

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

**Einfluss der Impulsivität auf EEG-Frequenzbänder während
einer modifizierten Eriksen-Flanker-Aufgabe**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Horakh, Martina

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. J. Fallgatter

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

Tag der Disputation: 29.04.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Zeichenerklärung

1	Einleitung	1
1.1	Der Begriff Impulsivität.....	1
1.2	Zusammenhang zwischen Impulsivität und ADHS	3
1.3	ADHS als heterogene Entität	5
1.3.1	Neurobiologie der ADHS.....	5
1.3.2	Exekutive Dysfunktionen als wesentlicher Endophänotyp.....	8
1.3.3	Anatomische Korrelate.....	10
1.4	Relevanz der Elektroenzephalographie.....	12
1.4.1	Allgemeines zum EEG	12
1.4.2	Veränderte EEG-Signale bei ADHS und erhöhter Impulsivität.....	14
1.4.3	Neurofeedback-Training bei ADHS.....	19
1.4.4	Einfluss von rTMS und tDCS auf die Hirnaktivität.....	21
1.5	Hypothesen	25
2	Material und Methoden	29
2.1	Studienteilnehmer	29
2.2	Rekrutierungsfragebogen	31
2.3	Versuchsdurchführung	33
2.4	Stimulations- und Messmethoden.....	34
2.4.1	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	35
2.4.2	Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	35
2.4.3	Kombinierte NIRS-EEG Messung	36
2.5	Testaufbau modifizierte Eriksen-Flanker-Aufgabe	38
2.6	Datenaufbereitung	40
2.7	Datenanalyse	42

3	Ergebnisse	46
3.1	Effekte des Zwischensubjektfaktors Gruppe	46
3.2	Effekte des Innersubjektfaktors Region.....	46
3.3	Effekte des Innersubjektfaktors Stimulation.....	52
3.4	Effekte des Innersubjektfaktors Bedingung.....	61
3.5	Dreifach-Interaktionen	65
4	Diskussion.....	69
4.1	Erwartungen der vorliegenden Studie.....	69
4.2	Interpretation der Frequenzbandanalyse	71
4.2.1	Einfluss des Faktors Region.....	71
4.2.2	Stimulationseffekte.....	75
4.2.3	Einfluss des Faktors Bedingung.....	78
4.2.4	Interpretation der Dreifach-Interaktion	80
4.3	Limitationen.....	81
4.4	Ausblick	82
5	Zusammenfassung	84
6	Literaturverzeichnis	86
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	98
8	Erklärungen zum Eigenanteil	101
9	Danksagung.....	102

Abkürzungsverzeichnis

μV^2	Einheit für die absolute Power (engl. für Leistung)
5-HTT	5-Hydroxytryptamintransporter
A	Ampere (Einheit der elektrischen Stromstärke)
Abb.	Abbildung
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
ADHS-SB	ADHS-Selbstbeurteilungsskala
AMT	active motor threshold (engl. für aktive Motorschwelle)
ANOVA	analysis of variance (engl. für Varianzanalyse)
APA	American Psychiatric Association (engl. für amerikanische psychiatrische Gesellschaft)
ASRS	Adult ADHD Self-Report Scale (engl. für Screening-Test mit Selbstbeurteilungsskala für Erwachsene mit ADHS)
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar
BIS-11	Barratt Impulsiveness Scale (engl. für die 2. Version der Barratt Impulsivitätsskala)
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
BSL-23	Borderline Symptom Liste - Kurzform
bzw.	beziehungsweise
C	Coulomb (Einheit der elektrischen Ladung)
ca.	circa
cm	Zentimeter
CPT	Continuous Performance Test
CRT	Cognitive Reflection Test
cTBS	continuous Theta-Burst Stimulation (engl. für kontinuierliche Theta-Burst Stimulation)
Da	Dalton (atomare Masseneinheit)
DAT	Dopamintransporter
DBH	Dopamin- β -Hydroxylase
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex

DRD4	Dopamin-D4-Rezeptor
DRD5	Dopamin-D5-Rezeptor
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5 (engl. für diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, 5. Version)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV (engl. für diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, 4. Version)
EEG	Elektroenzephalogramm, Elektroenzephalographie
EF	exekutive Funktionen
EKP	ereigniskorrelierte Potenziale
FFT	Fast Fourier Transformation
HI	hoch-impulsiv
HTR1B	Hydroxytryptamin-Rezeptor-1B
Hz	Hertz (Einheit für die Frequenz)
imTBS	intermediäre Theta-Burst Stimulation
iTBS	intermittierende Theta-Burst Stimulation
MEP	motorisch evozierte Potenziale
ms	Millisekunde
MT	motor threshold (engl. für Motorschwelle)
MW	Mittelwert
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
n. s.	nicht signifikant
NGA	NoGo-Anteriorisierung
NI	niedrig-impulsiv
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p	Signifikanz-Wert
P	Placebo-Stimulation
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule (engl. für Fragebogen zur Erfassung positiver und negativer Stimmungen)
PFC	präfrontaler Cortex
RT	reaction time (engl. für Reaktionszeit)

rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
s	Sekunde
s.	siehe
s. a.	siehe auch
SD	standard deviation (engl. für Standardabweichung)
SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I
SNAP-25	synaptosomal-associated protein of 25 kDa (engl. für 25-kDa-synaptosomal assoziiertes Protein)
SSRT	stop-signal reaction time (engl. für Stop-Signal Reaktionszeit)
STAI-G	State-Trait-Angstinventar
Tab.	Tabelle
TAR	Theta/Alpha Ratio
TBR	Theta/Beta Ratio
TBS	Theta-Burst Stimulation
tDCS	transcranial direct current stimulation (engl. für transkranielle Gleichstromstimulation)
V	Verum-Stimulation
vs.	versus
WURS-K	Kurzform der Wender Utah Rating Scale
η^2	partielles Eta-Quadrat

Zeichenerklärung

\pm	plus minus
\leq	kleiner gleich
\geq	größer gleich
$<$	kleiner als
$>$	größer als

1 Einleitung

1.1 Der Begriff Impulsivität

Impulsivität kann generell als eine Persönlichkeitseigenschaft betrachtet werden, welche bei jedem Individuum unterschiedlich ausgeprägt ist (Whiteside & Lynam, 2001). Aufgrund des breiten Spektrums an Ausprägungsmöglichkeiten, kann Impulsivität als Kontinuum einer Skala aufgefasst werden (Thapar & Cooper, 2016). Hierbei steht am einen Ende eine niedrig beziehungsweise normal ausgeprägte Impulsivität und am anderen, extremen Ende eine übermäßig ausgeprägte Impulsivität, welche dann als Symptom diverser psychischer Störungen angesehen wird. Neben Störungen wie der Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS), der Schizophrenie und Suchterkrankungen, ist eine übermäßig ausgeprägte Impulsivität vor allem bei der Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wiederzufinden (Herpertz & Saß, 1997). Anstatt ADHS aufgrund von diagnostizierbaren Ausschlusskriterien als eine abgrenzbare Störung anzusehen, bevorzugen Levy und Kollegen (1997) die Sicht auf ADHS als ein Extrem eines Kontinuums, welches aufgrund der individuellen Genetik variieren kann. Die Betrachtung von ADHS im Sinne einer kategorischen Verhaltensstörung, deren Diagnose auf dem Vorhandensein einer gewissen Anzahl an Symptomen und somit auf sogenannten Cut-off-Kriterien basiert, bewerten Levy und Kollegen (1997) als willkürlich. Mittels Zwillingsstudien konnte nachgewiesen werden, dass ADHS einer gewissen Erblichkeit unterliegt, unabhängig davon ob die Verhaltensstörung als Kontinuum einer Skala oder als konkrete Störung angesehen wird. Ziel sollte es sein, die Diagnose nicht nur basierend auf Ja- / Nein-Antworten bei Fragen zu ADHS-Kernsymptomen zu stellen (Thapar & Cooper, 2016). Jedoch wird die Bedeutung der Genetik bei den Diagnosekriterien für ADHS nicht miteingeschlossen (Levy et al., 1997).

Zum einen wird Impulsivität als eine Charaktereigenschaft und als Bestandteil mehrerer psychischer Störungen angesehen. Zum anderen wird sie von den eigenständigen „Störungen der Impulskontrolle, nicht andernorts klassifiziert“, welche eine eigene Kategorie im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, APA, 1994) darstellen, unterschieden (Herpertz & Saß, 1997). Die „Störungen der Impulskontrolle, nicht andernorts klassifiziert“

unterscheiden sich laut DSM-IV (American Psychiatric Association, APA, 1994) von der Impulsivität in der selbst- oder fremdschädigenden Komponente. Personen, die unter dieser Störung leiden, besitzen nicht die Fähigkeit, Handlungsimpulse zu steuern und diesen Widerstand zu leisten. Ihr Verhalten wird von einer sich durch den Impuls gesteuerten Anspannung gekennzeichnet. Diese verleitet dazu, gewisse Handlungen auszuführen und versagt es dem Individuum, dem aufkommenden Handlungsdrang zu widerstehen. Nach Realisation des Impulses wird zunächst ein Gefühl der Befreiung und Entspannung empfunden, welches jedoch von Resignation und Schuldgefühlen gefolgt wird (Herpertz & Saß, 1997). In der 5. Auflage des DSM (American Psychiatric Association, APA, 2015) werden die beschriebenen Störungen der Impulskontrolle in das neue Kapitel „Disruptive, Impulskontroll- und Sozialverhaltensstörungen“ miteinbezogen. Hierbei befürwortet Kröber (2015) die Relativierung des Impulskontrollverlustes, da er nur in seltenen Fällen unkontrolliertes impulsives Verhalten als Auslöser für soziales Fehlverhalten sieht. Hierfür liegt seiner Ansicht nach vielmehr mutwilliges Verhalten zu Grunde (Kröber, 2015).

Der Begriff Impulsivität konnte bis heute nicht einheitlich definiert und konzeptualisiert werden. Impulsivitätskennzeichnende Merkmale sind vor allem die beiden sich gegenseitig beeinflussenden und gegenläufigen Komponenten des impulsiven Antriebs und der Impulskontrolle. Impulsiver Antrieb kann durch Begriffe wie Drang, Trieb und Erregung beschrieben werden. Die dazugehörigen, konträren, die Impulskontrolle betreffenden Wortpaare werden durch Begriffe wie Hemmung, Beherrschung und Bewältigung beschrieben (Herpertz & Saß, 1997). Impulsives Verhalten ist somit durch einen starken, teils spontanen, teils dranghaften Antrieb gekennzeichnet und der schnellen Umsetzung von Wünschen und Ideen aber auch einem gewissen Maß an Impulskontrolle. Wird das impulsive Verhalten zwanghaft, so liegt ein Verlust der Impulskontrolle bis hin zu einer Impulskontrollstörung vor (Deister, 2017).

Die als Temperament verstandenen individuellen Verhaltensmerkmale betreffen das Denken, das Fühlen sowie letztendlich die ausgeführten Handlungen eines Individuums. Sind diese Wesensmerkmale durch einen hohen impulsiven Antrieb gesteuert, so ist mit ausgeprägt intensiven Reaktionen in diesen Bereichen zu rechnen. Die Impulskontrolle

hingegen steht für einen interindividuell unterschiedlich ausgeprägten Kontrollmechanismus. Die Umsetzung oder Abwendung eines Impulses wird durch die Impulskontrolle reguliert. Da dieser Kontrollmechanismus bei impulsiven Individuen defizitär ausgeprägt ist, werden impulsive Antriebe seltener gehemmt und umso öfter realisiert (Herpertz & Saß, 1997).

Im allgemeinen Sprachgebrauch wird Impulsivität mit einem spontanen, inneren Eingebungen folgenden, von Reflexion befreiten Verhalten in Verbindung gebracht (Herpertz & Saß, 1997). Neben dieser negativ belegten Ansicht finden sich auch positive Assoziationen zum Begriff Impulsivität wie zum Beispiel Lebhaftigkeit, Kreativität und Antrieb. Jedoch äußert sich der hohe impulsive Antrieb sowie die mangelnde Impulskontrolle oftmals negativ in einem das Individuum einschränkenden Verhalten. Ein ausgeprägtes Charakteristikum der Impulsivität ist das vorschnelle, unbedachte Antworten sowie die Unfähigkeit, Antworten zu überdenken und in unangebrachten Situationen zurückzuhalten (Eviden, 1999). Somit gelten impulsive Personen als weniger gewissenhaft, von einem Mangel an Selbstdisziplin behaftet und eher riskante, unüberlegte Entscheidungen treffend (Watson et al., 1994).

1.2 Zusammenhang zwischen Impulsivität und ADHS

Neben Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität gehört Impulsivität zu den drei Kernsymptomen der Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (Rösler & Retz, 2006). ADHS stellt eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des Kindesalters dar (Breuer & Döpfner, 2006), mit einer Prävalenz von 3,4% (Thapar & Cooper, 2016). Es ist heute jedoch bekannt, dass es sich nicht nur um eine Verhaltensstörung des Kindesalters handelt, sondern dass bei bis zu 50% der Betroffenen zumindest ein Teil der Symptomatik fortbesteht, sodass auch Erwachsene von ADHS betroffen sind (Faraone et al., 2005a). Die von dieser Verhaltensstörung betroffenen Personen werden in verschiedenen Lebensbereichen beeinträchtigt. Vor allem im Erwachsenenalter nehmen die Belastungen im Alltag und im sozialen Umfeld zu. Verglichen mit den Symptomausprägungen im Kindesalter, sind diese bei adulter ADHS wesentlich unspezifischer und durch eine Inhomogenität zwischen den verschiedenen Individuen

gekennzeichnet (Schmidt & Petermann, 2008). Ursächlich für diese veränderte Symptomatik bei Erwachsenen ist die fortlaufende Persönlichkeitsentwicklung, welche zur Kompensation von Symptomen im Alter führt (Renner et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit soll Bezug auf ADHS bei Erwachsenen, insbesondere im Hinblick auf die Impulsivität, genommen werden, da diese Arbeit Bestandteil eines größeren Projektes zum Thema Frontalhirnfunktionen bei adulter ADHS ist.

Für die Einschätzung, wie stark die individuelle Impulsivität ausgeprägt ist, können ihre verschiedenen Facetten mittels Fragebögen wie beispielsweise der Barratt Impulsivitätsskala (BIS-11) (Patton et al., 1995) (s. 2.2) abgefragt werden. Dadurch lässt sich Impulsivität als ein Kontinuum einer Skala in physiologische und pathologische Ausprägungen einteilen. Es werden die Entscheidungsfähigkeit, das Vermögen zur Zukunftsplanung und problemorientierten Lösungsfindung sowie das Maß an unreflektiertem Verhalten nach der Stärke ihrer Ausprägung eingestuft (Barratt et al., 1987). Liegt ein hohes Maß an Selbstbeherrschung, bedachten Entscheidungen und gutem Konzentrationsvermögen vor, so besteht eine geringe Impulsivitätsausprägung. Ist eine Tendenz für mangelnde Selbstkontrolle, welche sich in unüberlegten, vorschnellen Handlungen zeigt, zu erkennen, so liegt ein hohes Maß an Impulsivität vor. In diesem Fall kann Impulsivität durch Überschreiten eines oberen Cut-off Wertes in diversen Fragebögen als Symptomausprägung der ADHS gewertet werden. In verschiedenen Bereichen, die Teil des Erkrankungsbildes der ADHS sind, führt Impulsivität zu Beeinträchtigungen. Diese betreffen unter anderem die Symptomatik und äußern sich beispielsweise in einem durch Impulsivität stark beeinträchtigten Familienleben sowie einem reduzierten Organisationsvermögen (Mörstedt et al., 2016). Des Weiteren sind Beeinträchtigungen auf neurobiologischer, anatomischer sowie elektrophysiologischer Ebene zu beobachten. Auf diese durch Impulsivität veränderten Maße und den Zusammenhang mit der Entität ADHS soll im Folgenden ausführlicher eingegangen werden.

1.3 ADHS als heterogene Entität

ADHS wird laut DSM-5 (American Psychiatric Association, APA, 2015) in drei Kategorien unterteilt. Diagnostisch wird unterschieden, welche Symptomatik überwiegend vorliegt. Demzufolge erfolgt die Unterteilung der ADHS in einen vorwiegend unaufmerksamen Typ, einen vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typ und einen Mischtyp. Ursächlich für die Heterogenität des Erkrankungsbildes ADHS ist nicht nur beschriebene Diagnosevielfalt. Es werden auch exogene Risikofaktoren und unterschiedliche neurobiologische Parameter diskutiert, die zu der sich als heterogen darstellenden Erkrankung ADHS führen.

1.3.1 Neurobiologie der ADHS

Die Krankheitsentstehung der ADHS ist multifaktoriell aus den sich beeinflussenden Faktoren Genetik und Umwelt bedingt (Renner et al., 2008; Reinelt & Petermann, 2018) und betrifft auf neurobiologischer Ebene drei verschiedene Transmittersysteme: das dopaminerge, das noradrenerge und das serotonerge Transmittersystem (Faraone et al., 2005b). Durch diverse Zwillingsstudien konnte eine hohe Erblichkeitsrate für ADHS festgestellt und der Einfluss mehrerer Gene dargelegt werden (Renner et al., 2008). Faraone und Kollegen (2005b) ermittelten aus den Erblichkeitsgraden von 20 verschiedenen Zwillingsstudien eine durchschnittliche Heritabilität von 76 % bei ADHS. Für die zuvor erwähnten Transmittersysteme werden mehrere Risikogene diskutiert. Diese sollen vor allem für ADHS aber auch für andere psychische Störungen, in denen beispielsweise die Impulskontrolle eine Rolle spielt, ursächlich sein (Faraone et al., 2005b).

Unter den potenziell relevanten ADHS-Genen konnte laut Faraone und Kollegen (2005b) für sieben Gene eine größere Übereinstimmung in mehreren Studien ausfindig gemacht werden. Zu den sieben mit ADHS assoziierten Genen zählen die Gene des Dopamin-D4-Rezeptors (DRD4), des Dopamin-D5-Rezeptors (DRD5), des Dopamintransporters (DAT), des 5-Hydroxytryptamintransporters (5-HTT), der Dopamin- β -Hydroxylase (DBH), des Hydroxytryptamin-Rezeptors-1B (HTR1B) und des 25-kDa-synaptosomal assoziierten Proteins (SNAP-25). In fronto-subkortikalen Bereichen kommen gehäuft DRD4-Rezeptoren vor und es lässt sich ein Zusammenhang

zwischen DRD4-Polymorphismen und ADHS feststellen (Grady et al., 2003; Holmes et al., 2002). Auch insbesondere mit dem Symptom Unaufmerksamkeit konnten DRD4-Polymorphismen in Verbindung gebracht werden (McCracken et al., 2000). Faraone und Kollegen (2005b) stufen die Ergebnisse diverser Studien (Barr et al., 2000; Daly et al., 1999; Lowe et al., 2004; Manor et al., 2004; Payton et al., 2001; Tahir et al., 2000) bezüglich des DRD5-Rezeptors als sehr variabel ein, dennoch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen DRD5-Polymorphismen und ADHS registriert werden (Daly et al., 1999; Lowe et al., 2004; Manor et al., 2004; Tahir et al., 2000). Liegen zu viele Dopamintransporter vor, wird Dopamin im Übermaß abtransportiert und äußert sich bei ADHS-Patienten mit Hyperaktivität. Da die medikamentöse Therapie mit Methylphenidat zur Blockade von Dopamintransportern und somit zur Reduzierung der Hyperaktivität bei ADHS-Patienten führt, wird das DAT-Gen als ätiopathogenetisch wirksamer Faktor diskutiert (Krause et al., 2000). Auch eine übermäßige Expression des langen Allels des Polymorphismus des serotonergen 5-HTT-Rezeptors wurde mehrheitlich mit ADHS assoziiert (Seeger et al., 2001). Für die DBH, ein Enzym, welches für die Oxidation von Dopamin zu Noradrenalin verantwortlich ist, wurde laut Faraone und Kollegen (2005b) in diversen Studien ebenso wie für den serotonergen HTR1B-Rezeptor eine Relation zur Krankheitsentstehung der ADHS festgestellt (Comings et al., 1996; Daly et al., 1999; Hawi et al., 2002; Roman et al., 2002). Diese Ergebnisse müssen laut Faraone und Kollegen (2005b) jedoch mittels weiterer Studien gefestigt werden. Als siebtes Kandidatengen für ADHS kommt das Protein SNAP-25 in Frage. Eine zu geringe Menge dieses Proteins im Striatum resultiert in einem Defizit an Dopamin und Serotonin, da diese Neurotransmitter nicht mehr ausreichend durch SNAP-25 aus ihren Vesikeln freigesetzt werden. Dieser Neurotransmittermangel führt zu einer erhöhten Hyperaktivität und wird deswegen mit ADHS assoziiert (Faraone et al., 2005b).

Auch in einer gesunden Studienpopulation Erwachsener ohne ADHS konnte ein Zusammenhang zwischen Genvariationen des dopaminergen Systems und der Impulsivität festgestellt werden. Hierfür wurde die Impulsivität mittels der Barratt Impulsivitätsskala (Patton et al., 1995) von den Probanden selbst eingeschätzt und die DNA aller Probanden auf DRD4- und DAT-Polymorphismen gescannt. Mit Hilfe des Stop-Signal Paradigmas (siehe unten) wurde die Inhibitionsfähigkeit eines jeden

Probanden eingestuft (Congdon et al., 2008). Probanden, bei denen beide Risikovarianten, das 7-repeat Allel des DRD4-Gens und der DAT 10/10 Genotyp, vorliegen, hatten die längsten Reaktionszeiten im Stop-Signal Paradigma und konnten am wenigsten ihr Verhalten zur richtigen Zeit hemmen. Auch das alleinige Vorliegen der Risikovariante des DRD4-Gens wirkt sich auf die Impulsivität im Sinne einer schlechteren Inhibitionsfähigkeit aus. Beim Vergleich der Punktwerte des Selbstbeurteilungstests zwischen den Probandengruppen mit und ohne Vorliegen der Gen-Risikovarianten konnten Congdon und Kollegen (2008) keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die Ergebnisse der Studie lassen somit darauf schließen, dass sich das Stop-Signal Paradigma zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Verhaltenshemmung impulsiver Individuen und genetischen Varianten besser eignet als diverse Selbstbeurteilungsinstrumente (Congdon et al., 2008).

Das Stop-Signal Paradigma ist ein geeignetes Messinstrument, um die motorische Inhibitionsfähigkeit, einen kognitiven Kontrollprozess, zu ermitteln. Es werden zwei unterschiedliche Symbole festgelegt, auf die der Proband mit der linken beziehungsweise der rechten Hand reagieren soll. In einem „Go“-Stimulus soll eine motorische Antwort durch den korrekten Tastendruck erfolgen. Ist zusätzlich zum „Go“-Stimulus das auditive Stop-Signal in Form eines Tones zu hören, so soll die motorische Antwort zurückgehalten werden. Das Stop-Signal ertönt in 25% der auftretenden „Go“-Stimuli. Hierbei wird die Verzögerungszeit zwischen einem „Go“-Stimulus und einem Stop-Signal mittels stochastischer Modelle festgelegt werden. Die Stop-Signal Reaktionszeit (SSRT) entspricht der Zeit zwischen dem Auftreten eines Reizes und der Reaktion auf diesen und ist ein gutes Instrument, um die Inhibitionsfähigkeit zu messen und zu beurteilen. Es sind drei Reaktionen auf ein Stop-Signal möglich: es gelingt der Person, die motorische Antwort zu inhibieren; die motorische Antwort kann nicht inhibiert werden; die Reaktion auf den Reiz erfolgt zu spät, sodass das Limit der maximalen Reaktionszeit überschritten wird (Verbruggen & Logan, 2008).

Weiterhin können umweltbedingte Faktoren einen zusätzlichen Einfluss auf die Ätiopathogenese und je nach Entwicklungsstand des Kindes / des Jugendlichen unterschiedliche Wechselwirkungen mit den vorliegenden ADHS-Symptomen haben

(Brinksma et al., 2017). Hierbei steht besonders der Konsum gesundheitsschädlicher Substanzen wie Alkohol und Nikotin während der Schwangerschaft im Fokus (Thapar et al., 2003). Thapar und Kollegen (2003) stellten fest, dass die Embryos, welche pränatal den oben genannten gesundheitsschädlichen Substanzen durch die werdenden Mütter ausgesetzt wurden, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ADHS hatten. Andererseits wird dem sozialen Umfeld eine modulierende Rolle zugeschrieben: Druckausübung, zu hohe Anforderungen an das Kind und fehlende Wertschätzung durch die Eltern kann bei prädisponierten Kindern zur Ausprägung einer ADHS führen (Sonuga-Barke, 2002). Aufgrund des individuellen, unterschiedlichen Zusammenspiels von Genetik und Umweltfaktoren gibt es vielfältige Möglichkeiten, welche letztendlich für die Ausprägung einer Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung verantwortlich sind (Wallis et al., 2008). Liegt eine hohe genetische Disposition für die Ausprägung einer ADHS vor, so kann diese durch ein geregeltes soziales Umfeld kompensiert werden, sodass die Entwicklung der ADHS-Symptomatik ausbleibt. Ebenso können aber negative Umweltfaktoren die Krankheitsentstehung auch bei geringer genetischer Disposition fördern (Schlack et al., 2007). Die für die Ätiopathogenese relevanten, diskutierten Risikogene spielen eine maßgebliche Rolle in der Erforschung der Entstehungsmechanismen der ADHS. Diese bedürfen jedoch einer weiteren intensiven Forschung, ebenso wie Studien zum Einfluss von Umweltfaktoren auf ADHS (Wallis et al., 2008).

1.3.2 Exekutive Dysfunktionen als wesentlicher Endophänotyp

Aufgrund heterogener Entstehungsmechanismen psychischer Störungen, lassen sich universell gültige Ursachen nur schwierig für die jeweilige Erkrankung finden. Diagnosen werden überwiegend anhand von Symptomen anstatt mithilfe etablierter genetischer Nachweise und neurophysiologischer Messmethoden gestellt, da diese noch nicht ausreichend optimiert werden konnten (Zobel & Maier, 2004). Ein Versuch, die Komplexität der Pathogenese psychischer Erkrankungen zu reduzieren und von der rein symptombezogenen Klassifizierung zu distanzieren, besteht in der Einführung von Endophänotypen. Darunter wird in der Literatur ein biologisch basierter Phänotyp verstanden (Doyle et al., 2005), welcher neben weiteren Endophänotypen und Faktoren

zur Ausprägung einer Krankheit beitragen kann. Somit kann dieser Begriff als neurobiologisches Korrelat eines Phänotyps aufgefasst werden (Zobel & Maier, 2004). Als Phänotyp wird wiederum die Gesamtheit aller Merkmale bezeichnet, die einen Organismus ausmachen und auf dessen genetischem Material beruhen. Dabei werden die individuellen Merkmale, welche das äußere Erscheinungsbild sowie das Verhalten betreffen, zusätzlich von diversen Umweltfaktoren beeinflusst (Mahner & Kary, 1997). Die verschiedenen Endophänotypen einer psychischen Erkrankung überbrücken die Distanz zwischen den ursächlichen Genen und den im Phänotyp zum Vorschein kommenden klinischen Symptomen. Der darin liegende Vorteil des Endophänotyps zeichnet sich durch eine geringere Variabilität der Merkmalsausprägung durch die Genetik aus. Dadurch kann die Pathogenese auf wenige Endophänotypen begrenzt und die Störung besser verstanden werden (Zobel & Maier, 2004).

Auch die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung ist eine pathogenetisch schwierig zu verstehende Verhaltensstörung und wird überwiegend über die klinische Symptomtrias Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität diagnostiziert (Doyle et al., 2005). Auf der Ebene der Endophänotypen sind bei ADHS die exekutiven Funktionen (EF) relevant. Diese betreffen die Aufmerksamkeit, die Impulskontrolle und das Arbeitsgedächtnis (Sobanski & Alm, 2004). Unter dem Begriff EF versteht man generell Funktionen, die das Verhalten und die Kognition steuern (Castellanos & Tannock, 2002). Bei dem Krankheitsbild ADHS ist die Funktion der EF beeinträchtigt. Zu den exekutiven Dysfunktionen zählen ein defizitäres Arbeitsgedächtnis, Defizite in der Steuerung von Handlungen, eine nicht korrekt funktionierende Zeitverarbeitung sowie die Verzögerungsaversion (Castellanos & Tannock, 2002). Die Verzögerungsaversion beschreibt die Abneigung gegenüber Verzögerungen und steht in Zusammenhang mit einem Mangel an Geduld sowie der Tendenz zu vorschnellen Entscheidungen und Handlungen. Als Grund für die exekutiven Dysfunktionen werden veränderte Frontalhirnfunktionen angesehen (Sonuga-Barke, 2002). Hierauf wird unter 1.3.3 näher eingegangen.

Unter dem Begriff der exekutiven Funktionen fassen Sobanski und Alm (2004) die Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis und die Impulskontrolle zusammen. Der Faktor

Aufmerksamkeit wird in vier Teilaspekte untergliedert, sodass die EF insgesamt sechs Teilbereiche umfassen, welche alle bei dem Krankheitsbild ADHS beeinträchtigt sind. Der Faktor Aufmerksamkeit setzt sich aus den Teilbereichen selektive Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit, Aufmerksamkeitsfokus und Daueraufmerksamkeit zusammen. Kommt es zu Störungen innerhalb der EF, so ist der Bereich der Aufmerksamkeit durch eine mangelnde Fokussierung auf die wesentlichen Informationen gekennzeichnet. Des Weiteren ist es den betroffenen Individuen nicht möglich, ihre Aufmerksamkeit auf mehrere, gleichzeitig stattfindende Prozesse zu verteilen. Bei intakten EF ist es möglich, den Aufmerksamkeitsfokus so zu modulieren, dass der Schwerpunkt der Aufmerksamkeit auf dem momentan ausschlaggebenden Reiz liegt. Bei ADHS-Patienten ist diese Fähigkeit nicht vorhanden, sodass es zu einer Reizüberflutung kommen kann. Im Alltag ist besonders im Beruf die Kapazität der Aufmerksamkeit von großer Bedeutung, da eine sprunghafte und kurze Aufmerksamkeitsdauer zu Flüchtigkeitsfehlern führen kann. Eine schlecht funktionierende Impulskontrolle hingegen hat meist ein unbedachtes, vorschnelles und unangemessenes Verhalten zur Folge, welches zu diversen Problemen im sozialen Bereich führen kann. Für die Aufnahme, Speicherung und effiziente Verarbeitung von Informationen ist ein gutes Arbeitsgedächtnis unabdingbar. Nur wenn dieses problemlos funktioniert, können Handlungen zielgerichtet geplant, problemorientierte Lösungen gefunden und die richtigen Schlüsse gezogen werden (Sobanski & Alm, 2004).

