

**Behaviorale und neuronale Korrelate der adulten  
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)  
- und deren Implikationen für den diagnostischen Prozess**

**Dissertation**

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität Tübingen  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von  
Nina Maria Höhnle (M.Sc.)  
aus Kaiserslautern

Tübingen  
2020

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

17.09.2020

Stellvertretender Dekan:

Prof. Dr. József Fortágh

1. Berichterstatter:

apl. Prof. Dr. Michael Schönenberg

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin Hautzinger

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	II
Zusammenfassung (deutsch) .....	III
Zusammenfassung (englisch).....	IV
Liste der Publikationen der Dissertation .....	V
Eigenanteil .....	VI
1. Einleitung .....	1
1.1 Theoretischer Hintergrund der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) .....	1
1.2 Neurobiologische Grundlagen der ADHS .....	4
1.3 Behaviorale Korrelate .....	6
1.3.1 Exekutive Funktionen .....	6
1.3.2 Visuelle Aufmerksamkeitsmechanismen.....	11
1.3.3 Behaviorale Marker in der ADHS-Diagnostik .....	13
1.4 Neuronale Korrelate.....	13
1.4.1 Elektrophysiologische Veränderungen bei der ADHS .....	13
1.4.2 Neuronale Marker in der Diagnostik der adulten ADHS .....	15
2. Zielsetzung.....	16
3. Ergebnisse .....	18
3.1 Studie 1: „Cognitive and Electrophysiological Markers of Adult Full Syndrome and Subthreshold Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder“ .....	18
3.2 Studie 2: „Binocular rivalry transitions predict inattention symptom severity in adult ADHD“ .....	19
4. Diskussion.....	22
4.1 Behaviorale Korrelate .....	22
4.1.1 Exekutive Funktionen im Vollbild ADHS .....	22
4.1.2 Exekutive Funktionen bei subsyndromaler ADHS.....	23
4.1.3 Visuelle Aufmerksamkeitsmechanismen.....	24
4.2 Neuronale Korrelate.....	27
4.3 Objektive Marker in der Diagnostik.....	28
4.4 Limitationen und Ausblick .....	31
4.5. Fazit.....	32
5. Literaturverzeichnis .....	33
Anhang.....	49

## Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADHS-SB	ADHS Selbstbeurteilungsskala
APA	American Psychological Association
BDI-II	Beck's Depressionsinventar II
BIS	Barratt-Impulsiveness-Skala
BR	Binokulare Rivalität
bzw.	beziehungsweise
CAARS	Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten für Erwachsene
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – V
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HASE	Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene
INKA	The Inventory for Complex Attention
KTR	gesunde Kontrollgruppe
PFC	Präfrontaler Cortex
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
STAI	State-Trait-Angstinventar
STAXI	State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar
STROOP	Stroop Color Word Test
TAP	Test for Attentional Performance
TBQ	Theta-Beta-Quotient
z.B.	zum Beispiel

## Zusammenfassung (deutsch)

Erwachsene mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung leiden aufgrund des persistierenden Aufmerksamkeitsdefizites unter einer erhöhten Ablenkbarkeit, die zu Beeinträchtigungen in unterschiedlichen Funktionsbereichen, z. B. in beruflichen oder sozialen Kontexten, führen. Ätiologisch gesehen, können diese Defizite auf exekutive Dysfunktionen (behaviorales Korrelat) zurückgeführt werden. Allerdings ist die Befundlage hierzu gemischt. Es gibt keine eindeutigen Aussagen zu Unterschieden in neuropsychologischen Verhaltens- und Reaktionsaufgaben zwischen gesunden Erwachsenen und denen mit einer ADHS. Als ein weiteres potenzielles behaviorales Korrelat wurde die visuelle Aufmerksamkeit mit Hilfe des Paradigmas der Binokularen Rivalität (BR) untersucht. Vorherige Studien mit Kindern bzw. Jugendlichen mit ADHS konnten Defizite in diesem Bereich zeigen. Untersuchungen an betroffenen Erwachsenen wurden bisher nicht durchgeführt. Im Bereich der neuronalen Veränderungen findet man ebenfalls keine eindeutigen Aussagen. Untersuchungen mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, behaviorale und neuronale Korrelate der adulten ADHS an einer großen Stichprobe zu untersuchen, um somit einen Beitrag zur bisherigen Datenlage zu liefern. Hierbei wurde zudem auch das Forschungsfeld der subsyndromalen ADHS betrachtet. In einem zweiten Schritt wurden Implikationen der ADHS-spezifischen Korrelate zur Verwendung als objektive Marker für den diagnostischen Prozess erörtert. Ein hauptsächlicher Befund war das Vorhandensein exekutiver Dysfunktionen sowie auf einer basalen Ebene vorhandenes Inhibitionsdefizit. Diese neuropsychologischen Beeinträchtigungen gelten als ein behaviorales Korrelat und können somit als ein objektiver Marker zur Unterstützung im diagnostischen Prozess angesehen werden. Bei der Erfassung von elektrophysiologischen Veränderungen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden und somit auch in einem weiteren Schritt nicht zu diagnostischen Zwecken empfohlen werden.

## Zusammenfassung (englisch)

Adults with attention deficit hyperactivity disorder suffer from heightened distraction due to persistent inattention, which leads to impairment at work and other social settings. Etiologically speaking, these deficits may stem from executive dysfunction (behavioral correlate). However, research in this area has been inconsistent. There are no conclusive findings considering differences of behavioral and reaction tasks between healthy adults and those with ADHD. Visual attention has been studied by means of the binocular rivalry paradigm (BR) to provide another potential behavioral correlate. Children and adolescents with ADHD have displayed deficits in this area, as has been shown by previous studies. Research on affected adults has not yet been conducted. There are no consistent findings with regard to neuronal changes either. Electrophysiological monitoring (EEG) has led to varied results. This study has aimed at testing behavioral and neural correlates of adult ADHS with a large sample to contribute to the current data situation. In doing so, the field of subsyndromal ADHD has also been taken into account. Secondly, implications of the correlates specific to ADHD are presented as objective markers for diagnosis. One main finding is the existence of executive dysfunctions as well as inhibitory deficits at basal level. These neuropsychological impairments constitute a valid behavioral correlate and can therefore be considered an objective marker assisting the diagnostic process. The data of electrophysiological changes do not exhibit significant differences and thus cannot be recommended for diagnostic purposes.

## Liste der Publikationen der Dissertation

1. Jusyte, A., Zaretskaya, N., Höhnle, N. M., Bartels, A., & Schönenberg, M. (2018). Binocular rivalry transitions predict inattention symptom severity in adult ADHD. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(4), 373-382. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0790-1>
2. Schneidt, A., Höhnle, N., Schönenberg, M. (2020) Cognitive and Electrophysiological Markers of Adult Full Syndrome and Subthreshold Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 127, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.004>



**Erklärung nach § 5 Abs. 2 Nr. 8 der Promotionsordnung der Math.-Nat. Fakultät  
-Anteil an gemeinschaftlichen Veröffentlichungen-  
Nur bei kumulativer Dissertation erforderlich!**

**Declaration according to § 5 Abs. 2 No. 8 of the PhD regulations of the Faculty of  
Science  
-Collaborative Publications-  
For Cumulative Theses Only!**

Last Name, First Name: Höhnle, Nina

**List of Publications**

1. Jusyte, A., Zaretskaya, N., Höhnle, N. M., Bartels, A., & Schönberg, M. (2018). Binocular rivalry transitions predict inattention symptom severity in adult ADHD. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(4), 373-382.
2. Schneidt, A., Höhnle, N., Schönberg, M. (2020) Cognitive and Electrophysiological Markers of Adult Full Syndrome and Subthreshold Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 127, 80-86.

Nr.	Accepted publication yes/no	List of authors	Position of candidate in list of authors	Scientific ideas by the candidate (%)	Data generation by the candidate (%)	Analysis and Interpretation by the candidate (%)	Paper writing done by the candidate (%)
1	yes	5	3	20	100	30	25
2	yes	3	2	30	100	40	40
3							

I confirm that the above-stated is correct.

\_\_\_\_\_  
Date, Signature of the candidate

I/We certify that the above-stated is correct.

\_\_\_\_\_  
Date, Signature of the doctoral committee or at least of one of the supervisors

## 1. Einleitung

### 1.1 Theoretischer Hintergrund der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist einer der häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Mit einer durchschnittlichen Prävalenzrate von 5% (Sayal, Prasad, Daley, Ford & Coghill, 2018) zeigen betroffene Kinder und Jugendliche Symptome in den Bereichen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Bei den meisten Betroffenen, etwa 50-75% (Faraone, Biederman & Mick, 2006; Sibley et al., 2017), persistieren die Symptome bis in das Erwachsenenalter (Prävalenzraten um 2,8%; Fayyad et al., 2016), wobei primär Beeinträchtigungen in der Aufmerksamkeit bestehen bleiben (Biederman, Mick & Faraone, 2000). Ausprägungen der Hyperaktivität und Impulsivität treten in den Hintergrund und wandeln sich in ein Gefühl der inneren Unruhe. Zusätzlich beobachtbar sind Defizite der Temperamentskontrolle, desorganisiertes Verhalten und affektive Labilität mit Stressintoleranz (Rösler, Retz, von Gontard & Paulus, 2013). Die anhaltenden Aufmerksamkeitsdefizite führen zu einer erhöhten Ablenkbarkeit und beeinflussen die Patienten in verschiedenen Funktionsbereichen. Hierzu gehört beispielsweise ein erhöhtes Unfallrisiko oder häufiges Fehlen am Arbeitsplatz, was wiederum ungünstige Konsequenzen zur Folge haben kann, wie Verletzungen oder häufigerer Arbeitsplatzverlust (Barkley & Cox, 2007; Shifrin, Proctor & Prevatt, 2010; Erskine et al., 2016; de Zwaan, 2012).

Für eine gesicherte Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter müssen mindestens fünf der angegebenen neun Symptome jeweils aus den Bereichen Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität-Impulsivität erfüllt sein (nach DSM-V; APA, 2015). Es ist erforderlich, dass diese Symptome sich negativ auf mindestens zwei Lebensbereiche auswirken und stellen zudem funktionelle Beeinträchtigungen dar. Zusätzlich müssen mehrere Symptome der Unaufmerksamkeit oder Hyperaktivität-Impulsivität schon vor dem 12. Lebensjahr aufgetreten sein. Standardmäßig werden für die Diagnostik speziell für das Erwachsenenalter entwickelte Screeningverfahren (als Selbst- und Fremdbeurteilung) angewendet (zum Beispiel: Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene (HASE); Rösler, Retz-Junginger, Retz & Stieglitz, 2008). Tabelle 1 zeigt eine Empfehlung für eine differenzierte ADHS Diagnostik als Stufenmodell bei Erwachsenen (Schmidt & Petermann, 2012).

Tabelle 1

*Stufenmodell einer differenzierten ADHS Diagnostik bei Erwachsenen (aus Schmidt & Petermann, 2012)*

<b>Stufe</b>	<b>Ziel</b>	<b>Vorgehen</b>
1	Anamnese/Exploration	Erhebung der individuellen Problemlage unter Einbezug komorbider Störungen, der Entwicklungsgeschichte des Betroffenen und dessen Familie
2	Ausschluss organischer Ursachen	Krankheitsanamnese (internistische und neurologische Erkrankungen, Medikation, Einnahme psychotroper Substanzen), körperliche Untersuchung (Schilddrüse, EEG)
3	Interview mit den Eltern/Vertrauenspersonen	Interviews zur retrospektiven und aktuellen Symptomatik, Einsatz standardisierter Beurteilungsskalen
4	Standardisierte Erhebung von ADHS Symptomen	Einsatz standardisierter Verfahren zur ausführlichen Erhebung relevanter Symptome und deren Ausprägung
5	Testpsychologische/ Neuropsychologische Leistungsdiagnostik zur Befundvalidierung	Einsatz von Verfahren zur Bestimmung des kognitiven und neuropsychologischen Funktionsniveaus
6	Erfassung weiterer Bereiche wie zum Beispiel Lebensqualität, Arbeitssituation, Partnerschaft, Aktivitäten oder Familie	Erfassung durch Exploration, Ratingskalen (Selbst- und Fremdurteil) und Interviews

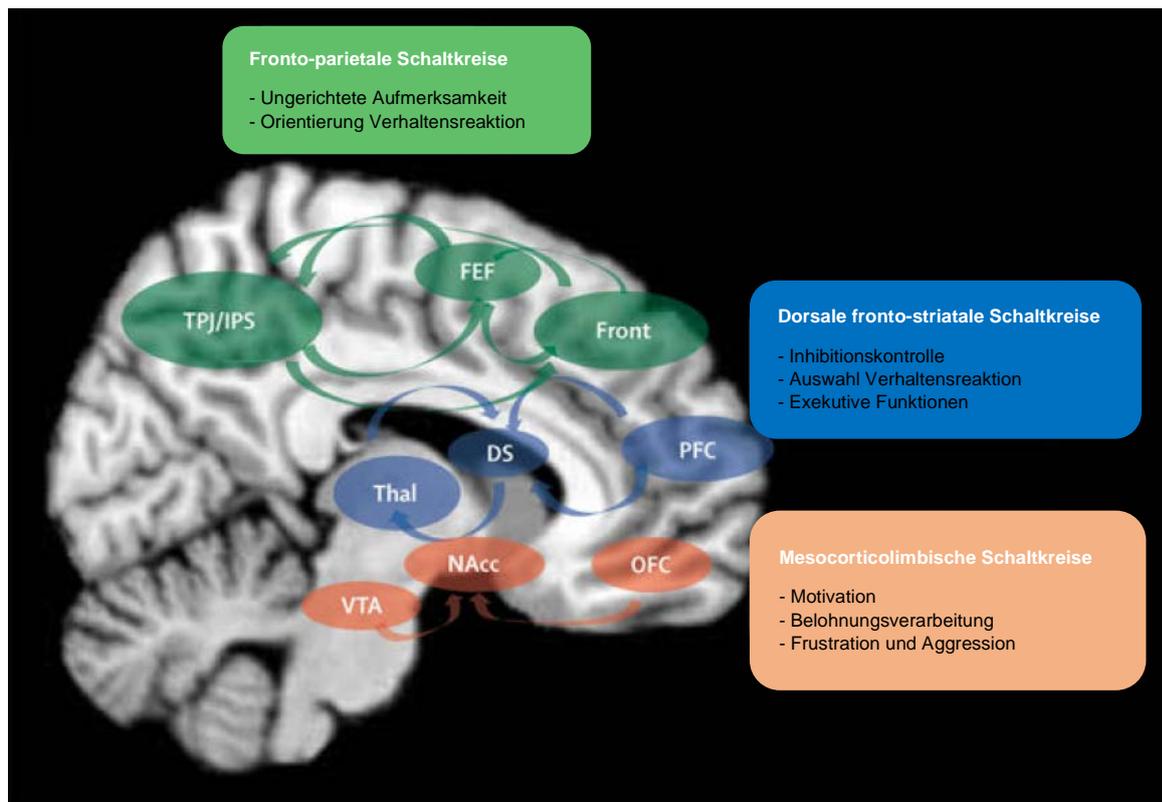
Differentialdiagnostisch stellt die hohe Komorbiditätsrate von 65-89% bei der adulten ADHS (Kessler et al., 2006; Kooij et al., 2010; Sobanski, 2006) eine Schwierigkeit dar und sollte im diagnostischen Prozess berücksichtigt werden. Zu den Komorbiditäten zählen hauptsächlich affektive Störungen, Angststörungen, Substanzmissbrauch, Essstörungen, somatoforme Störungen, Anpassungsstörungen sowie auch zwanghafte, antisoziale und Borderline Persönlichkeitsstörungen (Cumyn, Kolar, Keller & Hechtmann, 2006; Edvinsson et al., 2013). Die Notwendigkeit einer validen Diagnostik ist die Voraussetzung für die Entscheidung einer Behandlungsindikation und nachfolgende therapeutischen Interventionen. Des Weiteren stellt die subsyndromale ADHS eine diagnostische Herausforderung dar. Die subsyndromale ADHS wird als eine leichtere Form der ADHS angesehen und erlangte in den letzten Jahrzehnten in der klinischen Forschung immer mehr an Bedeutung (Balázs & Keresztény, 2014; Brown & Casey, 2016; Faraone et al., 2006; Hong et al., 2014; Lin, Chen & Gau, 2014), da sie funktionelle Beeinträchtigungen ebenso aufweist wie die ADHS im Vollbild, obwohl die diagnostischen Kriterien für eine ADHS nicht vollständig erfüllt sind (weniger als fünf Diagnosekriterien). Balázs und Keresztény (2014) berichten in ihrem Review von einer Prävalenzrate von 0.8-23.1% bei Kindern und Jugendlichen mit subsyndromaler ADHS sowie ähnlich hohe Komorbiditätsraten wie bei der ADHS.

Ätiologisch geht man von einem multifaktoriellen Ansatz aus. Neben primär genetischen Prädispositionen (z.B. Faraone et al., 2005; Mick & Faraone, 2008) beeinflussen auch Umweltfaktoren sowie Gen-Umwelt-Interaktionen (Faraone et al., 2005; Thapar, Cooper, Eyre & Langley, 2013) strukturelle und funktionale Veränderungen in verschiedenen Bereichen des Gehirns. In einer Metaanalyse mit insgesamt 20 Zwillingsstudien konnte eine durchschnittliche Heritabilität von 76% angegeben werden (Faraone et al., 2005). Diskutiert werden verschiedene Umwelteinflüsse wie prä- und postnatale sowie psychosoziale Risikofaktoren (z.B. pränataler Alkohol- und Nikotinkonsum sowie andere Umwelttoxine, niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburt; Sciberras, Mulraney, Silva & Coghill, 2017; Vernachlässigung im frühen Kindesalter; Kennedy et al., 2016; negatives Erziehungsverhalten und dysfunktionale Familienstruktur; Breaux & Harvey, 2018). Allerdings sind kausale Rückschlüsse der Umweltrisiken auf die Entstehung der ADHS bisher fraglich und konnten nicht eindeutig belegt werden (Banaschewski, Hohmann & Millenet, 2017).

## 1.2 Neurobiologische Grundlagen der ADHS

Bildgebende Studien konnten zeigen, dass bei Kindern mit ADHS strukturelle Veränderungen des Gehirns vorliegen. Das globale Gehirnvolumen ist um etwa 3-5% verringert (Castellanos et al., 2002; Greven et al., 2015). Hauptsächlich betroffen sind der präfrontale Cortex (PFC), die Basalganglien und Bereiche im Cerebellum (Batty et al., 2010; Castellanos et al., 2002). Diese Auffälligkeiten persistieren bis in das Erwachsenenalter (Frodl & Skokauskas, 2012; Hesslinger, Van Elst, Thiel, Haegele, Hennig & Ebert, 2002; Proal et al., 2011), konsistent vor allem im PFC (Bush, Valera & Seidman, 2005). Neben strukturellen Veränderungen sind auch funktionale Beeinträchtigungen beobachtbar: Bei Kindern sowie Erwachsenen mit einer ADHS konnten funktionelle bildgebende Studien zeigen, dass eine Hypoaktivität beziehungsweise veränderte Aktivierungsmuster beispielsweise in fronto-striatalen (rechter inferiorer frontaler Cortex, Striatum und Motorcortex) und fronto-parietalen (dorsolateraler PFC, anteriorer cingulärer sowie inferiorer parietaler Cortex) Bereichen vorliegen (Cortese et al., 2010; Cubillo, Halari, Smith, Taylor & Rubia., 2012; Hart, Radua, Nakao, Mataix-Cols & Rubia, 2013).

Die durch die strukturellen und funktionalen Veränderungen betroffenen Regionen im Gehirn wie die frontalen Bereiche spielen neben der Aufmerksamkeit auch bei exekutiven Funktionen eine große Rolle, auf die in dem nachfolgenden Kapitel näher eingegangen wird. Der PFC und dessen Verbindungen zu anderen Hirnarealen sind für die Steuerung und Regulierung von Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen durch verschiedene Netzwerke verantwortlich. Hierzu zählen fronto-parietale, dorsale fronto-striatale und mesocorticolimbische Schaltkreise, die mit ADHS-spezifischen Defiziten wie der Unaufmerksamkeit und Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen korrelieren (Purper-Ouakil, Ramoz, Lepagnol-Bestel, Gorwood & Simonneau, 2011). Abbildung 1 (modifiziert nach Gallo & Posner, 2016) zeigt einen schematischen Überblick der neuronalen Schaltkreise mit den entsprechenden Funktionen.



**Abbildung 1. Schematische Darstellung der mit der ADHS assoziierten neuronalen Schaltkreise und deren Funktion.** Die fronto-parietalen Schaltkreise umfassen den Frontallappen (Front) einschließlich der supplementär-motorischen Rinde und dem frontalen Augenfeld (FEF) sowie dem temporo-parietalen Übergang (TPJ) und dem intra-parietalen Sulcus (IPS). Diese Schaltkreise sind für Aufmerksamkeitsprozesse zuständig wie der Ausrichtung und Verteilung von Aufmerksamkeitsressourcen. Dorsale fronto-striatale Schaltkreise umfassen den dorsolateralen präfrontalen Cortex (PFC), das dorsale Striatum (DS) und den Thalamus (Thal). Zugehörige Prozesse sind die exekutiven Funktionen und die Inhibitionskontrolle einschließlich der Reaktionsinhibition und der Interferenzkontrolle. Mesocorticolimbische Schaltkreise umfassen den orbitofrontalen Cortex (OFC), das ventrale Striatum und den Nucleus Accumbens (NAcc), das ventrale tegmentale Areal (VTA) und den anterioren Hippocampus. Belohnungs- und emotionale Prozesse wie Motivation und Frustrationstoleranz unterliegen diesen Schaltkreisen. Abbildung adaptiert von und modifiziert nach Gallo und Posner (2016). (Übersetzung durch die Verfasserin).

©<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893880/bin/nihms778017f1.jpg>

Auf neurochemischer Ebene stehen präfrontale Bereiche wie das Exekutivsystem unter dopaminergem Kontrolle (Rösler & Retz, 2006). Exekutive Funktionen und somit auch die Steuerung der Aufmerksamkeit und der Inhibitionskontrolle stehen mit dem dopaminergen und noradrenergen Neurotransmittersystem im Zusammenhang (Logue & Gould, 2014; Posner & Petersen, 1990). Bei Patienten mit einer ADHS soll eine Störung des dopaminergen und noradrenergen Transmittersystems in der Weise vorliegen, dass eine größere Anzahl an Wiederaufnahme-Rezeptoren (Swanson et al., 2000; Tripp & Wickens, 2009) vorhanden ist. Hieraus ergibt sich eine Verringerung des Botenstoffes im synaptischen Spalt, infolgedessen eine verringerte Konzentrationsfähigkeit auftritt, die zu erhöhter Unaufmerksamkeit führt.

### 1.3 Behaviorale Korrelate

Unter behavioralen Korrelate versteht man die mit dem beobachtbaren Verhalten assoziierten Merkmale beziehungsweise Funktionalitäten, die spezifisch mit einer Sache zusammenhängen und in wechselseitiger Beziehung stehen. So können beispielsweise längere Reaktionszeiten (beobachtbar) bei einem Experiment in Zusammenhang mit einer stärkeren Symptomausprägung stehen: Die längeren Reaktionszeiten korrelieren positiv mit der Symptomschwere. Um in der Diagnostik Aussagen treffen zu können, sind solche Zusammenhänge von Bedeutung.

#### 1.3.1 Exekutive Funktionen

##### 1.3.1.1 Definition: Exekutive Funktionen

Unter den Begriff exekutive Funktionen fasst man kognitive *top-down* Prozesse, die durch die „Kontrolle, Steuerung und Koordination verschiedener Subprozesse das Erreichen eines übergeordneten Ziels ermöglichen“ (aus Seiferth & Thienel, 2013, „Exekutive Funktionen“, S. 360). Demnach können exekutive Funktionen als kognitive Kontroll- und Steuerungsprozesse für eine zielgerichtete Modulation von Aufmerksamkeit und Verhalten zusammengefasst werden - zum Beispiel das Fokussieren und die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit auf eine Aufgabe. Miyake et al. (2000) unterteilen exekutive Funktionen in drei separate, aber zusammenhängende Unterfunktionen: (a) Inhibition, (b) flexible Aufmerksamkeitssteuerung und (c) Arbeitsgedächtnis (Tabelle 2).

