T, Skokauskas N (2012): Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 125, 114-126

Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Råstam M, Johnson M, Rothenberger A, Niklasson L (2004): Co-existing disorders in ADHD—implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13, i80-i92

Gratton G, Coles MG, Donchin E (1983): A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55, 468-484

Gratton G, Coles MG, Donchin E (1992): Optimizing the use of information: strategic control of activation of responses. *J Exp Psychol Gen* 121, 480

Hautmann C, Hanisch C, Mayer I, Plück J, Döpfner M (2008): Effectiveness of the prevention program for externalizing problem behaviour (PEP) in children with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder—generalization to the real world. *J Neural Transm* 115, 363-370

Hoffmann H: *Der Struwwelpeter oder lustige Geschichten und drollige Bilder*. 14. Auflage; Esslinger Verlage, Esslingen 2010

Homack S, Riccio CA (2004): A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Arch Clin Neuropsychol* 19, 725-743

Jasper HH (1958): The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10, 371-375

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

Johnstone SJ, Barry RJ, Markovska V, Dimoska A, Clarke AR (2009): Response inhibition and interference control in children with AD/HD: A visual ERP investigation. *Int J Psychophysiol* 72, 145-153

Johnstone SJ, Watt AJ, Dimoska A (2010): Varying required effort during interference control in children with AD/HD: Task performance and ERPs. *Int J Psychophysiol* 76, 174-185

Jonkman LM (2006): The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood; a Go/Nogo ERP study. *Brain Res* 1097, 181-193

Jonkman LM, Sniedt F, Kemner C (2007a): Source localization of the Nogo-N2: a developmental study. *Clin Neurophysiol* 118, 1069-1077

Jonkman LM, van Melis JJ, Kemner C, Markus CR (2007b): Methylphenidate improves deficient error evaluation in children with ADHD: an event-related brain potential study. *Biol Psychol* 76, 217-229

Kadesjö B, Gillberg C (2001): The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry* 42, 487-492

Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, Cho RY, Stenger VA, Carter CS (2004): Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303, 1023-1026

Khan SA, Faraone SV (2006): The genetics of ADHD: a literature review of 2005. *Curr Psychiatry Rep* 8, 393-397

Kofler MJ, Rapport MD, Sarver DE, Raiker JS, Orban SA, Friedman LM und Kolomeyer EG (2013): Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clin Psychol Rev* 33, 795-811

Konrad K: Neuroanatomie. In: Steinhausen H-C, Rothenberger A, Döpfner M (Hrsg.): *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*. Kohlhammer, Stuttgart 2010, 42-56

Konrad K, Herpertz-Dahlmann B: Ätiologische Modelle der ADHD. In: Lautenbacher S, Gaugge S (Hrsg.): *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Springer, Berlin 2013, 387-393

Kopp B, Mattler U, Goertz R, Rist F (1996a): N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 99, 19-27

Kopp B, Rist F, Mattler U (1996b): N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. *Psychophysiology* 33, 282-294

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, 199-210

Kuntsi J, Eley T, Taylor A, Hughes C, Asherson P, Caspi A, Moffitt T (2004): Co-occurrence of ADHD and low IQ has genetic origins. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 124, 41-47

Lahey BB, Pelham WE, Schaughency EA, Atkins MS, Murphy HA, Hynd G, Russo M, Hartdagen S, Lorys-Vernon A (1988): Dimensions and types of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27, 330-335

Larson MJ, Clayson PE, Baldwin SA (2012): Performance monitoring following conflict: internal adjustments in cognitive control? *Neuropsychologia* 50, 426-433

Linssen AM, Vuurman EF, Sambeth A, Nave S, Spooren W, Vargas G, Santarelli L, Riedel WJ (2011): Contingent negative variation as a dopaminergic biomarker: evidence from dose-related effects of methylphenidate. *Psychopharmacology (Berl)* 218, 533-542

Liotti M, Pliszka SR, Perez R, Luus B, Glahn D, Semrud-Clikeman M (2007): Electrophysiological correlates of response inhibition in children and adolescents with ADHD: influence of gender, age, and previous treatment history. *Psychophysiology* 44, 936-948