Auch wenn die exekutiven Dysfunktionen als wesentlicher Endophänotyp der ADHS angesehen werden, so liegen diese nicht obligatorisch bei jedem Erkrankten vor, sondern können nur Hinweise auf die Ausprägung der Störung sein. Ebenso können Individuen prädisponierende Gene in sich tragen, ohne dass sich die Krankheit manifestiert. Dies bedeutet, dass weitere Faktoren wie die Umwelt und das soziale Umfeld eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer ADHS spielen können (Doyle et al., 2005).

1.3.3 Anatomische Korrelate

Die für die ADHS typischen Einschränkungen auf Ebene der exekutiven Funktionen (Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Impulskontrolle) haben auf kortikaler und

subkortikaler Ebene des menschlichen Gehirns korrelierende anatomische Strukturen (Seidman et al., 2004). Zu den betroffenen Hirnregionen zählt besonders der fronto-striatale Regelkreis der rechten Hemisphäre. Dieser ist für die Ausführung der exekutiven Funktionen, wie beispielsweise die Regulierung der Aufmerksamkeit, zuständig. Bei der Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung liegt eine Volumenreduktion des Frontallappens im Bereich des präfrontalen Cortex vor: der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) und der anteriore cinguläre Cortex (ACC) sind betroffen. Ebenso sind veränderte und weniger aktive neuronale Vorgänge in den Basalganglien und besonders im Striatum vorzufinden (Seidman et al., 2004).

Das Großhirn besteht aus zwei Hemisphären, welche jeweils in vier Lappen, den Frontal-, den Parietal-, den Temporal- und den Okzipitallappen, anatomisch untergliedert werden. Der für ADHS pathogenetisch relevante Frontallappen wird durch zwei Sulci, den Sulcus centralis und den Sulcus lateralis, von den restlichen Lappen abgegrenzt (Trepel, 2015). Der Frontallappen kann in einen anterioren und einen posterioren Teil untergliedert werden: der präfrontale Cortex liegt anterior, der unter dem prämotorischen und motorischen Cortex zusammengefasste Motorcortex befindet sich im posterioren Bereich. Der PFC, welcher als anatomisches Korrelat für die Handlungssteuerung und die Regulierung der Aufmerksamkeit angesehen wird, lässt sich wiederum in drei Anteile untergliedern. Die Unterteilung erfolgt in den frontoorbitalen Anteil, den medialen Anteil mit dem ACC und den lateralen Anteil. Der laterale PFC lässt sich nochmals unterteilen in den ventrolateralen und den dorsolateralen präfrontalen Cortex. Der DLPFC reguliert die kognitiven Prozesse und ist im Wesentlichen an der Optimierung des Verhaltens beteiligt (Förstl, 2005). Diese Aufgabe erfüllt der DLPFC, indem er den Aufmerksamkeitsfokus moduliert und die exekutiven Funktionen, insbesondere das Arbeitsgedächtnis, kontrolliert (Seidman et al., 2004). Während dem DLPFC außerdem die Planung von Handlungen zugeschrieben wird, soll der ACC hingegen für die Realisierung dieser zuständig sein. Somit hat der anteriore cinguläre Cortex vorrangig die Aufgabe, die Fehlerverarbeitung zu überwachen. Dazu gehört die Kontrolle von Antwortmöglichkeiten und die Lösung möglicher Konflikte bei Antwortprozessen (Förstl, 2005).

Der PFC fungiert über kortiko-subkortikale Verbindungen als eine mehreren Hirnregionen übergeordnete Struktur. Somit lassen sich Dysfunktionen in den oben genannten Bereichen nicht explizit dem PFC zuordnen, sondern sind als zusammenhängendes Konstrukt mehrerer Hirnstrukturen anzusehen. Die bei ADHS vorkommenden fronto-striatalen Dysfunktionen basieren auf veränderten Interaktionen zwischen dem PFC und den subkortikal gelegenen Basalganglien (Förstl, 2005). Unter diesem Begriff werden mehrere Kerne zusammengefasst. Im anatomisch engeren Sinne werden hierzu das Striatum, welches aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen besteht, sowie das Pallidum gezählt. Das Pallidum und das Striatum haben gegensätzliche Funktionen: während das Pallidum überwiegend für exzitatorische Vorgänge zuständig ist, reguliert das Striatum motorische Impulse inhibitorisch (Trepel, 2015). Diese inhibitorische Kontrollfunktion ist bei ADHS vermindert und somit wird ein dysfunktionales Striatum zusammen mit dem präfrontalen Cortex als für ADHS ätiologisch relevant angesehen (Seidman et al., 2004).

1.4 Relevanz der Elektroenzephalographie

Mittels des Elektroenzephalogramms (EEG) lassen sich neben den physiologischen Hirnströmen auch pathologische Veränderungen dieser, wie sie beispielsweise bei einer stark erhöhten Impulsivität oder bei ADHS vorkommen, aufzeichnen. Zunächst sollen grundlegende Informationen über das EEG beschrieben werden, um darauffolgend pathologische Veränderungen besser darstellen zu können.

1.4.1 Allgemeines zum EEG

Die heute unter dem Namen Elektroenzephalographie bekannte Methode zur Registrierung zerebraler elektrischer Aktivität ist seit der erstmaligen Beschreibung von Hans Berger im Jahre 1929 (Lutzenberger et al., 1985) aus der klinischen Neurologie und neurologischen Elektrophysiologie nicht mehr weg zu denken (Wellach, 2015). Die graphische Darstellung erfolgt durch das Elektroenzephalogramm, in welchem Wellen unterschiedlicher Art aufgezeichnet werden. Diese unterscheiden sich in ihrer Form, ihrer Frequenz und ihrer Amplitude und stellen sich im Spontan-EEG dar. Dieses spiegelt die Hirnaktivität ohne vorherige Reizaktivierung wider (Lutzenberger et al., 1985).

EEG-Wellen sind kortikalen Ursprungs (Wellach, 2015). Sie entstehen durch die Registrierung der direkt unter der Schädeloberfläche stattfindenden Zellaktivität. Hierbei sind besonders die Pyramidenzellen des Kortex relevant. Werden mehrere tausend Pyramidenzellen gleichzeitig durch einen Reiz erregt, so ändert sich das Membranpotenzial. Das normalerweise negative Membranpotenzial wird positiv und es entsteht durch die Aktivierung der Nervenzellen, durch die Depolarisation, ein elektrisches Signal, das sogenannte Aktionspotenzial (Haus et al., 2016). Diese Spannungsschwankungen werden mittels an der Kopfoberfläche befestigten Elektroden erfasst, an das EEG-Gerät weitergeleitet und als wellenförmiger Verlauf dargestellt (Wellach, 2015). Da die Signale der Neuronen nahezu zeitgleich mit deren Reizweiterleitung über die am Kopf angebrachten Elektroden erfasst werden, besitzt das EEG eine sehr hohe zeitliche Auflösung im Millisekunden Bereich. Die räumliche Auflösung des EEG ist verglichen mit der zeitlichen Auflösung gering, da die Elektroden nur an gewissen Bereichen der Schädeloberfläche, an standardisierten Elektrodenpositionen nach dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1958), platziert werden. Dadurch kann nicht präzise zurückverfolgt werden, aus welchen speziellen Hirnregionen das Signal hervorgeht (Scherg, 1993).

Die Differenzierung der EEG-Wellen kann mittels der Frequenz und der topographischen Zuordnung zu einer Hirnregion erfolgen (Wellach, 2015). Im niedrigsten Frequenzbereich von < 4 Hz liegen Deltawellen vor, welche okzipital vorzufinden sind und klassischerweise im Kindes- und Jugendalter vorkommen (Ebner & Deuschl, 2011). Im EEG sind im Wachzustand vereinzelt Thetawellen mit einer Frequenz von $4 \text{ Hz} - < 8 \text{ Hz}$ sichtbar (Wellach, 2015). Diese kommen bei älteren Menschen vereinzelt meist links temporal, teilweise aber auch beidseitig, vor (Ebner & Deuschl, 2011) und gehen in ein rhythmisches Muster bei Müdigkeit über (Wellach, 2015). Alphawellen sind in posterior gelegenen Hirnregionen, besonders okzipital, aber auch temporal und zentral mit einer Frequenz von $8 \text{ Hz} - 13 \text{ Hz}$ vorzufinden. Typischerweise ist der Alpha-Rhythmus im entspannten Wachzustand bei geschlossenen Augen vorhanden (Ebner & Deuschl, 2011). Den Alphawellen wird eine besondere Bedeutung beigemessen: sie bestimmen den Alpha-Grundrhythmus, welcher genetisch festgelegt und interindividuell

verschieden ist (Wellach, 2015). Intra-individuell ist er jedoch sehr stabil und variiert in der Frequenz um maximal 1 Hz (Rosenow & Hamer, 2008) beziehungsweise 1,5 Hz (Gallinat et al., 2016). Da der Alpha-Rhythmus überwiegend bei den meisten Menschen im entspannten Wachzustand vorzufinden ist und somit die Hauptaktivität darstellt, wird er auch als Grundrhythmus bezeichnet (Gallinat et al., 2016). Durch das Öffnen der Augen wird der Alpha-Rhythmus blockiert, was auch als Berger-Effekt bezeichnet wird (Rosenow & Hamer, 2008). Auch bei zerebraler Aktivierung wird der Alphagrundrhythmus blockiert und von schnelleren, im Frequenzbereich von 14 Hz – 30 Hz liegenden Betawellen überlagert. Diese kommen charakteristischerweise in frontalen und präzentralen Hirnregionen vor (Wellach, 2015). Die Registrierung der beschriebenen EEG-Wellen kann durch diverse Faktoren wie die Vigilanz des Probanden beziehungsweise des Patienten, Medikamenteneinfluss, Tageszeit oder Ernährung beeinträchtigt werden und die Erfassung der Signale erschweren (Ebner & Deuschl, 2011).

1.4.2 Veränderte EEG-Signale bei ADHS und erhöhter Impulsivität

Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung macht einen großen Bestandteil des Spektrums an psychiatrischen Erkrankungen aus und tritt besonders häufig im Kindesalter auf (Breuer & Döpfner, 2006). Bereits ab Ende der 1930er Jahre wurden EEG-Studien mit verhaltensauffälligen Kindern, welche ADHS-Symptome aufwiesen, durchgeführt. Dies sollte dazu dienen, Informationen über gegebenenfalls veränderte Hirnströme zu erhalten. Generell ließen sich Unregelmäßigkeiten in den Frequenzbändern des EEG verhaltensauffälliger Kinder feststellen. Besonders im niedrig-frequenten Bereich von 2 Hz - 6 Hz ließ sich vor allem in frontalen Hirnregionen eine erhöhte Aktivität beobachten (Barry et al., 2003).

Um zu untersuchen, in wie fern frontale Hirnregionen wie der präfrontale Cortex in ihrer Funktion bei Vorliegen von ADHS verändert sind, lassen sich neben den Frequenzbändern auch unterschiedliche sogenannte ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) untersuchen. Hierunter werden Spannungsschwankungen im EEG verstanden, welche abhängig von der Präsentation oder Reaktion auf einen bestimmten Reiz auftreten. Zur

Erfassung der EKP im Zusammenhang mit einer ausgeprägten Impulsivität werden in der Literatur diverse neuropsychologische Tests wie der Continuous Performance Test (CPT), der Verbal Fluency Task, das Stop-Signal Paradigma und das „Go“/„NoGo“ Paradigma beschrieben. Diese an Kindern mit ADHS durchgeführten neuropsychologischen Tests lassen auf Inhibitions- und Aufmerksamkeitsdefizite schließen, welche durch veränderte Frontalhirnfunktionen bedingt sind (Fallgatter et al., 2005).

Das Ziel von EEG-Studien bei Personen mit ADHS in Bezug auf ereigniskorrelierte Potenziale und Frequenzbandaktivitäten ist unter anderem das Auffinden elektrophysiologischer Korrelate der krankheitsrelevanten Symptome Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Da in der Literatur zum Thema ADHS und deren Kernsymptome bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen schon einige Studien mit einem ereigniskorrelierten Design und dem Schwerpunkt EKP zu finden waren (Fallgatter et al., 2005; Groom et al., 2010; Herrmann et al., 2009; McLoughlin et al., 2009; Wiersema et al., 2005), sollte diese Arbeit sich auf eine Frequenzbandanalyse konzentrieren. Bezüglich der Analyse der unterschiedlichen Frequenzbänder konnten überwiegend nur ADHS-Studien während eines Ruhe-EEG mit der Bedingung „Augen offen“ oder „Augen zu“ recherchiert werden, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen (Barry et al., 2009; Bresnahan et al., 1999; Bresnahan & Barry, 2002; Clarke et al., 2001; Koehler et al., 2009; Lazzaro et al., 1998; Lazzaro et al., 1999; Woltering et al., 2012). Somit bestand das Interesse der vorliegenden Arbeit herauszufinden, ob bei einem ereigniskorrelierten Design unter Durchführung eines neuropsychologischen Tests (modifizierte Eriksen-Flanker-Aufgabe, s. 2.5) durch eine Analyse der Frequenzbandaktivitäten die im Verlauf dieser Arbeit beschriebenen Hypothesen (s. 1.5) verifiziert werden können. Die durchgeführte Studie bietet durch die Verwendung der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) und der Elektroenzephalographie (EEG) in einer kombinierten NIRS-EEG Messung mit einem ereigniskorrelierten Design das Potenzial für weitere Datenauswertungen, die für diese Arbeit zu umfangreich wären. Die Analyse und Interpretation der NIRS-Daten erfolgte im Rahmen einer anderen Dissertation.

Folglich soll diese Arbeit sich schwerpunktmäßig mit Veränderungen in den Frequenzbändern in den verschiedenen Hirnregionen während einer modifizierten Eriksen-Flanker-Aufgabe in Zusammenhang mit erhöhter Impulsivität beschäftigen. Dabei liegt das besondere Augenmerk auf der frontalen Hirnregion und dem Stimulationsort des DLPFC. Dennoch soll zunächst beispielhaft eine Studie von Fallgatter und Kollegen (2005) beschrieben werden, um das Prinzip der Betrachtung von ereigniskorrelierten Potenzialen zur Untersuchung von Veränderungen verschiedener Hirnfunktionen zu verdeutlichen.

Die Studie von Fallgatter und Kollegen (2005) wurde mit Hilfe des EEG als elektrophysiologischer Methode durchgeführt. Hierbei konnten bei der Durchführung des CPT, welcher zur Bestimmung der Daueraufmerksamkeit und der selektiven Aufmerksamkeit dient, Beeinträchtigungen der NoGo-Anteriorisierung (NGA) und des ACC festgestellt werden (Fallgatter et al., 2005). Der Begriff der NoGo-Anteriorisierung wurde 1997 von Fallgatter und Kollegen eingeführt. Gesunde Probanden absolvierten einen CPT mit Go/NoGo Paradigma. Hierbei sollte auf einen Stimulus folgend die motorische Antwort entweder ausgeführt („Go“-Bedingung) oder inhibiert („NoGo“-Bedingung) werden. Ihre Studie zeigt, dass der positive Zentroid, welcher den Schwerpunkt der Frequenz einer EEG-Welle darstellt, nach der Bedingung „NoGo“ in der graphischen Darstellung bei der P300 Welle weiter anterior liegt als nach der Bedingung „Go“. Diese Anteriorisierung deutet auf eine unterschiedlich starke neuronale Aktivierung hin, sodass komplexere Kontrollmechanismen für die Inhibition einer motorischen Antwort angenommen werden können (Fallgatter et al., 1997). Die NoGo-Anteriorisierung wird in Bezug auf die Regulierung von Antworten durch den PFC als dessen neurophysiologisches Korrelat angesehen und stellt die Aktivierung des ACC graphisch dar. Von ADHS betroffene Patienten weisen somit eine Hypofunktion des anterioren cingulären Cortex und folglich eine gestörte Motorkontrolle sowie eine verminderte Aufmerksamkeitskapazität bei kognitiven Aufgaben auf. Ebenso ist die NGA vermindert: bei Erwachsenen, bei denen ADHS diagnostiziert wurde, liegt das positive NoGo Zentroid weiter posterior als bei gesunden Personen (Fallgatter et al., 2005).

Um den Zusammenhang zwischen psychischen Störungen wie ADHS und veränderten Hirnfunktionen weiter zu erforschen, werden besonders in diesem Bereich EEG-Studien durchgeführt. Mit dem EEG lässt sich die elektrische Hirnaktivität erfassen (Lutzenberger et al., 1985) und somit können neben den physiologischen Vorgängen auch pathologische Vorgänge analysiert werden. Neben der zuvor beschriebenen Untersuchung von ereigniskorrelierten Potenzialen gibt auch die Analyse von EEG-Frequenzbändern Aufschluss über eine veränderte Hirnaktivität. Hierbei wird der Fokus auf Veränderungen in einzelnen EEG-Frequenzbändern sowie auf das Verhältnis einzelner Frequenzbänder zueinander gerichtet.

Die EEG-Studien von Barry und Kollegen (2009), Bresnahan und Kollegen (1999) sowie Clarke und Kollegen (2001) fanden heraus, dass bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mehrere EEG-Parameter signifikant verändert waren. Dazu zählte vor allem eine erhöhte Theta-Aktivität und eine reduzierte Beta-Aktivität. Ebenso war die Theta/Beta Ratio (TBR), welche das Verhältnis von langsamen Theta-Wellen zu schnellen Beta-Wellen darstellt, erhöht. Viele Studien, wie auch die eben genannten, beziehen sich hauptsächlich auf Kinder und Jugendliche mit ADHS. Es besteht jedoch auch vermehrt das Interesse an Studien mit erwachsenen Probanden, die unter ADHS leiden, um zu untersuchen, ob diese veränderten Frequenzbandaktivitäten auch bei adulter ADHS persistieren. Bresnahan und Kollegen (1999) untersuchten in ihrer Studie nicht nur die Frequenzbandaktivitäten von Kindern mit ADHS. Sie untersuchten gleich viele Kinder, Jugendliche und Erwachsene, bei denen ADHS diagnostiziert wurde, sowie die jeweils passende Kontrollgruppe ohne ADHS. Generell konnte festgestellt werden, dass die Theta-Aktivität bei ADHS-Probanden altersunabhängig frontal höher war als bei den gesunden Kontrollpersonen. Eine weitere Erkenntnis der Studie war die generelle Abnahme der Theta-Aktivität mit zunehmendem Alter in der Gruppe mit ADHS sowie in der gesunden Kontrollgruppe. Bei Probanden mit ADHS war die Beta-Aktivität im Vergleich zu den Kontrollpersonen reduziert, normalisierte sich jedoch bei den erwachsenen Probanden mit ADHS in den frontalen und zentralen Regionen, sodass in diesen beiden Bereichen keine signifikanten Unterschiede in der Beta-Aktivität zwischen erwachsenen Probanden mit und ohne ADHS feststellbar waren (Bresnahan et al., 1999). In der posterioren Region blieb die Beta-Aktivität bei Probanden mit adulter ADHS

jedoch signifikant reduziert. Die Theta/Beta Ratio war altersunabhängig in der ADHS-Gruppe signifikant erhöht im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Bresnahan et al., 1999). Bei Kindern mit ADHS war sie in allen drei Regionen erhöht, bei Erwachsenen mit ADHS war sie aufgrund der fronto-zentralen Normalisierung der Beta-Aktivität im Alter nur in der posterioren Region signifikant erhöht. Generell hat die TBR jedoch in beiden Gruppen mit zunehmendem Alter abgenommen. Aufgrund dieser Ergebnisse der altersbedingten Abnahme der TBR stellten Bresnahan und Kollegen (1999) die Hypothese auf, dass die Beta-Aktivität mit dem Symptom der Hyperaktivität korreliert und die normalisierten Werte des Beta-Frequenzbandes bei adulter ADHS der Absenz von Hyperaktivität entsprechen. Da die Impulsivität in der Symptomatik bei Erwachsenen mit ADHS bestehen bleibt und ebenso die erhöhte Theta-Aktivität auch im Alter persistiert, könnte letztere als elektrophysiologisches Korrelat der Impulsivität angenommen werden (Bresnahan et al., 1999).

Ebenso wie die TBR gibt die Theta/Alpha Ratio (TAR) das Verhältnis von langsamen zu schnellen EEG-Wellen wieder, in diesem Fall das Verhältnis von Theta- zu Alpha-Wellen. Während die TBR sehr oft in quantitativen EEG-Studien erhoben wird, ist dies für die Theta/Alpha Ratio weniger häufig der Fall. Bei Kindern mit ADHS konnte laut Clarke und Kollegen (2001) für die TAR eine signifikante Erhöhung gefunden werden. Ebenso konnte eine erhöhte Theta/Alpha Ratio bei Erwachsenen mit ADHS in einer Studie von Woltering und Kollegen (2012) ermittelt werden. In dieser Studie war der Gruppenunterschied zwischen Probanden mit und ohne ADHS für die TAR sogar größer als für die TBR und auch im Alpha-Band konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Probanden, bei denen eine ADHS-Diagnose bestand, hatten eine niedrigere Alpha-Aktivität als Probanden ohne ADHS. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Personen mit einer reduzierten Alpha-Aktivität stärker von äußeren Einflüssen beeinflusst werden und somit eine niedrigere Alpha-Aktivität in Zusammenhang mit reduzierter Konzentration und einem geschwächten Aufmerksamkeitsfokus stehen könnte (Woltering et al., 2012).

Die meisten Studien, in welchen die Theta/Beta Ratio erhoben wurde, fanden eine signifikante Erhöhung dieser in der jeweiligen ADHS-Gruppe (Barry et al., 2009;

Bresnahan et al., 1999; Bresnahan & Barry, 2002; Clarke et al., 2001; Woltering et al., 2012). Andere Studien kamen jedoch zu entgegengesetzten Ergebnissen. Koehler und Kollegen (2009) beispielsweise fanden weder für die TBR noch für die TAR eine signifikante Erhöhung bei ADHS-Patienten. Auch eine groß angelegte Studie von Loo und Kollegen (2013) mit über 800 Probanden, bestehend aus Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit und ohne ADHS, konnte keine signifikanten Ergebnisse beschreiben, die für einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten TBR und ADHS bei Kindern und Jugendlichen gesprochen hätten. In der Gruppe der Erwachsenen mit ADHS war die TBR sogar signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Loo et al., 2013). Die Ergebnisse der verschiedenen Studien bezüglich der Alpha- und Beta-Aktivität sind ebenso sehr unterschiedlich. Eine Abnahme der Alpha- und der Beta-Aktivität konnte sowohl bei Kindern (Barry et al., 2009; Clarke et al., 2001) als auch bei Erwachsenen mit ADHS (Bresnahan et al., 1999; Woltering et al., 2012) festgestellt werden. Es wurden auch gegensätzliche Ergebnisse bezüglich der Alpha-Aktivität im Sinne einer Zunahme dieser in der Gruppe mit ADHS gefunden (Bresnahan & Barry, 2002; Koehler et al., 2009; Lazzaro et al., 1999). Auch eine erhöhte Beta-Aktivität konnte festgestellt werden (Bresnahan & Barry, 2002).

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass die verschiedenen Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse zur Analyse der verschiedenen Frequenzbandaktivitäten und Ratios festhalten. Aufgrund dieser Heterogenität der Studienlage bedarf es weiterer Studien, die Aufschluss über die vorliegenden Unterschiede der gefundenen Ergebnisse geben und diese verifizieren.

1.4.3 Neurofeedback-Training bei ADHS

Um Einfluss auf die veränderte elektrische Hirnaktivität nehmen zu können, wird neben einer medikamentösen Therapie mittels Stimulanzien wie Methylphenidat und Atomoxetin vermehrt auch das Neurofeedback-Training als Alternativmethode bei Patienten mit ADHS angewandt. Durch eine genügend hohe Anzahl an Trainingseinheiten mit Neurofeedback können ADHS-Patienten sich eine gewisse Selbstregulation ihrer Hirnaktivität antrainieren (Holtmann et al., 2009). Da es hierdurch

zu einer Reduktion der ADHS-Kernsymptomatik kommt, ist das Neurofeedback in seiner Wirkung mit der von Stimulanzien vergleichbar (Butnik, 2005). Das Neurofeedback ist ein Verfahren, welches die Möglichkeit zur verhaltenstherapeutischen Intervention bei psychischen Störungen bietet. Beim EEG-Neurofeedback wird das EEG dabei auf einem Computerbildschirm in Form von verständlichen Bildern visualisiert. Dadurch wird es den Probanden ermöglicht, ihre Hirnaktivität wahrzunehmen und bewusst Einfluss darauf nehmen zu können. Reagiert der Patient in der Computeraufgabe des Neurofeedback-Trainings richtig und verändert somit positiv seine EEG-Parameter, so erhält er in Form von Bildern eine positive Rückmeldung (Holtmann et al., 2009).

Ziel des Neurofeedback-Trainings ist es somit, die veränderten EEG-Parameter durch Modulation der neurophysiologischen Funktionsweise zu normalisieren (Holtmann et al., 2009). Durch diese operante Konditionierung werden neuronale Netzwerke ihrer Aktivierung zugänglicher gemacht und die interneuronale Kommunikation erleichtert. Höhere Frequenzen wie die schnellen Beta-Wellen entsprechen einem aktivierten Zustand, langsame Theta-Wellen hingegen geben im EEG einen entspannten Zustand der Hirnaktivität wieder (Butnik, 2005). Als ein Neurofeedback-Trainingsprotokoll hat sich das Frequenzfeedback, welches Einfluss auf die Theta/Beta Ratio nimmt, etabliert (Holtmann et al., 2009). Durch die erlernte Selbstregulation der geistigen Aktivität (Butnik, 2005) kommt es zur Normalisierung des Verhältnisses der langsamen zu den schnellen EEG-Wellen, wodurch auch eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und der Impulskontrolle erwartet wird (Holtmann et al., 2009).

Auf die Wirksamkeit des Neurofeedback-Trainings bei Kindern mit ADHS weisen die Ergebnisse einiger Studien hin (Bluschke et al., 2016; Gevensleben et al., 2010; Holtmann et al., 2009). Gevensleben und Kollegen (2010) können mit ihrer Studie belegen, dass das Neurofeedback-Training einem computergestützten Aufmerksamkeitstraining überlegen ist und zu einer signifikanten Normalisierung der Theta-Aktivität bei Kindern mit ADHS führt. Auch ein positiver Einfluss auf die Impulsivität im Sinne einer Reduktion der Impulsivitätsfehler sowie einer verbesserten Inhibitionsfähigkeit nach einem mehrwöchigen Neurofeedback-Training konnte festgestellt werden. Somit konnten die Probanden bei der Bearbeitung eines Stop-Signal Paradigmas ihre Antworten auf den

Stop-Reiz hin vermehrt zurückhalten (Bluschke et al., 2016; Holtmann et al., 2009). Auch bei Erwachsenen mit ADHS sind nach Neurofeedback-Training positive Auswirkungen auf die Kernsymptomatik zu beobachten. In einer Studie von Arns und Kollegen (2012) wurde die Wirksamkeit eines individualisierten Neurofeedback-Trainings bei einer Studienpopulation, die aus 1/3 Kindern und 2/3 Erwachsenen bestand, erprobt. Es wurde nicht generell das Theta/Beta Protokoll angewandt, sondern zunächst wurden die EEG-Parameter eines jeden Probanden analysiert. Danach wurde ein auf die veränderten Parameter angepasstes individualisiertes Neurofeedback-Protokoll erstellt und im Training eingesetzt. Bei 76% der Probanden konnten positive Auswirkungen des Neurofeedbacks festgestellt werden. Diese positiven Effekte resultierten in einer gesteigerten Aufmerksamkeit sowie in einer Reduzierung der Symptome Hyperaktivität und Impulsivität. Da keine signifikanten Unterschiede für die Wirkung des Neurofeedbacks zwischen Erwachsenen und Kindern festgestellt werden konnten, scheint das Neurofeedback-Training gleichermaßen auch bei Erwachsenen mit ADHS wirksam zu sein (Arns et al., 2012).

1.4.4 Einfluss von rTMS und tDCS auf die Hirnaktivität

Neben dem Einsatz des Neurofeedbacks zur Therapie von psychischen Erkrankungen wie der ADHS, wird der Forschungsfokus auch immer stärker auf nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) gesetzt (Siebner & Ziemann, 2007). Da sowohl die rTMS als auch die tDCS die Neuroplastizität kurz- bis langfristig modulieren können, sind sie als Therapiemethode bei psychischen Störungen geeignet. Ist hierbei die kortikale Exzitabilität gestört oder verändert, können die vorliegenden Dysregulationen mit Hilfe von rTMS und tDCS moduliert und normalisiert werden. Ob die zur neuronalen Modulation verwendete Methode kortikal exzitatorisch oder inhibitorisch wirkt, hängt bei der rTMS von der Impulsrate und bei der tDCS von dem verwendeten Protokoll ab (Paulus, 2003).