Tabelle 2

*Exekutive Funktionen nach Miyake et al. (2000)*

<b>Funktion</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Beispiel Messinstrument</b>
<b>Inhibition</b>	Fähigkeit, ein dominantes, automatisches oder erlerntes Verhalten bzw. Reaktion zu unterdrücken.	Stroop Color Word Test (STROOP; Schuhfried, 2000)
<b>Flexible Aufmerksamkeitssteuerung</b>	Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zwischen verschiedenen Anforderungen zu wechseln bzw. abwechselnd unterschiedliche Aspekte einer Aufgabe zu beachten und zu bearbeiten.	Test for Attentional Performance – Flexibility (TAP Flexibility; Zimmermann & Finn, 2009)
<b>Arbeitsgedächtnis</b>	Fähigkeit zur kurzfristigen Speicherung, Aktualisierung und Verarbeitung von Informationen („mentaler Notizblock“).	The Inventory for Complex Attention (INKA; Heyde, 2000)

Anatomisch betrachtet, werden exekutive Funktionen hauptsächlich durch dorsale fronto-striatale Schaltkreise verarbeitet. Diese umfassen den dorsolateralen PFC, das dorsale Striatum und den Thalamus. Bei mehreren Studien mit gesunden Personen wurde mit Hilfe von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) die Aktivität im dorsolateralen PFC unterbrochen. Dadurch wurde die Leistung bei verschiedenen komplexen kognitiven Aufgaben verschlechtert (Jahanshahi et al., 1998; Koch et al., 2005; Mottaghy et al., 2000; Mottaghy, Gangitano, Krause & Pascual-Leone, 2003; Shapiro, Pascual-Leone, Mottaghy, Gangitano & Caramazza., 2001). Diese Befunde unterstreichen die Wichtigkeit des PFC (und dessen Verbindungen zu anderen Hirnarealen) in Verbindung mit exekutiven Funktionen. Darüber hinaus zeigen diese Befunde, dass auftretende Dysfunktionen, wie z.B. Hypoaktivität in den betreffenden

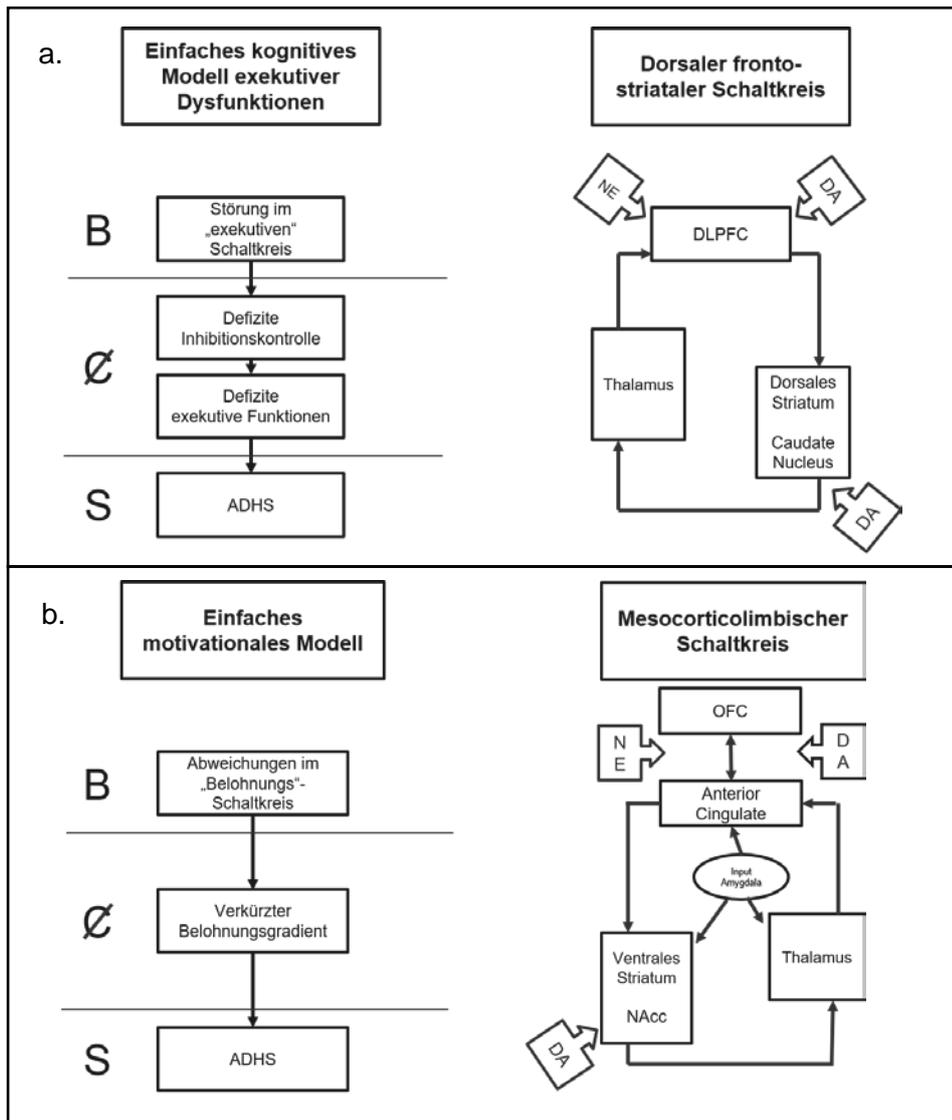
Bereichen, Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen hervorrufen können. Gestützt wird diese Aussage durch Studien mit Patienten mit Läsionen im PFC. Läsionen im PFC können beispielsweise zu erhöhter Ablenkbarkeit (Godefroy & Rosseau, 1996), Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (Thompson-Schill et al., 2002) oder der Aufmerksamkeit (Godefroy & Rosseau, 1996; Manes et al., 2002) führen.

#### 1.3.1.2 Exekutive Funktionen bei der ADHS

Patienten mit einer ADHS zeigen, vom Alter unabhängig, bei neuropsychologischen Testungen signifikante Beeinträchtigungen im Bereich der exekutiven Funktionen, insbesondere schlechtere Leistungen bei Aufgaben der Reaktions- und Verhaltenskontrolle (Hervey, Epstein & Curry, 2004; Schoechlin & Engel, 2005; Seidman, 2006; Willcut, Doyle, Nigg, Faraone, Pennington, 2005). Willcut et al. (2005) zeigten in ihrem Review, dass Defizite in den Bereichen der Reaktionsinhibition, Planung, Vigilanz und dem Arbeitsgedächtnis bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe vorliegen: Sie reagieren langsamer und variabler, machen mehr Fehler und haben eine schlechtere Reizentdeckung (Barkley, 1997; Cepeda, Cepeda & Kramer, 2000; Willcut et al., 2005). Bei Erwachsenen liegen gemischtere Befunde vor: Obwohl Hervey et al. (2004) und Seidman (2006) in ihren Meta-Analysen von den gleichen Beeinträchtigungen wie bei Kindern ausgehen, fanden Schoechlin und Engel (2005) hohe Effektstärken ( $d = 0.5-0.06$ ) nur beim verbalen Gedächtnis, bei der fokussierten Aufmerksamkeit, der geteilten Aufmerksamkeit und der abstrakten verbalen Problemlösefähigkeit im Vergleich zu Gesunden. Man kann demnach von keinem spezifischen Defizit einer Domäne (z.B. Aufmerksamkeit) ausgehen, sondern eher von Beeinträchtigungen in verschiedenen Bereichen der exekutiven Funktionen (Hervey et al., 2004).

Bildgebende Studien konnten auf struktureller und funktionaler Ebene Beeinträchtigungen in neuronalen Schaltkreisen, die mit exekutiven Funktionen in Verbindung stehen, bei Kindern sowie bei Erwachsenen mit ADHS nachweisen (Bush et al., 2005; Gallo & Posner, 2016; Konrad & Eickhoff, 2010). Etablierte Theoriemodelle gehen davon aus, dass die ADHS-Symptomatik auch auf Defizite in den exekutiven Funktionen zurück zu führen ist (z.B. Barkley, 1997; Castellanos & Tannock, 2002), insbesondere Aufmerksamkeitsdefizite aufgrund mangelnder

Inhibitionskontrolle. Eines der bekanntesten Modelle ist die Theorie des „*Dual pathway model of AD/HD*“ (Sonuga-Barke, 2002, 2003, 2005). Das Modell geht von zwei unabhängigen Pfaden aus. Der erste Pfad charakterisiert die ADHS als Störung der exekutiven Funktionen, die sich durch Dysfunktionen in fronto-striatalen Schaltkreisen ergibt. Der zweite Pfad ist mit der Störung der Motivation assoziiert und entsteht durch Abweichungen in mesocorticolimbischen Schaltkreisen. Dieser ist mit Veränderungen der Belohnungsprozesse verbunden. Aversiv erlebte Belohnungsverzögerungen werden mit hyperkinetischen Verhaltensweisen kompensiert (Antrop, Roeyers, Van Ost, Buysse, 2000; Sonuga-Barke, 2002). Abbildung 2 (modifiziert nach Sonuga-Barke, 2005) stellt eine vereinfachte Repräsentation mit den jeweiligen neuronalen Schaltkreisen dieser zwei Pfade dar. Die Annahme, dass ADHS-spezifische Defizite auf neuropsychologischer Ebene aus Veränderungen gemäß dieses Modells resultieren, konnte durch empirische Überprüfungen belegt werden (Dalen, Sonuga-Barke, Halló & Remington, 2004; Solanto et al., 2001).



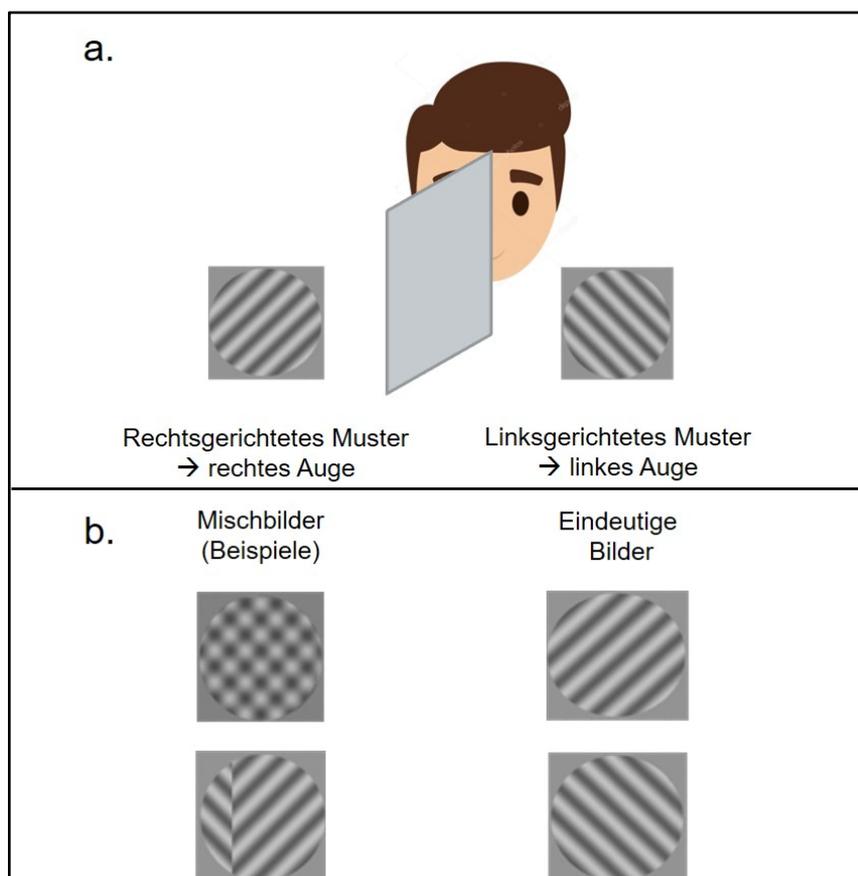
**Abbildung 2. Einfache Darstellung der zwei Pfade des „Dual Pathway“ Modells.** a. Schematische Repräsentation eines kognitiven Modells exekutiver Dysfunktionen bei der ADHS (adaptiert von Barkley, 1997) und des neuronalen fronto-striatalen Schaltkreises (adaptiert von Alexander et al., 1990). b. Schematische Repräsentation eines einfachen motivationalen Modells der ADHS und des neuronalen mesocorticolimbischen Schaltkreises. B = biologische Ebene; ∅ = kognitive Ebene (kognitives Defizit); S = Symptomebene; DA = Dopamin; NE = Norphenephrin; DLPFC = dorsaler präfrontaler Cortex; NAcc = Nucleus Accumbens; OFC = orbitofrontaler Cortex. Abbildung adaptiert von und modifiziert nach Sonuga-Barke, 2005. Übersetzung durch die Verfasserin. ©<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0006322304009485-gr1.jpg>; ©<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0006322304009485-gr2.jpg>

### 1.3.2 Visuelle Aufmerksamkeitsmechanismen

Untersuchungen von Aufmerksamkeitsdefiziten bei der ADHS wurden bisher hauptsächlich anhand motorischer Reaktions- und Verhaltensaufgaben (neuropsychologische Testungen) durchgeführt, die ein willentliches Verhalten implizieren. Allerdings spielen auch visuelle Aufmerksamkeitsmechanismen eine große Rolle: Aufgrund der defizitären Inhibitionskontrolle, durch exekutive Dysfunktionen, weisen Patienten mit einer ADHS wohl eine stärkere *bottom-up* und eine schwächere *top-down* Verarbeitung auf (Friedman-Hill et al., 2010). Dies impliziert eine schnellere Ablenkung durch Distraktoren (unwillentliche Lenkung = *bottom-up*) während der fokussierten Bearbeitung einer Aufgabe (willentliche Steuerung = *top-down*). Zur Untersuchung von visuellen Prozessen in Bezug auf Inhibition, Aufmerksamkeit und visuelles Bewusstsein stellt das Paradigma der *Binokularen Rivalität* (BR) schon seit vielen Jahren eine etablierte Methode dar (Blake & Logothetis, 2002; Leopold & Logothetis, 1999). Unterstützt wird diese Aussage durch bildgebende (Corbetta & Shulman, 2002; Knapen, Brascamp, Pearson, van Ee & Blake, 2011; Lumer, Friston & Rees, 1998; Sterzer, Kleinschmidt & Rees, 2009; Weilhhammer, Ludwig, Hesselmann & Sterzer, 2013; Zaretskaya, Thielscher, Logothetis & Bartels, 2010) und Hirnstimulationsstudien (Carmel, Walsh, Lavie & Rees, 2010; Kanai, Bahrami & Rees, 2010; Kanai, Carmel, Bahrami & Rees, 2011), die eine Verbindung zwischen fronto-parietalen Aufmerksamkeitsschaltkreisen und BR konstatieren, die auch mit der ADHS assoziiert sind (siehe Kapitel 1.2). BR tritt auf, wenn zwei unterschiedliche Bilder (z.B. ein rechtsgerichtetes und ein linksgerichtetes Gittermuster) jeweils separat eines auf dem linken und eines auf dem rechten Auge präsentiert werden. Dadurch entsteht eine perzeptuelle Ambiguität, die dazu führt, dass ein Bild inhibiert und das andere aktiviert wird. Der Beobachter sieht ein sogenanntes Mischbild aus beiden Bildern oder ein eindeutiges Bild, indem das eine Bild inhibiert und das andere, dominante Bild, aktiviert wird (Abbildung 3). Hieraus lassen sich verschiedene Parameter ableiten: Der Onset (Zeit bis zur Wahrnehmung eines dominanten Bildes), die Kipprate (Frequenz/Anzahl Wechsel dominanter Bilder), die Dominanzdauer (Dauer eines dominanten Bildes) und die Transitionsdauer (Dauer eines Mischbildes). Die (unbeeinträchtigte) Inhibitionskontrolle wirkt sich auf eine kürzere Transitionsdauer und längere Dominanzdauer aus (Brascamp, van Ee, Noest, Jacobs & van den Berg, 2006; Klink, Brascamp, Blake & van Wezel, 2010; Robertson, Kravitz, Freyberg, Baron-Cohen & Baker, 2013), wogegen die Aufmerksamkeit

hauptsächlich das Onset, Dominanzdauer und die Kipprate moduliert (Chong, Tadin & Blake, 2005; Meng & Tong, 2004; Paffen & Alais, 2011). Demnach umfasst die BR einen low-level visuellen Inhibitionsprozess (ein dominantes Bild unterdrücken) sowie higher-level aufmerksamkeitsbezogene *bottom-up* und *top-down* Einflüsse (ein unterdrücktes Bild aktivieren) (Sterzer, Kleinschmidt & Rees, 2009).

Bei mehreren BR Studien zeigten Kinder bzw. Jugendliche mit ADHS eine Beeinträchtigung der visuellen Inhibitionskontrolle, indem sich Veränderungen in den BR Parametern im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen ergaben (Amador-Campos, Aznar-Casanova, Moreno-Sánchez, Medina-Peña & Ortiz-Guerra, 2013; Amador-Campos, Aznar-Casanova, Ortiz-Guerra, Moreno-Sánchez & Medina-Peña, 2015; Casanova, Campos, Sánchez & Supèr, 2013). Studien an betroffenen Erwachsenen wurden bislang noch nicht durchgeführt.



**Abbildung 3. Binokulare Rivalität (BR) am Beispiel eines links- bzw. rechtsgerichteten Musters.** a. Prinzip der BR. Projektion des linksgerichteten Musters auf das linke und des rechtsgerichteten Musters auf das rechte Auge. b. Darstellung verschiedener Wahrnehmungseindrücke des Beobachters. Beispiele von Mischbildern und eindeutigen Bildern.

### 1.3.3 Behaviorale Marker in der ADHS-Diagnostik

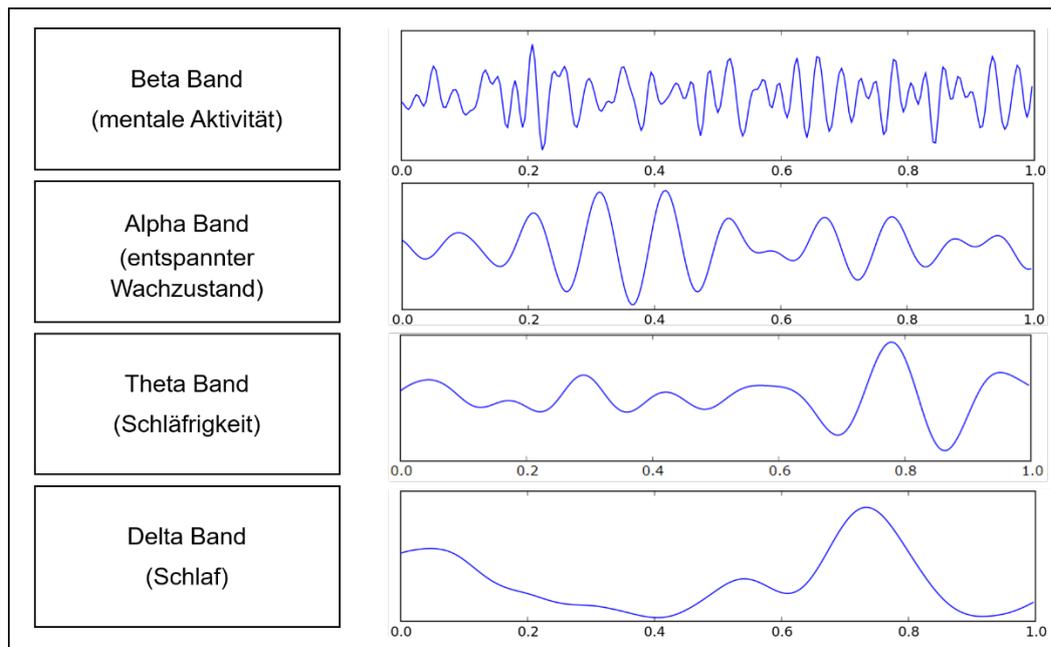
Obwohl keine direkt eindeutigen Befunde zu defizitären exekutiven Funktionen bei der adulten ADHS vorliegen, gibt es Empfehlungen zur Durchführung von neuropsychologischen Testungen bei der Diagnosestellung. Neuropsychologische Beeinträchtigungen bilden die Grundlage für die symptomatischen Verhaltensprobleme (Schmidt & Petermann, 2012). Die Erhebung von neuropsychologischen Daten wird zusätzlich in die standardmäßige Durchführung von klinischen Interviews, standardisierten Fragebögen zur Erfassung adulter ADHS-Symptome (Fremd- und Selbstbeurteilung) und der Begutachtung von Schul- und Arbeitszeugnissen integriert (Kooij et al., 2010; Banaschewski et al., 2017). Interviews und Fragebögen gehen per se mit subjektiven Verzerrungen einher. Solche subjektiven Marker können zu Fehldiagnosen führen (Bruchmüller, Margraf & Schneider, 2012). Behaviorale Marker, unabhängig von subjektiven Einflüssen, operationalisiert durch neuropsychologische Testungen (motorische Verhaltensaufgaben) können die Objektivität in der Diagnosestellung erhöhen.

Da es noch keine Untersuchungen zu visuellen Aufmerksamkeitsmechanismen bei der ADHS im Erwachsenenalter gibt, ist es fraglich, ob diese als ein behaviorales Korrelat der ADHS angesehen werden können und ihre Erhebung als Untersuchungsmethode im diagnostischen Prozess herangezogen werden kann.

## 1.4 Neuronale Korrelate

### 1.4.1 Elektrophysiologische Veränderungen bei der ADHS

Neuronale Besonderheiten bei der ADHS konnten auch im Elektroenzephalogramm (EEG) erfasst werden (z.B. Barry, Clarke & Johnstone, 2003). Anhand eines EEGs können verschiedene Frequenzbänder gemessen und bestimmten Bewusstseinszuständen zugeordnet werden. Unterschieden werden langsame (Delta 0,1-4 Hz, Theta 4-8 Hz) und schnelle (Alpha 8-13 Hz, Beta 13-30 Hz) Bänder. Langsame Wellen treten bei Schläfrigkeit (Theta) und während des Schlafes (Delta) auf, wobei schnelle mit dem Wachzustand assoziiert sind. Alpha-Wellen treten hauptsächlich in einem entspannten Wachzustand und Beta-Wellen bei mentaler Aktivität, wie bei Aufmerksamkeitsleistung und Konzentration, oder körperlicher Aktivität auf (Schandry, 2006) (Abbildung 4).



*Abbildung 4.* Einteilung der Frequenzbänder mit dem assoziierten Bewusstseinszustand. (Abbildung erstellt mit Elementen von Hugo Gamboa, CC BY-SA 3.0, <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>, via Wikimedia Commons, <https://de.wikipedia.org/wiki/Elektroenzephalografie>)

ADHS-typische Veränderungen im EEG sind eine erhöhte Aktivität im Theta-Band und verringerte Aktivität im Beta-Band (Arns, Conners & Krämer, 2013; Bresnahan, Anderson & Barry, 1999; Clarke et al., 2011; Clarke, Barry, McCarthy & Selikowitz, 1998, 2001a; Hobbs, Clarke, Barry, McCarthy & Selikowitz, 2007; Dupuy, Barry, Clarke, McCarthy & Selikowitz, 2013; Loo et al., 2009; Nazari, Wallois, Aarabi & Berquin, 2011; Woltering, Jung, Liu & Tannock, 2012). Seit mehreren Jahren hat sich hierzu die Verwendung des Theta-Beta-Quotienten (TBQ; Lubar, 1991) als Maß etabliert. Der TBQ wird am Vertex (Cz) während eines Ruhe-EEGs bei geöffneten oder geschlossenen Augen gemessen (Monastra et al., 1999). Ein erhöhter TBQ konnte zuverlässig bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (KTR) nachgewiesen werden (Snyder & Hall, 2006). Bei Erwachsenen konnten diese Befunde nicht konsistent nachgewiesen werden (Liechti et al., 2013; Poil et al., 2014; Schönenberg et al., 2017). Eine Erklärung ist die Zunahme der Beta-Aktivität im Alter, die auf das Niveau eines gesunden Erwachsenen ansteigt (Bresnahan, 1999; Bresnahan & Barry, 2002).

#### 1.4.2 Neuronale Marker in der Diagnostik der adulten ADHS

Neben neuropsychologischen Testungen stellt die Verwendung von elektrophysiologischen Messungen bei der ADHS Diagnostik ebenfalls einen objektiven Marker dar. Aufgrund der konsistenten Befunde im Kinder- und Jugendbereich wurde vor einigen Jahren in Amerika geprüft, ob der TBQ zur Beurteilung einer ADHS herangezogen werden kann („brain wave diagnostic tool“, U.S. Food and Drug Administration, 2013). Allerdings blieb die klinische Nutzung aufgrund der fehlenden Effizienz erfolglos (Saad, Kohn, Clarke, Lagopoulos & Hermens, 2018). Bisher wird der TBQ als zusätzliches Diagnostik-Tool von keinen offiziellen Leitlinien empfohlen.

## 2. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht behaviorale und neuronale Korrelate bei der adulten ADHS. Beide können als objektive Marker im diagnostischen Prozess angesehen werden. Standardisierte Erhebungen von ADHS Symptomen durch Fragebögen und Interviews sind durch subjektive Einflüsse sensibel für Verzerrungen und können zu Fehldiagnosen führen. Weitere Herausforderungen im diagnostischen Prozess sind die hohe Komorbiditätsrate sowie Patienten mit einer subsyndromalen Ausprägung der ADHS (leiden subjektiv an ADHS Symptomen, erfüllen jedoch nicht die offiziellen ADHS Diagnosekriterien). Bisher sind keine robusten objektiven Marker in der ADHS Diagnostik bekannt (Haavik, Halmoy, Lundervold & Fasmer, 2011; Saad et al., 2018). Neuropsychologische Testungen werden von verschiedenen Leitlinien zur Befundvalidierung empfohlen. In der Literatur findet man allerdings eine eher gemischte Befundlage bei Defiziten in exekutiven Funktionen im Vergleich von Erwachsenen mit ADHS und gesunden Kontrollgruppen. Das gleiche Bild zeigt sich bezüglich der Befunde zu neuronalen Korrelaten. Es gibt bis dato keine eindeutigen Aussagen über signifikante Unterschiede.

In der ersten Studie wurden in einer großen Stichprobe behaviorale (neuropsychologische Testungen) und neuronale Marker (TBQ) bei Patienten mit einer ADHS, im Vollbild und subsyndromal, im Vergleich zu einer gesunden Stichprobe erhoben. Die Ergebnisse sollen zum einen bisherige Befunde im Bereich der exekutiven Funktionen und der Elektrophysiologie replizieren, das Forschungsfeld zur subsyndromalen ADHS erweitern und zum anderen einen Beitrag zur Fragestellung leisten, ob die Erhebung von objektiven Markern die Validität der ADHS Diagnostik erhöhen kann.