Luce RD: *Response times*. Oxford University Press, New York 1986

Mäntysalo S (1987): N2 and P3 of the ERP to Go and Nogo stimuli: a stimulus-response association and dissociation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 40, 227

Martel M, Nikolas M, Nigg JT (2007): Executive function in adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46, 1437-1444

Mayr S, Buchner A (2007): Negative priming as a memory phenomenon: A review of 20 years of negative priming research. *Z Psychol* 215, 35

Mayr U, Awh E, Laurey P (2003): Conflict adaptation effects in the absence of executive control. *Nat Neurosci* 6, 450-452

McLoughlin G, Albrecht B, Banaschewski T, Rothenberger A, Brandeis D, Asherson P, Kuntsi J (2009): Performance monitoring is altered in adult ADHD: a familial event-related potential investigation. *Neuropsychologia* 47, 3134-3142

Miller J (1991): The flanker compatibility effect as a function of visual angle, attentional focus, visual transients, and perceptual load: A search for boundary conditions. *Percept Psychophys* 49, 270-288

Moll G, Heinrich H, Rothenberger A (2001): Transkranielle Magnetstimulation in der Kinder- und Jugendpsychiatrie: Exzitabilität des motorischen Systems bei Tic-Störungen und/oder Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 29, 312-323

Mullane JC, Corkum PV, Klein RM, McLaughlin E (2009): Interference control in children with and without ADHD: a systematic review of flanker and Simon task performance. *Child Neuropsychol* 15, 321-342

Muñoz Expósito S: Die Entwicklung antwortbezogener Hirnaktivität: Fehlerverarbeitung und Priming. Med. Diss. Göttingen 2015

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

Nieuwenhuis S, Yeung N, Cohen JD (2004): Stimulus modality, perceptual overlap, and the go/no-go N2. *Psychophysiology* 41, 157-160

Nieuwenhuis S, Stins JF, Posthuma D, Polderman TJ, Boomsma DI, de Geus EJ (2006): Accounting for sequential trial effects in the flanker task: conflict adaptation or associative priming? *Mem Cognit* 34, 1260-1272

Nigg JT (2000): On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull* 126, 220

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

Nigg JT, Casey B (2005): An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 17, 785-806

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, 1224-1230

Notebaert W, Gevers W, Verbruggen F, Liefoghe B (2006): Top-down and bottom-up sequential modulations of congruency effects. *Psychon Bull Rev* 13, 112-117

Nunez PL, Srinivasan R: Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG. 2. Auflage; Oxford University Press, Oxford 2006

Overtom CC, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H, Buitelaar JK, Camfferman G, Koelega HS (1998): Associations between event-related

potentials and measures of attention and inhibition in the Continuous Performance Task in children with ADHD and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37, 977-985

Paquet L (2001): Eliminating flanker effects and negative priming in the flankers task: Evidence for early selection. *Psychon Bull Rev* 8, 301-306

Paquet L, Craig GL (1997): Evidence for selective target processing with a low perceptual load flankers task. *Mem Cognit* 25, 182-189

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

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, 942-948

Polich J (1993): Cognitive brain potentials. *Curr Dir Psychol Sci*, 175-179

Polich J (2007): Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118, 2128-2148

Posner MI, Dehaene S (1994): Attentional networks. *Trends Neurosci* 17, 75-79

Posner MI, Rothbart MK (2007): Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol* 58, 1-23

Prox V, Dietrich DE, Zhang Y, Emrich HM, Ohlmeier MD (2007): Attentional processing in adults with ADHD as reflected by event-related potentials. *Neurosci Lett* 419, 236-241

Randall WM, Smith JL (2011): Conflict and inhibition in the cued-Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol* 122, 2400-2407

Reh V, Schmidt M, Lam L, Schimmelmann BG, Hebebrand J, Rief W, Christiansen H (2015): Behavioral Assessment of Core ADHD Symptoms Using the QbTest. *J Atten Disord* 19, 1034-1045

Ridderinkhof KR, van der Molen MW (1997): Mental resources, processing speed, and inhibitory control: A developmental perspective. *Biol Psychol* 45, 241-261

Ridderinkhof KR, Nieuwenhuis S, Bashore TR (2003): Errors are foreshadowed in brain potentials associated with action monitoring in cingulate cortex in humans. *Neurosci Lett* 348, 1-4