Die Wirkung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation basiert auf der Erzeugung eines elektrischen Magnetfeldes über elektromagnetische Induktion. Es handelt sich

hierbei um ein intermittierendes Stimulationsverfahren. Niedrige Impulsraten von 1 Hz - 2 Hz wirken inhibitorisch auf das neuronale Netzwerk des stimulierten Areals, höhere Frequenzen > 5 Hz hingegen exzitatorisch. Die transkranielle Gleichstromstimulation erzielt im Gegensatz dazu Veränderungen kortikaler Aktivität über eine kontinuierliche, elektrische Stimulation. Wird ein schwacher Gleichstrom von 1-2 mA über anodale Stimulation appliziert, so werden neuronale Verbände erregt. Wird hingegen ein kathodales Stimulationsprotokoll angewandt, so wirkt der Stromfluss inhibitorisch mittels der auf dem Zielareal applizierten Kathode (Grundey & Nitsche, 2015). Um diese beiden Stimulationsverfahren in klinischen Studien und bei der Therapie psychischer Störungen sicher einsetzen zu können, müssen bestimmte Sicherheitsrichtlinien eingehalten werden. Die Stimulation mittels rTMS ist gut verträglich und nebenwirkungsarm. Nach Applikation einer rTMS wird am häufigsten ein vorübergehender Spannungskopfschmerz beobachtet. Des Weiteren können kognitive Funktionen, die Stimmung, der Hormonhaushalt, das Immunsystem oder die Hörschwelle von den Effekten der rTMS unerwünschter Weise beeinflusst werden. Auch epileptische Anfälle können in sehr seltenen Fällen auftreten (Wassermann, 1998). Die transkranielle Stimulation mittels elektrischen Gleichstromes ist hingegen unbedenklich und unerwünschte Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Dies gilt unter der Bedingung, dass die Stimulationsparameter (≤ 40 min, ≤ 4 mA, $\leq 7,2$ C) eingehalten werden (Bikson et al., 2016).

Um die nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren therapeutisch auch im Bereich der ADHS effektiv einsetzen zu können, bedarf es weiterer Forschungsarbeiten. Im Bereich Impulsivität, welche eines der drei Kernsymptome der ADHS darstellt (Rösler & Retz, 2006), konnten gewisse Kontrollfunktionen durch eine Stimulation mittels tDCS verbessert werden. Dazu wurde in einer gesunden Studienpopulation der rechte Gyrus frontalis inferior, welcher Teil des Frontalhirns ist, mittels elektrischen Gleichstromes transkraniell stimuliert (Jacobson et al., 2011). Der präfrontale Cortex, besonders die rechte Hemisphäre, ist an der Ausprägung der unterschiedlichen Facetten der Impulsivität beteiligt. Dabei wird die Impulsivität hauptsächlich durch den dorsolateralen präfrontalen Cortex und den Gyrus frontalis inferior moduliert. Ein wichtiger Teilaspekt der Impulsivität stellt die Inhibitionsfähigkeit dar. Ist diese kognitive Kontrollfunktion

defizitär ausgeprägt, so spiegelt dies eine erhöhte Impulsivität wider. Eine gute Inhibitionsfähigkeit ist zur Regulierung kognitiver Prozesse unabdingbar, sodass irrelevante Informationen abgewendet und unangebrachte Handlungen vor ihrer Ausführung gehemmt werden können (Brevet-Aeby et al., 2016). Dass eine Stimulation des DLPFC durch Applikation transkraniellen Gleichstromes Einfluss auf die Inhibitionsfähigkeit hat, konnten Oldrati und Kollegen (2016) zeigen. Nach einem kathodalen Stimulationsprotokoll mit einer Intensität von 1,5 mA war die Fähigkeit, vorschnelle Antworten zurückzuhalten, verschlechtert, sodass in einem Test zur Lösung von Konflikten, dem Cognitive Reflection Test (CRT), vermehrt Falschantworten getätigt wurden. Den Probanden war es dabei nicht möglich, ihre Impulse zu unterdrücken, da die kortikale Exzitabilität durch die kathodale Stimulation verringert wurde. Für eine anodale tDCS-Applikation konnte im Vergleich zur Sham-Stimulation hingegen nicht wie erwartet eine verbesserte Inhibitionsfähigkeit festgestellt werden (Oldrati et al., 2016). In wie fern sich die Stimulation des rechten Gyrus frontalis inferior mittels tDCS auf EEG-Parameter auswirkt, haben Jacobson und Kollegen (2012) an einer gesunden Studienpopulation untersucht. Hierzu wurde ein zuvor erprobtes Stimulationsprotokoll, welches zur Verbesserung der Inhibitionsfähigkeit eingesetzt wurde (Jacobson et al., 2011), angewandt. Das anodale, exzitatorische Stimulationsprotokoll (15 min bei 1,5 mA) führte, verglichen mit der Sham-Stimulation, zu einer signifikanten Reduzierung der Theta-Aktivität im Ruhe-EEG. Somit kann die Theta-Aktivität als elektrophysiologisches Korrelat der Inhibitionsfähigkeit angesehen werden. Durch anodales tDCS kann dieser EEG-Parameter reduziert werden und so zur Verbesserung der Inhibitionsfähigkeit beitragen (Jacobson et al., 2012).

In Bezug auf die rTMS konnten die Stimulationsprotokolle dahingehend weiter ausgearbeitet werden, dass sehr hochfrequente Protokolle, die auf der sogenannten Theta-Burst Stimulation (TBS) basieren (Huang et al., 2005), bei niedrigeren Stimulationsintensitäten angewandt werden können. Als Vorarbeit zur Entwicklung der TBS-Protokolle untersuchten Huang und Rothwell (2004), wie verschiedene 50 Hz Impulsraten (5 und 15 Impulse) bei unterschiedlichen Intensitäten der aktiven Motorschwelle (AMT) auf den Motorcortex wirken. Bei Stimulationsintensitäten von 70% und 80% stieg die Anzahl der motorisch evozierten Potenziale (MEP) deutlich an,

unabhängig davon ob mit einer Impulsrate von 5 oder 15 Impulsen stimuliert wurde. Da zu keiner Zeit unerwünschte Nebenwirkungen festgestellt wurden, können kurze 50 Hz Impulsfolgen bei niedrigen Stimulationsintensitäten von 70% und 80% der AMT unbedenklich zur Fazilitierung der kortikalen Exzitabilität eingesetzt werden (Huang & Rothwell, 2004). Die drei verschiedenen TBS-Protokolle wirken sehr unterschiedlich auf den Motorcortex. Das kontinuierlich stimulierende TBS-Protokoll (cTBS) wirkt inhibitorisch auf die motorisch evozierten Potenziale, sodass ein Abfall der MEP-Amplitude zu verzeichnen ist. Die intermediäre TBS (imTBS) hingegen hat keinen Einfluss auf die MEP-Amplitude und das intermittierende TBS-Protokoll (iTBS) wirkt exzitatorisch, sodass es zu einer Fazilitierung und einem Anstieg der MEP kommt (Huang et al., 2005).

Generell haben hochfrequente rTMS-Protokolle mit einer Frequenz > 5 Hz sowie die intermittierende Theta-Burst Stimulation fazilitierende Effekte auf die kortikale Exzitabilität. Niederfrequente Stimulationen mittels rTMS mit Frequenzen < 1 Hz führen hingegen zu einer kortikalen Inhibition (Paulus, 2003). Somit ist die Stimulation neuronaler Netzwerke von der Frequenz der rTMS abhängig (Lang et al., 2004; Paulus, 2003). In einigen Studien (Cosentino et al., 2012; Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004) konnte belegt werden, dass die erwirkte Neuroplastizität nicht nur von der rTMS-Frequenz, sondern auch von einer Präkonditionierung mittels tDCS abhängig ist. Die Wirkung der rTMS-Konditionierung basiert somit auf der momentanen neuronalen Aktivität, wie sie vor Anwendung der rTMS vorliegt. Die kortikale Aktivität kann individuell bedingt sehr verschieden sein, sodass ein einheitlich angewendetes rTMS-Protokoll in einer Studienpopulation nicht immer dieselben Effekte bewirken kann. Eine Präkonditionierung mittels tDCS könnte diesem Problem entgegenwirken und zu standardisierten Bedingungen für eine rTMS-Konditionierung führen (Lang et al., 2004). Paradoxerweise werden die Effekte einer alleinigen rTMS-Konditionierung durch vorherige Präkonditionierung mittels tDCS umgekehrt. Dies konnte für hochfrequente 5 Hz (Cosentino et al., 2012; Lang et al., 2004) sowie für niederfrequente 1 Hz rTMS (Siebner et al., 2004) festgestellt werden. Die normalerweise exzitatorisch wirkende, anodale tDCS führt nach darauffolgender rTMS zu einer verringerten kortikalen Aktivität (Cosentino et al., 2012; Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004). Als Index hierfür dient

die Amplitude der MEP (Lang et al., 2004). Neuroplastische Prozesse im Sinne einer kortikalen Inhibition bewirkt im Normalfall ein kathodales tDCS-Protokoll. Wird dieses jedoch von einer rTMS-Konditionierung gefolgt, so lassen sich fazilitierende Effekte im Sinne einer gesteigerten kortikalen Erregbarkeit feststellen (Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004). Eine mögliche Erklärung für diese umgekehrte Wirkung einer Präkonditionierung mittels tDCS sehen Cosentino und Kollegen (2012) im Einfluss der tDCS auf präsynaptische glutamaterge Neuromechanismen. Über eine Zunahme der Calciumkanal-Aktivität sowie der Freisetzung von Glutamat führt die rTMS normalerweise zu einer kurzzeitigen Erhöhung der MEP und somit zu einer Fazilitierung der kortikalen Exzitabilität. Durch eine vorab stattfindende Präkonditionierung mittels anodaler tDCS wird die Aktivität der NMDA-Rezeptoren für die Bindung von Glutamat erhöht, sodass die Präkonditionierung somit in vermehrt hemmenden Mechanismen resultiert (Cosentino et al., 2012).

1.5 Hypothesen

Da Impulsivität neben Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität eines der Kernsymptome der Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung darstellt (Rösler & Retz, 2006), liegt die Überlegung nahe, dass hoch-impulsive Individuen zumindest im Bereich Impulsivität ähnliche Verhaltensweisen aufzeigen wie ADHS-Patienten. Hinweise darauf geben können veränderte EEG-Parameter wie eine erhöhte Theta-Aktivität, die als EEG-Marker für eine ausgeprägte Impulsivität bei ADHS-Patienten angesehen werden kann (Bresnahan et al., 1999). Somit könnten auch bei subklinischen Gruppen hoch-impulsiver Individuen veränderte Frequenzbandaktivitäten vorliegen und die Impulsivitätsstärke kennzeichnen.

Die vorliegende Studie soll als Bestandteil eines größeren Projektes zum besseren Verständnis von Frontalhirnfunktionen bei adulter ADHS beitragen, indem der krankheitsrelevante Teilaspekt Impulsivität mit neurophysiologischen Methoden näher beleuchtet wurde. Hierfür wurde eine subklinische Gruppe, bestehend aus 30 hoch-impulsiven Probanden und eine Kontrollgruppe, bestehend aus 30 niedrig-impulsiven Probanden, rekrutiert. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob die bei

hoch-impulsiven Probanden angenommenen veränderten Frontalhirnfunktionen im Sinne von veränderten Frequenzbandaktivitäten kurzzeitig dahingehend moduliert werden können, dass sich diese normalisieren. Diese Modulation sollte mithilfe der beiden nicht-invasiven und schmerzfreien Verfahren der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) und der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) erzielt werden. Dabei wurde zunächst mit einem 1 mA tDCS-Protokoll stimuliert und danach ein exzitatorisches TBS-Protokoll, welches dem von Huang und Kollegen (2005) beschriebenen iTBS entspricht, angewandt. Da es sich um ein ereigniskorreliertes Design der Studie handelt, sollte auch untersucht werden, ob sich die Frequenzbandaktivitäten bezüglich der Aufgabenbedingungen „Go“ und „NoGo“ unterscheiden und ob es auch in dieser Hinsicht Gruppenunterschiede und Unterschiede durch die Stimulation mittels tDCS und rTMS gab.

Die erste Hypothese beinhaltet die Annahme, dass im nicht-stimulierten Zustand, das heißt nach Placebo-Stimulation, in der hoch-impulsiven (HI) Gruppe andere Frequenzbandaktivitäten vorliegen als in der niedrig-impulsiven (NI) Gruppe. Entsprechend der Ergebnisse von Bresnahan und Kollegen (1999) wird in der HI-Gruppe vor allem im frontalen Bereich mit einer erhöhten Theta-Aktivität und in der posterioren Region mit einer erhöhten Theta/Beta Ratio gerechnet. Eine signifikant reduzierte Beta-Aktivität wird bei den hoch-impulsiven Probanden in der posterioren Region erwartet. Da die Theta/Alpha Ratio bisher in Studien nicht oft mit erhoben wurde, soll diese nun in die statistische Analyse miteinbezogen werden. Bezüglich der Alpha-Aktivität und der Theta/Alpha Ratio wird erwartet, dass die Alpha-Aktivität in der HI-Gruppe niedriger und die Theta/Alpha Ratio höher ist im Vergleich zur NI-Gruppe.

Die zweite Hypothese bezieht sich auf die Wirkung der nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren tDCS und rTMS. Es wird davon ausgegangen, dass ähnlich wie in der Studie von Lang und Kollegen (2004) eine Präkonditionierung mittels kathodalem tDCS und eine darauffolgende rTMS-Konditionierung mit einem hochfrequenten iTBS-Protokoll die kortikale Exzitabilität steigert. Somit wird angenommen, dass in der HI-Gruppe mögliche vorliegende veränderte Frontalhirnfunktionen dahingehend moduliert werden, dass nach einer

Verum-Stimulation normalisierte Frequenzbandaktivitäten vorliegen und diese nahezu sowohl den Frequenzbandaktivitäten der Verum- als auch der Placebo-stimulierten NI-Gruppe entsprechen. Dies bedeutet insbesondere eine Reduzierung der frontalen Theta-Aktivität sowie der Theta-Aktivität am Stimulationsort des rechten DLPFC und der Theta/Beta Ratio in der posterioren Region im EEG bei hoch-impulsiven Probanden nach Verum-Stimulation im Vergleich zur Placebo-Stimulation. Ebenso werden in diesem Fall eine normalisierte Beta- und Alpha-Aktivität erwartet und eine Abnahme der Theta/Alpha Ratio in der HI-Gruppe. Da angenommen wird, dass bei niedrig-impulsiven Probanden keine Dysregulationen im Bereich der Frontalhirnfunktionen vorliegen, wird in dieser Gruppe sowohl nach Placebo- als auch nach Verum-Stimulation mit ähnlichen, unauffälligen Frequenzbandaktivitäten gerechnet.

„NoGo“-Fehler werden als durch eine reduzierte Inhibitionsfähigkeit verursachte Fehler angesehen (Bezdjian et al., 2009). Dies spricht wiederum für eine erhöhte Impulsivität. Bresnahan und Kollegen (1999) gehen davon aus, dass eine erhöhte Theta-Aktivität das elektrophysiologische Korrelat der Impulsivität darstellt und in Zusammenhang mit einer verminderten Impulskontrolle stehen könnte. Werden Fehler bei „Go“-Bedingungen gemacht, so spricht dies für eine gestörte Aufmerksamkeit (Bezdjian et al., 2009). Laut Woltering und Kollegen (2012) könnte eine reduzierte Alpha-Aktivität elektrophysiologisch für eine fehlende Aufmerksamkeitsfokussierung stehen, da an ADHS Erkrankte zu sehr mit der Verarbeitung äußerer Reize beschäftigt sind als dass sie inneren Reizen wie Gedanken und Gefühlen aufmerksam nachgehen könnten.

Werden diese Annahmen von Bezdjian und Kollegen (2009) und Woltering und Kollegen (2012) miteinander kombiniert, so könnte in Zusammenhang mit der hoch- und der niedrig-impulsiven Gruppe insbesondere bei der Bedingung „NoGo“ in der HI-Gruppe eine erhöhte Theta-Aktivität vorliegen im Vergleich zur NI-Gruppe. Dies wird erwartet, da bei hoch-impulsiven Probanden davon ausgegangen wird, dass sie generell eine höhere Theta-Aktivität im EEG aufweisen als niedrig-impulsive Probanden. Bei der Aufgabenbedingung „Go“ könnte in der HI-Gruppe eine geringere Alpha-Aktivität vorliegen als in der NI-Gruppe, da von einer schlechteren Aufmerksamkeitsfokussierung hoch-impulsiver Probanden ausgegangen wird. Nach der Verum-Stimulation sollten sich

die EEG-Parameter in der HI-Gruppe normalisieren, sodass auch in Bezug auf die Aufgabenbedingungen „Go“ und „NoGo“ normalisierte Frequenzbandaktivitäten erwartet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer für die zwei Versuchsgruppen „hoch-impulsiv“ und „niedrig-impulsiv“ bestanden hauptsächlich aus Studenten und Mitarbeiter der Universität Tübingen. Die Rekrutierung der Versuchsteilnehmer erfolgte über den universitären E-Mail Verteiler. Hierbei wurde auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hingewiesen. Um für die niedrig-impulsive sowie die hoch-impulsive Gruppe jeweils 30 passende Probanden zu rekrutieren, wurden insgesamt die von 252 Studieninteressenten ausgefüllten Fragebögen ausgewertet. Dabei sollten die ausgewählten Probanden sich nur wenig in den allgemeinen Merkmalen wie Geschlecht, Alter, Bildungsabschluss, Händigkeit und Muttersprache unterscheiden.

Insgesamt wurden 60 Probanden, davon 44 Frauen und 16 Männer, mit Hilfe eines umfassenden Rekrutierungsfragebogens (s. 2.2) ermittelt und in die spätere Datenanalyse miteinbezogen. Da vier Probanden aufgrund von abgebrochenen Messungen von der Studie ausgeschlossen werden mussten, wurden vier weitere Probanden rekrutiert, sodass die erforderliche Anzahl von jeweils 30 niedrig-impulsiven und 30 hoch-impulsiven Studienteilnehmern erreicht werden konnte. Das Alter der Gesamtstudienpopulation der in die Analyse miteinbezogenen Probanden lag zwischen 20 und 58 Jahren ($MW = 25.73$, $SD = 7.14$). Das mittlere Alter in der niedrig-impulsiven Gruppe betrug 26.20 ± 6.32 Jahre, in der hoch-impulsiven Gruppe 25.27 ± 7.95 Jahre. Die allgemeinen Merkmale der Studienteilnehmer beinhalteten die Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen (HI oder NI), das Geschlecht, das Alter, den zum Zeitpunkt des ersten Messtermins höchsten erworbenen Bildungsabschluss, die Händigkeit sowie die Muttersprache. Die Händigkeit einer Studienteilnehmerin der hoch-impulsiven Gruppe konnte nicht festgestellt werden, da die Abfrage zu den Messterminen nicht erfolgte und die Probandin auf Nachfragen per E-Mail und Handy nicht reagierte. In der nachfolgenden Tabelle sind die beschriebenen allgemeinen Merkmale der Studienteilnehmer veranschaulicht (s. Tab. 1).

Tab. 1: allgemeine Merkmale der Studienpopulation

Variable	NI (niedrig-impulsiv)	HI (hoch-impulsiv)
Geschlecht		
weiblich	21	23
männlich	9	7
Alter¹		
mittleres Alter	26.20 ± 6.32	25.27 ± 7.95
Abschluss		
mittlere Reife	2	0
allgemeine Hochschulreife	1	0
Student	18	27
abgeschlossenes Studium	9	3
Händigkeit		
rechts	27	27
links	2	1
ambidexter	1	1
Muttersprache		
deutsch	28	23
bilingual	2	6
andere	0	1

¹ als Mittelwerte ± Standardabweichung

Anhand eines aus mehreren bereits bestehenden Testbatterien zusammengestellten Fragebogens (s. 2.2) wurden die für eine an der Studienteilnahme relevanten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Für beide Gruppen war der Ausschluss einer bestehenden oder in der Kindheit vorliegenden ADHS-Diagnose sowie ein zum Messzeitpunkt vorliegendes Alter zwischen 20 und 60 Jahren für die Studienteilnahme von Bedeutung. Anlass für einen Ausschluss an der Teilnahme gaben eine mangelnde Einwilligungsfähigkeit, den Hirnstoffwechsel beeinflussende akute oder chronische Erkrankungen wie beispielsweise ein Schädel-Hirn-Trauma, eine vorliegende Schwangerschaft, psychiatrische Vorerkrankungen, Träger eines Herzschrittmachers, das

Vorliegen magnetischer Implantate im Körper oder metallischer Implantate im Kopfbereich.

Nachdem die potenziellen Studienteilnehmer aus der Masse an Studieninteressenten mittels mehrerer Cut-off Werte ausgewählt und zu einer der beiden Gruppen zugeordnet werden konnten, wurden die für die Studienteilnahme geeigneten Personen per E-Mail über eine mögliche Teilnahme informiert. Des Weiteren wurden jeweils zwei Termine vorab mit den Probanden vereinbart, einer für die Verum- und einer für die Placebo-Stimulation. Die dieser Arbeit zu Grunde liegende Studie erfüllt die Kriterien einer Doppelblindstudie. Hierfür wurde sowohl bei der tDCS- als auch bei der rTMS-Applikation die Reihenfolge der Placebo- und der Verum-Stimulation randomisiert, sodass weder der Versuchsleiter noch die teilnehmenden Probanden wussten, welche Stimulation an dem jeweiligen Versuchstag durchgeführt wurde. Es wurde darauf geachtet, dass die beiden Termine innerhalb eines Zeitraums von zwei Wochen stattfanden.

2.2 Rekrutierungsfragebogen

Unter Einbindung anerkannter diagnostischer Instrumente wurde von der Doktorandin ein Online-Fragebogen mit Hilfe der Internetplattform „SoSci Survey“ erstellt. Es wurden die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme vorliegenden soziodemographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Muttersprache und höchster erworbener Bildungsabschluss erfragt. Das Konsumverhalten bezüglich Alkohol und Nikotin wurde ebenso in Erfahrung gebracht.

Von besonderer Bedeutung für die Rekrutierung hoch- und niedrig-impulsiver Probanden war die 30 Fragen beinhaltende Barratt Impulsivitätsskala (Patton et al., 1995), welche für die Beurteilung der Impulsivität und Einteilung in die Kategorien NI und HI verwendet wurde. Als Referenzwerte zur Einteilung in die Kategorie NI wurde ein Wert von ≤ 55 festgelegt, für die Kategorie HI ein Wert von ≥ 70 . Teilnehmer, die Werte zwischen 56 und 69 erzielten, konnten für die Studie nicht rekrutiert werden.

Barratt und Kollegen (1987) unterteilten die Impulsivität in drei Untergruppen: die motorische, die kognitive sowie die nicht-planende Impulsivität. Motorische Impulsivität wird als unreflektiertes, nicht intentionales Verhalten verstanden. Durch eine schnelle bis vorschnelle Entscheidungsfindung ist die kognitive Impulsivität gekennzeichnet. Die dritte Untergruppe „nicht-planende Impulsivität“ zeichnet sich durch das Unvermögen, die Zukunft betreffende Lösungen zu finden, aus (Barratt et al., 1987).

Ebenso wichtig war es, eine im Kindesalter vorhandene oder im Erwachsenenalter fortbestehende ADHS auszuschließen. Zum Ausschluss einer ADHS im Kindesalter wurde die Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-K; Retz-Junginger et al., 2002) verwendet. Diese Testbatterie bezieht sich auf das Alter von 8 bis 10 Jahren und erfragt diverse Verhaltensweisen, Eigenschaften und Probleme, welche in diesem Alter bei dem jeweiligen Probanden aufgetreten sind.

Um eine mögliche ADHS im Erwachsenenalter bei den Probanden auszuschließen, wurden zwei Testbatterien für die Diagnostik adulter ADHS in den Rekrutierungsfragebogen integriert: die ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB; Rösler et al., 2008) und die Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS; Kessler et al., 2005). Die ADHS-SB beinhaltet 18 Merkmale, welche sich auf die drei Bereiche Aufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität verteilen (Rösler et al., 2008). Als Referenzwert für die Einteilung in die Kategorie „niedrig-impulsiv“ wurde ein Wert < 18 festgelegt. Für hoch-impulsive Probanden war ein Wert ≥ 18 notwendig. Ebenso wie die ADHS-SB beinhaltet die ASRS 18 Fragen, welche sich auf das Verhalten und die Gefühlsempfindung der letzten sechs Monate bezieht (Kessler et al., 2005). Als Grenzwert für die Einteilung in die jeweilige Impulsivitätskategorie galt ein Wert von 15. Unter 15 Punkten wurden die Probanden in die niedrig-impulsive Gruppe eingeteilt, ab 15 Punkten konnten die Probanden in Abhängigkeit der Ergebnisse aus den anderen Testbatterien des Rekrutierungsfragebogens entweder als normal-impulsiv, hoch-impulsiv oder ADHS-verdächtig eingestuft werden. Wurden in vier oder mehr der sechs ADHS relevanten Items der 18 Fragen beinhaltenden ASRS zu hohe Punktwerte erzielt, so wurden die betroffenen Probanden vorab zu einem Gespräch eingeladen, um eine aktuelle ADHS auszuschließen.

Des Weiteren hatten die Probanden die Kurzform der Borderline Symptom Liste (BSL-23; Bohus et al., 2009) auszufüllen um zu überprüfen, in wie fern Symptome einer Borderline-Persönlichkeitsstörung ausgeprägt sind. Die Kurzform der BSL besteht aus 23 Items, die sich auf das Befinden in der vergangenen Woche beziehen. Ein Wert über 47 galt als definitives Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme, ab einem Wert von 30 waren Probanden als kritisch einzustufen und wurden für ein weiterführendes klinisches Interview zur Überprüfung einer BPS eingeladen.

Mögliche psychische sowie körperliche Erkrankungen, die zu einem Ausschluss der Studienteilnahme geführt hätten, wurden mittels in den Rekrutierungsfragebogen integrierten Screening-Fragen abgefragt. Diese Screening-Fragen sind auch Bestandteil des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID-I; Wittchen et al., 1997). Den Hirnstoffwechsel beeinflussende Krankheiten wie affektive Störungen, ernsthafte Verhaltensstörungen und neurologische Erkrankungen wurden besonders berücksichtigt und bei Verdacht auf diese zusätzlich im Gespräch abgeklärt.

2.3 Versuchsdurchführung

Der jeweilige Proband nahm in einem ruhigen Raum auf einem bequemen Stuhl mit Rückenlehne vor dem Computerbildschirm Platz und erhielt eine Beschreibung des Versuchsablaufes. Nachdem die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, füllte der Proband einen Fragebogen zu Einflüssen auf die Hirnaktivität aus, indem der Konsum von Medikamenten, Nikotin, Alkohol und Koffein abgefragt wurde. Die passende Kombi-Haube für kombinierte NIRS- / EEG-Messungen wurde nach dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1958) ermittelt. Dabei waren die Haubengrößen 54, 56 und 58 verfügbar. Die für die spätere tDCS- und rTMS-Konditionierung sowie zur Bestimmung der Motorschwelle relevanten Punkte (Fp1, F4, Cz und C4) wurden mit einem hautverträglichen Stift markiert. Nach der tDCS-Konditionierung erfolgte die Bestimmung der Motorschwelle und die rTMS-Konditionierung. Bevor das neurokognitive Paradigma am Computer gestartet wurde, setzte der Versuchsleiter dem Probanden die NIRS-EEG-Haube auf und der Proband sollte mehrere Fragebögen

ausfüllen. Dabei kamen an beiden Messterminen vor der Messung der Beck-Depressions-Inventar (BDI-II; Beck et al., 1996) zum Ausschluss einer aktuellen Depression und der State-Trait-Angstinventar X1 (STAI-G Form X1; Laux et al., 1981) zur Ermittlung der momentanen Angst zum Einsatz. Beim ersten Messtermin wurden zusätzlich vor der Messung der Impulsivitätsfragebogen I7 (Eysenck et al., 1985) sowie ein Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B; Lehrl, 2005) zur Erfassung des bestehenden Intelligenzniveaus ausgefüllt. Nach dem Experiment hatte der Proband beim ersten Messtermin die Positive and Negative Affect Schedule (PANAS; Krohne et al., 1996) zur Ermittlung der aktuellen Stimmungslage sowie den STAI-G Form X2 (Laux et al., 1981) zur Erfragung der Angst als Charaktereigenschaft auszufüllen. Beim zweiten Messzeitpunkt musste nach Beendigung des Experiments nur noch der PANAS Fragebogen ausgefüllt werden. Nachdem der Übungsdurchlauf der modifizierten Eriksen-Flanker-Aufgabe (s. 2.5) beendet war, wurden die NIRS-Optoden gesteckt, der Raum abgedunkelt, Handys ausgeschaltet und der Proband eingewiesen, wie er sich während des Experiments in Bezug auf die Vermeidung der Artefaktbildung zu verhalten hatte. War eine Pause zwischen den zwei Versuchsabschnitten des Paradigmas notwendig, so wurden die Optoden für eine kurze Zeit abgesteckt um den Probanden von dem Druck dieser zu entlasten. Nachdem der zweite Teil des Paradigmas absolviert war und die Fragebögen, welche zum Ausfüllen nach der Messung gedacht waren, bearbeitet wurden, sollte der Proband eine prozentuale Schätzung abgeben, ob es sich um die Verum- oder Placebo-Stimulation handelte. Des Weiteren bestand die Möglichkeit für den Probanden, sich die Haare zu waschen.

2.4 Stimations- und Messmethoden

Im Folgenden wird die Verwendung der zwei zur Stimulation des rechten DLPFC verwendeten nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren, die transkranielle Gleichstromstimulation und die repetitive transkranielle Magnetstimulation, beschrieben. Des Weiteren wird die Methode der kombinierten NIRS-EEG Messung erläutert. Dabei wird auf die Nahinfrarot-Spektroskopie nicht detailliert eingegangen, da der Fokus dieser Dissertation auf der Auswertung der EEG-Frequenzbänder liegt.