Die zweite Studie befasst sich mit der visuellen Aufmerksamkeit. Untersuchungen zu Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit aufgrund eines Inhibitionsdefizits bei der ADHS wurden bisher anhand motorischer Reaktions- und Verhaltensaufgaben durchgeführt, die willentliches Verhalten implizieren. Eine etablierte Methode zur Untersuchung von visuellen Aufmerksamkeitsmechanismen ist das Paradigma der BR. Trotz der Evidenz für einen starken Zusammenhang zwischen BR und Aufmerksamkeits- sowie Inhibitionsprozessen gibt es nur wenige Untersuchungen zu ADHS. Befunde bei Kindern bzw. Jugendlichen zeigten eine beeinträchtigte

Inhibitionskontrolle. In dieser Arbeit wurden nun erstmals Erwachsene mit einer ADHS mit dem Paradigma der BR untersucht. Bisherige Befunde aus dem Kinder- und Jugendalter galt es bei Erwachsenen zu replizieren. Darüber hinaus soll zu der Frage Stellung bezogen werden, ob die Ergebnisse als behaviorales Korrelat der ADHS zu sehen sind und somit als einen weiteren objektiven Marker bei der ADHS Diagnostik herangezogen werden können.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studie 1: „Cognitive and Electrophysiological Markers of Adult Full Syndrome and Subthreshold Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder“

Die ADHS-Symptomatik wird in der Literatur oft auf Defizite in den exekutiven Funktionen mit spezifischen elektrophysiologischen Veränderungen zurückgeführt. Diese Studie untersuchte ADHS Patienten im Vollbild, mit subsyndromaler Ausprägung und eine gesunde Kontrollgruppe (KTR). Neben ADHS-Fragebögen (ADHS Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB); Rösler, Retz-Junginger, Retz & Stieglitz, 2008; Connors Skalen zur Aufmerksamkeit und Verhalten für Erwachsene (CAARS), Christiansen, Hirsch, Abdel-Hamid & Kiss, 2014) wurden Fragebögen zum impulsiven Verhalten (deutsche Version der Barratt-Impulsivness-Skala (BIS), Barrat, 1965; Hartmann, Rief & Hilbert, 2011), zur State-Angst (Das State-Trait-Angstinventar (STAI), Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981), zu verschiedenen Ärger-Skalen (Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI), Schwenkmezger, Hodapp & Spielberger, 1992) und zur Depression (Beck Depressionsinventar (BDI-II), Hautzinger, Keller & Kühner, 2010) erhoben. Zudem wurden anhand von neuropsychologischen Testungen behaviorale Marker und mit einem EEG der TBQ im Ruhe-EEG mit geöffneten und geschlossenen Augen über drei verschiedene Regionen (Fz, Cz, Pz über die Mittellinie) als neuronalen Marker durchgeführt. Das Ziel war es, vorherige Befunde (Defizite in exekutiven Funktionen und erhöhter TBQ) zu replizieren und die Literatur mit den Ergebnissen zu erweitern. Als Tests wurden durchgeführt der STROOP, die TAP-Flexibilität und der INKA (siehe Kapitel 1.3.1). Erwartet wurden signifikante Unterschiede zwischen der ADHS Gruppe im Vollbild und der KTR, welche sich durch schlechtere Leistungen in den neuropsychologischen Testungen und einem erhöhten TBQ jeweils bei der ADHS Gruppe zeigen sollten. Des Weiteren wurde angenommen, dass in der Gruppe mit der subsyndromalen ADHS-Ausprägung ebenfalls Veränderungen in der Leistung und im TBQ vorliegen, die Werte sich jedoch zwischen denen der ADHS und der KTR befinden.

Die Ergebnisse der ADHS Fragebögen zeigten, dass die Gruppe mit ADHS an starken ADHS-Symptomen litt, signifikant mehr als die subsyndromale und die KTR, wobei die Gruppe mit subsyndromaler Ausprägung ebenfalls signifikant mehr ADHS-Symptome aufwies als die KTR. Das gleiche Muster zeigte sich beim impulsiven Verhalten, State-Angst und Trait-Ärger. Bei allen anderen Ärger-Skalen (State-Ärger, nach innen bzw.

nach außen gerichteter Ärgerausdruck und Ärgerkontrolle) und bei der Depression gab es keine Unterschiede zwischen den zwei klinischen Gruppen, jedoch zu der KTR. Des Weiteren bestätigten die Ergebnisse die Annahme, dass Patienten mit einer vollausgeprägten ADHS Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen aufweisen. Es zeigten sich signifikante Leistungsunterschiede zu der KTR: mehr Fehler beim INKA und bei der TAP - Flexibilität sowie höhere Reaktionszeiten in der STROOP - Benennleistung und der TAP - Flexibilität. Wie erwartet lagen die Ergebnisse der Gruppe mit subsyndromaler Ausprägung zwischen denen der mit ADHS und der KTR, allerdings ohne Signifikanz nach oben bzw. nach unten. Im Bereich der Elektrophysiologie konnten keine neuronalen Veränderungen festgestellt werden. Es ergaben sich keine Unterschiede im TBQ zwischen den drei Gruppen. Zusätzliche Korrelationsanalysen zeigten jedoch moderate negative Zusammenhänge zwischen der ADHS-Symptomatik und dem TBQ, hauptsächlich im frontalen Bereich (Fz).

Zusammengefasst, auf subjektiver Datenlage betrachtet, zeigten die beiden klinischen Gruppen eine erhöhte ADHS-Symptomatik im Gegensatz zu der KTR, auch bei assoziierten Konstrukten wie der Impulsivität, dem State-Angst, den Ärgerskalen und der Ausprägung der Depression. Objektive Marker, wie die neuropsychologischen Testungen, zeigten ausschließlich Unterschiede zwischen der ADHS im Vollbild und der KTR, wogegen sich keine Unterschiede in neuronalen Korrelaten ergaben.

### 3.2 Studie 2: „Binocular rivalry transitions predict inattention symptom severity in adult ADHD“

Dass eine defizitäre Inhibitionskontrolle aufgrund von exekutiven Dysfunktionen mit ADHS Symptomen in Verbindung gebracht wird, konnte in mehreren Studien gezeigt werden. Allerdings untersuchten diese Arbeiten den motorischen Inhibitionsprozess mit hauptsächlich neuropsychologischen Testungen wie beispielsweise der Erfassung der Anzahl der Fehler und der Reaktionszeit. Weniger untersucht sind dagegen sensorische Prozesse wie der visuelle Inhibitionsprozess. Hierzu eignet sich das Paradigma der BR. Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS wurde BR schon untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Veränderungen in verschiedenen BR Parametern im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen vorlagen, so dass von einer beeinträchtigten visuellen Inhibitionskontrolle ausgegangen werden kann.

In dieser Arbeit wurde erstmals die BR an Erwachsenen mit einer ADHS untersucht. Das Ziel war es, die Befunde von Kindern und Jugendlichen zu replizieren. Hierzu wurden neben der Erfassung von ADHS Symptomen durch die CAARS-Fragebögen (Christiansen, Hirsch, Abdel-Hamid & Kiss, 2014) BR Parameter wie der Onset, die Dominanz- sowie die Transitionsdauer und die Kipprate erhoben und mit einer gesunden KTR verglichen. Die Autoren erwarteten eine längere Transitionsdauer bei ADHS, was mit einer defizitären Inhibitionskontrolle assoziiert ist, sowie veränderte Werte bei der Dominanzdauer und Kipprate, die hauptsächlich durch aufmerksamkeitsbezogene *bottom-up* und *top-down* Prozesse bestimmt sind. Des Weiteren wurden positive Zusammenhänge zwischen Transitionsdauer und der Symptomschwere erwartet.

In den Ergebnissen wurden keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen BR Parametern zwischen der ADHS-Gruppe und der KTR gefunden. Allerdings konnte innerhalb der ADHS-Gruppe eine stark signifikante positive Korrelation zwischen der Transitionsdauer und der Symptomschwere gezeigt werden. Die Dauer eines Mischbildes korreliert positiv mit dem CAARS-Gesamtwert und den einzelnen Subskalen (Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität). Letztlich wurde durch eine multiple Regressionsanalyse gezeigt, dass ausschließlich die CAARS-Subskala Unaufmerksamkeit einen Einfluss auf die Transitionsdauer hatte. Alle nicht signifikanten Prädiktoren (CAARS Hyperaktivität, CAARS Impulsivität, CAARS Probleme mit dem Selbstkonzept) wurden aus dem finalen Modell entfernt. Durch eine Kontrollbedingung wurde sichergestellt, dass unspezifische verhaltensbezogene Störvariablen ausgeschlossen werden konnten.

Somit konnten die Befunde aus dem Kinder- und Jugendbereich nicht repliziert werden. Trotzdem scheinen aufgrund der Korrelation und der Regressionsanalyse Zusammenhänge zwischen der ADHS-Symptomatik und BR vor zu liegen.

Zusammenfassend wurden behaviorale Korrelate bei der adulten ADHS gefunden. Hierbei handelt es sich um neuropsychologische Testungen zur Erfassung von exekutiven Dysfunktionen (Studie 1) sowie - eingeschränkt - um defizitäre visuelle Inhibitionsprozesse (Studie 2) durch die Durchführung von BR als erweiterte Möglichkeit zur Feststellung dysfunktionaler exekutiver Funktionen. Neuronale Korrelate hingegen konnten keine festgestellt werden (Studie 1). Die Ergebnisse sollen

im nächsten Abschnitt diskutiert werden sowie deren Implikationen im Hinblick auf die Verwendung als objektive Marker im diagnostischen Prozess.

## 4. Diskussion

Die bisherige Befundlage zu Defiziten in exekutiven Funktionen und neuronalen Veränderungen bei der adulten ADHS ist teils gemischt. Es gibt keine eindeutigen Aussagen zu Unterschieden zwischen gesunden Erwachsenen und denen mit einer ADHS. Diese Arbeit hatte zum Ziel, behaviorale und neuronale Korrelate der adulten ADHS an einer großen Stichprobe zu untersuchen, um somit einen Beitrag zur bisherigen Datenlage zu liefern. Hierbei wurde zudem auch das Forschungsfeld der subsyndromalen ADHS betrachtet. In einem zweiten Schritt sollen Implikationen der ADHS-spezifischen Korrelate zur Verwendung als objektive Marker für den diagnostischen Prozess erörtert werden.

### 4.1 Behaviorale Korrelate

#### 4.1.1 Exekutive Funktionen im Vollbild ADHS

Als behaviorale Korrelate der ADHS werden Dysfunktionen in den exekutiven Funktionen angesehen. Hierzu zählen (nach Miyake et al., 2000) die Inhibition, die flexible Aufmerksamkeitssteuerung und das Arbeitsgedächtnis. Die Untersuchung von exekutiven Funktionen ist mit standardisierten Messinstrumenten möglich (Tabelle 2). Exekutive Funktionen werden hauptsächlich in dorsalen fronto-striatalen Schaltkreisen verarbeitet, wobei dem PFC hierbei eine große Rolle zukommt (Gallo & Posner, 2016). In Studie 1 wurden die drei unterschiedlichen Domänen der exekutiven Funktionen an Patienten mit ADHS, ADHS mit subsyndromaler Ausprägung und an einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten im Vollbild ADHS signifikant schlechtere Leistungen aufwiesen als die gesunde Kontrollgruppe. Sie machten mehr Fehler und hatten längere Reaktionszeiten in den neuropsychologischen Aufgaben zur Inhibition (STROOP; Schuhfried, 2000), zur flexiblen Aufmerksamkeitssteuerung (TAP-Flexibility; Zimmermann & Finn, 2009) und zum Arbeitsgedächtnis (INKA; Heyde, 2000). Diese Ergebnisse bestätigen den Großteil der Befunde der bisherigen Literatur (Hervey et al., 2004; Seidman, 2006), die belegen, dass auch bei Erwachsenen mit ADHS exekutive Dysfunktionen vorliegen. Etablierte Theoriemodelle gehen davon aus, dass die ADHS-Symptomatik unter anderem auf Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen zurückzuführen ist (Barkley, 1997; Castellanos & Tannock, 2002) und die Grundlage für funktionale Verhaltensauffälligkeiten, wie z.B. desorganisierte Verhaltensweise, bildet. Das „*Dual pathway model of AD/HD*“ (Sonuga-Barke, 2002, 2003, 2005) ist eines der

bekanntesten Modelle. Es geht von zwei unterschiedlichen Pfaden aus: Dysfunktionen in (1) fronto-striatalen Schaltkreisen und in (2) mesocorticolimbischen Schaltkreisen. Der erste Pfad ist mit exekutiven Dysfunktionen assoziiert und der zweite mit Beeinträchtigungen der Motivation. Ausgehend von den hier vorliegenden Befunden stützen diese die Annahmen des Modells in Bezug auf die Dysfunktionen in fronto-striatalen Bereichen. Zusammenfassend auf Grundlage dieser Ergebnisse, bisheriger Befunde und ätiologischer Theoriemodelle können Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen als ein behaviorales Korrelat der adulten ADHS im Vollbild angesehen werden. Einschränkend sollte dennoch erwähnt werden, dass die Befundlage zu exekutiven Funktionen bei ADHS im Erwachsenenalter nicht immer eindeutig ist. Gründe für die Uneindeutigkeit sind vielfältig. Ein Punkt ist die nicht einheitliche Definition von exekutiven Funktionen. Dies betrifft nicht die Festlegung, dass es sich bei exekutiven Funktionen um kognitive *top-down* Kontroll- und Steuerungsprozesse für eine zielgerichtete Modulation von Aufmerksamkeit und Verhalten handelt, sondern vielmehr die damit einhergehenden Unterfunktionen. Hierzu zählen beispielsweise verschiedene komplexe Aufmerksamkeitsmechanismen (wie Vigilanz, geteilte und selektive Aufmerksamkeit), das verbale Gedächtnis, Inhibition, Planung oder das Arbeitsgedächtnis. Die Variabilität im Erwachsenenbereich kann zudem auch abhängig sein von individuellen Erfahrungen und dem Bildungsweg (Drechsler, 2007). Verschiedene Aufgaben können ein hohes Maß an exekutiver Kontrolle verlangen, aber auch routiniert (erfahrungsabhängig) ablaufen. Der Intelligenzquotient beeinflusst hierbei auch die Performanz. Zudem gibt es methodische Unterschiede. Aufgrund der großen Vielzahl an unterschiedlichen neuropsychologischen Tests werden dementsprechend auch keine einheitlichen Untersuchungsmethoden durchgeführt. Unterschiedliche Kriterien in der Diagnosestellung, Stichprobenrekrutierung, Stichprobenanzahl, Erhebung von Komorbiditäten, Ein- und Ausschlusskriterien oder das Vorhandensein einer Kontrollgruppe erschweren die Vergleichbarkeit. Die vorliegende Arbeit verwendet eine etablierte Definition der exekutiven Funktionen, auf der die verwendeten Testmethoden gründen, sowie evidenzbasierte theoretische Grundlagen. Die große Stichprobe kann ebenfalls als positiver Aspekt hervorgehoben werden.

#### 4.1.2 Exekutive Funktionen bei subsyndromaler ADHS

In Studie 1 wurden neben der ADHS und einer gesunden Kontrollgruppe auch Probanden mit einer subsyndromalen ADHS untersucht. Obwohl diese Gruppe

signifikant höhere Werte in den erhobenen klinischen Fragebögen betreffend der ADHS Symptomatik, impulsives Verhalten, State-Angst, Ärger und Depression aufweist, zeigt sie keine beziehungsweise nur marginale neuropsychologische Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe. Demnach leiden Patienten mit einer subsyndromal ausgeprägten ADHS subjektiv an ADHS Symptomen und den daraus folgenden funktionellen Einschränkungen im Alltag, zeigen aber objektiv auf neuropsychologischer Ebene keine Beeinträchtigungen. Im Vergleich zur ADHS Gruppe zeigen sie eine weniger starke ADHS Symptomausprägung, impulsives Verhalten und State-Angst. Die Depressions- und Ärgerwerte (außer Trait-Ärger) befinden sich aber auf einem vergleichbar hohen Niveau, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten unter den gleichen psychischen Beeinträchtigungen leiden wie die mit einer vollausgeprägten ADHS. Diese Ergebnisse bestätigen schon vorliegende Befunde zu subsyndromaler ADHS (Balázs & Keresztény, 2014; Cho et al., 2009), in denen auch von hohen psychischen Beeinträchtigungen ausgegangen wurde. Unterstützt wird diese Aussage dadurch, dass in dieser subsyndromalen Gruppe eine höhere Komorbiditätsrate (39.13% affektive Störungen, 4.35% aktuelle Depression und 15.22% Angststörungen) angegeben worden ist. Darüber hinaus geben mehr als die Hälfte (56.52%) der subsyndromalen Probanden an, in der Vergangenheit in psychotherapeutischer Behandlung gewesen zu sein. Ein geringerer Prozentsatz nimmt ADHS spezifische Medikation (6.52%) oder Antidepressiva (10.87%). Aufgrund der psychischen und funktionellen Beeinträchtigungen bei subsyndromal ausgeprägter ADHS und dem damit einhergehenden Leidensdruck sollte an dieser Stelle die Wichtigkeit für zukünftige Untersuchungen in diesem Forschungsfeld erwähnt werden. Hierzu zählen neben diagnostischen Prozessen zur Differenzierung auch therapeutische Interventionsmöglichkeiten.

#### 4.1.3 Visuelle Aufmerksamkeitsmechanismen

In Studie 2 wurde erstmals die visuelle Aufmerksamkeit anhand von BR an Erwachsenen mit einer ADHS untersucht. Defizite entstehen durch Beeinträchtigungen der Inhibitionskontrolle und durch das Ungleichgewicht von Aufmerksamkeitsmechanismen. Daraus schlussfolgernd können demnach Störungen in der visuellen Aufmerksamkeit auch als ein behaviorales Korrelat der ADHS interpretiert werden. Eine bekannte Methode zur Untersuchung von visuellen Aufmerksamkeits- und Inhibitionsmechanismen ist das Paradigma der Binokularen Rivalität. Bisherige Befunde bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS zeigten eine

beeinträchtigte Inhibitionskontrolle im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Amador-Campos, Aznar-Casanova, Moreno-Sánchez, Medina-Peña & Ortiz-Guerra, 2013; Amador-Campos, Aznar-Casanova, Ortiz-Guerra, Moreno-Sánchez & Medina-Peña, 2015; Casanova, Campos, Sánchez & Supèr, 2013). Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten die Befunde an Kindern und Jugendlichen nicht replizieren. In keinem der BR Parameter (Onset, Dominanzdauer, Transitionsdauer und Kipprate) wurden signifikante Unterschiede zwischen ADHS und der gesunden Kontrollgruppe gefunden. Gründe für dieses Ergebnis können in entwicklungspsychologischen Veränderungen der ADHS-Symptomatik und deren neuronalen Korrelaten liegen. Halperin und Schulz (2006) gehen in ihrer Arbeit davon aus, dass die ADHS Symptomatik aus subkortikalen Dysfunktionen stammt, die Symptomatik allerdings durch Reifungsprozesse in präfrontalen Regionen gemildert bzw. kompensiert werden kann. Dies entspricht auch den Befunden zu entwicklungsbedingten Veränderungen im inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmitter Ungleichgewicht (Bollmann et al., 2015). Die verlängerte Transitionsdauer bei Kindern steht in Beziehung mit unkompensierten Hyperaktivitäts- und Impulsivitätssymptomen, die sich im Entwicklungsverlauf zu verbessern scheinen.

Allerdings weist die positive Korrelation zwischen der Transitionsdauer und der Symptomschwere in der ADHS-Gruppe eine Assoziation zu einer beeinträchtigten Inhibitionskontrolle auf. Diese Korrelation war bei der gesunden Kontrollgruppe nicht zu beobachten. Zusätzlich zeigte eine multiple Regressionsanalyse, dass Symptome der Unaufmerksamkeit einen Einfluss auf die Transitionsdauer hatten. Es wird angenommen, dass eine längere Transitionsdauer die Unfähigkeit des visuellen Systems widerspiegelt, die Dominanz eines Bildes über das andere zu legen. Begründet wird dieser Effekt mit einer mangelnden Inhibitionskontrolle (Klink et al., 2010; Robertson et al., 2013). *Bottom-up* sowie *top-down* Aufmerksamkeitsmechanismen regulieren die anderen BR Parameter wie die Kipprate und die Dominanzdauer (Chong, Tadin & Blake, 2005; Meng & Tong, 2004; Paffen & Alais, 2011). Da weder Zusammenhänge bei der Kipprate noch der Dominanzdauer gefunden worden sind, ist davon auszugehen, dass ADHS Symptome im Erwachsenenalter eher auf defizitäre frühe, automatische lower-level Inhibitionsmechanismen zurückzuführen sind als auf higher-level Aufmerksamkeitsprozesse. Der Zusammenhang zwischen BR und Inhibitionsmechanismen konnte durch Studien mit Hilfe der

Magnetresonanzspektroskopie gezeigt werden (van Loon et al., 2013). BR Parameter hängen mit der Konzentration vom inhibitorischen Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) zusammen, im Speziellen die Transitionsdauer und GABA (Robertson, Ratai & Kanwisher, 2016). Je niedriger die Konzentration, desto schwächer die Inhibitionsleistung. Bei ADHS scheint eine schwächere GABA-Konzentration vorzuliegen (Edden, Crocetti, Zhu, Gilbert & Mostofsky, 2012; Ende et al., 2016; Perlov et al., 2007). Obwohl Studien den Zusammenhang zwischen BR und GABA im frühen visuellen Kortex gefunden haben, schließt das nicht die Möglichkeit aus, dass die veränderten GABA Werte durch die Dysfunktionen in fronto-parietalen Schaltkreisen, wie sie bei der ADHS vorhanden zu sein scheinen (siehe Gallo & Posner, 2016), entstehen, die durch Feedbackschleifen mit dem visuellen Kortex verbunden sind (Lauritzen, d'Esposito, Heeger & Silver, 2009; Ruff et al., 2008; Ruff et al., 2006). Dysfunktionen in fronto-parietalen Netzwerken könnten somit als ein neuronales Substrat von defizitären Inhibitionsprozessen angesehen werden. Interessant für zukünftige Studien ist die Untersuchung dieses Mechanismus, welcher die Verbindung zu inhibitorischen sowie auch exzitatorischen Neurotransmitter Konzentrationen zeigt, die den veränderten fronto-parietalen Schaltkreisen unterliegen.

Offen ist jedoch, warum es keine Unterschiede in der Transitionsdauer zwischen ADHS und Gesunden zu beobachten gab, obwohl ein Zusammenhang zwischen verlängerter Transitionsdauer und den ADHS Unaufmerksamkeitssymptomen besteht. Man sollte daher von zwei unabhängigen Mechanismen ausgehen: zum einen dem Mechanismus, der sich auf die durchschnittliche Transitionsdauer auswirkt und der sich durch Reifungsprozesse in präfrontalen Bereichen im Gehirn auf das Level von Gesunden im Laufe des Alters angleicht. Der zweite Mechanismus wird dem pathologischen Zusammenhang zwischen Transitionsdauer und den ADHS Unaufmerksamkeitssymptomen zugeschrieben. Dieser bleibt unkompensiert und trägt damit zur Variabilität der Transitionsdauern bei. Die Unaufmerksamkeit repräsentiert das Kernsymptom der ADHS und unterliegt funktionalen Beeinträchtigungen. Inhibitionsprozesse werden von fronto-parietalen und fronto-striatalen Schaltkreisen beeinflusst. Der zweite Mechanismus beruht demnach auf der entwicklungsbedingt unveränderlichen Hypoaktivität in diesen Schaltkreisen.

## 4.2 Neuronale Korrelate

Bisher konnten in Studien bei Kindern mit ADHS zuverlässig elektrophysiologische Veränderungen anhand eines EEGs nachgewiesen werden (Snyder & Hall, 2006). Typische Veränderungen sind eine erhöhte Aktivität im Theta-Band und eine verringerte Aktivität im Beta-Band (Arns, Conners & Krämer, 2013; Bresnahan, Anderson & Barry, 1999; Clarke et al., 2011; Clarke, Barry, McCarthy & Selikowitz, 1998, 2001a; Hobbs, Clarke, Barry, McCarthy & Selikowitz, 2007; Dupuy, Barry, Clarke, McCarthy & Selikowitz, 2013; Loo et al., 2009; Nazari, Wallois, Aarabi & Berquin, 2011; Woltering, Jung, Liu & Tannock, 2012). Eine Möglichkeit, diese Veränderungen zum Ausdruck zu bringen, ist die Verwendung des Maßes TBQ. Allerdings konnte bei Erwachsenen mit ADHS der Befund eines erhöhten TBQ nicht konsistent nachgewiesen werden. Es gibt Befunde im Forschungsfeld der adulten ADHS, die veränderte elektrophysiologische Aktivität - wie ein erhöhtes Theta- und/oder erniedrigtes Beta Band bzw. einen erhöhten TBQ - im EEG feststellen konnten (Snyder & Hall, 2006). Es gibt aber auch Studien, die keine Veränderungen zeigten (Liechti et al., 2013; Markovska-Simoska & Pop-Jordanova, 2017; Poil et al., 2014; Schönenberg et al., 2017) beziehungsweise gegenteilige Befunde berichteten (eine erhöhte Beta Aktivität) (Loo et al., 2009). Verschiedene Studiendesigns, Ruhe-EEG oder EEG bei kognitiver Aktivität, unterschiedliche EEG Systeme und Analyseprogramme oder Stichprobengröße erschweren eine evidenzbasierte Aussage bezüglich der Befunde zu elektrophysiologischen Veränderungen bei der ADHS (Saad et al., 2018).

In vorliegender Studie 1 wurde der TBQ über drei Regionen (Fz, Cz, Pz), in einem Ruhe-EEG mit geöffneten und geschlossenen Augen von den drei Gruppen (ADHS Vollbild, ADHS subsyndromal und gesunde Kontrollgruppe) erhoben. Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede zwischen den Gruppen und somit keine Evidenz für ein neuronales elektrophysiologisches Korrelat. Patienten mit ADHS, im Vollbild und subsyndromal, zeigen eine ähnlich hohe neuronale Aktivität wie die gesunden Kontrollen. Dieses Ergebnis unterstützt die Befunde aus aktuellen Studien (z.B. Markovska-Simoska & Pop-Jordanova, 2017), die keinen Nachweis einer Veränderung im EEG nachweisen konnten. Schlussfolgernd ist demnach der TBQ kein zuverlässiges neuronales Korrelat der adulten ADHS. Zusätzlich wird diese Aussage gestützt durch das Ergebnis der anschließenden Korrelationsanalysen, die negative Zusammenhänge zwischen der ADHS-Symptomatik und dem TBQ im frontalen

Bereich (Fz) aufwiesen. Bei einer positiven Korrelation würde man erwarten, dass eine erhöhte ADHS Ausprägung mit elektrophysiologischen Veränderungen wie der TBQ in Verbindung stehen. Hier wurde das Gegenteil beobachtet. Somit untermauert dieses Ergebnis die Annahme, dass der TBQ als kein zuverlässiger Marker angesehen werden kann.