Ridderinkhof KR, Scheres A, Oosterlaan J, Sergeant JA (2005): Delta plots in the study of individual differences: new tools reveal response inhibition deficits in AD/Hd that are eliminated by methylphenidate treatment. *J Abnorm Psychol* 114, 197

Rosales AG, Vitoratou S, Banaschewski T, Asherson P, Buitelaar J, Oades RD, Rothenberger A, Steinhausen H-C, Faraone SV, Chen W (2015): Are all the 18 DSM-IV and DSM-5 criteria equally useful for diagnosing ADHD and predicting comorbid conduct problems? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 24, 1325-1337

Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome Jr ED, Beck LH (1956): A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 20, 343

Rothenberger A: Körperliche Untersuchung. In: Steinhausen H-C, Rothenberger A, Döpfner M (Hrsg.): *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*. Kohlhammer, Stuttgart 2010, 245-248

Rothenberger A, Neumärker K-J: ADHS - Allgemeine geschichtliche Entwicklung eines wissenschaftlichen Konzepts. In: Rothenberger A, Neumärker K-J (Hrsg.): *Wissenschaftsgeschichte der ADHS: Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit*. Steinkopff, Darmstadt 2005, 9-53

Rothermund K, Wentura D, De Houwer J (2005): Retrieval of incidental stimulus-response associations as a source of negative priming. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 31, 482

Rubia K (2011): “Cool” inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus “hot” ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biol Psychiatry* 69, e69-e87

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, 397-418

Sanders MR (2003): Triple P—Positive Parenting Program: A population approach to promoting competent parenting. *AeJAMH* 2, 127-143

Sattler JM: Assessment of children: WISC—III and WPPSI—R supplement, 3rd ed; Jerome M. Sattler, San Diego 1992

Smith JL, Johnstone SJ, Barry RJ (2004): Inhibitory processing during the Go/NoGo task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 115, 1320-1331

Smith JL, Smith EA, Provost AL, Heathcote A (2010): Sequence effects support the conflict theory of N2 and P3 in the Go/NoGo task. *Int J Psychophysiol* 75, 217-226

Sonuga-Barke EJ (2003): The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27, 593-604

Sonuga-Barke EJ (2005): Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 57, 1231-1238

Sonuga-Barke EJ, Taylor E, Sembi S, Smith J (1992): Hyperactivity and delay aversion—I. The effect of delay on choice. *J Child Psychol Psychiatry* 33, 387-398

Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, Stevenson J, Danckaerts M, Van der Oord S, Döpfner M (2013): Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments.

Am J Psychiatry 170, 275-289

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, 1699-1707

Steinhausen H-C: Epidemiologie. In: Steinhausen H-C, Rothenberger A, Döpfner M (Hrsg.): Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Kohlhammer, Stuttgart 2010, 29-40

Stoet G (2010): Sex differences in the processing of flankers. Q J Exp Psychol A 63, 633-638

Stroop JR (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 18, 643

Taylor E, Sergeant J, Döpfner M, Gunning B, Overmeyer S, Möbius H-J und Eisert H-G (1998): Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry 7, 184-200

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

Uebel H, Albrecht B, Asherson P, Börger NA, Butler L, Chen W, Christiansen H, Heise A, Kuntsi J, Schäfer U (2010): Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. J Child Psychol Psychiatry 51, 210-218

Ullsperger M, Bylsma LM, Botvinick MM (2005): The conflict adaptation effect: It's not just priming. *Cogn Affect Behav Neurosci* 5, 467-472

van Mourik R, Papanikolau A, van Gellicum-Bijlhout J, van Oostenbruggen J, Veugelers D, Post-Uiterweer A, Sergeant JA, Oosterlaan J (2009): Interference control in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 37, 293-303

Verbruggen F, Logan GD (2008): Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci* 12, 418-424

WHO: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines; World Health Organization (WHO), Genf 1992

Wiersema R, Van Der Meere J, Roeyers H, Van C und Baeyens D (2006): Event rate and event-related potentials in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 47, 560-567

Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF (2005): Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 57, 1336-1346