2.4.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Für die transkranielle Stimulation des rechten DLPFC mittels elektrischen Gleichstromes wurde der neuroConn DC-Stimulator plus (neuroCare Group, München, Deutschland) verwendet. In der durchgeführten Studie wurde ein kathodales tDCS-Protokoll zur Präkonditionierung des rechten DLPFC angewandt, sodass die darauffolgende rTMS-Konditionierung zu einer kortikalen Exzitation des stimulierten Areals für eine Dauer von mindestens 60 Minuten (Huang et al., 2005; Huang & Rothwell, 2004) führte. Hierfür wurden beide Elektroden mit einer leitfähigen Paste bestrichen. Die kathodale Elektrode wurde auf dem entsprechenden Hautareal des rechten DLPFC angebracht. Dies ist nach dem internationalen EEG 10-20-System (Jasper, 1958) der Punkt F4. Die anodale Elektrode wurde auf dem des orbitofrontalen Cortex entsprechenden Hautareal, dem Punkt Fp1, oberhalb der linken Augenbraue angebracht. Vor Applikation der Elektroden erfolgte die Reinigung der Kopfhaut mittels Alkoholspray und einer Peeling-Paste zur Erhöhung der Leitfähigkeit. Die Elektroden wurden am Kopf durch Umwinden mit einer Mullbinde gesichert. Da die Verum- von der Placebo-Stimulation für den Probanden nicht zu unterscheiden sein sollte, wurde vorab in der eigenen Arbeitsgruppe die Stimulation mit zwei verschiedenen Stromstärken (1 mA und 1,5 mA) getestet. In der vorliegenden Studie wurde schließlich mit 1 mA stimuliert, da bei einer Stromstärke von 1,5 mA der Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Stimulation noch erkennbar war. Nach einer kurzen Anstiegsphase von 30 Sekunden auf die gewünschte Stromstärke von 1 mA wurde der rechte DLPFC im Falle der Verum-Stimulation für 15 Minuten mit elektrischem Gleichstrom stimuliert. Bei der Placebo-Stimulation wurde lediglich die Anstiegsphase von 30 Sekunden wie bei der Verum-Stimulation durchgeführt, um die gleichen Sensationen zu simulieren. Für die weiteren 15 Minuten erfolgte jedoch kein Stromfluss, sodass es zu keiner Modulation der kortikalen Exzitabilität kam.

2.4.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Zur Stimulation des rechten DLPFC wurde ein MagPro X100 Stimulator der Firma MagVenture verwendet. Bei der Verum-Stimulation erfolgte eine exzitatorische rTMS-Intervention mit einem intermittierenden TBS-Protokoll (Huang et al., 2005), wodurch kortikale Neurone aktiviert werden sollten. Dabei wurden alle 10 s Pulsserien

von 3 Stimuli bei einer Frequenz von 50 Hz für eine Dauer von 2 s appliziert, sodass innerhalb der Zeitspanne von 2 s die Stimuli in einem Intervall von 200 ms wiederholt wurden. Insgesamt wurden 600 Stimuli appliziert bei einer Gesamtdauer von 190 s (Huang et al., 2005).

Um die Kriterien der Doppelblindstudie einzuhalten und zu gewährleisten, dass die Placebo-Stimulation nicht erkannt wird, wurden bei dieser lediglich die unter der Spule liegenden Hautafferenzen gereizt. Mit Hilfe einer zum Scheitel im 45°-Winkel orientierten Brillenspule wurde die Motorschwelle (MT) im Bereich des Motorcortex zwischen den 10-20-Positionen Cz und C4 bestimmt. Der jeweilige Proband wurde angewiesen, eine entspannte Haltung einzunehmen. Die Motorschwelle wurde so definiert, dass in fünf von zehn Stimuli Zuckungen der linken Hand, welche motorisch evozierte Potenziale darstellen, stattfinden. Nachdem die Motorschwelle bestimmt wurde, erfolgte die rTMS-Behandlung mit 80%iger Intensität der MT. Dazu wurden zwei Elektroden auf dem Hautareal der dem rechten DLPFC entsprechenden 10-20-Position F4 befestigt. Die schmetterlingsförmige Stimulationsspule wurde in posterior-anteriorer Ausrichtung im 45°-Winkel zum Scheitel über F4 ausgerichtet. Zur Fixierung des Kopfes wurde dieser vom Versuchsleiter durchgehend während der rTMS-Konditionierung an die Stimulationsspule gehalten. Des Weiteren wurde letztere mit Hilfe eines Teleskopständers sicher in einer konstanten Position gehalten.

2.4.3 Kombinierte NIRS-EEG Messung

Durch die Kombination der beiden nicht-invasiven Messmethoden NIRS und EEG lässt sich nicht nur die neuronale Hirnaktivität messen, es werden auch die Vorzüge beider Messmethoden genutzt. Dabei besitzt das EEG eine sehr gute zeitliche, die Nahinfrarot-Spektroskopie hingegen eine gute räumliche Auflösung. Somit können die beiden Methoden sich gegenseitig ergänzen, sodass die kombinierte NIRS-EEG Messung der neuronalen Aktivität aufschlussreichere Ergebnisse als die jeweilige einzelne Messmethode liefert und zu einem besseren Verständnis kortikaler Prozesse führt. Dabei gibt die Nahinfrarot-Spektroskopie als bildgebendes Verfahren Aufschluss über Durchblutungsänderungen des Gehirns und somit auch über die kortikale Aktivierung

(Obrig et al., 2000). Dies ist aufgrund des Prinzips der neurovaskulären Kopplung möglich: der erhöhte Sauerstoffbedarf des Gehirns bei kognitiven Prozessen wird von Nervenzellen im aktivierten Hirnareal registriert, sodass dort die Gefäßdurchblutung gesteigert wird. Infolge der Mehrdurchblutung ändert sich das Konzentrationsverhältnis von oxygeniertem zu deoxygeniertem Hämoglobin dahingehend, dass der Anteil an oxygeniertem Hämoglobin bei kortikaler Aktivität überwiegt (Strangman et al., 2002). Dieser Sachverhalt lässt sich über das Absorptionsverhalten von nahinfrarotem Licht und dessen Messung über die NIRS-Optoden darstellen (Obrig et al., 2000). Mittels der Elektroenzephalographie lässt sich die elektrische Hirnaktivität graphisch darstellen (Lutzenberger et al., 1985) und durch Analyse der verschiedenen Frequenzbänder lassen sich Rückschlüsse auf die kortikale Aktivität ziehen (Wellach, 2015).

Für die kombinierte NIRS-EEG Messung wurde das Mehrkanal-Gerät ETG-400 Optical Topography System (Hitachi Medical Co., Japan) sowie ein Standard-EEG-System (BrainAmp-Verstärker, Brain Products, München) verwendet. Nachdem die passende NIRS-EEG-Haube dem Probanden aufgesetzt wurde, erfolgte die Reinigung der Kopfhaut zur Herabsetzung des Übergangswiderstandes mittels Alkoholspray und Peeling-Paste. Zunächst wurde ein Übungsdurchlauf der modifizierten Eriksen-Flanker-Aufgabe bearbeitet. Danach wurden die NIRS-Optoden gesteckt und der Proband wurde darauf hingewiesen, dass nach dem ersten, ca. 20-minütigen Versuchsdurchlauf eine Pause möglich ist, in der die Optoden zur Entspannung abgenommen werden können. Es erfolgte ein Abdunkeln des Raumes sowie die Abschaltung von Handys um Störsignale zu vermeiden. Ebenso wurde der Proband dazu angeleitet, sich während des Experimentes wenig zu bewegen, nicht zu knirschen oder die Muskulatur unnötig anzuspannen, um Bewegungsartefakte im NIRS und im EEG zu vermeiden. Während der Baseline Messung zur Erdung des Probanden sollte dieser für ca. 15 s weder schlucken, noch reden oder blinzeln. Um eine Ablenkung durch die Anwesenheit des Versuchsleiters während des Experimentes zu vermeiden, wurde dieser durch eine mobile Trennwand vom Bereich des Probanden abgeschirmt.

2.5 Testaufbau modifizierte Eriksen-Flanker-Aufgabe

Zur Bearbeitung des neurokognitiven Paradigmas nahm der Proband auf einem bequemen Stuhl Platz, wobei ein Augenabstand zum Computerbildschirm von ca. 50 cm eingehalten wurde. Die Eriksen-Flanker-Aufgabe dient in neurokognitiven Experimenten zur Untersuchung der Fehlerverarbeitung und der Inhibitionsfähigkeit. Die von Eriksen und Eriksen (1974) erstellte Eriksen-Flanker-Aufgabe wurde für diese Studie, basierend auf einer Modifizierung des Paradigmas von Yordanova und Kollegen (2011), modifiziert. In der von Yordanova und Kollegen (2011) gestalteten Version der Eriksen-Flanker-Aufgabe standen drei Dreiecke vertikal übereinander. Dabei wurde der mittig stehende Zielreiz von je einem Dreieck entweder in jeweils kongruenter oder inkongruenter Richtung flankiert.

Die in dieser Studie verwendete Eriksen-Flanker-Aufgabe wurde dahingehend modifiziert, dass die Stimuli aus fünf Pfeilen oder fünf Dreiecken bestanden, die in horizontaler Richtung angeordnet waren. Des Weiteren gab es eine vollständig inkongruente und eine teilweise inkongruente Anordnung der flankierenden Stimuli. Der mittige Ziel-Stimulus (Pfeil oder Dreieck) zeigte dabei nach rechts oder links und wurde zu beiden Seiten von zwei weiteren Stimuli der gleichen Sorte (Pfeil oder Dreieck) flankiert. Bei der vollständig inkongruenten Anordnung zeigten alle vier flankierenden Stimuli in die entgegengesetzte Richtung, bei der teilweise inkongruenten Version zeigte auf beiden flankierenden Seiten jeweils der äußere Reiz in die gleiche Richtung wie der Zielstimulus. Somit bestanden für jede Hand jeweils vier Antwortmöglichkeiten. Je nach Aufgabenstellung wurde der rechten Hand entweder der Stimulus „Pfeil“ und der linken Hand der Stimulus „Dreieck“ zugeordnet oder die umgekehrte Zuordnung erfolgte. Hierfür wurden dem Mittel- und Zeigefinger der linken Hand die Tasten „y“ und „x“, den entsprechenden Fingern der rechten Hand die Tasten „m“ und „n“ zugeordnet. Zeigte der Zielstimulus nach links, so sollte je nach Symbol (Pfeil oder Dreieck) die Taste „y“ oder „n“ gedrückt werden. Der Tastendruck von „x“ oder „m“ sollte erfolgen, wenn der Zielstimulus nach rechts zeigte.

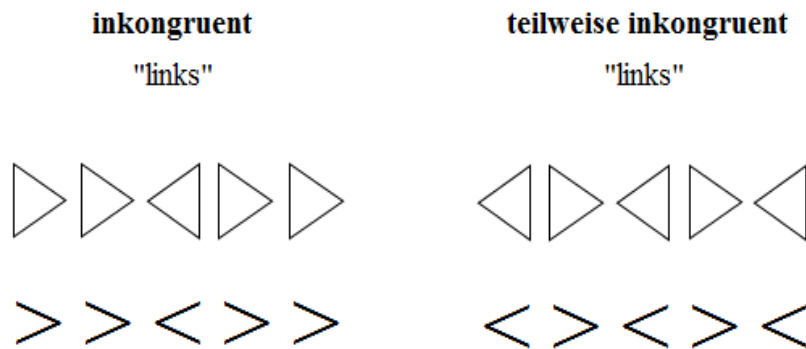


Abb. 1: Eriksen-Flanker-Aufgabe dieser Studie, modifiziert nach Yordanova et al., 2011
Anmerkung: die Ziel-Stimuli befinden sich mittig und zeigen nach links

Das Paradigma wurde des Weiteren mit einer „Go“-/„NoGo“-Instruktion modifiziert. Dazu wurden die Stimuli entweder in blau oder rot präsentiert. Nur bei der Präsentation der einen Farbe sollte eine Antwort erfolgen; erschien die andere Farbe, so sollte es zur Inhibition der Antwort kommen. Im zweiten Abschnitt des Experimentes wurden die „Go“- und die „NoGo“-Bedingungen jeweils umgekehrt. Wurde im ersten Durchlauf die Farbe Rot an die „Go“- und die Farbe Blau an die „NoGo“-Bedingung gekoppelt, so wurde dies im zweiten Durchgang umgekehrt. Auch die Zuordnung eines Reizes (Pfeil oder Dreieck) zur jeweiligen Hand wurde im zweiten Durchgang geändert.

Die Präsentation der Reize erfolgte in einer randomisierten Reihenfolge auf einem weißen Computerbildschirm für eine Dauer von 125 ms. Erfolgte keine Antwort per Tastendruck, so endete das Antwortintervall nach 1000 ms. Je nach Korrektheit und Schnelligkeit erhielt der Proband eine variierende visuelle Rückmeldung auf dem Computerbildschirm. Auf eine korrekte, rechtzeitige Antwort folgte ein (+), war die Antwort falsch, so wurde ein (-) angezeigt, war die Antwort richtig jedoch zu spät, so erschien ein (!) auf dem Bildschirm. Das Feedback wurde für jeweils 500 ms angezeigt. Normalerweise beträgt die Dauer des Zeitintervalls zwischen der Anzeige zweier Reize 2 s. Da während des neurokognitiven Paradigmas jedoch eine kombinierte NIRS-EEG-Messung erfolgte, wurde das Intertrial-Intervall von 2 s auf 4 - 7 s erhöht. Dadurch sollte die relative Trägheit der hämodynamischen Antwort ausgeglichen werden. Durch die Variation des

Interstimulusintervalle sollte die Erfassung der hämodynamischen Antwort mittels des NIRS-Gerätes in ihrem Gesamtverlauf ermöglicht werden.

Die Reaktionszeit (RT) beschreibt die Zeit, die zwischen dem Erscheinen eines Stimulus und der Antwort des Probanden in Form eines Tastendrucks verstreicht. Das Limit der RT wurde individuell bestimmt. Dafür wurde in dem Übungsdurchlauf des Paradigmas die durchschnittliche RT für richtige Antworten ermittelt. Es fanden 40 Reizpräsentationen statt. In die Berechnung der durchschnittlichen RT wurden jedoch nur die letzten 30 Reizpräsentationen miteinbezogen. Wurde die maximale RT-Schwelle von 500 ms im Übungsdurchlauf überschritten, so wurde diese als Limit festgelegt. Das Experiment bestand aus zwei Teilblöcken, in denen jeweils 200 Reize präsentiert wurden. Nach den ersten 200 Reizen erfolgte eine kurze Pause, in der neue Instruktionen bezüglich der Farbe und der Reiz-Hand-Koordination auf dem Computerbildschirm angezeigt wurden. Insgesamt erschienen 400 Stimuli auf dem Computerbildschirm. Wurden dabei weniger als zehn Fehler gemacht, so wurde der zweite Block dahingehend extendiert, dass entweder zehn Fehler getätigt wurden oder die maximale Anzahl von 600 Stimuli erreicht wurde.

Der Proband wurde vor Beginn des Übungsdurchlaufes sowie des Experimentes über den gesamten Ablauf instruiert. Vor Beginn des Übungsdurchlaufes und des ersten und zweiten Teils des Experimentes konnte er sich die jeweiligen Anweisungen in Ruhe durchlesen. Um die richtige Taste drücken zu können, musste der Proband sich auf die erscheinende Farbe sowie den zentralen Zielreiz konzentrieren und sich nicht durch die aufgabenirrelevanten „Flanker“-Reize irritieren lassen. Zur Präsentation der Stimuli und zur Erfassung der Reaktionszeiten wurde die Software „Presentation“ (Neurobehavioral Systems, California, USA) verwendet.

2.6 Datenaufbereitung

Die Aufbereitung der EEG-Daten erfolgte mit der Analysesoftware BrainVision Analyzer 2 (Brain Products, München, Deutschland). Es erfolgte der Import der Datensätze aller gemessenen Probanden jeweils für die beiden Messzeitpunkte 1 und 2, welche

gleichzeitig entweder der Verum- oder der Placebo-Stimulation entsprachen. Die Zuordnung der Messzeitpunkte zur Verum- und Placebo-Stimulation erfolgte jedoch aus Objektivitätsgründen erst nach der statistischen Auswertung. Mit Hilfe des BrainVision Analyzers 2 (Brain Products, München, Deutschland) wurden die EEG-Rohdaten in mehreren Schritten bearbeitet:

1. eine Korrektur der horizontalen und vertikalen Augenbewegungsartefakte wurde durchgeführt
2. es erfolgte eine Rereferenzierung der in der Mittellinie zwischen Cz und Fz liegenden Referenzelektrode auf die an den Mastoiden liegenden Elektroden, die alte Referenzelektrode wurde in FCz umbenannt
3. ein Hochpassfilter von 30 Hz, ein Tiefpassfilter von 0,5 Hz und ein Kerbfilter von 50 Hz wurden angewendet
4. die bearbeiteten Daten wurden manuell auf schlechte Signale überprüft um starke Störsignale festzustellen und diese Datensätze aus der weiteren Analyse herauszunehmen
5. eine erneute Dateninspektion, semiautomatisch, wurde durchgeführt; hierbei wurden Segmente, die 100 ms vor und nach einem Stimulus eine Amplitudenschwankung von über $\pm 200 \mu\text{V}$ aufwiesen, als schlecht markiert und aus der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen
6. die Kanäle Fp1, Fpz und Fp2 wurden aufgrund einer persistierenden hohen Artefaktdichte von der weiteren Analyse ausgeschlossen
7. es erfolgte eine Segmentierung nach den Aufgabenbedingungen in S8 („NoGo“) und S7 („Go“), dabei hatte jedes Segment eine Länge von 4000 ms, begann 200 ms vor dem Stimulus und endete 3800 ms danach; schlechte Intervalle wurden übersprungen und es wurden keine überlappenden Segmente zugelassen
8. eine Fast Fourier Transformation (FFT) wurde für S8 und S7 durchgeführt
9. alle artefaktfreien Epochen für S8 und für S7 wurden gemittelt

Nach Bearbeitung der EEG-Rohdaten erfolgte der Datenexport der Grand Averages für die Leistungsspektren der drei Frequenzbänder Alpha, Beta und Theta in μV^2 . Die Einteilung der Bandbreiten der Frequenzbänder erfolgte analog zu der von Koehler

und Kollegen (2009) vorgenommenen Einteilung: Theta (3,5 Hz – 7,5 Hz), Alpha (7,5 Hz - 12,5 Hz) und Beta (12,5 Hz - 25 Hz). Der Datenexport erfolgte für alle Probanden für jede Elektrode aufgeteilt nach Messzeitpunkt (1 bzw. 2) und Aufgabenbedingung („Go“ bzw. „NoGo“). Hierbei entsprach S7 der „Go“-Bedingung und S8 der „NoGo“-Bedingung. Bei den Messzeitpunkten entsprach die Ziffer 1 dem ersten Messzeitpunkt und die Ziffer 2 dem zweiten Messzeitpunkt.

2.7 Datenanalyse

Gemessen wurde das Leistungsspektrum der Frequenzbänder Theta, Alpha und Beta, welches in absoluter Power (μV^2) angegeben wird. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 24. Es wurde ein allgemeines lineares Modell, eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung, angewandt. Die Varianzanalyse beinhaltete insgesamt vier unabhängige Variablen, dabei gab es die drei Innersubjektfaktoren „Region“ (frontal / zentral / posterior bzw. F3 / F4), „Stimulation“ (Verum / Placebo) und „Bedingung“ („Go“ (S7) / „NoGo“ (S8)) sowie den Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (HI / NI). Somit lagen zwei Designs vor: eine $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA sowie die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA, vier Faktoren mit jeweils zwei bzw. drei Stufen. Dieses Design entstand, da der Faktor Region in einen dreistufigen Faktor (frontal / zentral / posterior) sowie einen zweistufigen Faktor (F3 / F4) aufgeteilt wurde. Diese Aufteilung erfolgte, um generelle Unterschiede zwischen den Regionen frontal, zentral und posterior in den Frequenzbändern feststellen zu können und um mögliche Interaktionseffekte zu erkennen. Außerdem bestand das Interesse, mögliche Unterschiede zwischen dem Stimulationsort des rechten DLPFC (Elektrodenposition F4) und dem auf der gegenüberliegenden Seite befindlichen linken DLPFC (Elektrodenposition F3) zu überprüfen. Als abhängige Variablen wurden die drei Frequenzbänder (Theta, Alpha, Beta) sowie die Ratios Theta/Alpha und Theta/Beta festgelegt. Es wurden die Haupteffekte sowie Interaktionseffekte untersucht.

Zunächst wurden bei jedem Probanden die Messzeitpunkte 1 und 2 mit Hilfe der Entblindungsliste der jeweiligen Stimulation (1 oder 2) zugeordnet. Weiterhin wurde aus Gründen der Objektivität erst nach Durchführung der statistischen Analyse bekannt

gegeben, welcher Stimulation (Verum oder Placebo) die Ziffern 1 und 2 entsprachen. Für den Innersubjektfaktor „Region“ wurden, basierend auf den von Koehler und Kollegen (2009) beschriebenen Methoden, in modifizierter Weise Elektroden zu Regionen zusammengefasst. Hierbei umfasste die Region „frontal“ die Elektroden F7, Fz, F8 und FCz, die Region „zentral“ die Elektroden T3, C3, Cz, C4 und T4 und die Region „posterior“ die Elektroden T5, P3, Pz, P4, T6, O1, Oz und O2. Die Kanäle F3 (linker DLPFC) und F4 (rechter DLPFC) wurden aufgrund des Stimulationsortes des rechten DLPFC als separate Regionen ausgewertet. Es wurden jeweils die Mittelwerte für die Frequenzbänder Theta, Alpha, Beta sowie für die TBR und die TAR gebildet. Diese Mittelwerte wurden an die Stimulation und die Aufgabenbedingung gekoppelt. Dies geschah für die Regionen frontal, zentral und posterior sowie für F3 und F4. Abhängige Variablen stellten die Frequenzbänder Theta, Alpha und Beta sowie die Ratios Theta/Beta und Theta/Alpha dar. Somit gab es für jede abhängige Variable in den verschiedenen Regionen vier Durchschnittswerte. Die nachfolgende Tabelle zeigt mit einem Beispiel, wie die Darstellung der Mittelwerte für die jeweiligen Frequenzbänder und Regionen aussah (s. Tab. 2).

Tab. 2: Darstellungsbeispiel: Frequenzband Beta - Mittelwerte der Region „frontal“

S8.1_Beta_Frontal_Mean	Wert für „NoGo“ bei Stimulation 1
S7.1_Beta_Frontal_Mean	Wert für „Go“ bei Stimulation 1
S8.2_Beta_Frontal_Mean	Wert für „NoGo“ bei Stimulation 2
S7.2_Beta_Frontal_Mean	Wert für „Go“ bei Stimulation 2

Ziel der statistischen Analyse war es, die folgenden Fragestellungen für die weiterführende Interpretation der Hypothesen zu überprüfen:

In wie fern werden die Powerwerte der Frequenzbänder und der Ratios von...

1. der Gruppe beeinflusst?
2. der Stimulation beeinflusst?
3. der Wechselwirkung „Gruppe × Stimulation“ beeinflusst?

4. der Region beeinflusst?
5. von den Interaktionen „Gruppe × Region“ sowie „Gruppe × Stimulation × Region“ beeinflusst?
6. von der Aufgabenbedingung beeinflusst?
7. Von den Interaktionen „Gruppe × Bedingung“ sowie „Gruppe × Stimulation × Bedingung“ beeinflusst?

Die Daten der Frequenzbandanalyse wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Hierbei waren nahezu alle Werte nicht normalverteilt ($p < 0.05$). Aus diesem Grund erfolgte eine logarithmische Transformation der Daten. Die logarithmierten Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test erneut auf Normalverteilung überprüft. In diesem Fall waren die Daten der Frequenzbandanalyse für alle Gruppen - bis auf den Durchschnittswert S8.1_Theta_Posterior der NI-Gruppe und die Durchschnittswerte S7.1_Theta_Beta_Frontal, S8.1_Theta_Beta_Zentral, S7.1_Theta_Beta_Zentral, F4_ThetaBeta_S8.1, F4_ThetaBeta_S7.1 und F4_ThetaBeta_S8.2 der HI-Gruppe - normalverteilt ($p > 0.05$). Der Datensatz wurde auf Ausreißer überprüft. Da sich insgesamt nur sechs Werte im Bereich der Theta/Beta Ratio als extreme Ausreißer (mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) der Versuchspersonen HI_06 und HI_18 herausstellten, wurden diese in der Analyse belassen. Für die Varianzanalyse wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ festgelegt. Werte von $p < 0.05$ wurden als signifikant und Werte von $p < 0.001$ als hoch signifikant angesehen (Bortz und Döring, 2006). Als marginal signifikant im Sinne eines erkennbaren Trends galten Werte von $0.05 \leq p < 0.1$ (Rasch et al., 2010).

Für den Faktor „Region“ mit den drei Stufen frontal, zentral und posterior wurde die Sphärizität in den Frequenzbändern Theta, Alpha und Beta sowie bei der Theta/Beta und Theta/Alpha Ratio verletzt ($p < 0.05$). Für die Freiheitsgrade des dreistufigen Faktors „Region“ und dessen Interaktionseffekte wurde daher eine Greenhouse-Geisser Korrektur vorgenommen. Um die Haupteffekte der verschiedenen Stufen der messwiederholten Faktoren zu vergleichen, wurden post-hoc Tests durchgeführt. Dabei wurde das Konfidenzintervall mittels Bonferroni-Korrektur angepasst.

Im nachfolgenden Ergebnisteil werden in den Unterkapiteln die Ergebnisse für die Haupteffekte und Interaktionseffekte des Zwischensubjektfaktors „Gruppe“ sowie der Innersubjektfaktoren „Region“, „Stimulation“ und „Bedingung“ beschrieben. Dies erfolgt jeweils für die einzelnen Frequenzbänder (Theta, Alpha, Beta) sowie für die Ratios (Theta/Beta und Theta/Alpha). Die logarithmierten Werte der gefundenen statistisch signifikanten Haupt- und Interaktionseffekte der ANOVA werden im Folgenden in der Einheit μV^2 unter Angabe des F-Wertes und dessen Freiheitsgrade, des p-Wertes und des partiellen Eta-Quadrates (η^2) angegeben. Das partielle Eta-Quadrat (η^2) steht für das Effektstärkemaß. Nach Cohen (1988) spiegelt ein partielles Eta-Quadrat von 0.01 einen kleinen, von 0.06 einen mittleren und von 0.14 einen großen Effekt wider.

3 Ergebnisse

3.1 Effekte des Zwischensubjektfaktors Gruppe

Die $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA sowie die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA ermittelten beide für den Faktor „Gruppe“ keinen statistisch signifikanten Haupteffekt (alle $p > 0.05$), weder auf eines der drei Frequenzbänder noch auf die Ratios (s. Tab. 3).

Tab. 3: kein signifikanter Haupteffekt des Zwischensubjektfaktors „Gruppe“

abhängige Variable	F-Wert	Signifikanz
Theta (3) ¹	$F(1, 58) = 0.76$	$p = 0.388$
Theta (2) ²	$F(1, 58) = 0.08$	$p = 0.786$
Alpha (3) ¹	$F(1, 58) = 1.05$	$p = 0.310$
Alpha (2) ²	$F(1, 58) = 0.58$	$p = 0.449$
Beta (3) ¹	$F(1, 58) = 0.08$	$p = 0.783$
Beta (2) ²	$F(1, 58) = 0.07$	$p = 0.795$
TBR (3) ¹	$F(1, 58) = 0.12$	$p = 0.736$
TBR (2) ²	$F(1, 58) = 0.01$	$p = 0.928$
TAR (3) ¹	$F(1, 58) = 0.60$	$p = 0.442$
TAR (2) ²	$F(1, 58) = 0.78$	$p = 0.382$

¹ (3) steht für die $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

² (2) steht für die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

3.2 Effekte des Innersubjektfaktors Region

Um festzustellen, ob die Frequenzbandaktivität in den verschiedenen Hirnregionen ein unterschiedliches Leistungsspektrum besitzt, wurde zunächst nach einem Haupteffekt für den Faktor „Region“ in den Frequenzbändern gesucht. Die $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA mit Greenhouse-Geisser Korrektur ergab, dass sich die unterschiedlichen Regionen für die Frequenzbänder und Ratios statistisch hoch signifikant unterschieden (alle $p < 0.001$):

Theta-Band ($F(1.32, 76.35) = 401.77, p < 0.001, \eta^2 = 0.87$), Alpha-Band ($F(1.32, 76.47) = 47.72, p < 0.001, \eta^2 = 0.45$), Beta-Band ($F(1.79, 103.75) = 51.03, p < 0.001, \eta^2 = 0.47$), Theta/Beta Ratio ($F(1.57, 91.04) = 54.90, p < 0.001, \eta^2 = 0.49$), Theta/Alpha Ratio ($F(1.32, 76.62) = 158.92, p < 0.001, \eta^2 = 0.73$).

Mittels Bonferroni-korrigierten post-hoc Tests konnte für die jeweiligen Frequenzbänder und Ratios ein statistisch hoch signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) zwischen den Regionen festgestellt werden. Lediglich im Alpha-Band ergab sich ein etwas weniger signifikanter Unterschied ($p = 0.01$) zwischen den Regionen posterior und zentral. Es war festzustellen, dass die Aktivität des jeweiligen Frequenzbandes bzw. die Ratio von frontal über zentral nach posterior kontinuierlich abnahm (s. Tab. 4, Abb. 2 und Abb. 3). Die einzige Ausnahme stellte das Alpha-Band dar: hier nahm die Aktivität von frontal nach zentral ab und stieg von zentral nach posterior wieder an, wobei die Aktivität in der posterioren Region niedriger war als in der frontalen Region (s. Tab. 4 und Abb. 2).