#### 4.3 Objektive Marker in der Diagnostik

In den zwei vorliegenden Studien wurden behaviorale und neuronale Korrelate bei der adulten ADHS untersucht. Beide können als objektive Marker in der Diagnostik angesehen werden. Bisher sind allerdings keine robusten objektiven Methoden bei der ADHS Diagnostik bekannt (Haavik et al., 2010; Saad et al., 2018). Standardmäßig werden für die Diagnostik speziell für das Erwachsenenalter entwickelte Screeningverfahren zur Symptomerhebung angewendet (zum Beispiel die Fragebögen CAARS oder HASE). Hierbei berücksichtigt werden, neben den konkreten Diagnoseleitlinien, auch entsprechende Kriterien für Erwachsene. Im Diagnostikprozess der adulten ADHS gibt es spezielle Faktoren zu berücksichtigen, die die Diagnosestellung erschweren können. Dabei sind zunächst subjektive Einflüsse zu betrachten. Interviews und Fragebögen gehen per se mit subjektiven Verzerrungen einher, auf Untersucher- sowie auf Patientenebene, die zu Fehldiagnosen führen können (Bruchmüller, Margraf & Schneider, 2012). Des Weiteren basieren Ergebnisse von Fragebögen ausschließlich auf selbstberichteten Symptomangaben des Patienten. Es sollte daher auf entsprechende kognitive Faktoren (Intelligenz, Erinnerungs- und Introspektionsfähigkeit und Sprachverständnis) sowie auch auf nicht-kognitive Faktoren (Motivation und Bereitschaft zur Selbstauskunft) geachtet werden (Stieglitz & Rösler, 2006). Fremdanamnestic Angaben, wie sie im Kindes- und Jugendalter verwendet werden, bieten für die Genauigkeit der Diagnosevergabe keinen Mehrwert (Banaschewski et al., 2017). Stieglitz und Rösler (2006) gaben zudem an, dass die Patienten ihre Symptome nicht als Teil einer Störung ansehen könnten, sondern, aufgrund des frühen Beginns, als zu sich gehörend wahrnehmen würden. Erst durch den Vergleich mit nicht erkrankten Personen könnten diese Unterschiede deutlich werden. Darüber hinaus ist die Symptomatik bei Erwachsenen im Unterschied zu Kindern in einer Untersuchungssituation durch den Untersucher nur schwer beziehungsweise gar nicht beobachtbar (Schmidt & Petermann, 2012; Stieglitz &

Rösler, 2006). Gut beobachtbar sind Konzentrationsschwierigkeiten und motorische Unruhe, andere Symptome, wie die innere Unruhe oder Rastlosigkeit, weniger bis gar nicht. Eine weitere Herausforderung stellt die hohe Komorbiditätsrate dar. Einige Symptome anderer psychiatrischer Störungen überlappen sich mit denen der ADHS. So können beispielsweise bei einer Depression genauso wie bei der ADHS verminderte Konzentrationsfähigkeit, schnelle Erschöpfbarkeit und innere Unruhe auftreten. Diese Einschränkungen führen oft dazu, dass die Organisation im Alltag nicht mehr bewältigt werden kann. Die Depression kann sich aufgrund von zahlreichen Misserfolgen und Frustrationen im Berufs- sowie Privatleben über die Jahre hinweg neben der ADHS sekundär entwickelt haben. Oder sie entsteht aufgrund der ADHS-spezifischen neurobiologischen Veränderungen und unterscheidet sich demnach von einer Depression ohne ADHS. Differentialdiagnostisch sowie auch für die nachfolgende Behandlung, ist es von Bedeutung, zwischen einer Depression, einer ADHS und einer ADHS mit Depression zu unterscheiden. An dieser Stelle soll auch die Thematik der subsyndromalen ADHS in den Blick genommen werden. In vorherigen Studien sowie auch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer subsyndromalen Ausprägung nahezu die gleichen psychischen und funktionellen Beeinträchtigungen wie die Patienten im Vollbild ADHS aufweisen und ebenso dem damit einhergehenden Leidensdruck unterliegen. Zur diagnostischen Unterscheidung der beiden Gruppen wären objektive Marker eine hilfreiche Unterstützung.

Aufgrund der genannten Faktoren sollten objektive Marker wie neuropsychologische Testverfahren zur Befundvalidierung hinzugezogen werden. Diese Testungen zur Erfassung des kognitiven und neuropsychologischen Funktionsniveaus, als behaviorale Marker, werden als zusätzliche Diagnosemethode empfohlen (siehe Tabelle 1; Kooij et al. 2010; Schmidt & Petermann, 2012; Stieglitz & Rösler, 2006). Diese Arbeit konnte zuverlässig Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen als ein behaviorales Korrelat bei der adulten ADHS nachweisen. Defizite in allen drei Unterfunktionen Inhibition, flexible Aufmerksamkeitssteuerung und Arbeitsgedächtnis konnten gezeigt werden. Diese unterliegen den sichtbaren funktionalen Verhaltensauffälligkeiten wie zum Beispiel dem desorganisierten Verhalten. Die Ergebnisse sind mit den bildgebenden Studien, die Beeinträchtigungen auf struktureller und funktionaler Ebene in neuronalen Schaltkreisen konsistent nachgewiesen haben, integrierbar und können dadurch begründet werden. Weniger

eindeutig sind die Befunde zu visuellen Aufmerksamkeitsmechanismen. Im Gegensatz zu konsistenten Befunden für eine beeinträchtigte Inhibitionskontrolle bei Kindern und Jugendlichen, konnten in dieser Untersuchung keine klaren Unterschiede gefunden werden. Daher sollte zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung für einen solchen Marker in der adulten ADHS Diagnostik ausgesprochen werden. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Unaufmerksamkeitssymptomen und verlängerter Transitionsdauer, die durch schwächere basale Inhibitionsmechanismen erklärbar sind, sollten allerdings zukünftige Studien diese Thematik weiter untersuchen. Vorstellbar ist die Untersuchung zu willentlichen visuellen Aufmerksamkeits- und Inhibitionsmechanismen. Hierzu wäre folgende Modifikation des BR Paradigma denkbar: Probanden erhalten Instruktionen, in einer Bedingung bewusst und willentlich ein dominantes Bild aufrecht zu erhalten bzw. in einer anderen Bedingung absichtlich den Wechsel zwischen den Bildern (Kipprate) zu erhöhen. Rückschlüsse auf *top-down* Aufmerksamkeitsmechanismen wären dadurch gegeben und die Durchführung des BR Paradigmas im diagnostischen Prozess könnte potenziell als objektiver behavioraler Marker diskutiert werden.

Unklar in der ADHS Diagnostik sind elektrophysiologische Methoden für eine objektive Befundvalidierung. Die nicht-invasive Erfassung mit einem EEG stellt einen sensitiven Indikator für kortikale Dysfunktionen bei psychiatrischen Störungen dar und wird als objektive physiologische Methode zur Ergänzung von klinischen Einschätzungen genutzt. Allerdings weisen die Befunde aus dieser Arbeit auf einen weniger großen Nutzen für die ADHS Diagnostik hin. Es wurden keine neuronalen Korrelate gefunden. Weder die gesunde Kontrollgruppe noch die Gruppe mit der subsyndromalen Ausprägung zeigten Unterschiede im TBQ zur Gruppe mit ADHS im Vollbild. Die Abwesenheit eines solchen Markers stellt seine Verwendung im diagnostischen Prozess in Frage. Vorherige Studien kommen zu dem gleichen Schluss bzw. schlagen einen alternativen individualisierten Marker vor (Saad et al., 2018). Arns et al. (2013) kommen zu dem Ergebnis, dass der TBQ einen erheblichen Anteil an ADHS Patienten von Gesunden diskriminieren kann, aber nicht die Reliabilität hat, um die Diagnose zu unterstützen. Darüber hinaus sollte demzufolge auch die Nützlichkeit von darauf basierenden Interventionen wie dem Neurofeedback diskutiert werden. Das Neurofeedback wird im therapeutischen Setting zur Behandlung von ADHS eingesetzt. Hierbei soll durch EEG-Ableitungen und visuelle Rückmeldung trainiert werden, die

Theta Aktivität zu reduzieren und die Beta Aktivität zu erhöhen. Bei Nichtvorhandensein eines erhöhten TBQ wäre die physiologische Grundlage für die Durchführung eines Neurofeedbacks nicht gegeben und somit die Reliabilität und Validität einer solchen Therapie in Frage zu stellen.

#### 4.4 Limitationen und Ausblick

Durch die Verwendung von etablierten Messmethoden, einer evidenzbasierten theoretischen Grundlage, einer großen Stichprobe, gut gematchten Kontrollgruppen sowie die Durchführung von Kontrollbedingungen kann diese Arbeit einige Stärken aufweisen. Dennoch sollten an dieser Stelle ihre Limitationen erwähnt werden. Zum einen wurden ausschließlich Patienten des kombinierten ADHS-Typus untersucht. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die ADS (fehlende Hyperaktivitäts- oder Impulsivitätssymptome) ist demnach nicht gegeben. Vorherige Studien (Willcutt et al., 2015) nahmen an, dass exekutive Dysfunktionen hauptsächlich mit Unaufmerksamkeit und nicht mit Hyperaktivität- bzw. Impulsivitätssymptomen assoziiert sind. Da der TBQ eher verstärkt mit dem kombinierten Typus in Verbindung gebracht wird als mit dem Unaufmerksamkeitstypus (Bresnahan et al., 1999; Bresnahan & Berry, 2002; Clarke, Barry, McCarthy & Selikowitz, 2001), sollten zukünftige Studien sich mit den aktuellen Befunden und deren Generalisierbarkeit auf die Subtypen der ADHS beschäftigen. Ein weiterer Punkt betrifft die Medikation. Ein kleiner Teil der Probanden wurde mit ADHS-spezifischer Medikation behandelt. Es wurde jedoch instruiert, diese 24 Stunden vor der Testdurchführung auszusetzen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die gefundenen Effekte nicht auf die Medikation zurückzuführen sind. Als Medikation wird schon seit mehr als 50 Jahren das Stimulans Methylphenidat als das Mittel zur Wahl bei ADHS eingesetzt (Stieglitz, Nyberg & Hofecker-Fallhpour, 2011). Die Halbwertszeit liegt individuell bei drei bis sieben Stunden (Pelham et al., 1999), so dass nach 24 Stunden kein Wirkstoff im Körper mehr zu erwarten ist. An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Untersuchung von ADHS-spezifischen Medikationseffekten (Stimulanzen wie beispielsweise Methylphenidat) auf Inhibitions- und Aufmerksamkeitsmechanismen Gegenstand weiterer Forschung sein sollte. Es ist auch zu beachten, dass die ADHS Stichprobe im Durchschnitt einen hohen Bildungsgrad aufwies. Jedoch konnte bei vorherigen Studien gezeigt werden, dass Erwachsene mit ADHS und hohem Intelligenzquotienten bei neuropsychologischen Tests im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mit ebenfalls hohem

Intelligenzquotienten weniger gut abschnitten (Antshel et al., 2010). Weiterhin ist zu beachten, dass Aussagen bezüglich struktureller Veränderungen im Gehirn nicht getroffen werden können, da diese kein Gegenstand der Untersuchung gewesen sind. Bildgebende Studien sollten weiter die Funktionalität von exekutiven Funktionen sowie Inhibitions- und Aufmerksamkeitsmechanismen und die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen bei der adulten ADHS untersuchen. Letztlich sei noch erwähnt, dass sich vorhandene Marker über den Lebenslauf hinweg verändern. Die zum Teil unterschiedlichen Befunde zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bestätigen diese Annahme. Interessant hierzu wären Longitudinalstudien, die die Entwicklung von Markern über die Lebensspanne hinweg untersuchen.

#### 4.5. Fazit

Die vorliegende Arbeit untersuchte behaviorale und neuronale Korrelate der adulten ADHS und diskutierte in einem weiteren Schritt deren Potenzial zur Verwendung im diagnostischen Prozess als objektive Befundvalidierung. Gründe für die Nützlichkeit objektiver Diagnosemethoden wurden erörtert und die Befunde anschließend integriert. Ein hauptsächlicher Befund ist das Vorhandensein exekutiver Dysfunktionen sowie auf einer basalen Ebene vorhandenes Inhibitionsdefizit. Diese neuropsychologischen Beeinträchtigungen gelten als ein behaviorales Korrelat und können somit als ein objektiver Marker zur Unterstützung im diagnostischen Prozess angesehen werden. Wie schon in verschiedenen Leitlinien empfohlen, sollten hierfür ergänzend neuropsychologische Testverfahren angewendet werden. Die Marker sind nicht nur für die Diagnostik bedeutsam, sondern sollten auch in Verlaufsmessungen eine sinnvolle Ergänzung bieten. Für die elektrophysiologische Erfassung von neuronalen Korrelaten als ein objektiver Marker kann an dieser Stelle keine Empfehlung ausgesprochen werden, da keine hinreichenden Belege dafür gefunden wurden. Aus der Literatur gibt es Vorschläge zu individuellen neuronalen Marken, die anstelle des TBQ ihre Anwendung finden sollen (Saad et al., 2018). Auch Implikationen für nachfolgende psychotherapeutische Interventionen wie das Neurofeedback sollten weiter offen diskutiert werden.

## 5. Literaturverzeichnis

- Amador-Campos, J. A., Aznar-Casanova, J. A., Moreno-Sánchez, M., Medina-Peña, A., & Ortiz-Guerra, J. J. (2013). Psychometric properties of a test for ADHD based on binocular rivalry. *The Spanish journal of psychology*, 16. doi:10.1017/sjp.2013.34
- Amador-Campos, J. A., Aznar-Casanova, J. A., Ortiz-Guerra, J. J., Moreno-Sánchez, M., & Medina-Peña, A. (2015). Assessing attention deficit by binocular rivalry. *Journal of attention disorders*, 19(12), 1064-1073. doi: 10.1177/1087054713482686
- American Psychiatric Association. (2014). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen–DSM-5®*. Hogrefe Verlag.
- Antrop, I., Roeyers, H., Van Oost, P., & Buysse, A. (2000). Stimulation seeking and hyperactivity in children with ADHD. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 41(2), 225-231. doi:10.1017/S0021963099005302
- Antshel, K. M., Faraone, S. V., Maglione, K., Doyle, A. E., Fried, R., Seidman, L. J., & Biederman, J. (2010). Executive functioning in high-IQ adults with ADHD. *Psychological medicine*, 40(11), 1909-1918. doi:10.1017/S0033291709992273
- Arns, M., Conners, C. K., & Kraemer, H. C. (2013). A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *Journal of attention disorders*, 17(5), 374-383. doi:10.1177/1087054712460087
- Balázs, J., & Keresztény, Á. (2014). Subthreshold attention deficit hyperactivity in children and adolescents: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*, 23(6), 393-408. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0514-7>
- Banaschewski, T., Hohmann, S., Millenet, S. (2017). Leitlinienreport der interdisziplinären evidenz-und konsensbasierten (S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ AWMF-Registernummer 028-045.

- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, 121(1), 65. doi:10.1037/0033-2909.121.1.65
- Barkley, R.A., & Cox, D. (2007). A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *Journal of safety research*, 38 1, 113-28. doi:10.1016/j.jsr.2006.09.004
- Barratt, E. S. (1965). Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychological reports*, 16(2), 547-554. <https://doi.org/10.2466/pr0.1965.16.2.547>
- Barry, R. J., Clarke, A. R., & Johnstone, S. J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical neurophysiology*, 114(2), 171-183. doi:10.1016/S1388-2457(02)00362-0
- Batty, M. J., Liddle, E. B., Pitiot, A., Toro, R., Groom, M. J., Scerif, G., ... & Hollis, C. (2010). Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(3), 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2009.11.008>
- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American journal of psychiatry*, 157(5), 816-818. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.816
- Blake, R., & Logothetis, N. K. (2002). Visual competition. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(1), 13-21. <https://doi.org/10.1038/nrn701>
- Bollmann, S., Ghisleni, C., Poil, S. S., Martin, E., Ball, J., Eich-Höchli, D., ... & O'Gorman, R. L. (2015). Developmental changes in gamma-aminobutyric acid levels in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational psychiatry*, 5(6), e589-e589. doi:10.1038/tp.2015.79

- Brascamp, J. W., Van Ee, R., Noest, A. J., Jacobs, R. H., & van den Berg, A. V. (2006). The time course of binocular rivalry reveals a fundamental role of noise. *Journal of vision*, 6(11), 8-8. doi:10.1167/6.11.8
- Breaux, R. P., & Harvey, E. A. (2019). A longitudinal study of the relation between family functioning and preschool ADHD symptoms. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 48(5), 749-764. doi:10.1080/15374416.2018.1437737
- Bresnahan, S. M., Anderson, J. W., & Barry, R. J. (1999). Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 46(12), 1690-1697. doi:10.1016/S0006-3223(99)00042-6
- Bresnahan, S. M., & Barry, R. J. (2002). Specificity of quantitative EEG analysis in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry research*, 112(2), 133-144. doi:10.1016/S0165-1781(02)00190-7
- Brown, A. J., & Casey, B. M. (2016). Subclinical ADHD-symptoms are associated with executive-functioning and externalizing problems in college students without ADHD-diagnoses. *Journal of Educational and Developmental Psychology*, 6(1), 204-220. doi:10.5539/jedp.v6n1p204
- Bruchmüller, K., Margraf, J., & Schneider, S. (2012). Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis. *Journal of consulting and clinical psychology*, 80(1), 128. doi:10.1037/a0026582
- Bush, G., Valera, E. M., & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biological psychiatry*, 57(11), 1273-1284. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.034
- Carmel, D., Walsh, V., Lavie, N., & Rees, G. (2010). Right parietal TMS shortens dominance durations in binocular rivalry. *Current biology*, 20(18), R799-R800. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.07.036>
- Casanova, J. A. A., Campos, J. A. A., Sánchez, M. M., & Supèr, H. (2013). Onset time of binocular rivalry and duration of inter-dominance periods as psychophysical markers of ADHD. *Perception*, 42(1), 16-27. doi:10.1068/p7203
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., ... & Zijdenbos, A. (2002). Developmental trajectories of brain volume

- abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama*, 288(14), 1740-1748. doi:10.1001/jama.288.14.1740
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 617-628. <https://doi.org/10.1038/nrn896>
- Cepeda, N. J., Cepeda, M. L., & Kramer, A. F. (2000). Task switching and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(3), 213-226. <https://search.proquest.com/docview/1300107117?accountid=14433>
- Cho, S. C., Kim, B. N., Kim, J. W., Rohde, L. A., Hwang, J. W., Chungh, D. S., ... & Kim, H. W. (2009). Full syndrome and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorder in a Korean community sample: comorbidity and temperament findings. *European child & adolescent psychiatry*, 18(7), 447-457. doi:10.1007/s00787-009-0755-7
- Chong, S. C., Tadin, D., & Blake, R. (2005). Endogenous attention prolongs dominance durations in binocular rivalry. *Journal of vision*, 5(11), 6-6. doi:10.1167/5.11.6
- Christiansen, H., Hirsch, O., Abdel-Hamid, M., & Kiss, B. (2014). *Conners Skalen zur Aufmerksamkeit und Verhalten für Erwachsene*. Huber: Bern.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., Dupuy, F. E., Heckel, L. D., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Johnstone, S. J. (2011). Behavioural differences between EEG-defined subgroups of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 122(7), 1333-1341. doi:10.1016/j.clinph.2010.12.038
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (1998). EEG analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two subtypes. *Psychiatry research*, 81(1), 19-29. doi:10.1016/S0165-1781(98)00072-9
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical neurophysiology*, 112(5), 815-826. doi:10.1016/S1388-2457(01)00487-4
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. P. (1999). *Conners' adult ADHD rating scales (CAARS): Technical Manual*. North Tonawanda: MHS.

- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3(3), 201-215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry*, 169(10), 1038-1055. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>
- 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(2), 194-215. doi:10.1016/j.cortex.2011.04.007
- Cumyn, L., Kolar, D., Keller, A., & Hechtman, L. (2007). Current issues and trends in the diagnosis and treatment of adults with ADHD. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7(10), 1375-1390. doi:10.1586/14737175.7.10.1375
- Dalen, L., Sonuga-Barke, E. J., Hall, M., & Remington, B. (2004). Inhibitory deficits, delay aversion and preschool AD/HD: implications for the dual pathway model. *Neural plasticity*, 11(1-2), 1-11. <https://www.hindawi.com/journals/np/2004/412083/abs/>
- de Zwaan, M., Gruß, B., Müller, A., Graap, H., Martin, A., Glaesmer, H., ... & Philipsen, A. (2012). The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262(1), 79-86. doi:10.1007/s00406-011-0211-9
- Drechsler, R. (2007). Exekutive Funktionen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 18(3), 233-248. doi:10.1024/1016-264X.18.3.233
- Dupuy, F. E., Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2013). Sex differences between the combined and inattentive types of attention-deficit/hyperactivity disorder: an EEG perspective. *International Journal of Psychophysiology*, 89(3), 320-327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.04.004>

- Edden, R. A., Crocetti, D., Zhu, H., Gilbert, D. L., & Mostofsky, S. H. (2012). Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*, *69*(7), 750-753. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2280
- Edvinsson, D., Lindström, E., Bingeors, K., Lewander, T., & Ekselius, L. (2013). Gender differences of axis I and II comorbidity in subjects diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder as adults. *Acta neuropsychiatrica*, *25*(3), 165-174. doi:10.1111/j.1601-5215.2012.00682.x
- Ende, G., Cackowski, S., Van Eijk, J., Sack, M., Demirakca, T., Kleindienst, N., ... & Schmahl, C. (2016). Impulsivity and aggression in female BPD and ADHD patients: association with ACC glutamate and GABA concentrations. *Neuropsychopharmacology*, *41*(2), 410-418. doi:10.1038/npp.2015.153
- Erskine, H. E., Norman, R. E., Ferrari, A. J., Chan, G. C., Copeland, W. E., Whiteford, H. A., & Scott, J. G. (2016). Long-term outcomes of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *55*(10), 841-850. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.06.016>
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine*, *36*(2), 159-165. doi:10.1017/S003329170500471X
- Faraone, S. V., Biederman, J., Doyle, A., Murray, K., Petty, C., Adamson, J. J., & Seidman, L. (2006). Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, *60*(10), 1081-1087. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.060
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, *57*(11), 1313-1323. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.024
- Fayyad, J., Sampson, N. A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., ... & Gureje, O. (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the world health organization world mental health surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *9*(1), 47-65. doi 10.1007/s12402-016-0208-3

- Food and Drug Administration. (2013). De novo classification request for neuropsychiatric EEG-based assessment aid for ADHD (NEBA) system. Abgerufen von [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K112711.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K112711.pdf)
- Friedman-Hill, S. R., Wagman, M. R., Gex, S. E., Pine, D. S., Leibenluft, E., & Ungerleider, L. G. (2010). What does distractibility in ADHD reveal about mechanisms for top-down attentional control?. *Cognition*, *115*(1), 93-103. doi:10.1016/j.cognition.2009.11.013
- Frodl, T., & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(2), 114-126. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x
- Gallo, E. F., & Posner, J. (2016). Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *The Lancet Psychiatry*, *3*(6), 555-567. doi:10.1016/S2215-0366(16)00096-1
- Godefroy, O., & Rousseaux, M. (1996). Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. *Brain and cognition*, *30*(2), 155-174. <https://doi.org/10.1006/brcg.1996.0010>
- Greven, C. U., Bralten, J., Mennes, M., O'Dwyer, L., van Hulzen, K. J., Rommelse, N., ... & Oosterlaan, J. (2015). Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA psychiatry*, *72*(5), 490-499. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3162
- Haavik, J., Halmøy, A., Lundervold, A. J., & Fasmer, O. B. (2010). Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, *10*(10), 1569-1580. doi:10.1586/ern.10.149
- Halperin, J. M., & Schulz, K. P. (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological bulletin*, *132*(4), 560. doi:10.1037/0033-2909.132.4.560
- Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., & Rubia, K. (2013). Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in

- attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA psychiatry*, 70(2), 185-198. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.277
- Hartmann, A. S., Rief, W., & Hilbert, A. (2011). Psychometric Properties of the German Version of the Barratt Impulsiveness Scale, Version 11 (Bis-11) for Adolescents. *Perceptual and Motor Skills*, 112(2), 353–368. <https://doi.org/10.2466/08.09.10.PMS.112.2.353-368>
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2010). BDI-II. *Klinisch-psychiatrische Ratingskalen für das Kindes-und Jugendalter*, 6, 75.
- Hervey, A. S., Epstein, J. N., & Curry, J. F. (2004). Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 18(3), 485. doi: 10.1037/0894-4105.18.3.485
- Hesslinger, B., Van Elst, L. T., Thiel, T., Haegele, K., Hennig, J., & Ebert, D. (2002). Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience letters*, 328(3), 319-321. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00554-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00554-2)
- Hobbs, M. J., Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2007). EEG abnormalities in adolescent males with AD/HD. *Clinical Neurophysiology*, 118(2), 363-371. doi:10.1016/j.clinph.2006.10.013
- Hong, S. B., Dwyer, D., Kim, J. W., Park, E. J., Shin, M. S., Kim, B. N., ... & Pantelis, C. (2014). Subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with functional impairments across domains: a comprehensive analysis in a large-scale community study. *European child & adolescent psychiatry*, 23(8), 627-636. doi:10.1007/s00787-013-0501-z
- Jahanshahi, M., Profice, P., Brown, R. G., Ridding, M. C., Dirnberger, G., & Rothwell, J. C. (1998). The effects of transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex on suppression of habitual counting during random number generation. *Brain: a journal of neurology*, 121(8), 1533-1544.
- Kanai, R., Bahrami, B., & Rees, G. (2010). Human parietal cortex structure predicts individual differences in perceptual rivalry. *Current biology*, 20(18), 1626-1630. doi:10.1016/j.cub.2010.07.027