Yeung N, Cohen JD (2006): The impact of cognitive deficits on conflict monitoring predictable dissociations between the error-related negativity and N2. *Psychol Sci* 17, 164-171

Yeung N, Botvinick MM, Cohen JD (2004): The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychol Rev* 111, 931

Yong-Liang G, Robaey P, Karayanidis F, Bourassa M, Pelletier G, Geoffroy G (2000): ERPs and behavioral inhibition in a Go/No-go task in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Cogn.* 43, 215-220

Yordanova J, Albrecht B, Uebel H, Kirov R, Banaschewski T, Rothenberger A, Kolev V (2011a): Independent oscillatory patterns determine performance fluctuations in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain* 134, 1740-1750

Yordanova J, Kolev V, Albrecht B, Uebel H, Banaschewski T, Rothenberger A (2011b): May Posterror Performance Be a Critical Factor Behavioral Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 70, 246-254

Lebenslauf

Mein Name ist Katharina Wiedmann, geborene Passenberg. Ich kam am 09. Oktober 1982 in Gelsenkirchen zur Welt. Meine Eltern sind Bärbel Passenberg und Dr. med. Peter Passenberg. Ich habe drei jüngere Geschwister. Mittlerweile bin ich verheiratet mit Herrn Tobias Koske-Wiedmann und habe fünf Kinder. Aufgewachsen bin ich in Gelsenkirchen. Dort besuchte ich im Anschluss an meine Grundschulzeit das Grillo-Gymnasium. Die achte Klassenstufe durfte ich aufgrund sehr guter Schulleistungen überspringen. Die Allgemeine Hochschulreife erlangte ich am 31. Mai 2001 mit der Note 1,4.

Im Oktober 2001 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ruhruniversität Bochum auf. Im Jahr 2005 wechselte ich an die Universität Duisburg-Essen. Das Praktische Jahr des Studiums leistete ich an der Georg-August-Universität in Göttingen ab. Am 09. November 2010 bestand ich das Staatsexamen der Humanmedizin an der Universität Duisburg-Essen mit der Note „gut“.

Seit Januar 2011 bin ich als Assistenzärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen der Georg-August-Universität angestellt.

Während meiner Studienzeit wurden meine ersten beiden Kinder Lotta Meret Wiedmann (*31.12.2006) und Paula Amrei Wiedmann (*25.08.2008) geboren. Während meiner ärztlichen Tätigkeit seit dem Jahr 2011 habe ich drei weitere Kinder bekommen. Sie tragen die Namen Frida Mara Esti Wiedmann (*09.06.2011), Pia Amaia Ruth Wiedmann (*08.07.2013) und Karl Maria Peter Nepomuk Wiedmann (*11.01.2016). Aufgrund der Unterstützung meiner Familie konnte ich meine Facharztweiterbildung nach den Geburten meiner Kinder zügig fortsetzen.

Ab September 2016 werde ich für ein Jahr in der Klinik für Psychiatrie der Universitätsmedizin Göttingen tätig sein, um die Weiterbildungsinhalte der Facharztweiterbildung auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie voraussichtlich im September 2017 vollständig zu erfüllen.

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Aribert Rothenberger für die Möglichkeit der Promotion und seine geduldige Förderung bedanken.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Björn Albrecht möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken, denn ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke ihm insbesondere für die Anregung und Betreuung dieser Dissertationsarbeit, seine unermüdliche Unterstützung und fachliche Kritik sowie für die Möglichkeiten zur Diskussion, seine stetige Ermutigung sowie die Geduld dabei, mich an das wissenschaftliche Arbeiten heranzuführen. Außerdem möchte ich ihm danken für sein Engagement in der IMAGE-Studie und die Teilhabemöglichkeit an Wissen und Erfahrung und natürlich für Unterschlupf am Katzentisch und die Erkenntnisse über den Umgang mit kleinen blauen Kästchen.

Ich möchte Herrn Dr. med. Henrik Uebel – von Sandersleben für seine Förderung, den Einsatz für zeitliche Freiräume und ebenfalls für sein beachtliches Engagement in der IMAGE-Studie danken.

Natürlich richtet sich mein Dank an die zahlreichen Familien, an die Kinder und Jugendlichen, für die Teilnahme an den Studien.