Tab. 4: absolute Power in den Regionen frontal, zentral und posterior

abhängige Variable	Region		
	frontal	zentral	posterior
Theta	0.09 ± 0.06	-0.41 ± 0.06	-0.69 ± 0.06
Alpha	-0.11 ± 0.10	-0.51 ± 0.11	-0.38 ± 0.12
Beta	-1.09 ± 0.07	-1.38 ± 0.08	-1.57 ± 0.08
TBR	1.17 ± 0.07	1.02 ± 0.07	0.89 ± 0.07
TAR	0.18 ± 0.07	0.08 ± 0.07	-0.30 ± 0.08

Mittelwerte ± Standardabweichung der absoluten Power der Frequenzbänder und Ratios in μV^2 für den Haupteffekt „Region“ in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

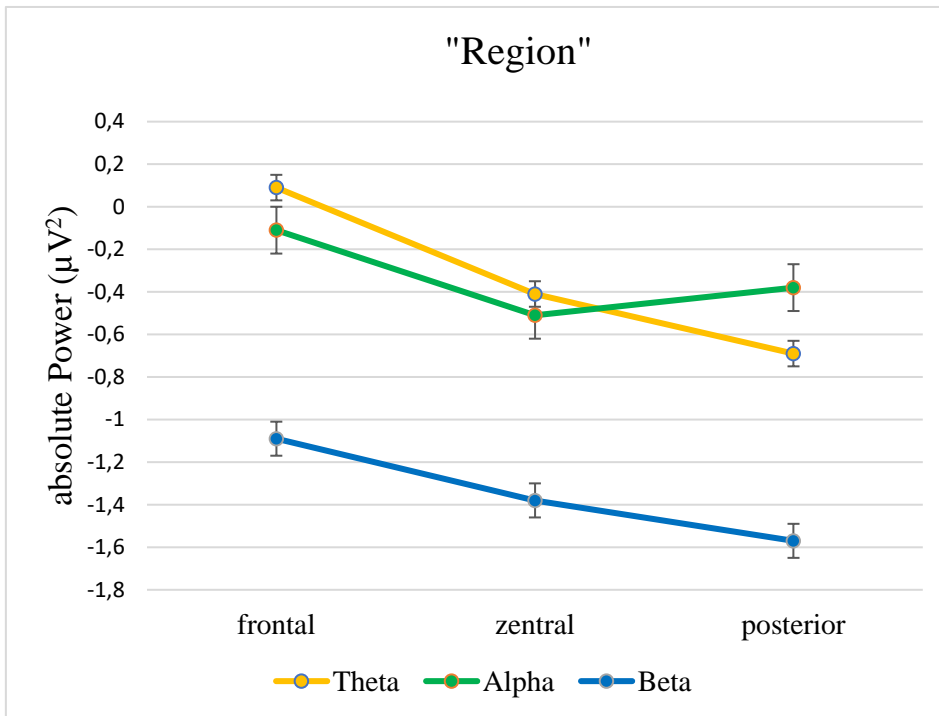


Abb. 2: signifikante Haupteffekte des Faktors „Region“. Mittelwerte der Frequenzbandaktivitäten in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

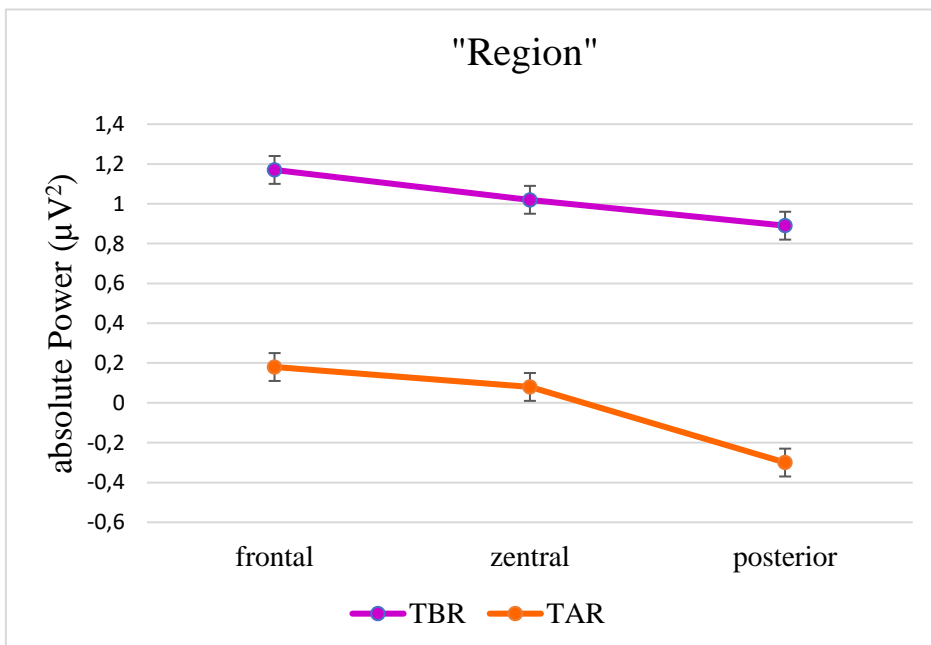


Abb. 3: signifikante Haupteffekte des Faktors „Region“. Mittelwerte der TBR und der TAR in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

Für die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA trat lediglich für das Alpha-Band ein statistisch signifikanter Haupteffekt des Faktors „Region“ auf, was für einen signifikanten Unterschied zwischen den Regionen F3 und F4 in der Alpha-Aktivität spricht ($F(1, 58) = 4.85, p = 0.032, \eta^2 = 0.08$). Für die weiteren Frequenzbänder Theta und Beta sowie die Ratios Theta/Beta und Theta/Alpha konnte kein statistisch signifikanter Haupteffekt „Region“ ausfindig gemacht werden (alle $p > 0.05$). Folglich wurde nur auf das Alpha-Band ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test angewandt. Dieser ergab für die sich statistisch signifikant unterscheidenden Regionen F3 und F4, dass die Alpha-Aktivität bei F4 ($MW = 0.09 \pm 0.10$) größer war als bei F3 ($MW = 0.05 \pm 0.10$) (s. Abb. 4).

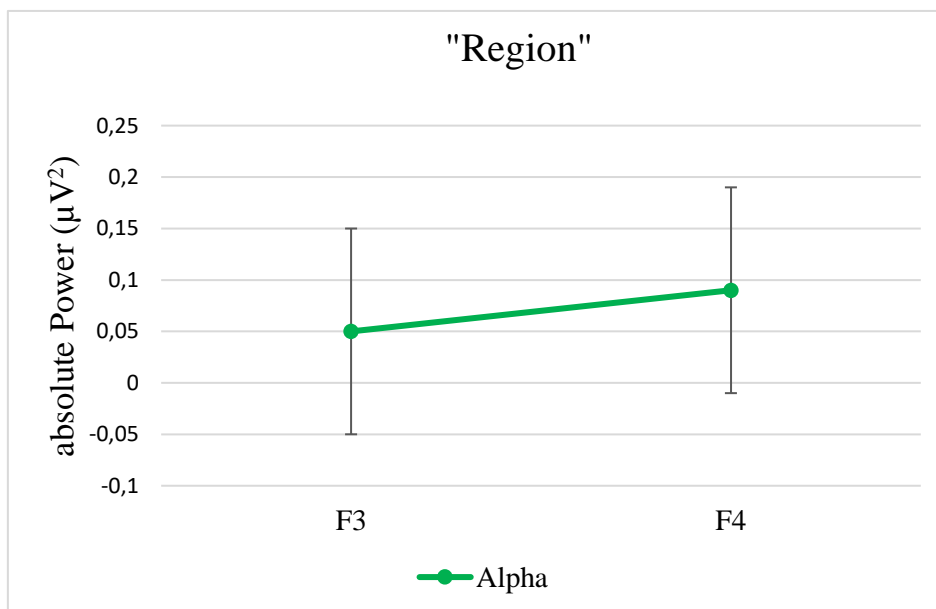


Abb. 4: signifikanter Haupteffekt des Faktors „Region“ für das Alpha-Band in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

Als nächstes wurde nach einer Zweifach-Interaktion „Region \times Gruppe“ gesucht. Weder in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (mit Greenhouse-Geisser Korrektur) noch in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA konnten statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Region festgestellt werden (alle $p > 0.05$). Lediglich im Theta-Band der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA konnte für die Zweifach-Interaktion „Region \times Gruppe“ nahezu ein Trend erkannt werden ($F(1.32, 76.35) = 2.15, p = 0.141, \eta^2 = 0.04$) (s. Tab. 5 und Abb. 5).

Tab. 5: Zweifach-Interaktion „Region × Gruppe“ im Theta-Band

Gruppe	Region		
	frontal	zentral	posterior
HI	0.12 ± 0.08	-0.37 ± 0.08	-0.61 ± 0.09
NI	0.06 ± 0.08	-0.45 ± 0.08	-0.78 ± 0.09

Mittelwerte ± Standardabweichung der absoluten Power des Theta-Bandes in μV^2

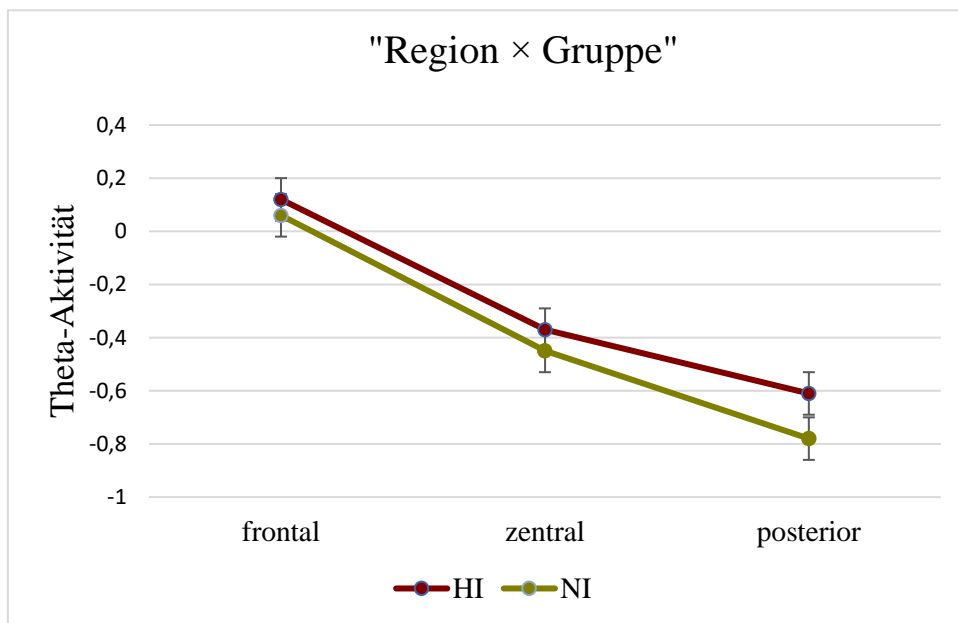


Abb. 5: Mittelwerte der Theta-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Region × Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

Aus Tab. 5 und Abb. 5 wird ersichtlich, dass die Theta-Aktivität sowohl in der HI- als auch in der NI-Gruppe frontal am höchsten, zentral geringer und posterior am geringsten war. In allen drei Regionen hatten die hoch-impulsiven Probanden – wenn auch nur geringfügig – eine höhere Theta-Aktivität als die niedrig-impulsiven Probanden. Posterior war der Unterschied der Theta-Aktivität zwischen der HI- und der NI-Gruppe mit einer mittleren Differenz von 0,17 am größten.

Die nachfolgenden Abbildungen (s. Abb. 6 - Abb. 8) lassen erkennen, dass die Theta-, Alpha- und Beta-Aktivität generell rechtsseitig bei F4 höher als linksseitig bei F3 war und die HI-Gruppe eine höhere Aktivität als die NI-Gruppe hatte.

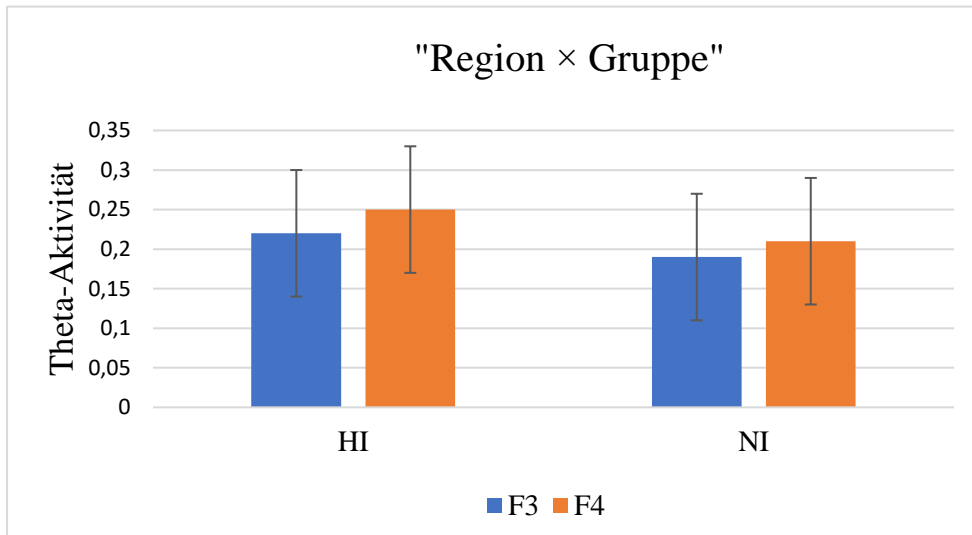


Abb. 6: Mittelwerte der Theta-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Region \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

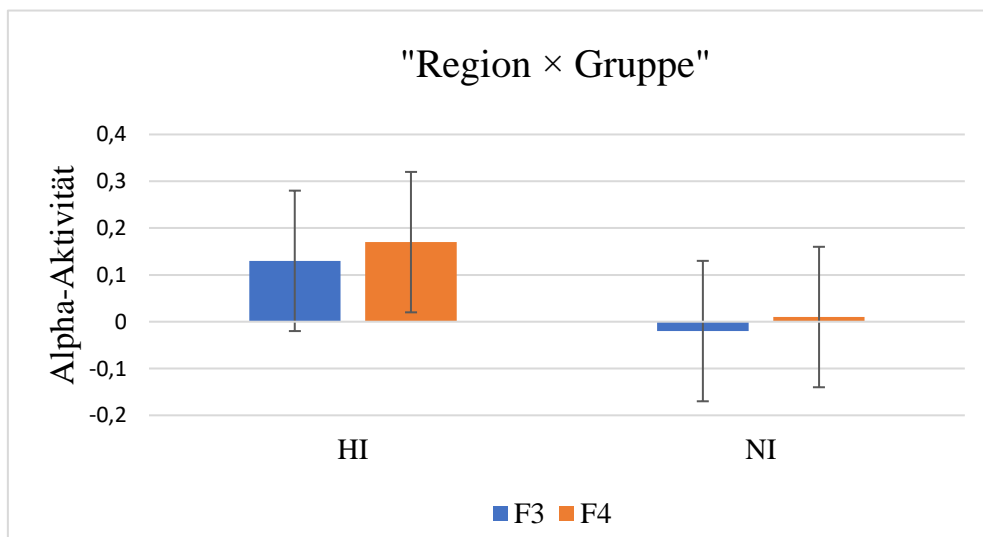


Abb. 7: Mittelwerte der Alpha-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Region \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

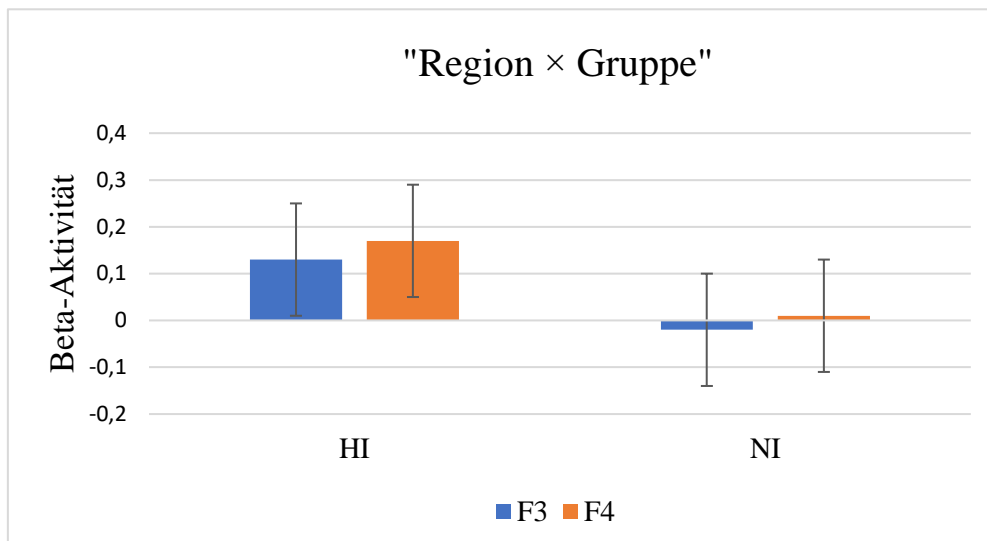


Abb. 8: Mittelwerte der Beta-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Region \times Gruppe“ μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

3.3 Effekte des Innersubjektfaktors Stimulation

Zunächst wurde überprüft, ob der Faktor „Stimulation“ unabhängig von den anderen unabhängigen Variablen einen Haupteffekt auf die Frequenzbänder sowie die TBR und die TAR ausübte. Weder für die $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA noch für die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA konnten signifikante Haupteffekte des Faktors „Stimulation“ gefunden werden (alle $p > 0.05$). In der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA waren die Werte des Theta-Bandes ($F(1, 58) = 1.21, p = 0.276$), des Alpha-Bandes ($F(1, 58) = 1.41, p = 0.240$), des Beta-Bandes ($F(1, 58) = 0.12, p = 0.728$), der TBR ($F(1, 58) = 0.20, p = 0.657$) und der TAR ($F(1, 58) = 0.24, p = 0.628$) nicht signifikant. Auch die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA ergab keinen signifikanten Haupteffekt „Stimulation“ im Theta-Band ($F(1, 58) = 0.50, p = 0.481$), im Alpha-Band ($F(1, 58) = 0.21, p = 0.650$), im Beta-Band ($F(1, 58) = 0.01, p = 0.932$), für die TBR ($F(1, 58) = 0.80, p = 0.378$) und die TAR ($F(1, 58) = 0.08, p = 0.774$).

Für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ konnte ebenfalls für keine der unabhängigen Variablen eine statistisch signifikante Wechselwirkung gefunden werden (alle $p > 0.05$) (s. Tab. 6).

Tab. 6: keine signifikante Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“

abhängige Variable	F-Wert	Signifikanz
Theta (3) ¹	$F(1, 58) = 0.08$	$p = 0.776$
Theta (2) ²	$F(1, 58) = 0.12$	$p = 0.735$
Alpha (3) ¹	$F(1, 58) = 0.08$	$p = 0.775$
Alpha (2) ²	$F(1, 58) = 0.77$	$p = 0.384$
Beta (3) ¹	$F(1, 58) = 0.74$	$p = 0.395$
Beta (2) ²	$F(1, 58) = 0.45$	$p = 0.507$
TBR (3) ¹	$F(1, 58) = 1.30$	$p = 0.260$
TBR (2) ²	$F(1, 58) = 0.19$	$p = 0.666$
TAR (3) ¹	$F(1, 58) = 0.49$	$p = 0.485$
TAR (2) ²	$F(1, 58) = 0.90$	$p = 0.346$

¹ (3) steht für die $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

² (2) steht für die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

Um Unterschiede zwischen hoch- und niedrig-impulsiven Probanden nach Verum-Stimulation (V) und Placebo-Stimulation (P) in den verschiedenen Frequenzbändern sowie in der TBR und TAR zu erkennen, werden in den nachfolgenden Tabellen die Mittelwerte in $\mu V^2 (\pm SD)$ für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (s. Tab. 7) sowie in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (s. Tab. 8) aufgeführt.

Tab. 7: Gruppen- und Stimulationsvergleich in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

abhängige Variable	Stimulation	Gruppe	
		HI	NI
Theta	Verum	-0.30 ± 0.08	-0.41 ± 0.08
	Placebo	-0.27 ± 0.09	-0.36 ± 0.09
Alpha	Verum	-0.25 ± 0.15	-0.46 ± 0.15
	Placebo	-0.19 ± 0.16	-0.42 ± 0.16
Beta	Verum	-1.35 ± 0.10	-1.35 ± 0.10
	Placebo	-1.30 ± 0.11	-1.37 ± 0.11
TBR	Verum	1.06 ± 0.10	0.98 ± 0.10
	Placebo	1.04 ± 0.10	1.03 ± 0.10
TAR	Verum	-0.05 ± 0.10	0.04 ± 0.10
	Placebo	-0.09 ± 0.11	0.05 ± 0.11

Mittelwerte \pm Standardabweichung der absoluten Power der Frequenzbänder und Ratios in μV^2 unter Einfluss der Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“

Tab. 8: Gruppen- und Stimulationsvergleich in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

abhängige Variable	Stimulation	Gruppe	
		HI	NI
Theta	Verum	0.20 ± 0.09	0.19 ± 0.09
	Placebo	0.27 ± 0.10	0.21 ± 0.10
Alpha	Verum	0.10 ± 0.15	0.01 ± 0.15
	Placebo	0.20 ± 0.16	-0.02 ± 0.16
Beta	Verum	-0.78 ± 0.12	-0.79 ± 0.12
	Placebo	-0.74 ± 0.14	-0.82 ± 0.14
TBR	Verum	0.98 ± 0.10	0.98 ± 0.10
	Placebo	1.00 ± 0.11	1.04 ± 0.11
TAR	Verum	0.10 ± 0.10	0.18 ± 0.10
	Placebo	0.07 ± 0.11	0.24 ± 0.11

Mittelwerte \pm Standardabweichung der absoluten Power der Frequenzbänder und Ratios in μV^2 unter Einfluss der Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“

Die Power-Werte aus Tab. 7 und Tab. 8 unterscheiden sich jeweils in den beiden Gruppen bei den zwei verschiedenen Stimulationsarten nur sehr wenig und konnten keine statistische Signifikanz erreichen (alle $p > 0.05$). Im Folgenden wird angegeben, in welcher Gruppe und nach welcher Stimulationsart (Verum oder Placebo) die absolute Power größer war. Dabei steht (3) für die $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA und (2) für die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA.

Es ist zu erkennen, dass die Mittelwerte der absoluten Power innerhalb der HI-Gruppe für die TBR (3), TAR (3) und TAR (2) bei $V > P$ waren. Die Aktivitäten in den Frequenzbändern Theta, Alpha und Beta in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA und in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA sowie bei der TBR (2) waren bei $V < P$.

Nach Placebo-Stimulation, wenn die EEG-Daten im Endeffekt im Grundzustand sind, war in den Frequenzbändern Theta, Alpha und Beta sowohl in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA als auch in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA die absolute Power bei HI > NI. Auch die TBR in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA war in der HI-Gruppe größer als in der NI-Gruppe. Nach Placebo-Stimulation war die absolute Power bei HI < NI in der TBR (2), TAR (3) und TAR (2).

Im Folgenden sind beispielhaft für die Zweifach-Interaktion "Stimulation \times Gruppe" Abbildungen dargestellt (s. Abb. 9 - Abb. 13), welche die Mittelwerte der absoluten Power in μV^2 für die Theta-Aktivität, die TBR, die Beta- und die Alpha-Aktivität zeigen. Dies ist jeweils für die $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA sowie für die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA der Fall.

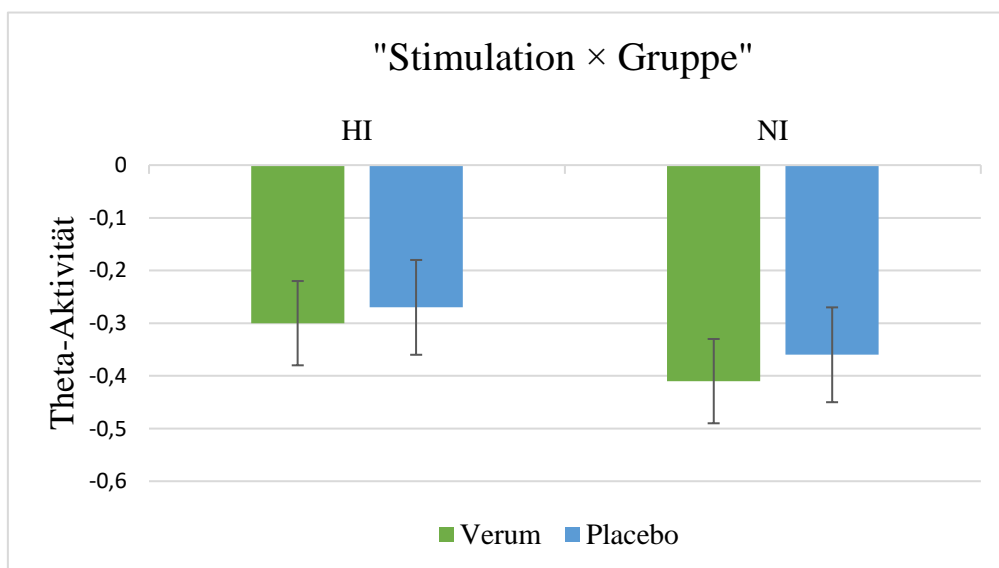


Abb. 9: Mittelwerte der Theta-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

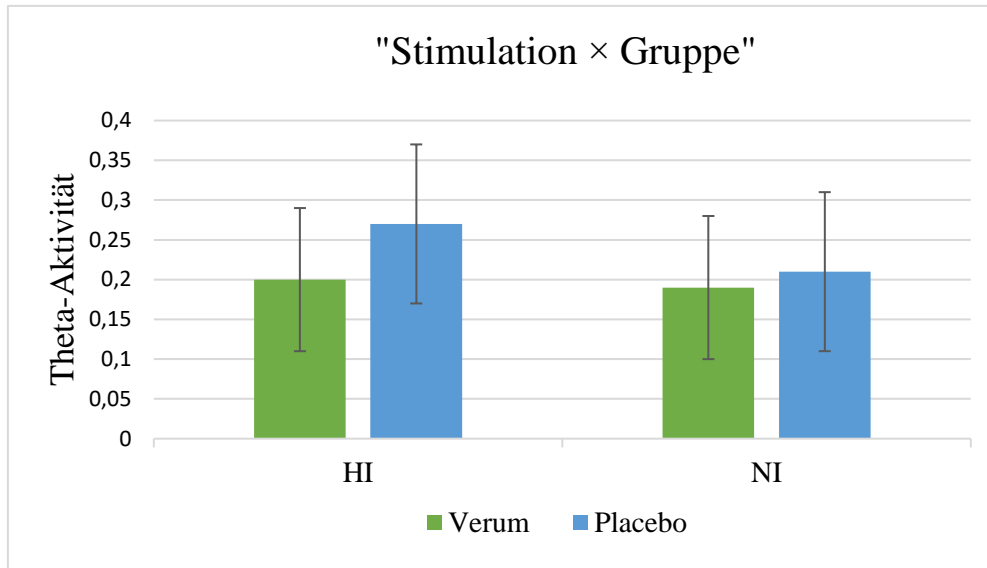


Abb. 10: Mittelwerte der Theta-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

Aus den beiden Abbildungen (Abb. 9 und Abb. 10) ist ersichtlich, dass die Theta-Aktivität bei HI Verum $<$ HI Placebo und bei HI Placebo $>$ NI Placebo war. Besonders in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA war die Theta-Aktivität in der HI-Gruppe generell höher als in der NI-Gruppe. In der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA entsprach die Theta-Aktivität der HI-Gruppe nach Verum-Stimulation nahezu der Theta-Aktivität der NI-Gruppe, welche nahezu eine vergleichbar hohe Theta-Aktivität nach Verum- und Placebo-Stimulation hatte.

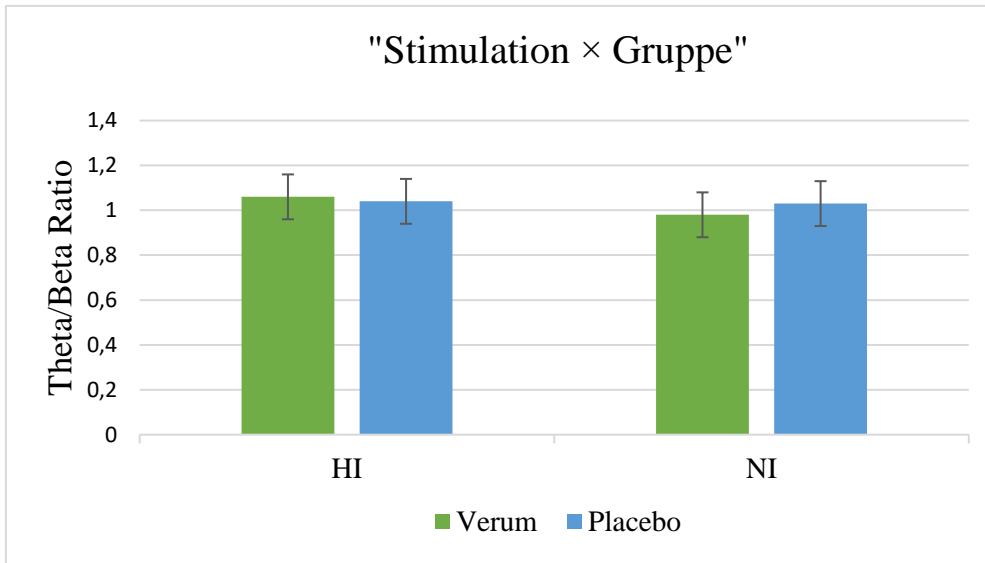


Abb. 11: Mittelwerte der Theta/Beta Ratio in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

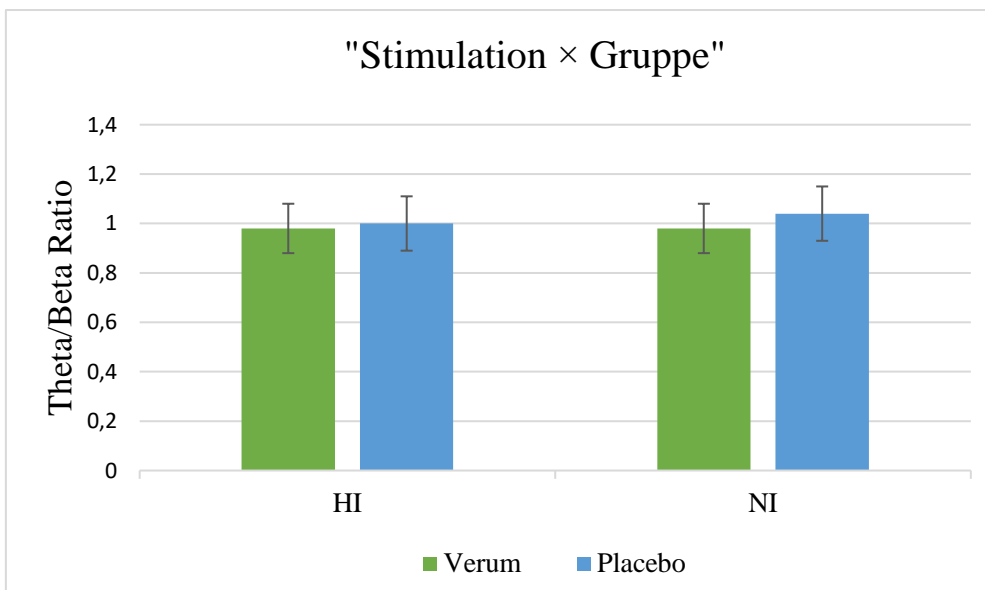


Abb. 12: Mittelwerte der Theta/Beta Ratio in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

In Abb. 11 und Abb. 12 ist zu erkennen, dass sowohl in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA als auch in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA die TBR in der NI-Gruppe bei $V < P$ war. Innerhalb

der HI-Gruppe verhielt sich die TBR jedoch unterschiedlich: in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA war $V > P$, in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA war $V < P$. Vergleicht man die TBR nach Placebo-Stimulation zwischen den Gruppen, so war diese in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA, wenn auch nur geringfügig, für $HI > NI$. In der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA war es umgekehrt: nach Placebo-Stimulation war die TBR von $NI > HI$.