- Kanai, R., Carmel, D., Bahrami, B., & Rees, G. (2011). Structural and functional fractionation of right superior parietal cortex in bistable perception. *Current biology*, 21(3), R106-R107. doi:10.1016/j.cub.2010.12.009
- Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., ... & Sonuga-Barke, E. J. (2016). Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(10), 1113-1125. doi:10.1111/jcpp.12576
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry*, 163(4), 716–723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
- Kim, B. N., Cho, S. C., Kim, Y., Shin, M. S., Yoo, H. J., Kim, J. W., ... & Hong, Y. C. (2009). Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biological psychiatry*, 66(10), 958-963. doi:10.1007/s00787-009-0755-7
- Klink, P. C., Brascamp, J. W., Blake, R., & van Wezel, R. J. (2010). Experience-driven plasticity in binocular vision. *Current Biology*, 20(16), 1464-1469. doi:10.1016/j.cub.2010.06.057
- Knapen, T., Brascamp, J., Pearson, J., van Ee, R., & Blake, R. (2011). The role of frontal and parietal brain areas in bistable perception. *Journal of Neuroscience*, 31(28), 10293-10301. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1727-11.2011>
- Koch, G., Oliveri, M., Torriero, S., Carlesimo, G. A., Turriziani, P., & Caltagirone, C. (2005). rTMS evidence of different delay and decision processes in a fronto-parietal neuronal network activated during spatial working memory. *Neuroimage*, 24(1), 34-39. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.09.042
- Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human brain mapping*, 31(6), 904-916. <https://doi.org/10.1002/hbm.21058>

- Kooij, S. J., Bejerot, S., Blackwell, A., Caci, H., Casas-Brugué, M., Carpentier, P. J., ... & Gaillac, V. (2010). European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC psychiatry*, *10*(1), 67. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/67>
- Lauritzen, T. Z., D'Esposito, M., Heeger, D. J., & Silver, M. A. (2009). Top-down flow of visual spatial attention signals from parietal to occipital cortex. *Journal of vision*, *9*(13), 18-18. doi:10.1167/9.13.18
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das state-trait-angstinventar [The state-trait anxiety inventory]*. Göttingen: Hogrefe
- Leopold, D. A., & Logothetis, N. K. (1999). Multistable phenomena: changing views in perception. *Trends in cognitive sciences*, *3*(7), 254-264. doi:10.1016/S1364-6613(99)01332-7
- Liechti, M. D., Valko, L., Müller, U. C., Döhnert, M., Drechsler, R., Steinhausen, H. C., & Brandeis, D. (2013). Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Brain topography*, *26*(1), 135-151. doi:10.1007/s10548-012-0258-6
- Lin, Y. J., Chen, W. J., & Gau, S. S. (2014). Neuropsychological functions among adolescents with persistent, subsyndromal and remitted attention deficit hyperactivity disorder. *Psychological medicine*, *44*(8), 1765-1777. doi:10.1017/S0033291713002390
- Logue, S. F., & Gould, T. J. (2014). The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *123*, 45-54. doi:10.1016/j.pbb.2013.08.007
- Loo, S. K., Hale, T. S., Macion, J., Hanada, G., McGough, J. J., McCracken, J. T., & Smalley, S. L. (2009). Cortical activity patterns in ADHD during arousal, activation and sustained attention. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2114-2119. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.013
- Lubar, J. F. (1991). Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback and Self-regulation*, *16*(3), 201-225. doi:10.1007/BF01000016

- Lumer, E. D., Friston, K. J., & Rees, G. (1998). Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain. *Science*, *280*(5371), 1930-1934. doi:10.1126/science.280.5371.1930
- Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., & Robbins, T. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*, *125*(3), 624-639. <https://doi.org/10.1093/brain/awf049>
- Markovska-Simoska, S., & Pop-Jordanova, N. (2017). Quantitative EEG in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder: comparison of absolute and relative power spectra and theta/beta ratio. *Clinical EEG and neuroscience*, *48*(1), 20-32. doi:10.1177/1550059416643824
- Meng, M., & Tong, F. (2004). Can attention selectively bias bistable perception? Differences between binocular rivalry and ambiguous figures. *Journal of vision*, *4*(7), 2-2. doi:10.1167/4.7.2
- Mick, E., & Faraone, S. V. (2008). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, *17*(2), 261-284. doi:10.1016/j.chc.2007.11.011
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, *41*(1), 49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Monastra, V. J., Lubar, J. F., Linden, M., VanDeusen, P., Green, G., Wing, W., ... & Fenger, T. N. (1999). Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: An initial validation study. *Neuropsychology*, *13*(3), 424. doi:10.1037/0894-4105.13.3.424
- Mottaghy, F. M., Gangitano, M., Krause, B. J., & Pascual-Leone, A. (2003). Chronometry of parietal and prefrontal activations in verbal working memory revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, *18*(3), 565-575. doi:10.1016/S1053-8119(03)00010-7
- Mottaghy, F. M., Krause, B. J., Kemna, L. J., Töpper, R., Tellmann, L., Beu, M., ... & Müller-Gärtner, H. W. (2000). Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic

- stimulation. *Neuroscience Letters*, 280(3), 167-170. doi:10.1016/s0304-3940(00)00798-9
- Nazari, M. A., Wallois, F., Aarabi, A., & Berquin, P. (2011). Dynamic changes in quantitative electroencephalogram during continuous performance test in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *International journal of psychophysiology*, 81(3), 230-236. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.06.016
- Paffen, C., & Alais, D. (2011). Attentional modulation of binocular rivalry. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 105. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00105>
- Pelham, W. E., Greenslade, K. E., Vodde-Hamilton, M., Murphy, D. A., Greenstein, J. J., Gnagy, E. M., ... & Dahl, R. E. (1990). Relative efficacy of long-acting stimulants on children with attention deficit-hyperactivity disorder: a comparison of standard methylphenidate, sustained-release methylphenidate, sustained-release dextroamphetamine, and pemoline. *Pediatrics*, 86(2), 226-237.
- Perlov, E., Philipsen, A., Hesslinger, B., Buechert, M., Ahrendts, J., Feige, B., ... & van Elst, L. T. (2007). Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder—a magnet resonance spectroscopy study. *Journal of psychiatric research*, 41(11), 934-941. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.12.007
- Poil, S. S., Bollmann, S., Ghisleni, C., O’Gorman, R. L., Klaver, P., Ball, J., ... & Michels, L. (2014). Age dependent electroencephalographic changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clinical Neurophysiology*, 125(8), 1626-1638. doi:10.1016/j.clinph.2013.12.118
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, 13(1), 25-42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Purper-Ouakil, D., Ramoz, N., Lepagnol-Bestel, A. M., Gorwood, P., & Simonneau, M. (2011). Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatric research*, 69(8), 69-76. doi:10.1203/PDR.0b013e318212b40f
- Proal, E., Reiss, P. T., Klein, R. G., Mannuzza, S., Gotimer, K., Ramos-Olazagasti, M. A., ... & Milham, M. P. (2011). Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood.

- Archives of general psychiatry*, 68(11), 1122-1134.  
doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.117
- Robertson, C. E., Kravitz, D. J., Freyberg, J., Baron-Cohen, S., & Baker, C. I. (2013). Slower rate of binocular rivalry in autism. *Journal of Neuroscience*, 33(43), 16983-16991. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0448-13.2013>
- Robertson, C. E., Ratai, E. M., & Kanwisher, N. (2016). Reduced GABAergic action in the autistic brain. *Current Biology*, 26(1), 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.019>
- Rösler M., Retz-Junginger P., Retz W., Stieglitz R.-D. (2008). *Homburger ADHS Skalen für Erwachsene (HASE)*. Göttingen: Hogrefe.
- Rösler, M., & Retz, W. (2006). Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter: Allgemeine Grundlagen, Epidemiologie, Psychopathologie, Klassifikation, Verlauf, Neurobiologie und soziale Adaptation. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 54(2), 77-86. doi:10.1024/1661-4747.54.2.77
- Rösler, M., Retz, W., von Gontard, A., & Paulus, F. W. (Eds.). (2013). *Soziale Folgen der ADHS: Kinder-Jugendliche-Erwachsene*. Kohlhammer Verlag.
- Ruff, C. C., Bestmann, S., Blankenburg, F., Bjoertomt, O., Josephs, O., Weiskopf, N., ... & Driver, J. (2008). Distinct causal influences of parietal versus frontal areas on human visual cortex: evidence from concurrent TMS–fMRI. *Cerebral cortex*, 18(4), 817-827. doi:10.1093/cercor/bhm128
- Ruff, C. C., Blankenburg, F., Bjoertomt, O., Bestmann, S., Freeman, E., Haynes, J. D., ... & Driver, J. (2006). Concurrent TMS-fMRI and psychophysics reveal frontal influences on human retinotopic visual cortex. *Current Biology*, 16(15), 1479-1488. doi:10.1016/j.cub.2006.06.057
- Saad, J. F., Kohn, M. R., Clarke, S., Lagopoulos, J., & Hermens, D. F. (2018). Is the theta/beta EEG marker for ADHD inherently flawed?. *Journal of attention disorders*, 22(9), 815-826. <https://doi.org/10.1177/1087054715578270>
- Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T., & Coghill, D. (2018). ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet Psychiatry*, 5(2), 175-186. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30167-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30167-0)

- Schandry, R. (2006). *Biologische Psychologie*. Weinheim: Beltz.
- Schmidt, G., Müller, J. & Bischoff, P. (2008). Messung der Narkosetiefe. *Anaesthesist* 57, 9–36 . <https://doi.org/10.1007/s00101-007-1294-6>
- Schmidt, S., & Petermann, F. (2012). Neuropsychologische Diagnostik bei ADHS im Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 23(4), 225-235. doi:10.1024/1016-264X/a000079
- Schoechlin, C., & Engel, R. R. (2005). Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis of empirical data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 727-744. doi:10.1016/j.acn.2005.04.005
- Schönenberg, M., Wiedemann, E., Schneidt, A., Scheeff, J., Logemann, A., Keune, P. M., & Hautzinger, M. (2017). Neurofeedback, sham neurofeedback, and cognitive-behavioural group therapy in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a triple-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, 4(9), 673-684. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30291-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30291-2)
- Schwenkmezger, P., Hodapp, V., & Spielberger, C. (1992). *Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI)*. Bern: Huber.
- Sciberras, E., Mulraney, M., Silva, D., & Coghill, D. (2017). Prenatal risk factors and the etiology of ADHD—review of existing evidence. *Current psychiatry reports*, 19(1), 1. doi:10.1007/s11920-017-0753-2
- Seidman, L. J. (2006). Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical psychology review*, 26(4), 466-485. doi:10.1016/j.biopsycho.2004.11.019
- Seiferth, N., & Thienel, R. (2013). Exekutive Funktionen. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (pp. 359-374). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Shapiro, K. A., Pascual-Leone, A., Mottaghy, F. M., Gangitano, M., & Caramazza, A. (2001). Grammatical distinctions in the left frontal cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 13(6), 713-720. <https://doi.org/10.1162/08989290152541386>
- Shifrin, J. G., Proctor, B. E., & Prevatt, F. F. (2010). Work performance differences between college students with and without ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 13(5), 489-496. <https://doi.org/10.1177/1087054709332376>

- Sibley, M. H., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Hechtman, L. T., Owens, E. B., Stehli, A., ... & Jensen, P. S. (2017). Defining ADHD symptom persistence in adulthood: optimizing sensitivity and specificity. *Journal of child psychology and psychiatry*, 58(6), 655-662. doi:10.1111/jcpp.12620
- Snyder, S. M., & Hall, J. R. (2006). A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(5), 441-456. doi:10.1097/01.wnp.0000221363.12503.78
- Sobanski, E. (2006). Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256(1), i26-i31. doi:10.1007/s00406-006-1004-4
- Solanto, M. V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G. D., Wigal, T., ... & Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *Journal of abnormal child psychology*, 29(3), 215-228. doi:10.1023/A:1010329714819
- Sonuga-Barke, E. J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD - a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural brain research*, 130(1-2), 29-36. doi:10.1016/S0166-4328(01)00432-6
- Sonuga-Barke, E. J. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(7), 593-604. doi:10.1016/j.neubiorev.2003.08.005
- Sonuga-Barke, E. J. (2005). Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biological psychiatry*, 57(11), 1231-1238. doi:10.1016/j.biopsych.2004.09.008
- Sterzer, P., Kleinschmidt, A., & Rees, G. (2009). The neural bases of multistable perception. *Trends in cognitive sciences*, 13(7), 310-318. doi:10.1016/j.tics.2009.04.006
- Stieglitz, R. D., Nyberg, E., & Hofecker-Fallahpour, M. (2011). *ADHS im Erwachsenenalter* (Vol. 47). Göttingen: Hogrefe Verlag.

- Stieglitz, R. D., & Rösler, M. (2006). Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 54(2), 87-98. doi:10.1024/1661-4747.54.2.87
- Swanson, J. M., Flodman, P., Kennedy, J., Spence, M. A., Moyzis, R., Schuck, S., ... & Posner, M. (2000). Dopamine genes and ADHD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(1), 21-25. doi:10.1016/s0149-7634(99)00062-7
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(1), 3-16. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 579-589. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.07.026
- van Loon, A. M., Knapen, T., Scholte, H. S., John-Saaltink, E. S., Donner, T. H., & Lamme, V. A. (2013). GABA shapes the dynamics of bistable perception. *Current Biology*, 23(9), 823-827. doi:10.1016/j.cub.2013.03.067
- Weilhammer, V. A., Ludwig, K., Hesselmann, G., & Sterzer, P. (2013). Frontoparietal cortex mediates perceptual transitions in bistable perception. *Journal of Neuroscience*, 33(40), 16009-16015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1418-13.2013>
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological psychiatry*, 57(11), 1336-1346. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.006
- Woltering, S., Jung, J., Liu, Z., & Tannock, R. (2012). Resting state EEG oscillatory power differences in ADHD college students and their peers. *Behavioral and Brain Functions*, 8(1), 60. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-60>
- Zaretskaya, N., Thielscher, A., Logothetis, N. K., & Bartels, A. (2010). Disrupting parietal function prolongs dominance durations in binocular rivalry. *Current biology*, 20(23), 2106-2111. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.10.046>

Anhang

## Binocular rivalry transitions predict inattention symptom severity in adult ADHD

Aiste Jusyte<sup>1,2</sup> · Natalia Zaretskaya<sup>2,3,4</sup> · Nina Maria Höhnle<sup>2</sup> · Andreas Bartels<sup>2,3,4</sup> · Michael Schönberg<sup>2</sup>

Received: 26 September 2016 / Accepted: 20 March 2017 / Published online: 13 April 2017  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

**Abstract** Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) is a prevalent childhood disorder that is often maintained throughout the development and persists into adulthood. Established etiology models suggest that deficient inhibition underlies the core ADHD symptoms. While experimental evidence for impaired motor inhibition is overwhelming, little is known about the sensory inhibition processes, their changes throughout the development, and the relationship to ADHD symptoms. Here, we used the well-established binocular rivalry (BR) paradigm to investigate for the very first time the inhibitory processes related to visual perception in adults with ADHD. In BR, perception alternates between two dichoptically presented images throughout the viewing period, with shorter dominant percept durations and longer transition periods indicating poorer suppression/inhibition. Healthy controls ( $N=28$ ) and patients with ADHD ( $N=32$ ) were presented with two dissimilar images (orthogonal gratings) separately to each eye through a mirror stereoscope and asked to report their perceptual experiences. There were no differences between

groups in any of the BR markers. However, an association between transition durations and symptom severity emerged in the ADHD group. Importantly, an exploratory multiple regression analysis revealed that inattention symptoms were the sole predictor for the duration of transition periods. The lack of impairments to sensory inhibition in adult, but not pediatric ADHD may reflect compensatory changes associated with development, while a correlation between inhibition and inattention symptoms may reveal an invariant core of the disorder.

**Keywords** Attention deficit and hyperactivity disorder · Visual attention · Inhibition · Binocular rivalry · Adults

### Introduction

ADHD is one of the most prevalent [1] developmental disorders, and is characterized by inattentive, impulsive and hyperactive symptom clusters [2]. In contrast to the initial assumption that ADHD is restricted to childhood and adolescence, a considerable number of patients maintain symptoms far beyond this age period [3]. While the hyperactive and impulsive symptom clusters decline throughout development, inattentive problems persist and are predominant in adult forms of the disorder [4], causing a serious burden on everyday life. For instance, adults with ADHD have been shown to be more easily distracted and prone to making mistakes in the workplace [5] as well as causing occupational and traffic accidents [6]. Thus, the investigation of the mechanisms underlying attention deficits represents a major prerequisite for the understanding of the disorder, the development of precise diagnostic measures, and behavioral treatment attempts.

Aiste Jusyte and Natalia Zaretskaya contributed equally.

✉ Aiste Jusyte  
aiste.jusyte@uni-tuebingen.de

✉ Natalia Zaretskaya  
natalia.zaretskaya@cin.uni-tuebingen.de

<sup>1</sup> LEAD Graduate School and Research Network, University of Tübingen, Gartenstr. 29A, 72074 Tübingen, Germany

<sup>2</sup> Department of Psychology, University of Tübingen, Tübingen, Germany

<sup>3</sup> Vision and Cognition Lab, Werner Reichardt Centre for Integrative Neuroscience, Tübingen, Germany

<sup>4</sup> Max Planck Institute for Biological Cybernetics, Tübingen, Germany

Established models assume that attention is a dynamic process that is influenced by both bottom-up and top-down factors [7, 8]. The balance between automatic attention guidance (bottom-up) and volitional control processes (top-down) allows for an efficient processing of relevant stimuli by inhibiting distractors and maintaining the focus on the task. Theories propose that this balance is disrupted in ADHD, which is characterized by a stronger bottom-up and weaker top-down attentional processing [9, 10]. An influential theory of ADHD put forward by Barkley, Murphy and Kwasnik [11] assumes disrupted inhibition to be the root cause of both inattentive as well as impulsive ADHD symptoms. Indeed, previous studies have found evidence for an impaired inhibitory control in ADHD, with patients exhibiting poorer performance on motor and oculomotor inhibition tasks [12–15].

However, these standard neuropsychological paradigms provide little insight into the exact nature of inhibitory control disruptions associated with ADHD, as most of these methods tap into voluntary motor components. Attentional control also comprises automatic sensory components [16, 17]. One way to investigate inhibition in the sensory domain is the binocular rivalry paradigm, which is an established method to study visual processes related to inhibition, attention and visual consciousness [18, 19]. Binocular rivalry occurs when two different images are presented separately to each eye of the observer. This creates perceptual ambiguity which the visual system continuously strives to resolve. As a result, the neural representations of the two images engage in mutual competition in which the perceptual state of the observer repeatedly alternates from one image to the other. These perceptual alternations typically involve relatively short transition periods during which a mixture of both images is perceived.

Binocular rivalry involves both low-level visual inhibition processes as well as bottom-up and top-down attention-related influences [20]. While inhibition is thought to be reflected in shorter transition periods [21–25], attention modulates primarily the duration of percept dominance as well as the overall alternation rate [26–28]. Specifically, diverting attention away from binocular rivalry stimulus to a secondary task is known to slow down binocular rivalry [28–30]. The close link between attention and binocular rivalry is also supported by neuroimaging work [16, 20, 31–34] and brain stimulation studies [33, 35–37], both implicating the frontoparietal attention network in binocular rivalry. The very same frontoparietal attention network has been shown to be impaired in patients with ADHD across the developmental course [38, 39], particularly during inhibition tasks [40, 41].

Despite the compelling evidence linking binocular rivalry to attentional selection and inhibition processes, surprisingly, few studies have investigated binocular rivalry

properties in ADHD. A series of pioneer studies on children with ADHD reported longer transition periods and longer periods from stimulus onset to the start of binocular rivalry, while the results regarding alternation rates and dominance durations were less conclusive [42–44]. Taken together, these findings have been interpreted as evidence for a reduced inhibition in ADHD. Furthermore, these studies reported a link between transition durations and disorder severity, suggesting that binocular rivalry dynamics can be used as an objective diagnostic marker of ADHD [42, 43]. It is important to note that in contrast to childhood ADHD, the adult form of the disorder is characterized by a predominance of inattention symptoms. Thus, it remains unclear whether altered binocular rivalry properties related to inhibition observed in pediatric ADHD are indeed preserved into adulthood despite the change in symptom profile. However, similar investigations in the adult forms of the disorder are pending.

The aim of the present study was therefore to investigate for the first time binocular rivalry dynamics in adults with ADHD as compared to healthy controls. For this purpose, we employed a classical binocular rivalry paradigm in which the participants reported their percepts via button presses while viewing images of two orthogonal gratings, shown separately to each eye. We investigated three rivalry parameters which have previously been linked to attention and inhibition in healthy adult and pediatric ADHD populations: time to the onset of binocular rivalry, duration of dominance periods, duration of transition periods, as well as alternation rate (which is determined by the previous two). In addition, we carefully controlled for possible unspecific effects in the rivalry condition, such as reaction time differences and response bias, using a control condition that mimicked binocular rivalry experience. Based on the previous evidence from pediatric populations with ADHD, we expected to replicate the finding of longer transition durations as well as the association between transition durations and symptom severity in adults with ADHD. Furthermore, based on literature linking increased stimulus dominance periods and alternation rates to attention, we expected both rivalry indices to be altered in patients with ADHD.

## Methods

### Participants

The data reported in the current experiment were gathered within the context of a larger study examining the intervention effects in adult ADHD. It is important to mention that no training occurred prior to the assessment of binocular rivalry dynamics. Potential participants were recruited

through advertisements, flyers, and posts on the department's homepage. To determine eligibility for participation, a categorical diagnosis of ADHD was assessed with clinical interviews and self-report measures. Inclusion criteria were: (1) fulfillment of the DSM-IV-TR criteria for ADHD; (2) age 18 or older; (3) no or stable use of medication for at least 4 weeks with no intention to change. Exclusion criteria were (1) a comorbid current or lifetime schizophrenia or schizoaffective disorder, bipolar disorder, borderline personality disorder, epilepsy, and traumatic brain injury; (2) current substance abuse or dependence; (3) insufficient knowledge of the German language. Experienced clinical assessors conducted the diagnostic interviews as well as assessments of other clinical measures. Axis I disorders were assessed with the Mini International Neuropsychiatric Interview [MINI; 45]. ADHD diagnosis was confirmed based on the Homburger ADHD Scales for Adults [HASE; 46], which is composed of several interview and self-report instruments: a structured Wender–Reimherr Interview [WRI; 47] to assess ADHD symptoms, the Wender Utah Rating Scale for Adults [WURS-K; 48] to measure childhood ADHD symptoms, and an ADHD self-rating scale [ADHS-SB; 49]. In addition, ADHD symptoms at the time of the experimental assessment were measured with the Conners' Adult ADHD Rating Scale [CAARS; 50]. General intelligence was estimated using a non-verbal test based on Raven's Progressive Matrices [WMT; 51, 52]. Control participants were recruited via advertisements, the department's participant database, and the university's mailing list. Exclusion criteria were: (1) lifetime or current psychiatric pathology and (2) insufficient knowledge of the German language. Interested control participants also underwent a clinical interview to confirm their healthy status.

A total of 73 participants took part in the binocular rivalry experiment, 37 of which belonged to ADHD group and 36 to the control group. Thirteen participants were excluded because of either missing data ( $n=2$ ), failure to correctly follow the instruction ( $n=1$ ) or strong eye dominance (defined as the percentage of time spent viewing percept of one of the eyes relative to the total viewing time; the cut-off value for eye dominance was 70/30;  $n=10$  were excluded in total, four in ADHD group and six in the control group). This resulted in 32 participants in the ADHD group (18 females, age  $37.78 \pm 10.58$ ) and 28 in the control group (14 females, age  $35.50 \pm 11.05$ ). Three ADHD participants were currently treated with a stable dose of ADHD-relevant medication (methylphenidate) and three received antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors). Participants were instructed to cease the use of ADHD-specific medication 24 hours prior to the experimental assessment. The study was approved by the medical faculty's ethics review

board and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Stimuli

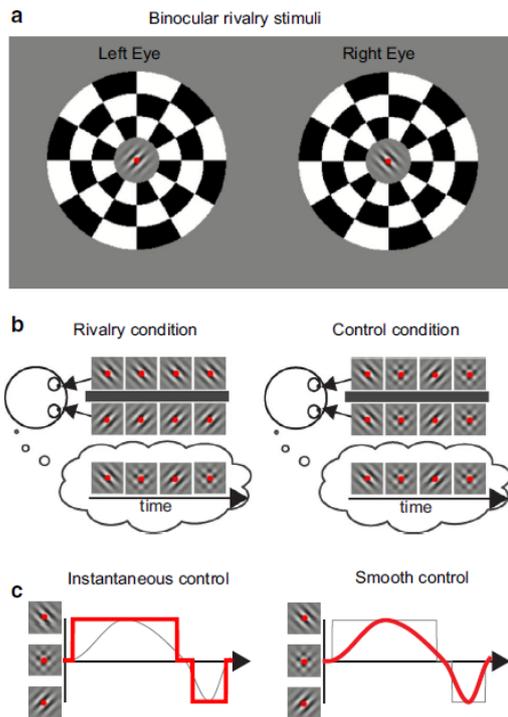
Visual stimuli were generated using MATLAB (Version R2014b, The MathWorks, Natick, MA) and Psychtoolbox (<http://psychtoolbox.org/>) on an LCD display with  $1028 \times 800$  resolution and 60 Hz refresh rate and viewed at a distance of 47 cm.

Binocular rivalry was achieved using two static gratings with sinusoidally modulated luminance (luminance contrast 100%) tilted by  $\pm 45$  degrees from the vertical orientation displayed side-by-side and presented separately to each eye using a mirror stereoscope. Gratings had a spatial frequency of 1.74 cycles per degree and were viewed through a circular aperture of 3.3 visual degrees in diameter. To facilitate fusion, the aperture was surrounded by a circular checkerboard pattern of 13 visual degrees in diameter (see Fig. 1a). Each grating contained a red fixation dot in the center to aid stable fixation.