In den nachfolgenden Abbildungen (s. Abb. 13 und Abb. 14) sind die Beta-Aktivitäten in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA und in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA dargestellt. In beiden ANOVAs war die Beta-Aktivität in der HI-Gruppe höher als in der NI-Gruppe. Innerhalb der HI-Gruppe war in beiden ANOVAs die Beta-Aktivität nach Verum-Stimulation niedriger als nach Placebo-Stimulation. Vergleicht man die HI-Gruppe mit der NI-Gruppe, so fällt auf, dass sowohl in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA als auch in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA die Beta-Aktivität nach Placebo-Stimulation bei $HI > NI$ war. Des Weiteren ist zu erkennen, dass in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA nach Verum-Stimulation die Beta-Aktivität von $HI = NI$ war. In der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA entsprachen sie sich nahezu.

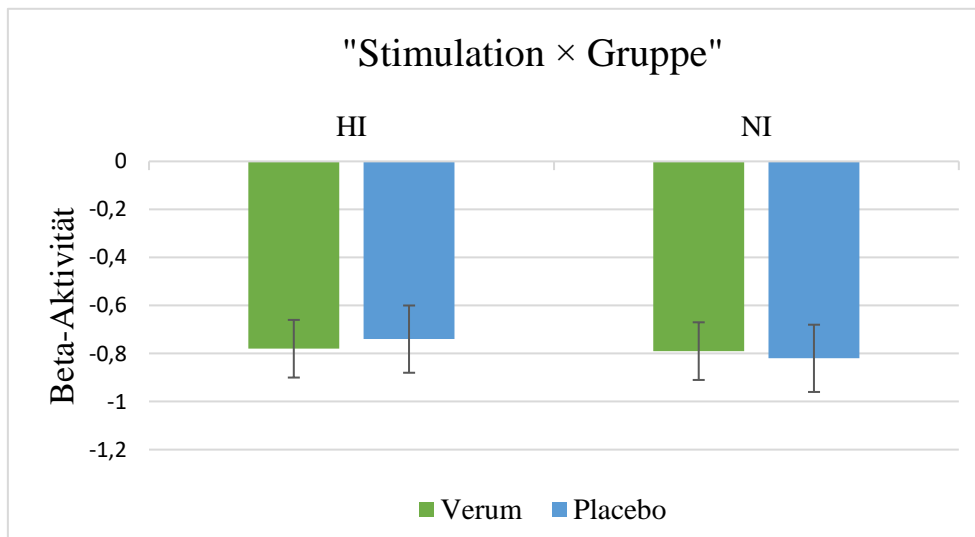


Abb. 13: Mittelwerte der Beta-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

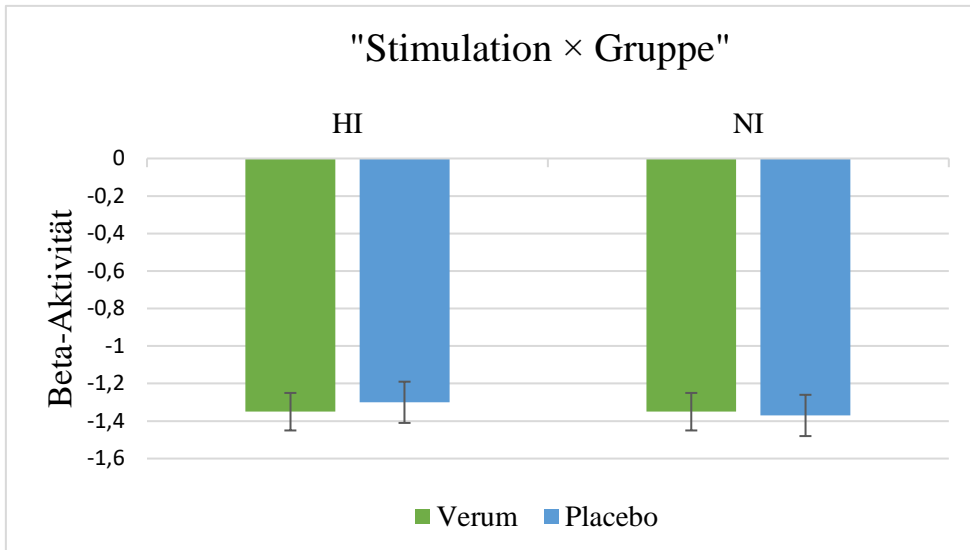


Abb. 14: Mittelwerte der Beta-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

In beiden ANOVAs war die Alpha-Aktivität sowohl nach Verum- als auch nach Placebo-Stimulation in der HI-Gruppe höher als in der NI-Gruppe. Innerhalb der HI-Gruppe war die Alpha-Aktivität bei $V < P$ (s. Abb. 15 und Abb. 16).

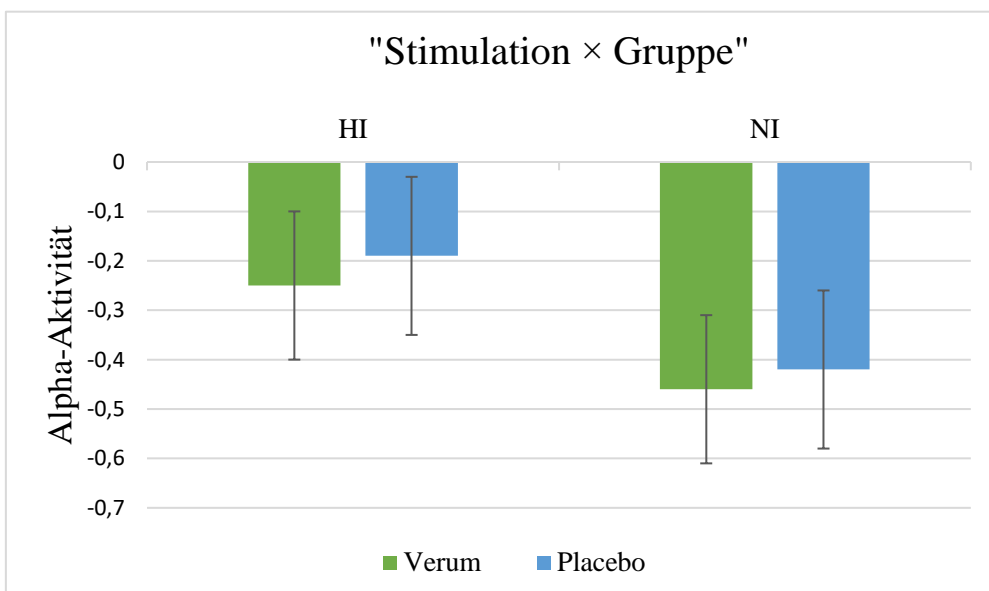


Abb. 15: Mittelwerte der Alpha-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

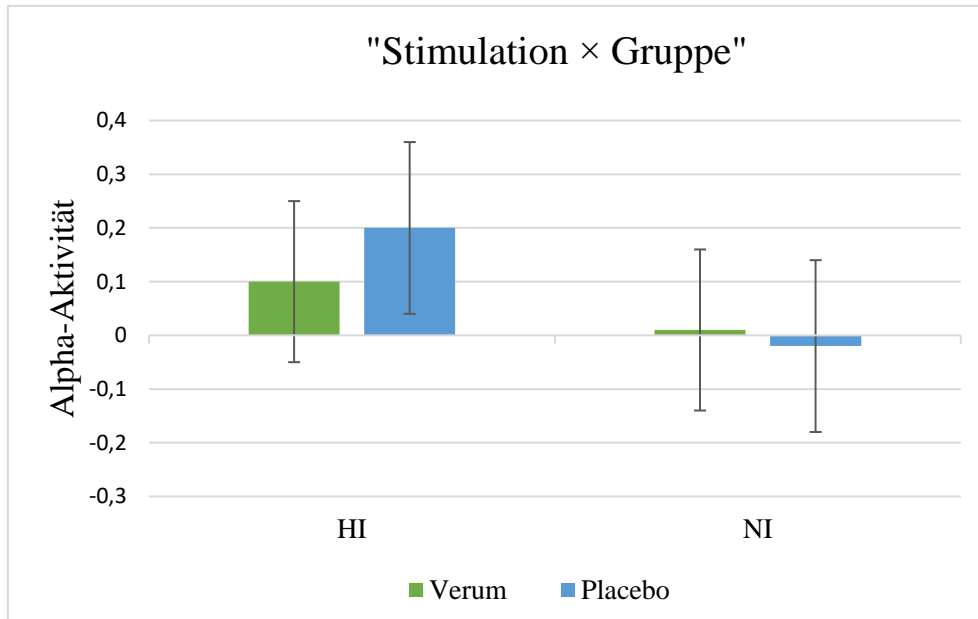


Abb. 16: Mittelwerte der Alpha-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

3.4 Effekte des Innersubjektfaktors Bedingung

Es wurde überprüft, ob für die unabhängige Variable „Bedingung“ ein statistisch signifikanter Haupteffekt in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA sowie in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA auftrat. Es konnte in beiden ANOVAs ein statistisch hoch signifikanter Effekt ($p < 0.001$) im Alpha-Band und in der Theta/Alpha Ratio festgestellt werden. Dieser Sachverhalt ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (s. Tab. 9).

Tab. 9: signifikanter Effekt des Faktors „Bedingung“

abhängige Variable	F-Wert	Signifikanz	partielles Eta-Quadrat
Alpha (3) ¹	$F(1, 58) = 23.58$	$p < 0.001$	$\eta^2 = 0.29$
Alpha (2) ²	$F(1, 58) = 17.18$	$p < 0.001$	$\eta^2 = 0.23$
TAR (3) ¹	$F(1, 58) = 64.00$	$p < 0.001$	$\eta^2 = 0.52$
TAR (2) ²	$F(1, 58) = 45.69$	$p < 0.001$	$\eta^2 = 0.44$

¹ (3) steht für die $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

² (2) steht für die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

Bonferroni-korrigierte post-hoc Tests für das Alpha-Band und die Theta/Alpha Ratio zeigten statistisch hoch signifikante Unterschiede ($p < 0.001$) zwischen den Bedingungen „Go“ und „NoGo“. In den nachfolgenden Abbildungen (s. Abb. 17 und Abb. 18) sind die Mittelwerte der Alpha-Aktivität und der TAR für die Bedingungen „Go“ und „NoGo“ dargestellt. Es ist zu erkennen, dass sowohl in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA als auch in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA die Alpha-Aktivität bei „NoGo“ $>$ „Go“ war. Bei der Theta/Alpha Ratio war es umgekehrt: in beiden ANOVAs war die TAR bei „Go“ $>$ „NoGo“.

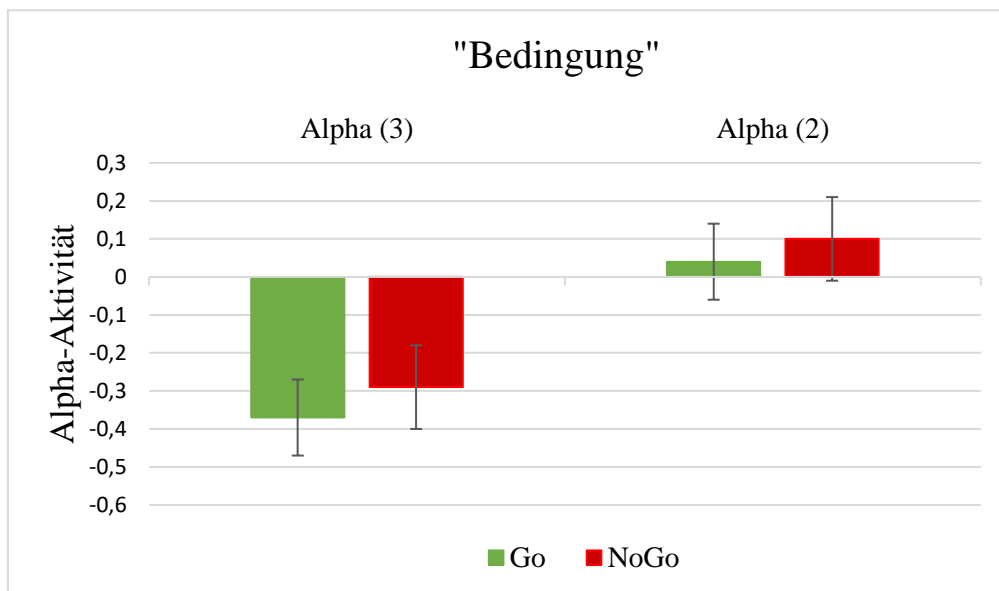


Abb. 17: signifikanter Haupteffekt des Faktors „Bedingung“. Mittelwerte der Alpha-Aktivität für die Bedingungen „Go“ und „NoGo“ in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (Alpha (3)) und der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (Alpha (2)) in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

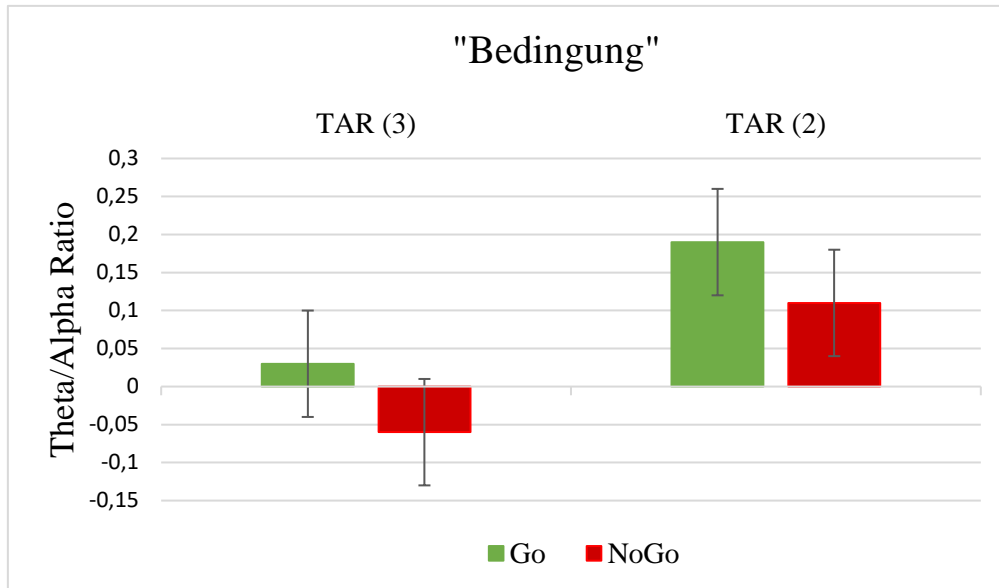


Abb. 18: signifikanter Haupteffekt des Faktors „Bedingung“. Mittelwerte der TAR für die Bedingungen „Go“ und „NoGo“ in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (TAR (3)) und der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (TAR (2)) in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

Dahingegen konnte weder in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA noch in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA im Theta- oder Beta-Band oder in der Theta/Beta Ratio ein statistisch signifikanter Haupteffekt des Faktors „Bedingung“ festgestellt werden (alle $p > 0.05$).

Ein möglicher Interaktionseffekt der Faktoren „Bedingung“ und „Gruppe“ konnte für die $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA nicht festgestellt werden (alle $p > 0.05$). Für die $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA wurden zwei statistisch relevante Zusammenhänge ermittelt:

- 1) eine statistisch signifikante Zweifach-Interaktion „Bedingung \times Gruppe“ in der Theta/Beta Ratio ($F(1, 58) = 4.83, p = 0.032, \eta^2 = 0.08$)
- 2) für die Theta/Alpha Ratio wurde ein marginal signifikanter Effekt für die Zweifach-Interaktion „Bedingung \times Gruppe“ ermittelt ($F(1, 58) = 2.83, p = 0.098, \eta^2 = 0.05$)

Die Unterschiede zwischen den Gruppen und Bedingungen sind für die TBR und die TAR in der nachfolgenden Tabelle (s. Tab. 10) sowie den nachfolgenden Abbildungen (s. Abb. 19 und Abb. 20) dargestellt.

Tab. 10: Zweifach-Interaktion „Bedingung × Gruppe“ für die TBR und TAR

abhängige Variable	Bedingung	Gruppe	
		HI	NI
TBR	„Go“	0.98 ± 0.10	1.02 ± 0.10
	„NoGo“	1.01 ± 0.10	0.99 ± 0.10
TAR	„Go“	0.12 ± 0.10	0.26 ± 0.10
	„NoGo“	0.06 ± 0.10	0.16 ± 0.10

Mittelwerte ± Standardabweichung der absoluten Power in μV^2 unter Einfluss der Zweifach-Interaktion „Bedingung × Gruppe“ in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

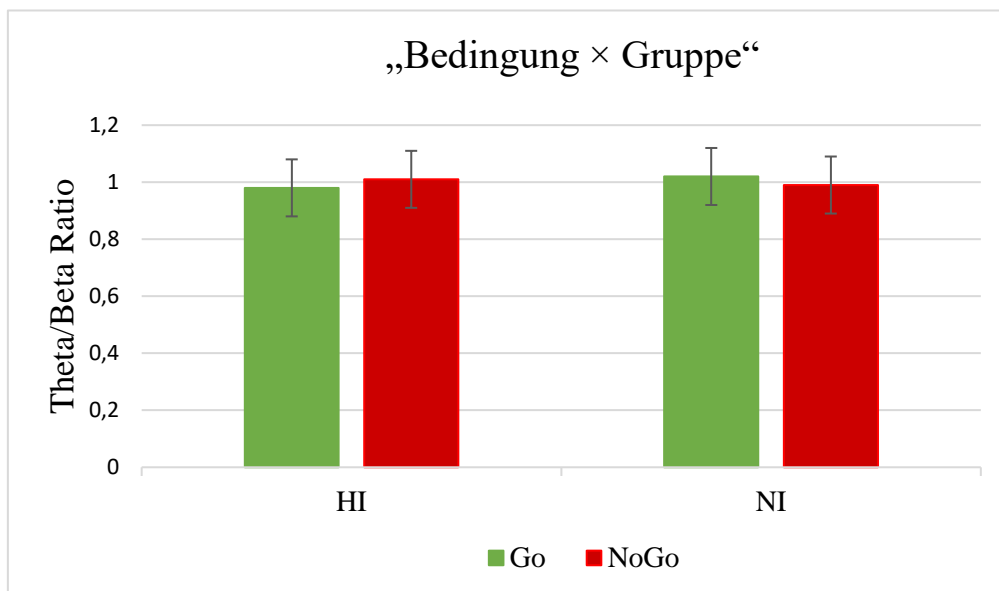


Abb. 19: signifikante Zweifach-Interaktion „Bedingung × Gruppe“ für die TBR in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

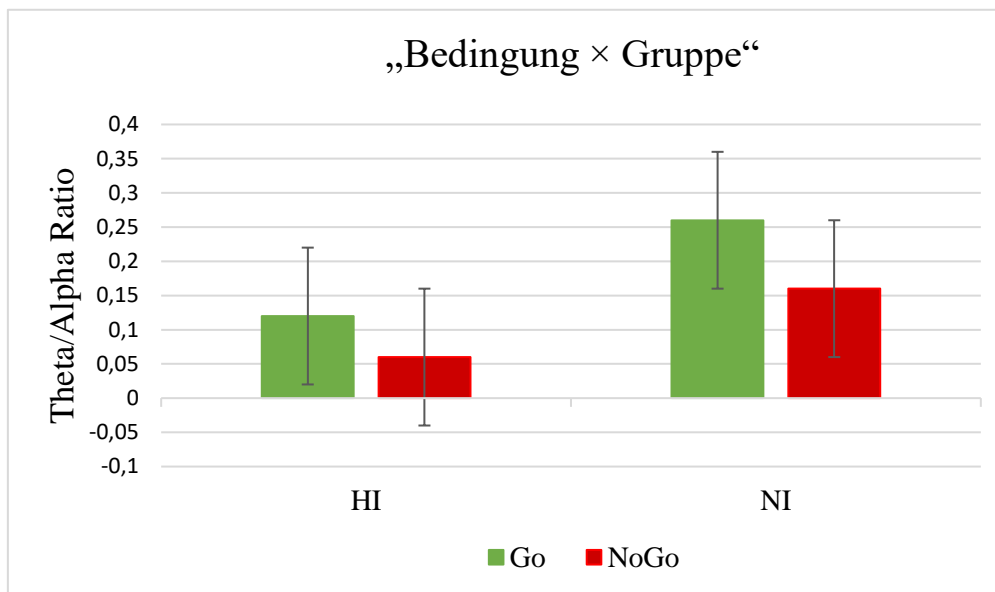


Abb. 20: marginal signifikante Zweifach-Interaktion „Bedingung × Gruppe“ für die TAR in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA in μV^2 . Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

In der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA hatten hoch-impulsive verglichen mit niedrig-impulsiven Probanden bei der „Go“-Bedingung sowohl eine niedrigere TBR als auch TAR. Bei der „NoGo“-Bedingung hatte die HI-Gruppe eine höhere TBR und eine niedrigere TAR verglichen mit der NI-Gruppe. Innerhalb der HI-Gruppe war bei der Bedingung „NoGo“ die TBR größer und die TAR kleiner als bei der Bedingung „Go“.

Für die drei Frequenzbänder Theta, Alpha und Beta wurde in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA kein statistisch signifikanter Interaktionseffekt „Bedingung × Gruppe“ gefunden (alle $p > 0.05$).

3.5 Dreifach-Interaktionen

In allen drei Frequenzbändern und den beiden Ratios wurden die Dreifach-Interaktionen „Region × Stimulation × Gruppe“ und „Stimulation × Bedingung × Gruppe“ auf statistische Signifikanz überprüft. In der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA konnte für keines der Frequenzbänder und für keine Ratio eine statistisch signifikante Dreifach-Interaktion

gefunden werden (alle $p > 0.05$). In der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA mit Greenhouse-Geisser Korrektur konnte nur für die Dreifach-Interaktion „Region \times Stimulation \times Gruppe“ im Alpha-Band ein Trend gefunden werden ($F(1.34, 77.44) = 3.12, p = 0.070, \eta^2 = 0.05$). Ansonsten waren die überprüften Dreifach-Interaktionen in keinem weiteren Frequenzband und keiner Ratio statistisch signifikant (alle $p > 0.05$). Die Unterschiede im Alpha-Band in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA bezüglich Gruppe, Stimulation und Region sind in der nachfolgenden Tabelle (s. Tab. 11) und den Abbildungen (s. Abb. 21 und Abb. 22) dargestellt.

Tab. 11: Dreifach-Interaktion „Region \times Stimulation \times Gruppe“ im Alpha-Band

Gruppe	Stimulation	Region		
		frontal	zentral	posterior
HI	Verum	-0.07 \pm 0.15	-0.44 \pm 0.15	-0.24 \pm 0.17
	Placebo	0.04 \pm 0.16	-0.39 \pm 0.16	-0.22 \pm 0.17
NI	Verum	-0.19 \pm 0.15	-0.61 \pm 0.15	-0.58 \pm 0.17
	Placebo	-0.21 \pm 0.16	-0.58 \pm 0.16	-0.46 \pm 0.17

Mittelwerte \pm Standardabweichung der absoluten Power in μV^2 unter Einfluss der Dreifach-Interaktion „Region \times Stimulation \times Gruppe“ in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA

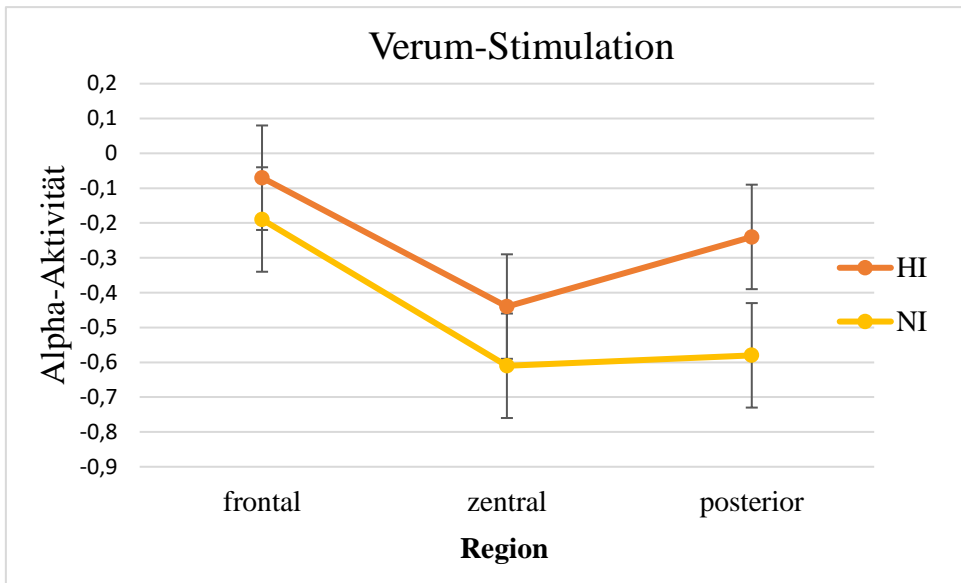


Abb. 21: marginal signifikante Dreifach-Interaktion „Region × Stimulation × Gruppe“ für die Alpha-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA in μV^2 , HI-Gruppe. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

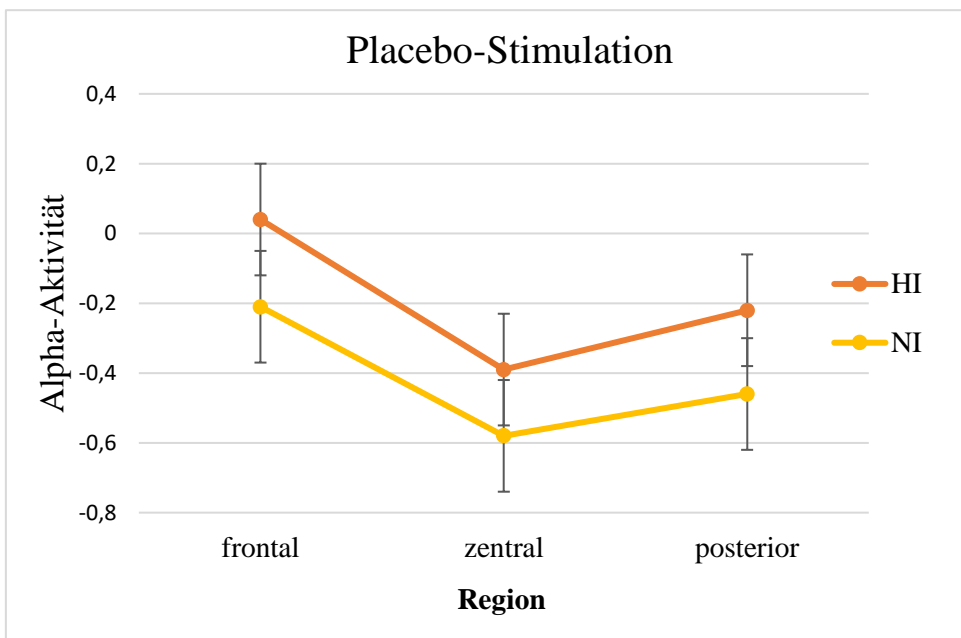


Abb. 22: marginal signifikante Dreifach-Interaktion „Region × Stimulation × Gruppe“ für die Alpha-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA in μV^2 , NI-Gruppe. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

Sowohl nach Verum- als auch nach Placebo-Stimulation hatte die HI-Gruppe in allen drei Regionen eine höhere Alpha-Aktivität als die NI-Gruppe (s. Abb. 21 und Abb. 22). Es ist zu erkennen, dass der größte Unterschied zwischen der HI- und der NI-Gruppe nach Verum-Stimulation in der posterioren Region auftrat. Aus Tab. 11 wird ersichtlich, dass innerhalb der hoch-impulsiven Gruppe die Alpha-Aktivität nach Verum-Stimulation in allen drei Regionen (frontal, zentral, posterior) niedriger ist als nach Placebo-Stimulation. Die größte mittlere Differenz ist dabei in der frontalen Region zu erkennen (s. Tab.11). In der niedrig-impulsiven Gruppe ist, wenn auch nur geringfügig, die Alpha-Aktivität nach Verum-Stimulation frontal höher, zentral und posterior niedriger als nach Placebo-Stimulation. Dabei ist die größte mittlere Differenz für die Alpha-Aktivität in der posterioren Region zu erkennen (s. Tab. 11).

4 Diskussion

4.1 Erwartungen der vorliegenden Studie

Impulsivität äußert sich je nach Stärke ihrer Ausprägung bei jedem Individuum unterschiedlich. Liegt ein hohes Maß an Impulsivität vor, so ist das Verhalten dadurch gekennzeichnet, dass unangebrachte Antworten nicht zurückgehalten werden können, Handlungen vorschnell und ohne weiteres Überdenken ausgeführt werden (Evdenden, 1999) und Zukunftsplanungen nur unter großen Schwierigkeiten vollzogen werden können (Barratt et al., 1987). Auf elektrophysiologischer Ebene wird für das beschriebene impulsive Verhalten unter anderem in Frequenzbandanalysen nach EEG-Markern gesucht. Als ein dem Alter gegenüber resistentes elektrophysiologisches Korrelat der Impulsivität wird eine erhöhte Theta-Aktivität angesehen. Diese ist auch bei Erwachsenen mit ADHS im EEG zu finden (Bresnahan et al., 1999).

Es wird davon ausgegangen, dass bei dem Krankheitsbild ADHS veränderte Frontalhirnfunktionen vorliegen (Sonuga-Barke, 2002). Um einen Beitrag zur Entwicklung alternativer Therapiemethoden zu leisten, war es Ziel der vorliegenden Arbeit, mithilfe der nicht-invasiven Stimulationsmethoden tDCS und rTMS eine kurz- bis langfristige Modulation der Neuroplastizität im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Cortex zu erreichen, um Einfluss auf die Impulsivität, eines der drei Kernsymptome der ADHS, nehmen zu können. Dies sollte unter einer kombinierten NIRS-EEG Messung und Durchführung eines neuropsychologischen Paradigmas stattfinden. In dieser Arbeit lag der Fokus auf der Analyse der EEG-Daten, explizit auf der Analyse der Frequenzbänder Theta, Alpha, und Beta sowie der Ratios Theta/Beta und Theta/Alpha. Mit Hilfe des EEG, welches die elektrische Hirnaktivität darstellt, könnten mittels Analyse der Frequenzbänder und Ratios Hinweise auf ein Vorliegen einer erhöhten Impulsivität gewonnen werden.

In dieser Studie sollte anhand einer subklinischen Gruppe hoch-impulsiver und einer Kontrollgruppe niedrig-impulsiver Probanden gezeigt werden, dass sich Impulsivität unterschiedlich in den zwei Gruppen auf die Frequenzbandaktivitäten auswirkt. Es wurde davon ausgegangen, dass hoch-impulsive Personen insbesondere veränderte EEG-

Parameter im Sinne einer frontal erhöhten Theta-Aktivität sowie einer posterior erhöhten Theta/Beta Ratio aufweisen. Zudem wurde vor allem in der posterioren Region eine reduzierte Beta-Aktivität und generell eine reduzierte Alpha-Aktivität sowie eine erhöhte Theta/Alpha Ratio erwartet. Basierend auf den Ergebnissen von Lang und Kollegen (2004) wurde innerhalb der HI-Gruppe mit einer kurzfristigen neuroplastischen Modulation nach exzitatorischer Verum-Stimulation des DLPFC gerechnet. Ebenso wurde analog zu der Studie von Jacobson und Kollegen (2012) mit verbesserten EEG-Parametern nach einer tDCS-Applikation gerechnet. In der niedrig-impulsiven Kontrollgruppe wurden sowohl nach Placebo- als auch nach Verum-Stimulation normale und bei beiden Messungen ähnliche EEG-Parameter erwartet. Da davon ausgegangen wurde, dass niedrig-impulsive Personen intakte Frontalhirnfunktionen aufweisen, bestand die Annahme, dass keine großen Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Stimulation in der NI-Gruppe auftreten würden. Verglichen mit der HI-Gruppe wurde erwartet, dass die NI-Gruppe sowohl nach Placebo- als auch nach Verum-Stimulation eine niedrigere Theta-Aktivität, TBR und TAR sowie eine höhere Alpha- und Beta-Aktivität als die HI-Gruppe aufweisen würde.

Da „NoGo“-Fehler mit einer schlechteren Inhibitionsfähigkeit in Verbindung gebracht werden (Bezdjian et al., 2009) und somit eine erhöhte Impulsivität widerspiegeln, wurde auf elektrophysiologischer Ebene erwartet, dass die HI-Gruppe verglichen mit der NI-Gruppe bei der „NoGo“-Bedingung eine höhere Theta-Aktivität aufweisen würde. Für fehlende Aufmerksamkeit sprechen Fehler bei „Go“-Bedingungen (Bezdjian et al., 2009). Als elektrophysiologisches Korrelat hierfür wurde eine reduzierte Alpha-Aktivität bei der „Go“-Bedingung in der HI-Gruppe im Vergleich zur NI-Gruppe erwartet. Generell wurde davon ausgegangen, dass bei der „NoGo“-Bedingung die Theta-Aktivität höher als bei der „Go“-Bedingung sein würde. Bezüglich der Alpha-Aktivität wurde erwartet, dass diese bei der Bedingung „Go“ generell niedriger sein würde als bei der Bedingung „NoGo“.

Aufgrund der exzitatorischen Stimulation des DLPFC wurde damit gerechnet, dass die Hypofunktion des präfrontalen Cortex dahingehend moduliert wird, dass eine Fazilitierung der kortikalen Exzitabilität erreicht und die defizitäre Inhibitionsfähigkeit

reguliert wird. Somit sollte auch die Theta-Aktivität, welche mit der Inhibitionsfähigkeit in Zusammenhang gebracht wird (Jacobson et al., 2012), bei der „NoGo“-Bedingung nach Verum-Stimulation in der HI-Gruppe niedriger sein als nach Placebo-Stimulation und sich gegebenenfalls an die Theta-Aktivität der NI-Gruppe bei der Bedingung „NoGo“ nach Placebo-Stimulation annähern. Während nach Placebo-Stimulation in der HI-Gruppe bei der Aufgabenbedingung „Go“ eine geringere Alpha-Aktivität als in der NI-Gruppe erwartet wurde, wurde davon ausgegangen, dass diese sich nach Verum-Stimulation normalisiert.

4.2 Interpretation der Frequenzbandanalyse

Im Folgenden werden die statistisch signifikanten Ergebnisse mit den in den Hypothesen formulierten Erwartungen verglichen und interpretiert. Ebenso werden nicht signifikante, jedoch in Bezug auf die Hypothesen relevante, Ergebnisse dargestellt.

4.2.1 Einfluss des Faktors Region

Zwar konnte für jedes Frequenzband und auch für die Ratios ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Region“ gefunden werden. Ein signifikanter Unterschied der jeweiligen Frequenzbandaktivität oder Ratio zwischen der hoch- und der niedrig-impulsiven Gruppe konnte jedoch nicht gefunden werden.

Unabhängig von anderen Faktoren wie Gruppe, Stimulation oder Bedingung, war der Anteil der Theta-Aktivität in der frontalen Region am höchsten. Es lag frontal weniger Beta- als Theta-Aktivität vor, dennoch war die Beta-Aktivität schwerpunktmäßig auf die frontale und zentrale Region verteilt. Für die Alpha-Aktivität konnte eine Zunahme in der posterioren gegenüber der zentralen Region festgestellt werden, frontal war sie dennoch etwas höher als posterior. Dies deckt sich weitestgehend mit physiologischen Befunden. Beta-Aktivität ist vor allem frontal und zentral lokalisiert, Alpha-Aktivität ist größtenteils in der posterioren Region zu finden und Theta-Aktivität in temporalen Bereichen (Wellach, 2015). Wird die Region des rechten DLPFC (F4) mit der des linken DLPFC (F3) verglichen, so konnte nur im Alpha-Band ein signifikanter Unterschied festgestellt

werden. Dies spricht für eine Lateralisation der Alpha-Aktivität auf die frontale rechte Seite. Da jedoch nur frontal rechts und links jeweils eine Elektrode separat ausgewertet wurde und in den Hirnregionen zentral und posterior nicht, lässt sich keine Aussage treffen, ob diese Lateralisation nur in der frontalen Region vorkommt. In der Studie von Hale und Kollegen (2009) wurde von einer Alpha-Asymmetrie bei erwachsenen Probanden mit ADHS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe berichtet. Bei den Probanden mit ADHS konnte eine rechtsseitige Lateralisation der Alpha-Aktivität festgestellt werden. In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Region bezüglich der Alpha-Aktivität festgestellt werden. Sowohl die HI- als auch die NI-Gruppe hatten rechtsseitig bei der Elektrodenposition F4 eine höhere Alpha-Aktivität als bei F3. Ebenso war die Alpha-Aktivität der HI-Gruppe bei F4 geringfügig höher als die der NI-Gruppe, jedoch nicht statistisch signifikant. Dies könnte ein Hinweis für eine Lateralisation der Alpha-Aktivität sein, welche in einer klinischen Gruppe möglicherweise deutlicher zum Vorschein gekommen wäre.

Weder ein signifikanter Interaktionseffekt „Region \times Gruppe“ noch ein Trend für eines der Frequenzbänder oder der Ratios konnte gefunden werden. Lediglich nahezu ein marginal signifikanter Interaktionseffekt bezüglich der Regionen frontal, zentral und posterior konnte für das Theta-Band gefunden werden. In diesem Fall war die Theta-Aktivität in der HI-Gruppe in allen drei Regionen höher als in der NI-Gruppe und nahm in beiden Gruppen von der frontalen Hirnregion über die zentrale hin zur posterioren ab. Dabei war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der posterioren Region am größten. In anderen Studien (Bresnahan et al., 1999; Bresnahan & Barry, 2002; Koehler et al., 2009) wurde die Theta-Aktivität einer klinischen Gruppe mit ADHS mit der einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. In diesen Studien war die Theta-Aktivität in der ADHS-Gruppe erhöht und die Ergebnisse erreichten statistische Signifikanz. In der Studie von Koehler und Kollegen (2009) war die Theta-Aktivität nur in der posterioren Region signifikant in der ADHS-Gruppe erhöht. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde der größte Unterschied zwischen hoch- und niedrig-impulsiven Probanden in der posterioren Region beobachtet. Dass dieser Unterschied nicht signifikant war könnte daran liegen, dass es sich bei der HI-Gruppe zwar um eine subklinische, dennoch aber

gesunde Gruppe handelte und die Theta-Aktivität sich möglicherweise deshalb nicht signifikant von derjenigen der NI-Gruppe unterschied. Ob eine erhöhte Theta-Aktivität im EEG als Marker für eine erhöhte Impulsivität angesehen werden kann, wie von Bresnahan und Kollegen (1999) vorgeschlagen, lässt sich durch das hier vorliegende nahezu marginal signifikante Ergebnis nicht bestätigen. Möglicherweise wäre dies mit einer klinischen Gruppe von Erwachsenen mit ADHS möglich gewesen, da davon ausgegangen werden kann, dass in solch einer Studiengruppe das Symptom Impulsivität stärker ausgeprägt wäre als in einer Gruppe hoch-impulsiver Personen.

Die aktuelle Studienlage bezüglich veränderter Frequenzbandaktivitäten bei ADHS ist sehr heterogen. Während für die Theta-Aktivität in mehreren Studien meist einheitliche Ergebnisse im Sinne einer erhöhten Theta-Aktivität bei erwachsenen Probanden mit ADHS gefunden werden konnten (Bresnahan et al., 1999; Bresnahan & Barry, 2002; Koehler et al., 2009; Woltering et al., 2012), so waren die Ergebnisse für die weiteren Frequenzbänder, die Theta/Beta Ratio und Theta/Alpha Ratio nicht einheitlich. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich hierbei relativ gut einordnen, wobei bedacht werden muss, dass eine subklinische Gruppe hoch-impulsiver Probanden mit einer gesunden Kontrollgruppe niedrig-impulsiver Probanden verglichen wurde und die genannten Studien sich auf Unterschiede zwischen klinischen ADHS- und gesunden Kontrollgruppen beziehen.

Bezüglich der Beta-Aktivität erwarteten wir ähnlich den Ergebnissen von Bresnahan und Kollegen (1999), dass sich hoch-impulsive gegenüber niedrig-impulsiven Probanden in der posterioren Region mit einer reduzierten Beta-Aktivität, in der frontalen und zentralen Region mit einer normalisierten Beta-Aktivität präsentieren würden. Jedoch konnten wir für keine der Regionen signifikante Unterschiede feststellen. Dies könnte die Annahme von Bresnahan und Kollegen (1999) unterstützen, dass die Beta-Aktivität ein Korrelat der Hyperaktivität sein könnte und aufgrund der Abschwächung bis hin zur Abwesenheit des Symptoms Hyperaktivität im Erwachsenenalter sich die Beta-Aktivität normalisiert und nicht signifikant von derjenigen einer Kontrollgruppe unterscheidet. Da wir eine subklinische Gruppe hoch-impulsiver Probanden untersuchten, könnte das nicht signifikante Ergebnis in allen drei Regionen für eine nicht stark ausgeprägte

Hyperaktivität stehen. Auch Koehler und Kollegen (2009), welche eine Gruppe mit ADHS und eine Kontrollgruppe miteinander verglichen, konnten keine signifikanten Unterschiede in der Beta-Aktivität feststellen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer anderen Studie (Bresnahan & Barry, 2002), in welcher neben einer ADHS- und einer Kontrollgruppe auch eine subklinische Gruppe, welche sich für die ADHS-Gruppe vorstellte, die Kriterien jedoch nicht erfüllte, untersucht wurde. Es konnte bei der subklinischen Nicht-ADHS Gruppe eine höhere Beta-Aktivität als bei der ADHS-Gruppe aber auch als bei der gesunden Kontrollgruppe gefunden werden. Dass die Beta-Aktivität höher als bei der ADHS-Gruppe war wurde dahingehend interpretiert, dass diese subklinische Gruppe einen geringeren Grad an Symptomen aufwies. Für die Tatsache, dass die Beta-Aktivität aber auch höher als in der Kontrollgruppe war, wurde keine Interpretation getätigt. Es bedarf somit weiterer Untersuchungen um zu überprüfen, wie reliabel die Beta-Aktivität als elektrophysiologisches Korrelat des Symptoms Hyperaktivität gewertet werden kann.

Nur wenige der in den verschiedenen Studien gefundenen Ergebnisse bezüglich der Alpha-Aktivität wurden auch interpretiert (Bresnahan & Barry, 2002). Während bei Koehler und Kollegen (2009) keine deutliche Interpretation der erhöhten Alpha-Aktivität zu erkennen ist, fanden auch Bresnahan und Barry (2002) es schwierig, dies zu interpretieren. Im Gegensatz dazu fanden Woltering und Kollegen (2012) eine in der ADHS-Gruppe reduzierte Alpha-Aktivität vor und sahen dies in Zusammenhang mit einer verschlechterten Aufmerksamkeit und Konzentration stehen. Möglicherweise lässt sich die niedrigere Alpha-Aktivität darauf zurückführen, dass Probanden mit ADHS sich aufgrund der stärkeren Beeinflussung durch äußere Einflüsse schlechter konzentrieren können (Woltering et al., 2012). In der vorliegenden Studie konnten weder die Ergebnisse einer erhöhten noch einer erniedrigten Alpha-Aktivität repliziert werden.

In mehreren Studien konnte eine erhöhte TBR (Bresnahan et al., 1999; Bresnahan & Barry, 2002; Woltering et al., 2012) und TAR (Woltering et al., 2012) in der erwachsenen ADHS-Gruppe gefunden werden. Bresnahan und Kollegen (1999) stellten dabei fest, dass die Theta/Beta Ratio in der ADHS-Gruppe zwar signifikant höher war als in der Kontrollgruppe, jedoch auch, dass die TBR in der erwachsenen ADHS-Gruppe niedriger

war als in der Gruppe mit Kindern oder Jugendlichen mit ADHS. Somit konnten sie belegen, dass die TBR mit zunehmendem Alter abnahm. Eine reduzierte TBR bei Erwachsenen mit ADHS verglichen mit einer Kontrollgruppe fanden hingegen Loo und Kollegen (2013) in ihrer Studie vor. Wiederum eine andere Studie stellte weder für die TBR noch die TAR Unterschiede zwischen der Gruppe mit ADHS und der Gruppe ohne ADHS fest (Koehler et al., 2009). Ebenso konnten wir keine Unterschiede in der TBR zwischen der HI- und der NI-Gruppe für eine der Hirnregionen (frontal, zentral, posterior) finden. Die Gründe für die sehr unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien können vielfältig sein. Möglicherweise setzten sich die Kontrollgruppen in den Studien anders zusammen, sodass nicht die gleichen Ausschlusskriterien vorlagen. Des Weiteren können unterschiedliche Methoden bezüglich der EEG-Aufnahme und Auswertung verschiedener Regionen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Im Falle der vorliegenden Studie ist vermutlich die Ausprägung des Symptoms Impulsivität in der subklinischen Gruppe hoch-impulsiver Probanden dafür verantwortlich, dass neben der TBR auch weitere EEG-Marker wie die Theta- oder Beta-Aktivität sich nicht signifikant von denen der niedrig-impulsiven Kontrollgruppe unterschieden.

4.2.2 Stimulationseffekte

Es wurde angenommen, dass der Einsatz von einem kathodalen tDCS-Protokoll mit der Intensität von 1 mA und die darauffolgende rTMS-Stimulation mit einem iTBS-Protokoll bei Verum-Stimulation in der hoch-impulsiven Gruppe signifikante Veränderungen in den Frequenzbandaktivitäten bewirkt. Ebenso wurde angenommen, dass auch nach Placebo-Stimulation, wenn die EEG-Daten im nicht-stimulierten Zustand vorliegen, die Frequenzbandaktivitäten der HI-Gruppe sich aufgrund der angenommenen Hypofunktion des PFC signifikant von denen der NI-Gruppe unterscheiden würden. Entgegen dieser Erwartungen konnte in keinem der Fälle ein statistisch signifikanter Stimulationseffekt auf die Gruppen gefunden werden.

Dennoch wurden die Mittelwerte nach Verum- und Placebo-Stimulation innerhalb und zwischen den Gruppen miteinander verglichen um Unterschiede, wenn auch sehr gering und nicht statistisch signifikant, zu erkennen. In diesem Fall war wie erwartet die Theta-

Aktivität nach Verum-Stimulation in der HI-Gruppe niedriger als nach Placebo-Stimulation. Ebenso konnte dies auch für die NI-Gruppe, welche jedoch generell eine geringere Theta-Aktivität als die HI-Gruppe hatte, gefunden werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Jacobson und Kollegen (2012), welche in einer gesunden Studienpopulation nach einer 1,5 mA tDCS Applikation über dem rechten Gyrus frontalis inferior eine signifikante Reduzierung der Theta-Aktivität erreichen konnten. Auch eine Stimulation des linken DLPFC mittels rTMS mit einem iTBS-Protokoll konnte die Theta-Aktivität bei einer gesunden Studienpopulation reduzieren (Woźniak-Kwaśniewska et al., 2014). Da laut der Studie von Lang und Kollegen (2004) eine Präkonditionierung mit einem kathodalen 1 mA tDCS-Protokoll zu einer fazilitierenden Wirkung der darauffolgenden rTMS-Applikation führte, erwarteten wir ebenso eine größere kortikale Erregbarkeit nach Verum-Stimulation. Dass es zu keiner signifikanten Abnahme der Theta-Aktivität in der HI-Gruppe nach Verum-Stimulation kam, könnte daran liegen, dass die Theta-Aktivität in dieser Gruppe nach Placebo-Stimulation nur geringfügig erhöht war verglichen mit der niedrig-impulsiven Kontrollgruppe. Möglicherweise war das Symptom Impulsivität in der HI-Gruppe nicht stark genug ausgeprägt um einen deutlichen Unterschied nach Verum-Stimulation im Vergleich mit der NI-Gruppe zu erzielen. Auch die Theta/Beta Ratio war in den vorliegenden Ergebnissen nach Verum-Stimulation in der HI-Gruppe wie erwartet niedriger, wenn auch nur geringfügig. Dieses Ergebnis konnte jedoch nur in der ANOVA für die Elektrodenpositionen F3 und F4 gefunden werden, nicht für die TBR in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass an der Position F4 stimuliert wurde und die anderen Bereiche sich nicht nahe genug am Stimulationsort befanden um ebenso von den Stimulationseffekten zu profitieren. Dass die TBR nach Verum-Stimulation niedriger war, ist auf die ebenso nach Verum-Stimulation reduzierte Theta-Aktivität zurückzuführen, da die TBR dann automatisch kleiner wird, wenn die Beta-Aktivität konstant bleibt. Die restlichen EEG-Parameter veränderten sich nicht wie erwartet: es kam zu einer Reduzierung der Alpha- und der Beta-Aktivität nach Verum-Stimulation sowie zu einer Erhöhung der TAR in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA.

Auch nach Placebo-Stimulation, wenn die EEG-Daten der HI- und der NI-Gruppe im nicht-stimulierten Zustand vorlagen, entsprachen die Frequenzbandaktivitäten nicht

vollständig unseren Annahmen. Zwar hatten die hoch-impulsiven Probanden im Durchschnitt wie angenommen eine höhere Theta-Aktivität und in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA auch eine höhere TBR als die niedrig-impulsiven Probanden. Die schnellen EEG-Wellen betreffend hatten jedoch ebenso die hoch-impulsiven Probanden eine höhere Aktivität im Alpha- und Beta-Band als die niedrig-impulsiven Probanden.

Wird die Theta-Aktivität als elektrophysiologisches Korrelat der Impulsivität (Bresnahan et al., 1999) angesehen, so sprechen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie, wenn auch nicht signifikant bezüglich des Stimulationseffektes auf die HI- und NI-Gruppe, dafür, dass eine erhöhte Impulsivität mit einer erhöhten Aktivität im Theta-Band einhergeht. Eine reduzierte Alpha-Aktivität könnte laut Woltering und Kollegen (2012) für eine Störung des Aufmerksamkeitsfokus und der Konzentration stehen. Da die Werte der Alpha-Aktivität in der HI-Gruppe sowohl nach Placebo- als auch nach Verum-Stimulation höher waren als in der NI-Gruppe, spricht dies für ein normales Konzentrationsvermögen innerhalb der HI-Gruppe. Die Beta-Aktivität wird auf elektrophysiologischer Ebene von Loo und Kollegen (2009) als Pendant der kortikalen Aktivierung angesehen, wobei eine geringe Beta-Aktivität für eine bessere kortikale Aktivierung steht. Sie fanden heraus, dass Probanden mit ADHS bei der Durchführung eines Continuous Performance Test gegenüber gesunden Kontrollpersonen eine, wenn auch nicht signifikant, höhere Beta-Aktivität hatten (Loo et al., 2009). Mit diesen Ergebnissen decken sich auch unsere Ergebnisse nach Placebo-Stimulation, nach welcher hoch-impulsive Probanden eine höhere Beta-Aktivität hatten als niedrig-impulsive Probanden. Dies könnte dafür sprechen, dass hoch-impulsive Personen bei der Durchführung eines neuropsychologischen Paradigmas eine höhere kortikale Aktivierung benötigen. Nach Verum-Stimulation war die Beta-Aktivität in der HI-Gruppe geringer als nach Placebo-Stimulation, was dafür sprechen könnte, dass die Verum-Stimulation zu einer Verbesserung der kortikalen Aktivierung führte. Dass die Alpha- und Beta-Aktivität in der HI-Gruppe nach Verum-Stimulation abnahm, könnte auch dahingehend interpretiert werden, dass durch die kortikale Erregung durch tDCS und rTMS hoch-impulsive Probanden weniger kortikale Aktivierung zur Durchführung des neuropsychologischen Paradigmas benötigten und deswegen eine reduziertere Beta-Aktivität nach Verum-Stimulation aufwiesen. Ebenso könnte die nach Verum-

Stimulation reduzierte Alpha-Aktivität in der HI-Gruppe dahingehend interpretiert werden, dass sie nicht eine Schwäche im Sinne einer Konzentrationsstörung darstellt (Woltering et al., 2012), sondern dass nach erfolgreicher Stimulation eine weniger starke Konzentration zur Bearbeitung des Paradigmas benötigt wurde.

4.2.3 Einfluss des Faktors Bedingung

Sowohl auf elektrophysiologischer Ebene als auch auf Ebene neuropsychologischer Paradigma wurden Korrelate der Impulsivität und der Aufmerksamkeit beschrieben (Bezdjian et al., 2009; Bresnahan et al., 1999; Woltering et al., 2012). Bezdjian und Kollegen (2009) meinen, dass in einem Go/NoGo Paradigma Fehler bei der Bedingung „NoGo“ für eine erhöhte Impulsivität sprechen, da diese Fehler durch eine reduzierte Inhibitionsfähigkeit verursacht werden. Auf elektrophysiologischer Ebene sehen Bresnahan und Kollegen (1999) eine erhöhte Theta-Aktivität als Korrelat der Impulsivität an und bringen diese in Zusammenhang mit einer verminderten Impulskontrolle. Laut Woltering und Kollegen (2012) steht die Alpha-Aktivität im EEG für die Aufmerksamkeitsfähigkeit. Ist ein ausreichender Aufmerksamkeitsfokus jedoch nicht vorhanden, so spiegelt sich dies im EEG in einer reduzierten Alpha-Aktivität wider (Woltering et al., 2012). Im neuropsychologischen Go/NoGo Paradigma werden „Go“-Fehler als Merkmal einer nicht intakten Aufmerksamkeit gewertet (Bezdjian et al., 2009).

Auf diesen Zusammenhängen basierend wurde in der vorliegenden Arbeit für die mit einem ereigniskorrelierten Design durchgeführte Studie die Hypothese aufgestellt, dass der Faktor „Bedingung“ einen signifikanten Einfluss auf die Frequenzbandaktivitäten nimmt. Es wurde erwartet, dass die Theta-Aktivität als Korrelat der Impulsivität und der Inhibitionsfähigkeit bei der Bedingung „NoGo“ generell höher ist als bei der „Go“-Bedingung. Je nachdem wie ausgeprägt die Impulsivität war, wurde eine höhere oder eine gemäßigte Theta-Aktivität erwartet, welche bei „NoGo“ entweder höher oder ähnlich der Theta-Aktivität bei „Go“ sein würde. Bezüglich der Alpha-Aktivität wurde bei der „Go“-Bedingung im Vergleich zur „NoGo“-Bedingung je nach Ausprägungsgrad der Aufmerksamkeitsfähigkeit eine niedrigere Alpha-Aktivität bei schlechter beziehungsweise eine höhere Alpha-Aktivität bei guter Aufmerksamkeitsfokussierung

erwartet. Diese Annahmen decken sich partiell mit den vorliegenden Ergebnissen. Es konnte ein signifikanter Einfluss des Faktors „Bedingung“ auf die Alpha-Aktivität und die Theta/Alpha Ratio festgestellt werden. Sowohl in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA als auch in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA war die Alpha-Aktivität bei der „Go“-Bedingung geringer als bei der „NoGo“-Bedingung. Das spricht generell für eine geringere Aufmerksamkeit bei der „Go“-Bedingung. Bezüglich der Theta/Alpha Ratio konnte festgestellt werden, dass diese bei der „Go“-Bedingung signifikant höher war als bei der „NoGo“-Bedingung. Dies spricht ebenso für eine reduzierte Aufmerksamkeitsleistung aber auch für eine erhöhte Impulsivität. Wird davon ausgegangen, dass Impulsivität mit der Theta-Aktivität korreliert und besonders bei der Bedingung „NoGo“ ausgeprägt ist, so wäre eher mit einer höheren Theta/Alpha Ratio bei der „NoGo“-Bedingung zu rechnen gewesen.

Beim Vergleich der HI- und der NI-Gruppe wurde erwartet, dass die HI-Gruppe aufgrund der stärker ausgeprägten Impulsivität bei der „NoGo“-Bedingung eine höhere Theta-Aktivität aufweisen würde als die NI-Gruppe. Zudem wurde aufgrund des höheren Impulsivitätsgrades der HI-Gruppe eine damit einhergehende reduzierte Aufmerksamkeitsfähigkeit im Sinne einer reduzierten Alpha-Aktivität bei der „Go“-Bedingung erwartet. Für die NI-Gruppe wurde angenommen, dass eine niedrigere Impulsivität und eine bessere Aufmerksamkeitsfokussierung vorliegen, sodass die Theta-Aktivität bei der „NoGo“-Bedingung geringer und die Alpha-Aktivität bei der „Go“-Bedingung größer als in der HI-Gruppe sein würde. Nur in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA konnte eine statistisch signifikante Zweifach-Interaktion der Faktoren „Bedingung“ und „Gruppe“ für die Theta/Beta Ratio festgestellt werden. Die HI-Gruppe hatte bei der „NoGo“-Bedingung eine höhere TBR als die NI-Gruppe, was für die erhöhte Impulsivität der hoch-impulsiven Probanden spricht. Damit übereinstimmend ist auch das Ergebnis, dass die TBR bei der „Go“-Bedingung in der HI-Gruppe niedriger war als in der NI-Gruppe. Für die Theta/Alpha Ratio konnte ein Trend in der Zweifach-Interaktion „Bedingung \times Gruppe“ ermittelt werden. Hierbei hatte die HI-Gruppe verglichen mit der NI-Gruppe sowohl bei der „Go“- als auch bei der „NoGo“-Bedingung eine niedrigere TAR. Dies steht nur partiell mit den Erwartungen in Einklang, da bei der „NoGo“-Bedingung in der HI-Gruppe mit einer höheren TAR zu rechnen gewesen wäre. Da nur für die Ratios, nicht aber für die einzelnen Frequenzbänder selbst ein signifikanter

Interaktionseffekt „Bedingung \times Gruppe“ festgestellt werden konnte, bleibt es fraglich in wie fern der Einfluss des Faktors „Bedingung“ auf die verschiedenen Frequenzbänder im Gruppenvergleich aussagefähig ist und in wie weit er mit der Frequenzbandaktivität und den Eigenschaften Impulsivität und Aufmerksamkeitsfähigkeit korreliert.