To control for potential unspecific effects of impaired attention on reporting binocular rivalry (e.g., different reaction times between groups, possible mistakes in reporting, and different criterion for reporting the onset and offset of each percept), we introduced control trials in which gratings alternated physically, thereby simulating the binocular rivalry experience. Control stimuli were identical to rivalry stimuli in terms of their physical properties but they differed from rivalry in that the same image was shown to both eyes (Fig. 1b). Durations of percept dominance and percept transition for the control condition were drawn from an empirical distribution of rivalry data of 12 healthy adult subjects with 12 min of rivalry viewing, each having been collected previously with a similar setup. To control for reaction times and response criterion separately, we used this distribution to generate control trials of two types. During the first type of trials, the transitions from full dominance to the mixture and from the mixture to full dominance were abrupt (1C, left). In the second type of trials, transitions from full dominance to mixture and vice versa occurred gradually by slowly ramping up or down the transparency of one of the gratings (1C, right). The ramp for the second trial type started at the half duration of one of the percepts and ended at the half duration of the next percept. The exact ramp trajectory for smooth trials (shown in Fig. 1c in red) was derived by cubic interpolation of the percept's midpoints.

### Procedure

All participants completed CAARS and WMT-2 assessment prior to the experiment. Participants were seated in front of



**Fig. 1** Experimental stimuli. **a** Stimuli used to induce binocular rivalry consisted of two orthogonal gratings presented separately to each eye. **b** Experiment included two conditions: binocular rivalry, which induced subjective perceptual changes without any stimulus change (*left*), and control “artificial” rivalry condition (*right*), the latter imitating binocular rivalry experience by physically changing visual stimulation. **c** Two types of control trials: trials with abrupt transitions used to control for reaction times (*left*) and trials with smooth transitions used to control for response criterion (*right*). The *red curve* shows the transparency modulation function for each trial type

the monitor and their seating position was secured using a chin rest. The participants were instructed to view the stimuli and press and hold the right arrow button for rightward tilted grating and the left arrow button for the leftward tilted grating using an adjusted number pad. When they perceived a mixture of the two gratings, the participants were asked to refrain from pressing any buttons. The experiment began with two practice trials which were discarded from further analysis. Following the practice period, eight binocular rivalry trials followed in blocks of four (90 s per trial), with 15 s breaks between the trials within each block and a self-determined break between blocks. For each new trial, the gratings were swapped between the eyes to prevent adaptation effects. Before the onset of each block, the fusion quality was tested by presenting two identical squares to each eye.

If participants perceived two squares, the distance between them was adjusted until only one square could be perceived. Subsequently, the participants completed eight control trials, which were also grouped into blocks of four. In each block, the first two trials consisted of abrupt perceptual transitions, while the last two were smooth.

### Data analysis

Using the participants’ keyboard responses, we determined several standard measures of binocular rivalry which have been reported to be altered in pediatric ADHD populations and modulated by attention: reversal rate (number of percept switches per second), median dominance duration (median key press duration irrespective of percept type), median transition duration (median period of time when no button has been pressed between two different percepts), and median time to rivalry onset (time from the stimulus onset to the first button press). In addition, since the previous ADHD studies reported increased response variability in different behavioral tasks [12, 53, 54], including binocular rivalry [43], we tested whether increased variability (as indicated by interquartile range of the dominance durations, transition durations, and the time to rivalry onset) is also present in adults with ADHD. These measures were calculated for both the real rivalry trials and the control trials. In addition, for control trials with abrupt transitions, we computed the median reaction time (buttons correctly pressed for percept onsets and correctly released for transition onsets within the time window of 0 to 2 s relative to physical change on the screen). For control trials with smooth transitions, we determined the participants’ criterion for reporting a certain perceptual state, which was defined as the median transparency value of one of the gratings during button press or release indicating percept onset and offset.

To determine whether the ADHD and control groups differ in any of the above measures of interest, we used one value per participant to conduct a two-sample *t* test between the groups. In addition, we calculated Pearson’s correlation coefficients as well as multiple linear regression to examine the relationship between ADHD symptoms and binocular rivalry properties. All statistical data analyses were computed using MATLAB and MATLAB Statistics Toolbox (Version R2014b, The MathWorks, Natick, MA), as well as IBM SPSS Statistics for Windows (Version 22.0).

## Results

### Participant characteristics

The ADHD and control groups were comparable with regard to age, gender ratio, intelligence, and education

(Table 1). All patients fulfilled diagnostic criteria for ADHD as indicated by all components of HASE assessment and scored higher on all ADHD-specific diagnostic measures as well as the symptom severity assessed via CAARS (Table 1).

**Binocular rivalry properties**

Despite the pronounced attention problems that are associated with ADHD and reflected in high CAARS scores, we found no differences in the binocular rivalry properties between ADHD and control groups (Fig. 2). There was no

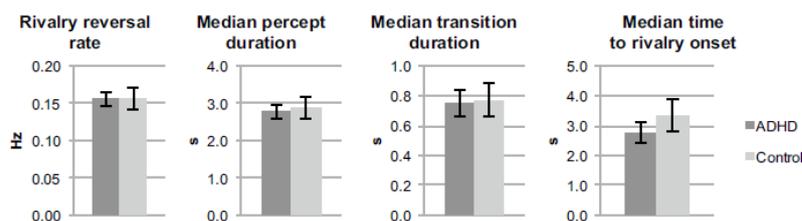
difference in reversal rate ( $t(58)=0.04, p>0.10, d=-0.01$ ), no difference in the median percept duration ( $t(58)=0.10, p>0.10, d=-0.08$ ), no difference in the median transition duration ( $t(58)=0.65, p>0.10, d=0.17$ ), and no difference in the median time to rivalry onset ( $t(58)=1.42, p>0.10, d=-0.36$ ). The variability of binocular rivalry properties was also not significantly different between the two groups (percept duration  $t(58)=-0.01, p>0.10, d=-0.003$ ; transition duration  $t(58)=0.08, p>0.10, d=0.02$ ; time to rivalry onset  $t(58)=-1.01, p>0.10, d=-0.25$ ). We observed one outlier participant (defined as a value exceeding three standard deviations from the mean value of both

**Table 1** Demographic diagnostic sample description

Characteristic	ADHD (N=32)	Control (N= 28)	Statistics
Age	37.78 (10.58)	35.50 (11.05)	$t(58)=0.82; n.s$
Gender (M/W)	14/18	14/14	$\chi^2(1)=0.23; n.s$
Education (years)	11.91 (1.55)	11.79 (1.55)	$t(58)=0.30; n.s$
WMT-2	87.06 (15.92)	88.00 (17.27)	$t(58)=0.22; n.s$
Comorbidity (M.I.N.I.)	Anxiety disorder	–	
	Affective disorder	–	
	Eating disorder	–	
CAARS	Inattention	24.41 (6.50)	$t(46.97)=14.23 ***$
	Hyperactivity	19.16 (8.46)	$t(38.12)=8.46 ***$
	Impulsivity	20.69 (7.11)	$t(44.69)=11.34 ***$
	Self-concept	12.41 (4.13)	$t(52.90)=10.42 ***$
	Sum score	120.41 (31.66)	27.46 (12.20)
ADHS-SB	Inattention	18.59 (3.55)	$t(58)=19.11 ***$
	Hyperactivity	8.25 (3.49)	$t(35.70)=11.60 ***$
	Impulsivity	6.94 (3.17)	$t(44.28)=8.80 ***$
	Sum score	33.78 (7.59)	5.36 (3.97)
WURS-k	45.47 (9.52)	6.96 (6.13)	$t(53.53)=18.84 ***$
WRI	35.84 (7.47)	–	–

The data represented in the table refer to means and standard deviations for each measure (in parentheses) *WMT-2* wiener matrices test; *CAARS* connors’ adult ADHD rating scales; *ADHS-SB* ADHS-self-report-scale; *M.I.N.I.* mini international neuropsychiatric interview; *WURS-k* Wender Utah rating scale—short version; *WRI* Wender–Reimherr interview

\*\*\* = significant at  $p<0.001$ ; \*\* = significant at  $p<0.01$ ; \* = significant at  $p<0.05$ ; n.s. = non-significant,  $p>0.1$



**Fig. 2** Results of the two-sample *t* tests between the two groups. ADHD and control groups were compared with respect to percept reversal rate, median percept duration, median transition duration, and median time to rivalry onset, as well as the variability of the lat-

ter three parameters (not shown in the figure). None of the comparisons were significant. Bar plots represent group means and standard errors for each rivalry parameter

groups) in the ADHD group for the median transition duration and for the median time to rivalry onset. However, even with these outliers removed, the group differences remained non-significant (median transition duration  $t(57)=0.14$ ,  $p>0.1089$ ,  $d=-0.04$ ; median time to rivalry onset  $t(57)=0.93$ ,  $p>0.10$ ,  $d=-0.24$ ). Since the influence of outlier values on correlation results is particularly strong, we excluded these outlier values from the correlation analysis (see below).

### Relationship with symptom severity

Despite similar binocular rivalry properties in ADHD and control sample, there were group differences with regard to the relationship between transition durations and ADHD symptom severity (CAARS). Whereas the ADHD group exhibited a strong positive correlation between CAARS scores and the duration of transitions ( $p<0.01$ ,  $r=0.50$ ), no such relationship was observed for the control group ( $p>0.10$ ,  $r=0.14$ ). The correlation in the ADHD group was present for the overall CAARS score as well as for single subscales. The above relationship was present only for the duration of transition periods and was not observed for other binocular rivalry measures (Table 2).

We also examined whether the relationship between transition duration and CAARS score was specific to binocular rivalry by analyzing the artificial rivalry condition. The relationship between reported transition times and CAARS was not present in the artificial rivalry condition ( $p>0.10$ ,  $r=0.21$ ), confirming that this effect was rivalry-specific. Furthermore, we found neither a significant correlation between reaction times in artificial rivalry and CAARS nor a significant correlation between transparency at button press and CAARS, suggesting that the observed relationship was not due to group differences in reaction times or the criterion for reporting percept dominance (Table 3).

Finally, we calculated an exploratory multiple linear regression analysis with duration of transitions as the dependent variable and entered CAARS subscales stepwise as predictors. The inattention subscale (CAARS) emerged as the only relevant predictor for the binocular rivalry measure ( $b=0.49$ ,  $p<0.01$ ) with 21.5% of the variance explained (Adjusted  $R^2=0.22$ ,  $F(1,29)=9.2$ ,  $p<0.01$ ; Fig. 3) and retained in the model, while all non-significant predictors (CAARS hyperactivity:  $b=0.25$ ,  $p>0.10$ ; CAARS impulsivity:  $b=0.23$ ,  $p>0.10$ ; CAARS self-concept:  $b=-0.06$ ,  $p>0.10$ ) were removed from the final model.

Finally, to examine whether the observed correlation between transition durations and inattention symptoms is transdiagnostic in nature and was not detected in controls due to low variance of the CAARS scores, we computed an additional analyses in a pooled sample (ADHD and

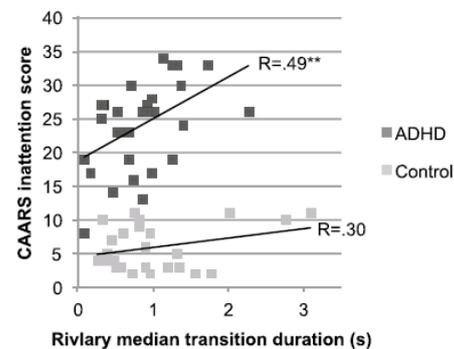
**Table 2** Correlation between binocular rivalry properties and CAARS (sum score and subscales)

CAARS	Rivalry parameter	ADHD	Control
Sum score	Reversal rate	-0.04	-0.16
	Median percept duration	-0.22	0.13
	Median transition duration	0.50 **	0.14
	Median time to rivalry onset	0.03	0.32
Inattention	Reversal rate	-0.05	-0.18
	Median percept duration	-0.28	-0.09
	Median transition duration	0.49 **	0.30
	Median time to rivalry onset	-0.10	0.33
Hyperactivity	Reversal rate	-0.07	0.14
	Median percept duration	-0.07	-0.08
	Median transition duration	0.39*	-0.21
	Median time to rivalry onset	-0.01	0.08
Impulsivity	Reversal rate	0.09	-0.10
	Median percept duration	-0.21	0.33
	Median transition duration	0.42 **	0.05
	Median time to rivalry onset	0.02	0.17
Self-concept	Reversal rate	0.21	-0.06
	Median percept duration	-0.23	-0.10
	Median transition duration	0.13	0.18
	Median time to rivalry onset	0.11	0.30

The data represented in the table refer to bivariate correlations between the indicated measures for the ADHD and control groups

CAARS connors' adult ADHD rating scales

\*\*\* = significant at  $p<0.001$ ; \*\* = significant at  $p<0.01$ ; \* = significant at  $p<0.05$



**Fig. 3** Results of the correlation analysis. The ADHD group exhibited a strong link between the median transition duration in binocular rivalry and CAARS inattention score, whereas no such relationship was found in the control group

control groups analyzed together). However, we found no significant correlation ( $r=0.20$ ,  $p>0.05$ ) between transition durations and CAARS inattention scores which

**Table 3** Correlation between artificial rivalry properties and CAARS (sum score and subscales)

CAARS	Artificial rivalry parameter	ADHD	Control
Sum score	Transition duration	0.21	0.02
	Percept onset	−0.20	−0.29
	Transition onset	−0.08	−0.27
	Transparency value for percept report	0.09	0.01
	Transparency value for transition report	−0.04	0.14
Inattention	Transition duration	0.32	0.34
	Percept onset	−0.10	−0.08
	Transition onset	0.07	−0.28
	transparency value for percept report	0.20	−0.02
	transparency value for transition report	0.00	0.12
Hyperactivity	Transition duration	0.06	0.12
	Percept onset	−0.25	−0.04
	Transition onset	−0.19	−0.01
	Transparency value for percept report	0.06	−0.14
	Transparency value for transition report	−0.01	−0.06
Impulsivity	Transition duration	0.05	−0.25
	Percept onset	−0.34	−0.38
	Transition onset	−0.24	−0.23
	Transparency value for percept report	−0.10	0.18
	Transparency value for transition report	−0.09	0.13
Self-concept	Transition duration	0.29	−0.02
	Percept onset	0.07	−0.20
	Transition onset	0.24	−0.25
	Transparency value for percept report	0.09	0.12
	Transparency value for transition report	−0.06	0.10

The data represented in the table refer to bivariate correlations between the indicated measures (median rivalry values and the questionnaire subscales) for the ADHD and control groups

CAARS connors' adult ADHD rating scales

\*\*\* = significant at  $p < 0.001$ ; \*\* = significant at  $p < 0.01$ ; \* = significant at  $p < 0.05$

suggests that the correlation observed in ADHD is specific to the clinical sample.

## Discussion

The current study investigated binocular rivalry dynamics and their association with symptom severity in adults with ADHD. In contrast to our initial assumptions, we did not

find evidence for differences in average binocular rivalry parameters between ADHD patients and healthy controls. Instead, we observed a strong association between symptom severity and the duration of transition periods which only emerged for the ADHD but not the control group. No similar relationships were evident for other rivalry measures or for the artificial rivalry condition, thus ruling out the influence of unspecific motor-related confounds. Finally, exploratory regression analysis indicated that particularly symptoms of inattention, but not hyperactivity or impulsivity, were the best predictors of longer transition durations in adults with ADHD. Thus, this is the first study to directly link inattentive symptoms to transition duration during binocular rivalry in adults with ADHD.

Impaired inhibitory processes are a likely mechanism that could explain this relationship. Factors related to stimulus properties, such as contrast [21], as well as attention [28], have been shown to play a role in the resolution of the visual conflict in binocular rivalry. Transition periods are assumed to reflect an inability of the visual system to enable dominance of one image over the other due to a lack of inhibition [22, 23, 25]. Top-down and bottom-up attention, in contrast, acts on other binocular rivalry parameters, such as reversal rate and the percept dominance [26, 27, 29, 30, 55]. The fact that we found a relationship with transition durations but not with other binocular rivalry parameters suggests that ADHD symptoms are primarily linked to low-level inhibition rather than higher level attentional processes.

The relationship between binocular rivalry and inhibition is also strongly supported by MR spectroscopy studies showing that binocular rivalry dynamics is related to the concentrations of inhibitory neurotransmitter GABA [56], with recent reports suggesting that GABA is specifically related to the transition periods [24]. Notably, attenuated concentrations of GABA have been documented in patients with ADHD at multiple sites in the brain [57–59]. Although studies linking GABA with rivalry transition durations measured GABA concentration in the early visual cortex, this does not exclude the possibility that altered GABA is a result of the frontoparietal attention network dysfunction, as this network can directly affect visual cortex activity through feedback [60–63]. The dysfunction of the frontoparietal attention network, which is markedly impaired in ADHD populations across the developmental course [38, 39], may thus represent a candidate neural substrate of these inhibitory processes. An investigation of inhibitory/excitatory neurotransmitter concentrations and concomitant altered frontoparietal functioning as an underlying mechanism of the altered rivalry dynamics in ADHD is a promising and interesting avenue for future studies.

There is a stark discrepancy between the previous reports of overall longer transition durations in children

with ADHD [44] and our findings demonstrating normal transition durations in adults. This discrepancy in binocular rivalry dynamics between children and adults with ADHD can potentially reflect developmental changes in ADHD symptoms and their neural correlates. Specifically, established models assume that ADHD symptoms stem from a subcortical dysfunction, which is alleviated and compensated through maturation processes in prefrontal regions [64]. This is consistent with research reporting deficient performance on many neurocognitive tasks tapping into attention, inhibition, and working memory function in pediatric ADHD [65]. Importantly, these neurocognitive impairments tend to recover and reach the performance levels of healthy control participants throughout the developmental course [65]. This converges with evidence demonstrating developmental changes in excitatory and inhibitory neurotransmitter imbalance in ADHD [66] as well as with studies indicating an increased recruitment of prefrontal regions and associated developmental symptom improvement in ADHD [64]. Thus, the difference in average transition duration reported for pediatric ADHD populations [44] may be related to uncompensated hyperactivity/impulsivity symptoms, which tend to improve throughout the development.

Despite normal average transition durations in adults with ADHD, we observed a link between individual transition durations and symptom severity that was not evident in controls. A similar link was also reported in pediatric ADHD [44]. This pattern of results could be interpreted as evidence for two independent mechanisms that determine transition durations: one governing average transition durations, and the other underlying the pathological link between transition durations and ADHD symptoms. As previously discussed, the first mechanism may be compensated in individuals with ADHD during maturation, leveling group differences with age [67, 68]. However, the second mechanism, linking the inattention symptom cluster with transition durations, may remain uncompensated and continue to contribute to the variability in the transition durations in adults with ADHD. This is consistent with the notion that inattention, rather than other symptom clusters, underlies functional impairments in ADHD [69, 70] and represents the core symptom driving hyperactivity/impulsivity clusters [71]. This latter mechanism may be driven by developmentally invariant hypoactivation in the frontoparietal [41] and frontostriatal [40] brain networks during inhibition.

The current study is the first to investigate binocular rivalry dynamics in adults with ADHD and has several strengths, such as carefully selected and matched ADHD and control samples, as well as the inclusion of a carefully constructed rivalry control condition. Nevertheless, the current study also has several important limitations worth

noting. First, although the majority of our sample was not medicated, not all our participants were drug naïve. Due to the small proportion of medicated patients and the instructions to seize medication use prior to the assessments, we can exclude the possibility that medication was driving the effects in the current study. Nevertheless, the investigation of medication effects on the relationship between inattentive symptoms and transition durations is a highly interesting avenue for future research. Second, the neural mechanisms underlying the relationship between transition durations and inattention symptoms were not investigated in the present study. Neuroimaging studies are needed to investigate whether the impairments to automatic inhibition as measured by binocular rivalry parameters are rooted in the frontoparietal attention network. Third, although our study suggests that rivalry transition durations cannot be used as diagnostic marker for adult ADHD, longitudinal studies are required to determine how different aspects of binocular rivalry dynamics change throughout the development, in which age groups can they be used as ADHD markers, and whether they can be modified with common treatment strategies. Finally, although we observed no significant correlation in the control group or the pooled sample, this does not entirely exclude the possibility that transition durations may represent an important transdiagnostic marker for attentional impairments. Future studies employing more sensitive instruments that capture variation within attentional impairments in a non-pathological spectrum are needed to draw firm conclusions about the general nature of the relationship between inattention and transition durations in BR.

Taken together, the previous investigations on pediatric ADHD have provided evidence for altered binocular rivalry dynamics. In contrast, the current adult data show normal binocular rivalry parameters, but a pathological relationship between symptom severity and transition durations. Both lines of evidence are in accordance with the notion of developmental changes in both ADHD symptomatology and associated neural mechanisms. Our findings indicate that transition durations in binocular rivalry that had initially been regarded as a diagnostic marker for ADHD [44] cannot serve as such in adults. However, our findings also show that the link between transition durations and ADHD symptoms related to inattention persists throughout development and may represent an age-invariant ADHD characteristic.

**Acknowledgements** The authors would like to thank Mario Kleiner for his assistance with stimulus programming in Psychtoolbox; Alexander Schneidt, and Eva Wiedemann for the support in data collection and Ryan Dutton for language editing.

**Funding** This research was funded by the German Research Foundation (DFG), Grants No. Scho 1448/2-1, BA4914/1-1, by the Centre

for Integrative Neuroscience Tübingen (the German Excellence Initiative of the DFG, grant number EXC307), by the Max Planck Society, Germany, and by the LEAD Graduate School [GSC1028], a project of the Excellence Initiative of the German federal and state governments.

#### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors have no conflict to declare.

#### References

- Polanczyk G, Rohde LA (2007) Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 20:386–392
- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC
- Barkley RA (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121:65–94
- Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ (1995) Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol* 23:729–749
- Shiffrin JG, Proctor BE, Prevatt FF (2009) Work performance differences between college students with and without ADHD. *J Atten Dis* 13:489–496
- Barkley RA, Cox D (2007) A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Saf Res* 38:113–128
- Posner MI (1995) Attention in cognitive neuroscience: an overview. In: Gazzaniga M (ed) *The cognitive neuroscience*, MIT Press, Cambridge, p 615–624
- Posner MI, Cohen Y (1984) Components of visual orienting. In: Bouma H, Bouwhuis D (ed) *Attention and performance X: control of language processes*, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, p 531–556
- Friedman-Hill SR, Wagman MR, Gex SE, Pine DS, Leibenluft E, Ungerleider LG (2010) What does distractibility in ADHD reveal about mechanisms for top-down attentional control? *Cognition* 115:93–103
- Sonuga-Barke EJ, Houwer JD, Ruiters KD, Ajszenstzen M, Holland S (2004) AD/HD and the capture of attention by briefly exposed delay-related cues: evidence from a conditioning paradigm. *J Child Psychol Psychiatr* 45:274–283
- Barkley RA, Murphy K, Kwasnik D (1996) Psychological adjustment and adaptive impairments in young adults with ADHD. *J Atten Dis* 1:41–54
- Alderson RM, Rapport MD, Kofler MJ (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *J Abnorm Child Psychol* 35:745–758
- Rommelse N, Van der Stigchel S, Witlox J, Geldof C, Deijen J-B, Theeuwes J, Oosterlaan J, Sergeant J (2008) Deficits in visuo-spatial working memory, inhibition and oculomotor control in boys with ADHD and their non-affected brothers. *J Neural Transm* 115:249–260
- Fried M, Tsitsiashvili E, Bonneh YS, Sterkin A, Wygnanski-Jaffe T, Epstein T, Polat U (2014) ADHD subjects fail to suppress eye blinks and microsaccades while anticipating visual stimuli but recover with medication. *Vision Res* 101:62–72
- Lipszyc J, Schacher R (2010) Inhibitory control and psychopathology: a meta-analysis of studies using the stop signal task. *J Int Neuropsych Soc* 16:1064–1076
- Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201–215
- Knudsen EI (2007) Fundamental components of attention. *Annu Rev Neurosci* 30:57–78
- Blake R, Logothetis NK (2002) Visual competition. *Nat Rev Neurosci* 3:13–21
- Leopold DA, Logothetis NK (1999) Multistable phenomena: changing views in perception. *Trends Cogn Sci* 3:254–264
- Sterzer P, Kleinschmidt A, Rees G (2009) The neural bases of multistable perception. *Trends Cogn Sci* 13:310–318
- Brascamp JW, van Ee R, Noest AJ, Jacobs RHAH, van den Berg AV (2006) The time course of binocular rivalry reveals a fundamental role of noise. *J Vis* 6:8–8
- Klink PC, Brascamp JW, Blake R, van Wezel RJ (2010) Experience-driven plasticity in binocular vision. *Curr Biol* 20:1464–1469
- Robertson CE, Kravitz DJ, Freyberg J, Baron-Cohen S, Baker CI (2013) Slower rate of binocular rivalry in autism. *J Neurosci* 33:16983–16991
- Robertson CE, Ratai E-M, Kanwisher N (2016) Reduced GABAergic action in the autistic brain. *Curr Biol* 26:80–85
- Said CP, Egan RD, Minshew NJ, Behrmann M, Heeger DJ (2013) Normal binocular rivalry in autism: implications for the excitation/inhibition imbalance hypothesis. *Vis Res* 77:59–66
- Chong SC, Tadin D, Blake R (2005) Endogenous attention prolongs dominance durations in binocular rivalry. *J Vis* 5:6–6
- Meng M, Tong F (2004) Can attention selectively bias bistable perception? Differences between binocular rivalry and ambiguous figures. *J Vis* 4:2–2
- Paffen CL, Alais D (2011) Attentional modulation of binocular rivalry. *Front Hum Neurosci* 5:105
- Alais D, van Boxtel JJ, Parker A, van Ee R (2010) Attending to auditory signals slows visual alternations in binocular rivalry. *Vis Res* 50:929–935
- Paffen CL, Alais D, Verstraten FA (2006) Attention speeds binocular rivalry. *Psychol Sci* 17:752–756
- Knapen T, Brascamp J, Pearson J, van Ee R, Blake R (2011) The role of frontal and parietal brain areas in bistable perception. *J Neurosci* 31:10293–10301
- Lumer ED, Friston KJ, Rees G (1998) Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain. *Science* 280:1930–1934
- Zaretskaya N, Thielscher A, Logothetis NK, Bartels A (2010) Disrupting parietal function prolongs dominance durations in binocular rivalry. *Curr Biol* 20:2106–2111
- Weilhammer VA, Ludwig K, Hesselmann G, Sterzer P (2013) Frontoparietal cortex mediates perceptual transitions in bistable perception. *J Neurosci* 33:16009–16015
- Carmel D, Walsh V, Lavie N, Rees G (2010) Right parietal TMS shortens dominance durations in binocular rivalry. *Curr Biol* 20:R799–R800
- Kanai R, Bahrami B, Rees G (2010) Human parietal cortex structure predicts individual differences in perceptual rivalry. *Curr Biol* 20:1626–1630
- Kanai R, Carmel D, Bahrami B, Rees G (2011) Structural and functional fractionation of right superior parietal cortex in bistable perception. *Curr Biol* 21:R106–R107
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX (2012) Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatr* 169:1038–1055
- Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K (2013) Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging

- studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 70:185–198
40. Bollmann S, Ghisleni C, Poil S-S, Martin E, Ball J, Eich-Höchli D, Klaver P, O’Gorman RL, Michels L, Brandeis D (2015) Age-dependent and -independent changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during spatial working memory performance. *World J Biol Psychiat* 1–12
  41. Rooij DV, Hoekstra PJ, Mennes M, Rhein DV, Thissen AJAM, Heslenfeld D, Zwiers MP, Faraone SV, Oosterlaan J, Franke B, Rommelse N, Buitelaar JK, Hartman CA (2015) Distinguishing adolescents with ADHD from their unaffected siblings and healthy comparison subjects by neural activation patterns during response inhibition. *Am J Psychiat* 172:674–683
  42. Amador-Campos JA, Aznar-Casanova JA, Moreno-Sánchez M, Medina-Peña A, Ortiz-Guerra JJ (2013) Psychometric properties of a test for ADHD based on binocular rivalry. *Spanish J Psychol* 16:E20 (8 pages)
  43. Amador-Campos JA, Aznar-Casanova JA, Ortiz-Guerra JJ, Moreno-Sanchez M, Medina-Pena A (2015) Assessing Attention deficit by binocular rivalry. *J Attention Dis* 19:1064–1073
  44. Aznar-Casanova JA, Amador-Campos JA, Sánchez MM, Supèr H (2013) Onset time of binocular rivalry and duration of inter-dominance periods as psychophysical markers of ADHD. *Perception* 42:16–27
  45. Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Amorim P, Bonora L, Lépine J, Sheehan D, Janavs J, Baker R, Sheehan K (1998) MINI mini internationales neuropsychiatrisches interview, deutsche version 5.0. 0, DSM-IV & ICD-10. Hôpital de la Salpêtrière, Paris
  46. Rösler M, Retz-Junginger P, Retz W, Stieglitz R (2008) HASE–Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene. Hogrefe, Göttingen
  47. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Stieglitz RD, Kessler H, Reimherr F, Wender PH (2008) Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Der Nervenarzt* 79:320–327
  48. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Weijers H-G, Trott G-E, Wender P, Rössler M (2002) Wender utah rating scale (WURSK) Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Der Nervenarzt* 73:830–838
  49. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Thome J, Supprian T, Nissen T, Stieglitz R-D, Blocher D, Hengesch G, Trott G (2004) Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Der Nervenarzt* 75:888–895
  50. Conners C, Ehrhard D, Sparrow D (1999) Conner’s adult ADHD rating scales: CAARS. Multi-Health Systems Incorporated, Toronto
  51. Formann A, Pitswanger K (1979) Wiener matrizen-test. Manual. Beltz Test Gesellschaft, Weinheim
  52. Formann A, Waldherr K, Pitswanger K (2011) Wiener matrizen-test 2. Manual. Beltz Test GmbH, Göttingen
  53. Kofler MJ, Rapport MD, Matt Alderson R (2008) Quantifying ADHD classroom inattentiveness, its moderators, and variability: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiat* 49:59–69
  54. Vaurio RG, Simmonds DJ, Mostofsky SH (2009) Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia* 47:2389–2396
  55. Chong SC, Blake R (2006) Exogenous attention and endogenous attention influence initial dominance in binocular rivalry. *Vis Res* 46:1794–1803
  56. van Loon AM, Knapen T, Scholte HS, John-Saaltink ES, Donner TH, Lamme VA (2013) GABA shapes the dynamics of bistable perception. *Curr Biol* 23:823–827
  57. Edden RE, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH (2012) Reduced gaba concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiat* 69:750–753
  58. Ende G, Cackowski S, Van Eijk J, Sack M, Demirakca T, Kleindienst N, Bohus M, Sobanski E, Krause-Utz A, Schmah C (2016) Impulsivity and aggression in female BPD and ADHD patients: association with ACC glutamate and GABA concentrations. *Neuropsychopharmacol* 41:410–418
  59. Perlov E, Philipsen A, Hesslinger B, Buechert M, Ahrends J, Feige B, Bubl E, Hennig J, Ebert D, Tebartz van Elst L (2007) Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder—a magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiat Res* 41:934–941
  60. Lauritzen TZ, D’Esposito M, Heeger DJ, Silver MA (2009) Top-down flow of visual spatial attention signals from parietal to occipital cortex. *J Vis* 9:18–18
  61. Ruff CC, Bestmann S, Blankenburg F, Bjoertomt O, Josephs O, Weiskopf N, Deichmann R, Driver J (2008) Distinct causal influences of parietal versus frontal areas on human visual cortex: evidence from concurrent TMS–fMRI. *Cereb Cortex* 18:817–827
  62. Ruff CC, Blankenburg F, Bjoertomt O, Bestmann S, Freeman E, Haynes J-D, Rees G, Josephs O, Deichmann R, Driver J (2006) Concurrent TMS–fMRI and psychophysics reveal frontal influences on human retinotopic visual cortex. *Curr Biol* 16:1479–1488
  63. Ruff CC, Blankenburg F, Bjoertomt O, Bestmann S, Weiskopf N, Driver J (2009) Hemispheric differences in frontal and parietal influences on human occipital cortex: direct confirmation with concurrent TMS–fMRI. *J Cog Neurosci* 21:1146–1161
  64. Halperin JM, Schulz KP (2006) Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Bull* 132:560
  65. Schoechlin C, Engel RR (2005) Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol* 20:727–744
  66. Bollmann S, Ghisleni C, Poil SS, Martin E, Ball J, Eich-Höchli D, Edden RAE, Klaver P, Michels L, Brandeis D, O’Gorman RL (2015) Developmental changes in gamma-aminobutyric acid levels in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Trans Psychiat* 5:e589
  67. Fassbender C, Schweitzer JB (2006) Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev* 26:445–465
  68. Hale TS, Bookheimer S, McGough JJ, Phillips JM, McCracken JT (2007) Atypical brain activation during simple & complex levels of processing in adult ADHD: an fMRI study. *J Atten Dis* 11:125–139
  69. Asherson P, Manor I, Huss M (2014) Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: update on clinical presentation and care. *Neuropsychiatry* 4:109–128
  70. Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ, Eastaer S (2012) A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS one* 7:e31500
  71. Sokolova E, Groot P, Claassen T, van Hulzen KJ, Glennon JC, Franke B, Heskes T, Buitelaar J (2016) Statistical evidence suggests that inattention drives hyperactivity/impulsivity in attention deficit-hyperactivity disorder. *PLoS one* 11:e0165120



## Cognitive and electrophysiological markers of adult full syndrome and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorder

Alexander Schneidt<sup>a,\*</sup>, Nina Maria Höhnle<sup>a</sup>, Michael Schönenberg<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Tübingen, Germany

<sup>b</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Tübingen, Germany



### ARTICLE INFO

#### Keywords

ADHD  
Subthreshold  
Adults  
Theta  
Beta  
Executive functions

### ABSTRACT

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has been often referred to as an executive function deficit disorder with a specific electrophysiological signature. Although previous research suggests that individuals with subthreshold symptoms also suffer from severe impairments in daily life, only few studies have investigated cognitive and neural alterations in this group. Here, we explored impairments in executive functions and their electrophysiological correlates in a sample of adults with full syndrome ( $N = 113$ ) and subthreshold ( $N = 46$ ) ADHD compared to controls ( $N = 42$ ). Results suggest that adults with full syndrome ADHD exhibit more executive function deficits than controls, while there were no electrophysiological differences found between groups. Also, we observed only small differences in neuropsychological variables between subthreshold ADHD and controls and no evidence for altered neural activity in the resting state. While subthreshold ADHD was not associated with altered executive functions or abnormal electrophysiological activity, this group reported significant psychological impairments and comorbidity.

### 1. Introduction

About 40–60% of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) maintain the symptoms of inattention and/or hyperactivity-impulsivity (American Psychiatric Association, 2013) into adulthood (Barkley et al., 2002; Hechtman, 1999; Hinshaw et al., 2012; Klein et al., 2012). The prominent cognitive deficits associated with the disorder are moderate to severe across several domains (e.g., inattention, deficits in planning, and response inhibition) and have been shown to be stable throughout the life-time course of the illness in most patients (Hervey et al., 2004; Schoechlin and Engel, 2005; Seidman et al., 2005; Willcutt et al., 2005). Etiological theories propose that the symptomatology might reflect the impairment of central executive functions which is confirmed by clinical observations in patients with prefrontal lesions, who show comparable deficits on executive function-sensitive tasks and high levels of distractibility, hyperactivity, or impulsivity (Fuster, 1997; Stuss and Benson, 1986).

Executive functions are defined as the ‘top-down’ cognitive abilities for maintaining problem-solving skills to achieve future goals (Pennington and Ozonoff, 1996) and are considered to be impaired in ADHD across all age ranges (Hervey et al., 2004; Schoechlin and Engel, 2005; Seidman et al., 2005; Willcutt et al., 2005). Miyake et al. (2000) divided executive functions in three important sub-functions including

the ‘inhibition function’ (“the ability to inhibit dominant, automatic, or prepotent responses when necessary”, p. 57), ‘shifting-function’ (“shifting between tasks or mental sets”, p. 55) and ‘updating function’ (“updating and monitoring of working memory representations”, p. 56). These executive functions are separated but related and previous studies consistently found executive function deficits in measures of vigilance, response inhibition, planning, and spatial working memory in children and adolescents with ADHD (Willcutt et al., 2005). Some reviews suggested that adults with ADHD show impairments similar to those seen in children (Hervey et al., 2004; Seidman et al., 2005), although others questioned the magnitude of executive function deficits in adulthood (Schoechlin and Engel, 2005). In the latter case, only differences in complex attention variables (e.g., sustained attention, focused attention) and verbal memory showed high effect sizes ( $d = 0.5–0.6$ ) between adults with ADHD and healthy controls.

To shed more light on neurophysiological correlates of executive functioning problems in ADHD, recent studies have begun to investigate electrical brain activity in patients with ADHD as compared to healthy controls and some of these studies found evidence for ADHD-specific markers in the electroencephalogram (EEG; i.e., elevated levels of slow and reduced fast wave activity). While in healthy individuals no or only weak associations between executive functions and resting state EEG spectral power measures had been found, several studies in adults

\* Corresponding author. University of Tübingen, Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Schleierstr. 4, D-72076, Tübingen, Germany.  
E-mail address: [alexander.schneidt@uni-tuebingen.de](mailto:alexander.schneidt@uni-tuebingen.de) (A. Schneidt).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.004>

Received 16 January 2020; Received in revised form 8 April 2020; Accepted 7 May 2020  
0022-3956/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

with ADHD revealed frontocentral increased theta band (4–7 Hz) and decreased beta band (13–21 Hz) activity during rest (Gordon et al., 2018; Vlahou et al., 2014) and cognitive activation conditions (Arns et al., 2013; Bresnahan et al., 1999; Clarke et al., 1998, 2001b; Koehler et al., 2009; Loo et al., 2010; Snyder and Hall, 2006). An increased theta to beta ratio (Lubar, 1991), typically recorded at the vertex (Cz), was also found in individuals with ADHD and is considered as a reliable neuronal marker in the clinical diagnosis of ADHD (Snyder and Hall, 2006). However, other studies examining large samples of individuals with and without ADHD came to the conclusion that an increased theta to beta ratio is not significantly associated with ADHD symptoms (Coolidge et al., 2007; Loo et al., 2013) nor does it correlate with typical cognitive markers (e.g., executive function deficits) in ADHD (Ogrim et al., 2012).

Taken together, up to date findings regarding executive function deficits and their EEG correlates in adults with ADHD have been mixed, making it difficult to consider a specific neurocognitive or neural diagnostic marker for the disorder. Yet finding such markers could also help to investigate different forms of the disorder (e.g., subtypes) and to assess the individual need for and response to treatment (Arns et al., 2013). For instance, over the last decades, increasing awareness of the clinical relevance of subthreshold ADHD as a mild form of ADHD has emerged in the field (Balázs and Keresztény, 2014; Brown and Casey, 2016; Faraone et al., 2006; Hong et al., 2014; Lin et al., 2014). There is mounting evidence that individuals with subthreshold ADHD experience significant impairments in every-day life. Balázs and Keresztény (2014) reported in their review, that the prevalence for subthreshold ADHD ranges greatly from 0.8 up to 23.1% and that, similar to full syndrome ADHD, subthreshold ADHD is also significantly correlated with comorbid mental disorders (e.g., depression, anxiety disorders, or alcohol dependence). Furthermore, the authors stated that children with subthreshold ADHD exhibit more functional, interpersonal, and educational problems and higher levels of risk behavior than healthy controls. Relatedly, other recent studies showed, that children and adolescents with subthreshold ADHD had significant impairments in various neuropsychological functions with high and low executive demands (e.g., target sensitivity, spatial working memory, or spatial planning; Brown and Casey, 2016; Hong et al., 2014; Lin et al., 2014).

To date, however, no study investigated potential behavioral and neural markers in adults with subthreshold ADHD as compared to adults with full syndrome ADHD and healthy controls. Only one study compared executive function deficits between adults with full syndrome and those with subthreshold ADHD (Faraone et al., 2006). The authors found only limited evidence for neuropsychological impairments in participants with subthreshold ADHD. Thus, in the current study, we aimed to replicate and extend the previous literature by examining neurocognitive and neural markers of full syndrome and subthreshold ADHD in a large adult sample as well as in healthy controls. Based on previous literature, we expected to observe significantly increased executive function deficits (regarding the updating, inhibition, and shifting function) as well as an increased theta to beta ratio in the full syndrome ADHD as compared to the healthy controls samples. In addition, we expected to find altered electrophysiological and cognitive markers also in the group with subthreshold ADHD, with the magnitude of impairments lying between those of the group with full syndrome ADHD and the healthy control group.

## 2. Methods and materials

### 2.1. Participants

The ADHD sample consisted of 113 (German speaking Caucasian) participants (mean age  $37.94 \pm 11.08$  years; male 56.64%), who met the following inclusion criteria: (1) fulfillment of the DSM-IV-TR criteria of ADHD, (2) age between 18 and 60 years, (3) no or stable use of medication for at least two months. Exclusion criteria were: (1)

comorbid current or lifetime schizophrenia or schizoaffective disorder, bipolar disorder, borderline personality disorder, epilepsy, traumatic brain injury, (2) current substance abuse or dependence, (3) insufficient knowledge of the German language. 46 participants (mean age  $38.41 \pm 11.70$  years; male 47.83%), who did not fulfill the complete DSM-IV-TR criteria for ADHD were assigned to the group with subthreshold ADHD. The control sample (mean age  $37.14 \pm 11.50$  years; male 47.62%) consisted of 42 (German speaking Caucasian) healthy participants. The study was approved by the local ethics committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

### 2.2. Procedure

Recruitment was carried out by flyers and advertisements as well as through posts to the university department's homepage and occurred in the context of a larger project which examined putative effects of EEG neurofeedback training in adult ADHD. However, no training took place prior to the current study. First, all interested individuals had to complete an ADHD online prescreening in order to ensure basic eligibility according to the inclusion and exclusion criteria. They completed the German ADHD Self-report Scale (ADHS-SB; Rösler, Retz-Junginger, Retz and Stieglitz, 2008; Cronbach's  $\alpha = 0.72-0.90$ ), and subscales for borderline, schizotypal, as well as schizoid personality disorder of the Assessment of DSM-IV Personality Disorders Questionnaire (ADP-IV; Schotte, de Doncker, Vankerckhoven, Vertommen and Cosyns, 1998). Participants who were deemed eligible for inclusion (ADHS-SB score  $\geq 15$ , no indication of a personality disorder) were invited to an extensive diagnostic interview as well as further assessments.

### 2.3. Clinical measures

The German version of the Wender-Reimherr-Interview (WRI; Rösler et al., 2008) was conducted to confirm the ADHD diagnosis. Participants who fulfilled criteria were allocated to the full ADHD sample, individuals without a definite ADHD diagnosis, who were otherwise eligible for inclusion were assigned to the group with subthreshold ADHD. In addition, the Connors' Adult ADHD Rating Scales - Self-report (CAARS; Christiansen et al., 2014; Cronbach's  $\alpha = 0.70-0.85$ ) was administered to quantitatively assess current ADHD symptoms in adulthood.

The German versions of the Barratt-Impulsiveness-Scale (BIS; Barratt, 1965; German version Hartmann et al., 2011), the State Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger, 1983), and the State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI; Spielberger, 1999) were used to assess impulsive behavior, anxiety, and anger. In addition, the Beck Depression Inventory (BDI-II; Hautzinger et al., 2006) was used to measure the severity of comorbid depression. Further, the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI; Sheehan et al., 1998) was administered in order to assess comorbid disorders. To estimate verbal and nonverbal intelligence, we conducted computerized versions of the Vocabulary Test (Wortschatztest, WST; Schmidt and Metzler, 1992) and the Wiener Matrizen Test 2 (WMT-2; Formann et al., 2011).

### 2.4. Executive function measures

To assess the different sub-components of executive functions (updating, inhibition, and shifting function) that had been previously shown to be impaired in adult ADHD (Willcutt et al., 2005), participants completed a focused neuropsychological test battery. The Inventory for Complex Attention (INKA; Heyde, 2000) was used in order to measure the updating function, the Stroop Color-Word Test (STROOP; Schuhfried, 2000) was administered to assess response inhibition and the Test for Attentional Performance - Flexibility (TAP Flexibility) to determine set shifting abilities (Zimmermann and Fimm, 2009).

### 2.5. EEG recording and analysis

A resting-state EEG was recorded in order to determine the theta to beta ratio by using a Nexus-32 amplifier and an electrocap with 21 electrodes (according to the 10–20 electrode international system). Measurements involved eight 1-min trials, four with eyes open (O), four with eyes closed (C), which were presented in counterbalanced order (COCOOCOC). Participants were instructed to minimize movements and eye blinks during the recording. All impedances were kept under 5 k $\Omega$ . For ocular artifact rejection, four electrooculogram (EOG) channels (lateral: outer canthi; vertical: superior and inferior orbit of the left eye) were collected. Data for each resting session were obtained with a common average reference scheme, digitized continuously at 512 Hz and filtered prior to digitization at 1 and 45 Hz, respectively.

EEG data was analyzed using Brain Vision Analyzer 2.0 (Brain Products, Germany) and corrected for eye-movements and blinks using Independent Component Analysis. Each dataset was then visually inspected and data with artefacts exceeding  $\pm 75 \mu\text{V}$  in any channel were rejected. Subsequently, each 1-min trial was segmented into 1-s epochs and power spectra computed using the Fast Fourier Transformation with a 10% Hamming window. Spectral power was averaged separately for each of the 1-min trials and weighted means were computed for each electrode, separately for eyes-open and eyes-closed trials. Absolute power estimates were derived for the theta (4–8 Hz) and beta (13–21 Hz) band at frontal (Fz), central (Cz) and parietal (Pz) midline. The theta to beta ratio was calculated by dividing power in the theta band by power in the beta band. A natural logarithmic (ln) transformation was used to approach normal spreading of the data.

### 2.6. Data analysis

The collected data was analyzed by using IBM SPSS analysis software (IBM SPSS Statistics 25, Armonk, NY). Univariate analysis of variance (ANOVAs) and pairwise post-hoc *t*-tests were calculated in order to compare the three groups with regard to demographical and clinical data as well as performance in cognitive measures. To analyze the electrophysiological data, we conducted a 3 (Region: Fz, Cz, Pz)  $\times$  2 (Eyes: open, closed)  $\times$  3 (Group: ADHD, Subthreshold ADHD, Healthy Controls) repeated-measures ANOVA. Appropriate follow-up comparisons were conducted in case of significant main effects. In addition, we performed several correlation analyses between ADHD symptoms and electrophysiological data by using the Pearson product-moment correlation.

## 3. Results

### 3.1. Participants

Participants did not differ with regard to gender, age, education, or verbal/nonverbal intelligence while significant differences between groups could be observed in ADHD related measures (see Table 1). Further, with regard to impulsiveness, state anxiety, and trait-anger, follow-up pairwise comparisons revealed that the group with ADHD scored significant higher than the group with subthreshold ADHD, and the group with subthreshold ADHD scored higher than the healthy controls on all these measures. No differences were found between the group with ADHD and the group with subthreshold ADHD with regard to depressive symptomatology as indicated via the BDI-II score and anger on the other STAXI subscales, while both clinical groups showed significantly increased symptoms of depression and anxiety when compared to healthy controls.

### 3.2. Neuropsychological measures

We had two missing data sets in the group with ADHD. With regard to potential group differences in neuropsychological measurements,

analysis revealed a significant effect of group. More particular, we observed group-related differences on INKA error scores ( $F(2, 198) = 9.80, p < .001; \eta_p^2 = 0.09$ ), in the STROOP Reading ( $F(2, 197) = 3.64, p = .028; \eta_p^2 = 0.04$ ), and STROOP Labeling condition ( $F(2, 197) = 4.00, p = .020; \eta_p^2 = 0.04$ ), as well as differences between the three groups with regard to TAP Flexibility errors scores ( $F(2, 197) = 3.26, p = .041; \eta_p^2 = 0.03$ ) and TAP Flexibility reaction time latencies ( $F(2, 197) = 4.09, p = .018; \eta_p^2 = 0.04$ ). Pairwise post-hoc comparisons revealed significant differences between the group with ADHD and the healthy controls sample in all measures except in the STROOP Reading condition, but no significant differences between participants suffering from subthreshold and full-syndrome ADHD or subthreshold ADHD and healthy controls, respectively (see Fig. 1).

### 3.3. Electrophysiological data

There were two missing data sets in the group with ADHD. The analysis of the ln transformed theta to beta ratio yielded a significant main effect of Region ( $F(2, 392) = 179.78, p < .001; \eta_p^2 = 0.48; F_z > C_z > P_z$ ), and a significant main effect of Eyes ( $F(1, 196) = 43.93, p < .001; \eta_p^2 = 0.18$ ; Eyes open > Eyes closed). However, analysis revealed no main effect of Group ( $F(2, 196) = 0.43, p = .651; \eta_p^2 = 0.04$ ) (see Table 2). Moreover, correlation analyses showed moderate negative associations between ADHD symptoms and theta to beta ratio (see Table 3).

## 4. Discussion

The present study is the first to investigate cognitive and neural markers in adults with full syndrome and subthreshold ADHD as compared to healthy controls. The main results of the study can be summarized as follows: First, increased executive function deficits (in updating, inhibition, and shifting functions) could be observed in the full syndrome ADHD as compared to the healthy control group while, on the electrophysiological level, no differences in the theta to beta ratio between these groups were found. Second, we observed only slightly impaired neuropsychological functions and no abnormal electrophysiological activity in the subthreshold ADHD sample. Taken together, our data suggests some practical usefulness of the assessment of objective cognitive markers but no additional value of examining electrophysiological characteristics in the diagnosis of subthreshold and full syndrome ADHD in adulthood.

In the current study, only participants with full syndrome ADHD showed significant executive function deficits as compared to the healthy control group. These results provide clear additional support for prominent etiological theories which proposed that ADHD symptomatology mainly reflects impairments in central executive functions (Fuster, 1997; Stuss and Benson, 1986). In addition, the present findings are broadly in line with previous investigations in adults suffering from the disorder (e.g., Hervey et al., 2004; Schoechlin and Engel, 2005). In particular, we observed significant differences in all three important executive function subdomains, that is, adult ADHD participants showed slower reaction times and made more errors in tasks that measured the updating (as measured via the INKA), the inhibition (as indicated by STROOP-Labeling performance), and the shifting function (as indexed by TAP Flexibility scores).

With regard to the electrophysiological data, we found a typical overall effect of region with resting state theta to beta ratio being highest at frontal and lowest at parietal sites, a pattern that has been described in previous studies (Bresnahan and Barry, 2002; Schutte et al., 2017).

In contrast to expectations, however, the results of the present study provide no evidence for distinct electrophysiological correlates of these executive function deficits. Participants with ADHD exhibited similar neural activity as healthy controls when measured at rest. This finding is of particular interest given the great body of previous research that

**Table 1**  
Demographic and clinical characteristics.

	ADHD(N = 113)	Subthreshold(N = 46)	Healthy Controls(N = 42)	Statistics	Comparison
<b>Demographics</b>					
Gender, female n (%)	49 (43.36)	24 (52.17)	22 (52.38)	$\chi^2_{(2)} = 1.58$ ; n.s.	
Age, in years	37.94 (11.08)	38.41 (11.70)	37.14 (11.50)	$F(2, 198) = 18.14$ ; n.s., $\eta_p^2 = .001$	
Education, in years	11.52 (1.97)	11.80 (1.68)	11.98 (1.47)	$F(2, 198) = 1.09$ ; n.s., $\eta_p^2 = .011$	
WST IQ	107.66 (9.85)	106.87 (10.45)	109.50 (10.44)	$F(2, 198) = .78$ ; n.s., $\eta_p^2 = .008$	
WMT-2 IQ	88.77 (16.23)	94.65 (16.79)	87.31 (17.42)	$F(2, 198) = 2.65$ ; n.s., $\eta_p^2 = .026$	
ADHD rating scales					
ADHS-SB	33.80 (7.51)	25.33 (5.35)	5.05 (3.72)	$F(2, 198) = 306.84$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .756$	1 > 2 > 3
CAARS-SR					
Total score	135.01 (23.24)	101.87 (23.05)	27.00 (13.72)	$F(2, 198) = 384.44$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .795$	1 > 2 > 3
Inattention	26.89 (4.88)	19.98 (5.86)	5.71 (3.54)	$F(2, 198) = 288.37$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .744$	1 > 2 > 3
Hyperactivity	22.52 (7.04)	16.41 (6.71)	5.60 (2.88)	$F(2, 198) = 110.84$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .528$	1 > 2 > 3
Impulsivity	23.06 (6.74)	18.37 (6.96)	4.57 (3.31)	$F(2, 198) = 134.41$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .576$	1 > 2 > 3
Problems with Self-Concept	12.30 (4.13)	10.43 (4.37)	3.57 (3.12)	$F(2, 198) = 73.16$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .425$	1 > 2 > 3
<b>Clinical measurements</b>					
BIS (total score)	82.70 (8.58)	72.43 (10.07)	55.83 (8.01)	$F(2, 198) = 143.69$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .592$	1 > 2 > 3
BDI-II	19.10 (13.03)	15.00 (11.46)	2.93 (3.28)	$F(2, 198) = 31.24$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .240$	1, 2 > 3
STAI-State	55.94 (9.97)	49.22 (11.84)	32.67 (7.16)	$F(2, 198) = 84.08$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .459$	1 > 2 > 3
<b>STAXI</b>					
State-anger	14.63 (7.38)	14.13 (5.57)	10.19 (5.59)	$F(2, 198) = 8.19$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .076$	1, 2 > 3
Trait-anger	27.42 (5.72)	24.07 (6.41)	15.33 (2.97)	$F(2, 198) = 75.33$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .432$	1 > 2 > 3
Anger in Anger out Anger control	21.58 (5.12)	20.70 (5.45)	14.50 (3.37)	$F(2, 198) = 32.94$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .250$	1, 2 > 3
	18.27 (5.62)	16.26 (4.85)	10.86 (2.76)	$F(2, 198) = 34.00$ ; $p < .001$ , $\eta_p^2 = .256$	1, 2 > 3
	21.45 (4.86)	23.35 (4.72)	23.57 (3.64)	$F(2, 198) = 4.71$ ; $p = .010$ , $\eta_p^2 = .045$	1, 2 > 3
<b>Comorbidity</b>					
Affective disorders (%)	59 (52.21)	18 (39.13)	0		
Current MDE (%)	9 (7.96)	2 (4.35)	0		
Anxiety disorders (%)	24 (21.24)	7 (15.22)	0		
Eating Disorder (%)	2 (1.77)	0	0		
<b>Medication</b>					
ADHD medication (%)	14 (12.39)	3 (6.52)	0		
Antidepressants (%)	20 (17.70)	5 (10.87)	0		
SSRI (%)	9 (7.96)	2 (4.35)	0		
SSNRI (%)	5 (4.42)	1 (2.17)	0		
TCA (%)	3 (2.65)	0	0		
Others (%)	3 (2.65)	2 (4.35)	0		
Psychotherapeutic treatment in the past (%)	68 (60.18)	26 (56.52)	3 (7.14)		

*Note.* The data represented in the table refers to means and standard deviations (in parentheses) for each measure. Comparisons between the three groups were performed with post-hoc *t*-tests (Bonferroni) 1 = group with ADHD, 2 = group with subthreshold ADHD, 3 = healthy controls. ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHS-SB = ADHD Self-Rating Scale; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; BIS = Barratt Impulsiveness Scale; CAARS-SR = Conners Adult ADHD Rating Scale - Self Report; SSRI = Selective serotonin reuptake inhibitors; SSNRI = Selective serotonin noradrenalin reuptake inhibitors; TCA = Tricyclic antidepressants; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; STAXI = State-Trait Anger Expression Inventory; WMT-2 = Wiener Matrizen Test 2; WST = Wortschatztest; WURS-K = Wender Utah Rating Scale for Adults.

found elevated theta and decreased beta activity, or a significantly increased theta to beta ratio to be associated with ADHD at all ages (Arns et al., 2013; Bresnahan et al., 1999; Chabot and Serfontein, 1996; Clarke et al., 1998, 2001b; Hobbs et al., 2007; Koehler et al., 2009; Loo et al., 2010; Matsuura et al., 1993; Snyder and Hall, 2006). Notably, our findings are well in line with more recently published data that also failed to find differences between ADHD and control subjects in slow-wave or fast-wave activity (Liechti et al., 2013; Loo et al., 2009; Markovska-Simoska and Pop-Jordanova, 2017). Additionally, and also consistent with our data, these studies found no evidence for increased theta to beta ratio in adult ADHD. In fact the study by Loo et al. (2009) even reported the theta to beta ratio to run counter to the hypothesized direction and suggests a significantly lower theta to beta ratio in adults with ADHD relative to those without. Interestingly, we also found negative associations between ADHD symptomatology and electrophysiological measures in the present study. These findings deeply question the value of including resting EEG markers into the diagnostic procedure and also have implications for standard neurofeedback

protocols frequently used in the treatment of ADHD, where patients are trained to reduce their theta power while simultaneously increasing beta activity (Schönenberg et al., 2017). As Liechti et al. (2013) have previously pointed out in their study, if EEG markers are not abnormally increased, such neurofeedback training would lack its physiological rationale in terms of a unidirectional state normalization.

With regard to subthreshold ADHD, we found only marginal neuropsychological and again no electrophysiological differences between adults with subthreshold ADHD and controls. That said, adults with subthreshold ADHD in the present study showed significantly elevated psychopathology scores when compared to healthy controls (i.e., increased symptoms as indicated by the BIS, BDI-II, STAI-State, and STAXI). Regarding impulsive behavior and state anxiety, the reported symptoms of adults with subthreshold ADHD were between those of the group with full syndrome ADHD and the healthy control group. Depression scores and reported anger (except trait-anger), however, were comparable between adults with subthreshold and those with full syndrome ADHD, indicating similar psychological impairments in both

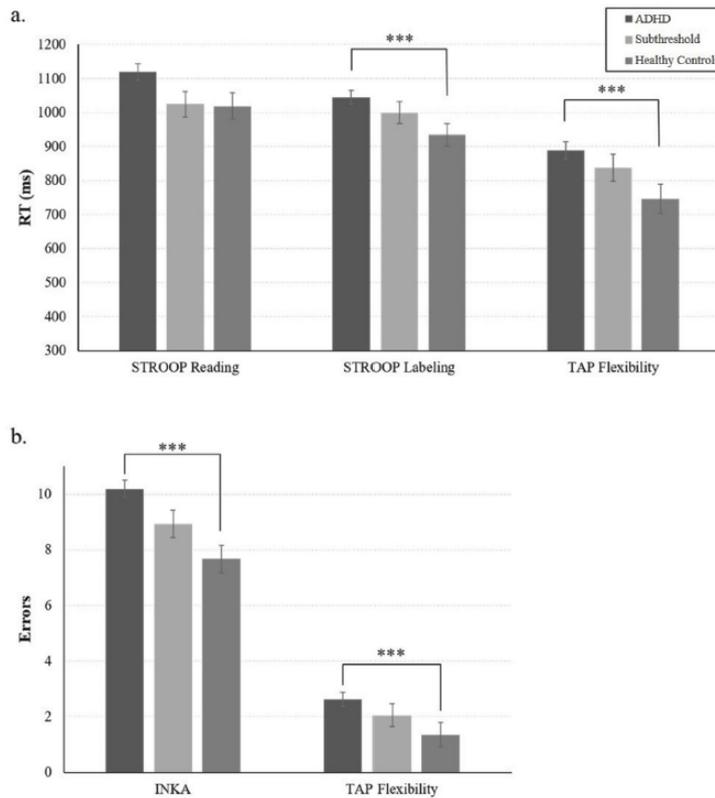


Fig. 1. Neuropsychological measures. (a.) Reaction time (in ms) for the STROOP Reading, STROOP Labeling condition (median), and TAP Flexibility (mean). (b.) Mean errors for INKA and TAP Flexibility for each group. Error bars represent standard errors. Comparison between the three groups were performed with post-hoc t-tests (Bonferroni). Statistically significant differences are marked with asterisks (\*\*\*)  $p < .001$ . ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ms = milliseconds; RT = reaction time latency.

Table 2  
Electrophysiological measures. The theta to beta ratio (ln transformed) in the Eyes open and Eyes closed condition as a function of Group and Region.

	ADHD(N = 111)	Subthreshold(N = 46)	Healthy Controls(N = 42)
Eyes open			
Fz	1.38 (.45)	1.45 (.62)	1.66 (.59)
Cz	1.28 (.51)	1.39 (.53)	1.27 (.65)
Pz	1.11 (.51)	1.09 (.62)	1.00 (.65)
Eyes closed			
Fz	1.25 (.51)	1.38 (.69)	1.42 (.63)
Cz	1.17 (.57)	1.32 (.62)	1.04 (.66)
Pz	.95 (.59)	1.01 (.68)	.76 (.66)

Note. Data refers to means and standard deviations (in parentheses) for each measure. ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; Fz = Frontal zero, electrode position at frontal central, Cz = Central zero, electrode position at vertex, Pz = Parietal zero, electrode position at parietal central.

groups. Moreover, participants in the subthreshold sample exhibited higher comorbidity rates and had a history of psychotherapeutic consultations in the past (> 50%), which also points to significant psychological impairment in this group. Thus, although objective markers indicated only slight to no differences between subthreshold ADHD and healthy controls, subjective perceptions showed substantial individual

variability in psychopathology. This finding is in line with previous reports suggesting higher psychological impairments and comorbidity rates in subthreshold ADHD across all ages (Balázs and Keresztény, 2014; Cho et al., 2009). Over the last decades, studies repeatedly emphasized the clinical relevance of various subthreshold disorders (e.g., depression, anxiety disorders, eating disorders, and schizophrenia; Cuijpers and Smit, 2004; Le Grange et al., 2006; Olsen and Rosenbaum, 2006; Zlotnick et al., 2002). Therefore, focusing on the psychological burden of subthreshold ADHD may be an important venue for future research and intervention efforts.

The current study has some limitations that are worth noting. One concern is that the present work investigated attentional performance and electrophysiological correlates in a clinical sample with ADHD of the combined subtype. Previous studies have suggested that executive function deficits are mainly associated with inattention rather than hyperactivity-impulsivity symptoms (Willcutt et al., 2005), whereas the theta to beta ratio may be more pronounced in the combined subtype relative to the inattentive subtype (Barry et al., 2009; Bresnahan et al., 1999; Bresnahan and Barry, 2002; Clarke, Barry, McCarthy and Selikowitz, 2001a). Thus, future studies are needed to examine the generalizability of the current studies' results to the different subtypes of ADHD. Another concern is that our ADHD sample was overall highly educated. However, previous studies clearly showed, that even high IQ

**Table 3**  
Correlation coefficients (*r*) of the ADHD rating scales and the theta to beta ratio (ln transformed) in the Eyes condition as a function of Region.

	ADHS-SB	CAARS-SR Total Score	Inattention	Hyperactivity	Impulsivity	Problems with S.- C.	Eyes open FZ	CZ	PZ	Eyes closed FZ	CZ	PZ	
ADHS-SB	1	.925 **	.865 **	.793 **	.807 **	.637 **	-.190 **	.009	.082	-.126	.076	.118	
CAARS-SR		1	.920 **	.850 **	.904 **	.727 **	-.221 **	-.007	.072	-.127	.066	.109	
Total Score			1	.688 **	.776 **	.697 **	-.203 **	.006	.057	-.121	.074	.093	
Inattention				1	.711 **	.445 **	-.146 *	.024	.134	-.048	.118	.187 **	
Hyperactivity					1	.683 **	-.212 **	-.030	.036	-.129	.023	.072	
Impulsivity						1	-.191 **	-.030	-.051	-.157 *	-.037	-.063	
Problems with S.- C.							1	.844 **	.749 **	.878 **	.738 **	.622 **	
Eyes open FZ								1	.854 **	.786 **	.869 **	.720 **	
CZ									1	.718 **	.775 **	.816 **	
PZ										1	.882 **	.775 **	
Eyes closed FZ											1	.862 **	
CZ												1	
PZ													1

Note. Correlation coefficients (*r*) of the ADHD rating scales (*N* = 201) and the theta to beta ratio (ln transformed) (*N* = 199) in the Eyes condition as a function of Region over the three groups. ADHS-SB = ADHS Self-Rating Scale; CAARS = Connors Adult ADHD Rating Scale - Self Report; Problems with S.-C. = Problems with Self-Concept; Fz = Frontal zero, electrode position at frontal central; Cz = Central zero, electrode position at vertex; Pz = Parietal zero, electrode position at parietal central.

\**p* < .05. \*\**p* < .01.

adults with ADHD exhibited the typical executive function deficits relative to comparable healthy controls (Antshel et al., 2010; Brown et al., 2009).

In summary, the present findings add to the current literature by showing that adults with full syndrome ADHD exhibit relevant executive function deficits in all three subdomains. In contrast, electrophysiological markers that have been previously linked to ADHD did not discriminate between individuals with or without the disorder. While participants with subthreshold ADHD did not show impairments in executive functions or altered brain activity at rest, they reported significant psychological difficulties and secondary psychopathologies that may require therapeutic intervention.

#### Grant funding sources

This work was supported by the German Research Foundation (DFG) [Grant No. Scho 1448/2-1].

#### Ethical statement

The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The authors also declare that they have no conflicts of interest.

#### CRediT authorship contribution statement

Alexander Schneidt: Conceptualization, Methodology, Writing - original draft, Data curation. Nina Maria Höhnle: Data curation, Writing - original draft. Michael Schönenberg: Conceptualization, Supervision, Writing - original draft.

#### Declaration of competing interest

The authors also declare that they have no conflicts of interest.

#### Acknowledgments

The authors would like to thank Eva Wiedemann and Janine Hartmann for their support in data collection.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.05.004>.

#### References

- American Psychiatric Association, A.P.A., 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Association, Arlington.
- Antshel, K., Faraone, S., Maglione, K., Doyle, A., Fried, R., Seidman, L., et al., 2010. Executive functioning in high-IQ adults with ADHD. *Psychol. Med.* 40, 1909–1918. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992273>.
- Arns, M., Conners, C.K., Kraemer, H.C., 2013. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J. Atten. Disord.* 17, 374–383. <https://doi.org/10.1177/1087054712460087>.
- Balázs, J., Keresztény, Á., 2014. Subthreshold attention deficit hyperactivity in children and adolescents: a systematic review. *Eur. Child Adolesc. Psychiatr.* 23, 393–408. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0514-7>.
- Barkley, R.A., Fischer, M., Smallish, L., Fletcher, K., 2002. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 111, 279–289. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.111.2.279>.
- Barratt, E.S., 1965. Factor-analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychol. Rep.* 16, 547–554. <https://doi.org/10.2466/pr0.1965.16.2.547>.
- Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J., Brown, C.R., 2009. EEG differences in children between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clin. Neurophysiol.* 120, 1806–1811. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.006>.
- Bresnahan, S.M., Anderson, J.W., Barry, R.J., 1999. Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatr.* 46, 1690–1697. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00042-6).
- Bresnahan, S.M., Barry, R.J., 2002. Specificity of quantitative EEG analysis in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr. Res.* 112, 133–144.
- Brown, A.J., Casey, B.M., 2016. Subclinical ADHD-symptoms are associated with executive-functioning and externalizing problems in college students without ADHD-diagnoses. *J. Educ. Dev. Psychol.* 6, 204. <https://doi.org/10.5539/jedp.v6n1p204>.
- Brown, T.E., Reichel, P.C., Quinlan, D.M., 2009. Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *J. Atten. Disord.* 13, 161–167. <https://doi.org/10.1177/1087054708326113>.
- Chabot, R.J., Serfontein, G., 1996. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol. Psychiatr.* 40, 951–963. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00576-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00576-5).
- Cho, S.-C., Kim, B.-N., Kim, J.-W., Rohde, L.A., Hwang, J.-W., Chung, D.-S., et al., 2009. Full syndrome and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorder in a Korean community sample: comorbidity and temperament findings. *Eur. Child Adolesc. Psychiatr.* 18, 447–457. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0755-7>.
- Christiansen, H., Hirsch, O., Abdel-Hamid, M., Kiss, B., 2014. Connors Skalen zur Aufmerksamkeit und Verhalten für Erwachsene. (Bern: Huber).
- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M., 1998. EEG analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two subtypes. *Psychiatr. Res.* 81, 19–29. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(98\)00072-9](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(98)00072-9).
- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M., 2001a. Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin.*

- Neurophysiol. 112, 815–826. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00487-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00487-4).
- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M., 2001b. Electroencephalogram differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychophysiology* 38, 212–221. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3820212>.
- Coolidge, F.L., Starkey, M.T., Cahill, B.S., 2007. Comparison of a parent-rated DSM-IV measure of attention-deficit/hyperactivity disorder and quantitative EEG parameters in an outpatient sample of children. *J. Clin. Neurophysiol.* 24, 348–351. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318067bfcf>.
- Cuijpers, P., Smit, F., 2004. Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 109, 325–331. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00301.x>.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Doyle, A., Murray, K., Petty, C., Adamson, J.J., et al., 2006. Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatr.* 60, 1081–1087. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.060>.
- Fomann, A., Waldherr, K., Pitswanger, K., 2011. *Wiener Matrizen-Test 2. Manual.* Beltz Test GmbH.
- Fuster, J.M., 1997. *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe, second ed.* Raven, New York.
- Gordon, S., Todder, D., Deutsch, I., Garbi, D., Getter, N., Meiran, N., 2018. Are resting state spectral power measures related to executive functions in healthy young adults? *Neuropsychologia* 108, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.031>.
- Hartmann, A.S., Rief, W., Hilbert, A., 2011. Psychometric properties of the German version of the Barratt impulsiveness scale, version 11 (Bis-11) for adolescents. *Percept. Mot. Skills* 112, 353–368. <https://doi.org/10.2466/08.09.10.Pms.112.2.353-368>.
- Hautzinger, M., Keller, F., Kühner, C., 2006. *Beck Depressions-Inventar (BDI-II).* Harcourt Test Services, Frankfurt.
- Hechtman, L., 1999. Predictors of long-term outcome in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr. Clin.* 46, 1039–1052. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)01711-1](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)01711-1).
- Hervey, A.S., Epstein, J.N., Curry, J.F., 2004. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 18, 485. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.485>.
- Heyde, G., 2000. *Inventar Komplexer Aufmerksamkeit (INKA): Swets Test Services.*
- Hinshaw, S.P., Owens, E.B., Zalecki, C., Huggins, S.P., Montenegro-Nevedo, A.J., Schrodek, E., et al., 2012. Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into early adulthood: continuing impairment includes elevated risk for suicide attempts and self-injury. *J. Consult. Clin. Psychol.* 80, 1041–1051. <https://doi.org/10.1037/a0029451>.
- Hobbs, M.J., Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M., 2007. EEG abnormalities in adolescent males with AD/HD. *Clin. Neurophysiol.* 118, 363–371. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.10.013>.
- Hong, S.-B., Dwyer, D., Kim, J.-W., Park, E.-J., Shin, M.-S., Kim, B.-N., et al., 2014. Subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with functional impairments across domains: a comprehensive analysis in a large-scale community study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatr.* 23, 627–636. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0501-z>.
- Klein, R.G., Mannuzza, S., Olazagasti, M.A.R., Roizen, E., Hutchison, J.A., Lashua, E.C., et al., 2012. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch. Gen. Psychiatr.* 69, 1295–1303. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.271>.
- Koehler, S., Lauer, P., Schreppel, T., Jacob, C., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., et al., 2009. Increased EEG power density in alpha and theta bands in adult ADHD patients. *J. Neural. Transm.* 116, 97–104. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0157-x>.
- Le Grange, D., Binford, R.B., Peterson, C.B., Crow, S.J., Crosby, R.D., Klein, M.H., et al., 2006. DSM-IV threshold versus subthreshold bulimia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 39, 462–467. <https://doi.org/10.1002/eat.20304>.
- Liechti, M.D., Valko, L., Müller, U.C., Döhnert, M., Drechsler, R., Steinhausen, H.-C., et al., 2013. Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Brain Topogr.* 26, 135–151. <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0258-6>.
- Lin, Y., Chen, W., Gau, S., 2014. Neuropsychological functions among adolescents with persistent, subsyndromal and remitted attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol. Med.* 44, 1765–1777. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002390>.
- Loo, S.K., Cho, A., Hale, T.S., McGough, J., McCracken, J., Smalley, S.L., 2013. Characterization of the theta to beta ratio in ADHD: identifying potential sources of heterogeneity. *J. Atten. Disord.* 17, 384–392. <https://doi.org/10.1177/1087054712468050>.
- Loo, S.K., Hale, T.S., Hanada, G., Macion, J., Shrestha, A., McGough, J.J., et al., 2010. Familial clustering and DRD4 effects on electroencephalogram measures in multiplex families with attention deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatr.* 49, 368–377. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.002>.
- Loo, S.K., Hale, T.S., Macion, J., Hanada, G., McGough, J.J., McCracken, J.T., et al., 2009. Cortical activity patterns in ADHD during arousal, activation and sustained attention. *Neuropsychologia* 47, 2114–2119. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.013>.
- Lubar, J.F., 1991. Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback Self-Regul.* 16, 201–225. <https://doi.org/10.1007/BF01000016>.
- Markovska-Simoska, S., Pop-Jordanova, N., 2017. Quantitative EEG in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder: comparison of absolute and relative power spectra and theta/beta ratio. *Clin. EEG Neurosci.* 48, 20–32. <https://doi.org/10.1177/1550059416643824>.
- Matsuura, M., Okubo, Y., Toru, M., Kojima, T., He, Y., Shen, Y., et al., 1993. A cross-national EEG study of children with emotional and behavioral problems: a WHO collaborative study in the Western Pacific Region. *Biol. Psychiatr.* 34, 59–65. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90257-E](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90257-E).
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., Wager, T.D., 2000. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit. Psychol.* 41, 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>.
- Ogrim, G., Kropotov, J., Hestad, K., 2012. The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatr. Res.* 198, 482–488. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.041>.
- Olsen, K.A., Rosenbaum, B., 2006. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 113, 247–272. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00697.x>.
- Pennington, B.F., Ozonoff, S., 1996. Executive functions and developmental psychopathology. *JCPP (J. Child Psychol. Psychiatr.)* 37, 51–87. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.x>.
- Rösler, M., Retz-Junginger, P., Retz, W., Stieglitz, R.D., 2008. HASE-Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene. Hogrefe, Göttingen.
- Schmidt, K.-H., Metzler, P., 1992. *Wortschatztest. WST: Beltz.*
- Schoechlin, C., Engel, R.R., 2005. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 20, 727–744. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.005>.
- Schönenberg, M., Wiedemann, E., Schmidt, A., Scheeff, J., Logemann, A., Keune, P.M., et al., 2017. Neurofeedback, sham neurofeedback, and cognitive-behavioural group therapy in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a triple-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Psychiatr.* 4, 673–684. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30291-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30291-2).
- Schotte, C.K.W., de Doncker, D., Vankerckhoven, C., Vertommen, H., Cosyns, P., 1998. Self-report assessment of the DSM-IV personality disorders. Measurement of trait and distress characteristics: the ADP-IV. *Psychological Medicine* 28, 1179–1188. <https://doi.org/10.1017/S0033291798007041>.
- Schuhfried, G., 2000. *Wiener Test System PC/S. Cognitron. Modeling, Austria.*
- Schutte, I., Kenemans, J.L., Schutter, D.J., 2017. Resting-state theta/beta EEG ratio is associated with reward-and punishment-related reversal learning. *Cognit. Affect Behav. Neurosci.* 17, 754–763. <https://doi.org/10.3758/s13415-017-0510-3>.
- Seidman, L.J., Biederman, J., Monuteaux, M.C., Valera, E., Doyle, A.E., Faraone, S.V., 2005. Impact of gender and age on executive functioning: do girls and boys with and without attention deficit hyperactivity disorder differ neuropsychologically in pre-teen and teenage years? *Dev. Neuropsychol.* 27, 79–105. [https://doi.org/10.1207/s15326942dn2701\\_4](https://doi.org/10.1207/s15326942dn2701_4).
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatr.* 59, 22–33. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83296-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83296-8).
- Snyder, S.M., Hall, J.R., 2006. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Clin. Neurophysiol.* 23, 441–456. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000221363.12503.78>.
- Spielberger, C.D., 1983. *STAI State-Trait Anxiety Inventory for Adults Form Y: Review Set; Manual, Test, Scoring Key: Mind Garden.*
- Spielberger, C.D., 1999. *State-Trait Anger Expression Inventory-2: STAXI-2: PAR, Psychological Assessment Resources.*
- Stuss, D.T., Benson, D.F., 1986. *The Frontal Lobes.* Raven Press, New York.
- Vlahou, E.L., Thurm, F., Kolassa, I.-T., Schlee, W., 2014. Resting-state slow wave power, healthy aging and cognitive performance. *Sci. Rep.* 4, 5101. <https://doi.org/10.1038/srep05101>.
- Willcutt, E.G., Doyle, A.E., Nigg, J.T., Faraone, S.V., Pennington, B.F., 2005. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol. Psychiatr.* 57, 1336–1346. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.006>.
- Zimmermann, P., Fimm, B., 2009. *TAP—Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Testbatterie for Attentional Performance).* Herzogenrath, Germany: Psytest.
- Zlotnick, C., Franklin, C.L., Zimmerman, M., 2002. Does "subthreshold" posttraumatic stress disorder have any clinical relevance? *Compr. Psychiatr.* 43, 413–419. <https://doi.org/10.1053/comp.2002.35900>.