4.2.4 Interpretation der Dreifach-Interaktion

Da nur für die Dreifach-Interaktion „Region \times Stimulation \times Gruppe“ ein marginal signifikanter Effekt in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Alpha-Aktivität gefunden werden konnte, ist die Bedeutung dieser Wechselwirkung kritisch zu betrachten. Es wurde angenommen, dass die Alpha-Aktivität mit der Aufmerksamkeitsfähigkeit korreliert und diese bei hoch-impulsiven Probanden schwächer ausgeprägt ist als bei niedrig-impulsiven Probanden. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden, da sowohl nach Placebo- als auch nach Verum-Stimulation die HI-Gruppe eine höhere Alpha-Aktivität aufwies als die NI-Gruppe. Ebenso konnte die Annahme, dass die Aufmerksamkeitsfähigkeit der HI-Gruppe sich nach Verum-Stimulation verbessert und derjenigen der NI-Gruppe angleicht, nicht bestätigt werden, da die HI-Gruppe generell eine höhere Alpha-Aktivität aufwies. Folglich stellt sich die Frage, in wie fern die Alpha-Aktivität als Korrelat der Aufmerksamkeitsfähigkeit angesehen werden kann. Ebenso muss auch bedacht werden, dass das Ergebnis dieser Dreifach-Interaktion, wenngleich es auch nur einen statistischen Trend darstellt, darauf hindeuten könnte, dass die HI-Gruppe einen höheren Aufmerksamkeitsfokus aufweist als die NI-Gruppe, da sie möglicherweise ein höheres Maß an Konzentration benötigt um das neuropsychologische Paradigma zu bearbeiten. Dem entgegen steht jedoch die Tatsache, dass innerhalb der HI-Gruppe die Alpha-Aktivität nach Verum-Stimulation niedriger war als nach Placebo-Stimulation, sowohl in der frontalen, als auch in der zentralen und der posterioren Region. Erwartet wurde, dass die Verum-Stimulation mittels tDCS und rTMS zu einer Fazilitierung der kortikalen Exzitabilität im Sinne einer erhöhten Alpha-Aktivität in der HI-Gruppe führt. Dies kann mit dem gegenteiligen, marginal signifikanten Ergebnis der Dreifach-Interaktion „Region \times Stimulation \times Gruppe“ jedoch nicht bestätigt werden. Insofern bedarf es weiterer Studien um zu klären, in wie weit die Alpha-Aktivität als Korrelat der Aufmerksamkeitsfähigkeit angesehen werden kann und ob die Applikation von tDCS und

rTMS sich positiv auf die Aufmerksamkeitsfähigkeit im Sinne einer Steigerung dieser auswirkt.

4.3 Limitationen

Zwar konnten Unterschiede zwischen der hoch- und der niedrig-impulsiven Gruppe in den Frequenzbandaktivitäten gefunden werden und deckten sich teilweise mit den Erwartungen dieser Studie. Jedoch waren die erwarteten Ergebnisse überwiegend nicht signifikant. Als Hauptgrund hierfür wird die Tatsache, dass es sich bei der Gruppe hoch-impulsiver Probanden um eine subklinische Gruppe handelte, angesehen. Zwar besaß diese Gruppe Eigenschaften, die für eine ausgeprägte Impulsivität sprachen; jedoch handelte es sich trotz der erhöhten Impulsivität weiterhin um eine klinisch gesunde Gruppe. Da in diversen anderen Studien beim Vergleich der Frequenzbandaktivitäten einer Gruppe mit ADHS und einer gesunden Kontrollgruppe statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden konnten, lässt dies darauf schließen, dass signifikant veränderte EEG-Parameter nur dann vorliegen, wenn die Symptomatik stark genug ausgeprägt ist. Möglicherweise wäre der für das Symptom Impulsivität korrelierende EEG-Parameter Theta-Aktivität in der hoch-impulsiven Gruppe signifikant erhöht gewesen, wenn die Impulsivität in dieser Gruppe stärker ausgeprägt gewesen wäre. Dass dies nicht der Fall war könnte einerseits an der bereits erwähnten Tatsache liegen, dass es sich um eine subklinische Gruppe handelte. Im Rekrutierungsfragebogen gab es bei der Barratt Impulsivitätsskala nur 15 Punkte Unterschied zwischen dem oberen Cut-off Wert (55) der niedrig-impulsiven Gruppe und dem unteren Cut-off Wert (70) der hoch-impulsiven Gruppe. Somit war der Unterschied in der Stärke der Impulsivität zwischen Personen, die gerade noch als niedrig-impulsiv und Personen, die gerade noch als hoch-impulsiv eingestuft wurden, nicht sehr groß. Die HI- und die NI-Gruppe ähnelten sich womöglich zu sehr, als dass die Stimulation mittels tDCS und rTMS relevante Veränderungen in der HI-Gruppe hätte bewirken können. Dies könnte ein möglicher Grund für die nicht signifikanten Ergebnisse sein. Würde man den Cut-off Wert für die hoch-impulsive Gruppe jedoch weiter nach oben setzen, so könnte es sein, dass es dann in den Fragebögen zum Ausschluss einer ADHS zu sehr hohen Punktwerten käme, die Anlass zum Verdacht auf ADHS geben würden.

Ein weiterer Grund für die nicht signifikanten Ergebnisse könnte in der Stichprobengröße liegen. Vor Studienbeginn wurde eine Stichprobenumfangsplanung mit vorab definierten Testparametern ($\alpha=.05$, Power $\geq 80\%$) durchgeführt, welche eine anzustrebende Stichprobengröße von jeweils $n=26$ in der HI- und der NI-Gruppe ermittelte. Diese wurde auf insgesamt 30 Probanden je Gruppe erhöht um mögliche Ausfälle einzelner Datensätze zu kompensieren. Möglicherweise wären jedoch mit der in dieser Studie untersuchten Gruppengrößen nur große Effekte zu erkennen, sodass für kleinere Effekte eine größere Studienpopulation notwendig gewesen wäre. Auch konnten die beiden Messungen nicht bei jedem Probanden zur gleichen Zeit durchgeführt werden. Somit könnte auch die Tageszeit einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben, da viele Messungen abends stattfanden und die Müdigkeit generell gegen Ende des Tages zunimmt. Dies könnte Einfluss auf die Reaktions- und Inhibitionsfähigkeit der Probanden gehabt haben. Die Stimulationsintensität der tDCS wurde mit einer Stromstärke von 1 mA relativ gering gehalten, um Missempfindungen und das Unterscheiden zwischen Verum- und Placebo-Stimulation zu verhindern. Möglicherweise war diese Stimulationsintensität bei der tDCS jedoch zu gering, um eine ausreichende Prækonditionierung des DLPFC für die nachfolgende rTMS zu erreichen.

4.4 Ausblick

Im Gegensatz zur Anwendung bei der Therapie von Depressionen, ist der Einsatz der nicht-invasiven Stimulationsverfahren tDCS und rTMS in der ADHS-Therapie bislang nur in sehr wenigen Studien untersucht worden (Zaman, 2015). Mit der vorliegenden Arbeit sollte ein Beitrag zur Untersuchung dieser beiden nicht-invasiven Stimulationsverfahren geleistet werden, um die Weiterentwicklung der nicht-medikamentösen Therapie bei ADHS zu unterstützen. Neben der pharmakologischen Therapie mittels des Dopamin-Antagonisten Methylphenidat und psychotherapeutischen Behandlungsmethoden werden derzeit auch alternative Therapiemöglichkeiten wie die Anwendung nicht-invasiver Stimulationsverfahren sowie das Neurofeedback-Training erforscht. Diese alternativen Methoden beeinflussen direkt veränderte Frontalhirnfunktionen.

Anodale tDCS des rechten DLPFC und eine darauffolgende rTMS mit intermittierender TBS führte in dieser Studie jedoch in einer subklinischen Gruppe hoch-impulsiver Probanden zu keinen Verbesserungen der Frequenzbandaktivitäten. Ebenso konnten weder nach Placebo-Stimulation noch in den unterschiedlichen Hirnregionen keine signifikanten Unterschiede zwischen der HI- und der NI-Gruppe in den Frequenzbandaktivitäten festgestellt werden. Anscheinend können in einer subklinischen Gruppe auch nach Verum-Stimulation keine signifikanten Veränderungen erzielt werden. Möglicherweise könnten erst bei einer klinischen Gruppe mit ADHS deutliche Unterschiede festgestellt werden.

Würde man den Cut-off Wert für die hoch-impulsive Gruppe jedoch weiter nach oben setzen, so könnte es sein, dass die Punktwerte in den Fragebögen zum Ausschluss einer ADHS so hoch wären, dass dies Anlass zum Verdacht auf ADHS geben würden. Daraus lässt sich schließen, dass eine Gruppe hoch-impulsiver Probanden einer Gruppe niedrig-impulsiver Probanden zu ähnlich ist. Für zukünftige Studien wäre es daher empfehlenswert, die Wirkung der tDCS und rTMS auf eine angenommene Hypofunktion des PFC an einer Gruppe mit ADHS sowie an einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen. So könnte die Anwendung nicht-invasiver Stimulationsverfahren in der ADHS-Therapie gegebenenfalls dahingehend optimiert werden, dass sie mit einem Neurofeedback-Training in Einklang gebracht werden kann und unterstützend beim EEG-Feedback veränderte Frequenzbandaktivitäten bei ADHS normalisiert. Hierfür bedarf es jedoch weiterer Studien, um tDCS und rTMS als therapeutische Mittel bei ADHS gezielt einsetzen zu können.

5 Zusammenfassung

Impulsivität ist ein Verhaltensmerkmal, welches bei jedem Individuum unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Dabei können positive Charakteristika wie Kreativität, Temperament, Spontanität und Lebhaftigkeit zum Vorschein kommen, andererseits jedoch auch negative Aspekte wie unüberlegte Äußerungen, vorschnelles und risikoreiches Verhalten, Sprunghaftigkeit und nicht gewissenhaftes Arbeiten. Letztere, negative Aspekte können einen krankheitsrelevanten Wert annehmen und als defizitäre Impulskontrolle verstanden werden, welche durch die reduzierte Selbstkontrolle das soziale Leben inklusive Familie, Freunde und Arbeit sowie den Alltag und das Organisationsvermögen beeinträchtigt. Folglich kann Impulsivität als Kontinuum einer Skala betrachtet werden, auf der sich neben der breiten Masse mit einer ausgeglichenen Impulsivität auch zwei Extreme finden. Einerseits steht an einem Ende eine gering ausgeprägte Impulsivität, andererseits kann Impulsivität so stark ausgeprägt sein, dass sie am anderen Ende krankhaft wird und sich mitunter als eines der Kernsymptome der Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung äußert. Es wird davon ausgegangen, dass die bei ADHS auftretenden Symptome Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität durch eine Volumenreduktion des präfrontalen Cortex, besonders im Bereich des DLPFC, bedingt sind. Letzterer steuert kognitive Prozesse, ist an der Verhaltensoptimierung durch die Kontrolle des Arbeitsgedächtnisses und der Modulation des Aufmerksamkeitsfokus beteiligt.

Bis zum heutigen Zeitpunkt erfolgt die Diagnostik der ADHS überwiegend mittels Selbstbeurteilungsinstrumenten im Sinne von Fragebögen sowie klinischen Interviews. Da diese Erfassung jedoch der Komplexität der Ausprägungsmöglichkeiten der ADHS nicht gerecht wird, werden weitere Methoden wie das EEG, die Nahinfrarot-Spektroskopie, tDCS und rTMS für eine genauere Diagnostik und Therapie erforscht. Auf Ebene des EEG konnte in diversen Studien zur Frequenzbandanalyse bei Probanden mit ADHS eine Abweichung der Frequenzbandaktivitäten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden. Besonders die Theta-Aktivität war bei Probanden mit ADHS verändert und deutlich höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Die meisten Studien wurden jedoch während eines Ruhe-EEGs durchgeführt. Somit bestand das Interesse der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, wie sich die Frequenzbandaktivitäten

bei einem ereignis-korrelierten Design zwischen einer gesunden Kontrollgruppe niedrig-impulsiver Probanden und einer subklinischen Gruppe hoch-impulsiver Probanden verhalten würden. Der Fokus lag dabei besonders auf der Wirkung der Stimulation mittels tDCS und rTMS und ob mittels dieser beiden Methoden insbesondere bei der hoch-impulsiven Gruppe ein modulierender Effekt auf die Frontalhirnfunktionen im Sinne einer Normalisierung angenommener veränderter EEG-Parameter bewirkt werden kann.

Die Erwartungen der vorliegenden Studie an einen bedeutenden Stimulationseffekt durch rTMS und vorherige Präkonditionierung mittels tDCS konnten nicht erfüllt werden. Auch bezüglich der Region und der Bedingung konnten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Somit steht zur Debatte, in wie fern die nicht-invasiven Stimulationsmethoden tDCS und rTMS eine signifikant modulierende Wirkung auf den PFC ausüben. Da jedoch eine gesunde Gruppe mit einer subklinischen Gruppe verglichen wurde, besteht die Annahme, dass der Impulsivitätsunterschied zwischen den beiden Gruppen nicht ausreichend groß war um signifikante Unterschiede feststellen zu können. Aufgrund dessen empfiehlt es sich für zukünftige Studien bei Anwendung der genannten Stimulationsmethoden anstatt einer subklinischen Gruppe eine Gruppe von ADHS-Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen um das Potenzial von tDCS und rTMS für die ADHS-Therapie genauer zu untersuchen. Besonders im Hinblick auf die Konzipierung und Anwendung individualisierter Neurofeedback-Protokolle kann die Frequenzbandanalyse Aufschluss über veränderte EEG-Parameter geben, um diese dann gezielt im Training normalisieren und der präfrontalen Hypofunktion entgegen wirken zu können. Somit könnte in Zukunft die Diagnose ADHS nicht nur basierend auf durch Selbstbeurteilungsinstrumente erfasste Symptome gestellt werden, sondern durch aussagekräftige Veränderungen im EEG ergänzt werden. Auch der Forderung nach einer Diagnosestellung basierend auf genetischen Nachweisen und neurophysiologischen Messmethoden könnte damit Rechnung getragen werden um dadurch auch den Bereich der alternativen Therapiemethoden bei ADHS auszubauen.

6 Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association (APA), 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV, 4. ed., 7. print. ed. Washington, DC.
- American Psychiatric Association (APA), 2015. Diagnostische Kriterien DSM-5®, Deutsche Ausgabe hrsg von Falkai, P. und Wittchen, H.-U. Hogrefe, Göttingen.
- Arns, M., Drinkenburg, W., Leon Kenemans, J., 2012. The Effects of QEEG-Informed Neurofeedback in ADHD: An Open-Label Pilot Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 37, 171–180. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9191-4>
- Barr, C.L., Wigg, K.G., Feng, Y., Zai, G., Malone, M., Roberts, W., Schachar, R., Tannock, R., Kennedy, J.L., 2000. Attention-deficit hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Molecular Psychiatry* 5, 548–551. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000777>
- Barratt, E.S., Pritchard, W.S., Faulk, D.M., Brandt, M.E., 1987. The relationship between impulsiveness subtraits, trait anxiety, and visual N100 augmenting/reducing: A topographic analysis. *Personality and Individual Differences* 8, 43–51. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(87\)90009-2](https://doi.org/10.1016/0191-8869(87)90009-2)
- 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, 171–183. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00362-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00362-0)
- Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J., McCarthy, R., Selikowitz, M., 2009. Electroencephalogram θ/β Ratio and Arousal in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence of Independent Processes. *Biological Psychiatry* 66, 398–401. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.027>
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. BDI-II, Beck depression inventory: manual, 2nd ed. ed. Psychological Corp.; Harcourt Brace, San Antonio, Tex.: Boston.
- Bezdjian, S., Baker, L.A., Lozano, D.I., Raine, A., 2009. Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task. *British Journal of Developmental Psychology* 27, 365–383. <https://doi.org/10.1348/026151008X314919>
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A.L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A.P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A.R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R.H., Hampstead, B.M., Jankord, R., Kirton, A., Knotkova, H., Liebetanz, D., Liu, A., Loo, C., Nitsche, M.A., Reis, J., Richardson, J.D., Rotenberg, A., Turkeltaub, P.E., Woods, A.J., 2016. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation* 9, 641–661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>

- Bluschke, A., Broschwitz, F., Kohl, S., Roessner, V., Beste, C., 2016. The neuronal mechanisms underlying improvement of impulsivity in ADHD by theta/beta neurofeedback. *Scientific Reports* 6. <https://doi.org/10.1038/srep31178>
- Bohus, M., Kleindienst, N., Limberger, M.F., Stieglitz, R.-D., Domsalla, M., Chapman, A.L., Steil, R., Philipsen, A., Wolf, M., 2009. The Short Version of the Borderline Symptom List (BSL-23): Development and Initial Data on Psychometric Properties. *Psychopathology* 42, 32–39. <https://doi.org/https://doi.org/10.1159/000173701>
- Bortz, J., Döring, N., 2006. *Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler; mit 87 Tabellen*, 4., überarb. Aufl., ed, Springer-Lehrbuch Bachelor, Master. Springer-Medizin-Verl, Heidelberg.
- Bresnahan, S.M., Anderson, J.W., Barry, R.J., 1999. Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 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. *Psychiatry Research* 112, 133–144. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00190-7](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00190-7)
- Breuer, D., Döpfner, M., 2006. Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen bei Drei- bis Sechsjährigen in der ärztlichen Praxis - eine bundesweite Befragung. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 34, 357–365. <https://doi.org/10.1024/1422-4917.34.5.357>
- Brevet-Aeby, C., Brunelin, J., Iceta, S., Padovan, C., Poulet, E., 2016. Prefrontal cortex and impulsivity: Interest of noninvasive brain stimulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 71, 112–134. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.028>
- Brinksma, D.M., Hoekstra, P.J., van den Hoofdakker, B., de Bildt, A., Buitelaar, J.K., Hartman, C.A., Dietrich, A., 2017. Age-dependent role of pre- and perinatal factors in interaction with genes on ADHD symptoms across adolescence. *Journal of Psychiatric Research* 90, 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.014>
- Butnik, S.M., 2005. Neurofeedback in adolescents and adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychology* 61, 621–625. <https://doi.org/10.1002/jclp.20124>
- Castellanos, F.X., Tannock, R., 2002. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience* 3, 617–628. <https://doi.org/10.1038/nrn896>

- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M., 2001. Electroencephalogram differences in two subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychophysiology* 38, 212–221. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3820212>
- Cohen, J., 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. ed. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, N.J.
- Comings, D.E., Wu, S., Chiu, C., Ring, R.H., Gade, R., Ahn, C., MacMurray, J.P., Dietz, G., Muhleman, D., 1996. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: The additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes—DRD2, D β H, and DAT1. *American Journal of Medical Genetics* 67, 264–288. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960531\)67:3<264::AID-AJMG4>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960531)67:3<264::AID-AJMG4>3.0.CO;2-N)
- Congdon, E., Lesch, K.P., Canli, T., 2008. Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: Implications for impulsivity. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 147B, 27–32. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30557>
- Cosentino, G., Fierro, B., Paladino, P., Talamanca, S., Vigneri, S., Palermo, A., Giglia, G., Brighina, F., 2012. Transcranial direct current stimulation preconditioning modulates the effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the human motor cortex: 5-Hz rTMS after tDCS preconditioning. *European Journal of Neuroscience* 35, 119–124. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07939.x>
- Daly, G., Hawi, Z., Fitzgerald, M., Gill, M., 1999. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol. Psychiatry* 4, 192–196.
- Deister, A., 2017. Störungen der Impulskontrolle. PiD - Psychotherapie im Dialog 18, 24–27. <https://doi.org/10.1055/s-0042-121701>
- Doyle, A.E., Willcutt, E.G., Seidman, L.J., Biederman, J., Chouinard, V.-A., Silva, J., Faraone, S.V., 2005. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Endophenotypes. *Biological Psychiatry* 57, 1324–1335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.015>
- Ebner, A., Deuschl, G. (Eds.), 2011. *EEG*, 2nd ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Eriksen, B.A., Eriksen, C.W., 1974. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics* 16, 143–149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Evenden, J.L., 1999. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology* 146, 348–361. <https://doi.org/10.1007/PL00005481>

- Eysenck, S.B.G., Pearson, P.R., Easting, G., Allsopp, J.F., 1985. Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults. *Personality and Individual Differences* 6, 613–619. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(85\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0191-8869(85)90011-X)
- Fallgatter, A.J., Brandeis, D., Strik, W.K., 1997. A robust assessment of the NoGo-anteriorisation of P300 microstates in a cued Continuous Performance Test. *Brain Topography* 9, 295–302. <https://doi.org/10.1007/BF01464484>
- Fallgatter, A.J., Ehlis, A.-C., Rösler, M., Strik, W.K., Blocher, D., Herrmann, M.J., 2005. Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 138, 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.12.002>
- Faraone, S.V., Biederman, J., Mick, E., 2005a. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 36, 159. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A., Sklar, P., 2005b. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 57, 1313–1323. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- Förstl, H. (Ed.), 2005. *Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen; mit 28 Tabellen*, 2., neu bearb. und Aufl. ed. Springer, Heidelberg.
- Gallinat, J., Mulert, C., Leicht, G., 2016. Stellenwert des Elektroenzephalogramms in der Psychiatrie. *Der Nervenarzt* 87, 323–339. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0068-2>
- Gevensleben, H., Moll, G.H., Heinrich, H., 2010. Neurofeedback-Training bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS): Effekte auf Verhaltens- und neurophysiologischer Ebene. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 38, 409–420. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000070>
- Grady, D.L., Chi, H.-C., Ding, Y.-C., Smith, M., Wang, E., Schuck, S., Flodman, P., Spence, M.A., Swanson, J.M., Moyzis, R.K., 2003. High prevalence of rare dopamine receptor D4 alleles in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* 8, 536–545. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001350>
- Groom, M.J., Cahill, J.D., Bates, A.T., Jackson, G.M., Calton, T.G., Liddle, P.F., Hollis, C., 2010. Electrophysiological indices of abnormal error-processing in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Electrophysiology of error-processing in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 51, 66–76. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02128.x>

- Grundey, J., Nitsche, M., 2015. Neuromodulatorische nicht-invasive Hirnstimulation: Methodik und klinische Anwendungsmöglichkeiten. *Klinische Neurophysiologie* 46, 141–145. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559716>
- Hale, T.S., Smalley, S.L., Hanada, G., Macion, J., McCracken, J.T., McGough, J.J., Loo, S.K., 2009. Atypical alpha asymmetry in adults with ADHD. *Neuropsychologia* 47, 2082–2088. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.021>
- Haus, K.-M., Held, C., Kowalski, A., Krombholz, A., Nowak, M., Schneider, E., Strauß, G., Wiedemann, M., 2016. *Praxisbuch Biofeedback und Neurofeedback*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Hawi, Z., Dring, M., Kirley, A., Foley, D., Kent, L., Craddock, N., Asherson, P., Curran, S., Gould, A., Richards, S., Lawson, D., Pay, H., Turic, D., Langley, K., Owen, M., O'Donovan, M., Thapar, A., Fitzgerald, M., Gill, M., 2002. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT1B receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Molecular Psychiatry* 7, 718–725. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001048>
- Herpertz, S., Saß, H., 1997. Impulsivität und Impulskontrolle Zur psychologischen und psychopathologischen Konzeptionalisierung. *Nervenarzt* 68, 171–183. <https://doi.org/10.1007/s001150050112>
- Herrmann, M.J., Saathoff, C., Schreppe, T.J., Ehli, A.-C., Scheuerpflug, P., Pauli, P., Fallgatter, A.J., 2009. The effect of ADHD symptoms on performance monitoring in a non-clinical population. *Psychiatry Research* 169, 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.015>
- Holmes, J., Payton, A., Barrett, J., Harrington, R., McGuffin, P., Owen, M., Ollier, W., Worthington, J., Gill, M., Kirley, A., Hawi, Z., Fitzgerald, M., Asherson, P., Curran, S., Mill, J., Gould, A., Taylor, E., Kent, L., Craddock, N., Thapar, A., 2002. Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. *American Journal of Medical Genetics* 114, 150–153. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10149>
- Holtmann, M., Grasmann, D., Cionek-Szpak, E., Hager, V., Panzner, N., Beyer, A., Poustka, F., Stadler, C., 2009. Spezifische Wirksamkeit von Neurofeedback auf die Impulsivität bei ADHS. *Kindheit und Entwicklung* 18, 95–104. <https://doi.org/10.1026/0942-5403.18.2.95>
- Huang, Y.-Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C., 2005. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 45, 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Huang, Y.-Z., Rothwell, J.C., 2004. The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 115, 1069–1075. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.026>

- Jacobson, L., Ezra, A., Berger, U., Lavidor, M., 2012. Modulating oscillatory brain activity correlates of behavioral inhibition using transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology* 123, 979–984. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.016>
- Jacobson, L., Javitt, D.C., Lavidor, M., 2011. Activation of Inhibition: Diminishing Impulsive Behavior by Direct Current Stimulation over the Inferior Frontal Gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience* 23, 3380–3387. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00020
- Jasper, H., 1958. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10, 370–375. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(58\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(58)90053-1)
- Kessler, R.C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., 2005. The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine* 35, 245–256.
- Koehler, S., Lauer, P., Schreppe, T., Jacob, C., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., Fallgatter, A.J., Herrmann, M.J., 2009. Increased EEG power density in alpha and theta bands in adult ADHD patients. *J Neural Transm (Vienna)* 116, 97–104. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0157-x>
- Krause, K.-H., Dresel, S.H., Krause, J., Kung, H.F., Tatsch, K., 2000. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters* 285, 107–110. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01040-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01040-5)
- Kröber, H.-L., 2015. Disruptive, Impulskontroll- und Sozialverhaltensstörungen im DSM-5®. *Forensische Psychiatrie, Psychologie, Kriminologie* 9, 147–154. <https://doi.org/10.1007/s11757-015-0320-9>
- Krohne, H., Egloff, B., Kohlmann, C.-W., Tausch, A., 1996. Untersuchungen mit einer deutschen Version der “Positive and Negative Affect Schedule” (PANAS). *Diagnostica* 42, 139–156.
- Lang, N., Siebner, H.R., Ernst, D., Nitsche, M.A., Paulus, W., Lemon, R.N., Rothwell, J.C., 2004. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol. Psychiatry* 56, 634–639. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.017>
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spiegelberger, C.D., 1981. Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2). Beltz Test GmbH, Göttingen.

- Lazzaro, I., Gordon, E., Li, W., Lim, C.L., Plahn, M., Whitmont, S., Clarke, S., Barry, R.J., Dosen, A., Meares, R., 1999. Simultaneous EEG and EDA measures in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology* 34, 123–134. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00068-9)
- Lazzaro, I., Gordon, E., Whitmont, S., Plahn, M., Li, W., Clarke, S., Dosen, A., Meares, R., 1998. Quantified EEG Activity in Adolescent Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clinical EEG and Neuroscience* 29, 37–42. <https://doi.org/10.1177/155005949802900111>
- Lehrl, S., 2005. Manual zum MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, 5., unveränd. Aufl. ed. Spitta-Verl, Balingen.
- Levy, F., Hay, D.A., McStephen, M., Wood, C., Waldman, I., 1997. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Category or a Continuum? Genetic Analysis of a Large-Scale Twin Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 36, 737–744. <https://doi.org/10.1097/00004583-199706000-00009>
- 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. *Journal of Attention Disorders* 17, 384–392. <https://doi.org/10.1177/1087054712468050>
- 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, 2114–2119. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.013>
- Lowe, N., Kirley, A., Hawi, Z., Sham, P., Wickham, H., Kratochvil, C.J., Smith, S.D., Lee, S.Y., Levy, F., Kent, L., Middle, F., Rohde, L.A., Roman, T., Tahir, E., Yazgan, Y., Asherson, P., Mill, J., Thapar, A., Payton, A., Todd, R.D., Stephens, T., Ebstein, R.P., Manor, I., Barr, C.L., Wigg, K.G., Sinke, R.J., Buitelaar, J.K., Smalley, S.L., Nelson, S.F., Biederman, J., Faraone, S.V., Gill, M., 2004. Joint Analysis of the DRD5 Marker Concludes Association with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Confined to the Predominantly Inattentive and Combined Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* 74, 348–356. <https://doi.org/10.1086/381561>
- Lutzenberger, W., Elbert, T., Rockstroh, B., Birbaumer, N. (Eds.), 1985. *Das EEG: Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen*. Springer, Berlin.
- Mahner, M., Kary, M., 1997. What Exactly Are Genomes, Genotypes and Phenotypes? And What About Phenomes? *Journal of Theoretical Biology* 186, 55–63. <https://doi.org/10.1006/jtbi.1996.0335>

- Manor, I., Corbex, M., Eisenberg, J., Gritsenko, I., Bachner-Melman, R., Tyano, S., Ebstein, R.P., 2004. Association of the dopamine D5 receptor with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and scores on a continuous performance test (TOVA). *American Journal of Medical Genetics* 127B, 73–77. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30020>
- McCracken, J.T., Smalley, S.L., McGough, J.J., Crawford, L., Del’Homme, M., Cantor, R.M., Liu, A., Nelson, S.F., 2000. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Molecular Psychiatry* 5, 531–536. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000770>
- McLoughlin, G., Albrecht, B., Banaschewski, T., Rothenberger, A., Brandeis, D., Asherson, P., Kuntsi, J., 2009. Performance monitoring is altered in adult ADHD: A familial event-related potential investigation. *Neuropsychologia* 47, 3134–3142. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.07.013>
- Mörstedt, B., Corbisiero, S., Bitto, H., Stieglitz, R.-D., 2016. Emotional symptoms and their contribution to functional impairment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 8, 21–33. <https://doi.org/10.1007/s12402-015-0181-2>
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., Thomas, F., Villringer, A., 2000. Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *International Journal of Psychophysiology* 35, 125–142. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00048-3](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00048-3)
- Oldrati, V., Patricelli, J., Colombo, B., Antonietti, A., 2016. The role of dorsolateral prefrontal cortex in inhibition mechanism: A study on cognitive reflection test and similar tasks through neuromodulation. *Neuropsychologia* 91, 499–508. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.010>
- Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S., 1995. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale.
- Paulus, W., 2003. Transkranielle Magnet- und Gleichstromstimulation. *Deutsches Ärzteblatt* 45.
- Payton, A., Holmes, J., Barrett, J.H., Hever, T., Fitzpatrick, H., Trumper, A.L., Harrington, R., McGuffin, P., O’Donovan, M., Owen, M., Ollier, W., Worthington, J., Thapar, A., 2001. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: A family-based study. *American Journal of Medical Genetics* 105, 464–470. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1407>
- Rasch, B., Hofmann, W., Friese, M., Naumann, E., 2010. *Quantitative Methoden: Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

- Reinelt, T., Petermann, F., 2018. Zur Bedeutung auffälliger Exekutivfunktionen in der Diagnostik einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 66, 207–217. <https://doi.org/10.1024/1661-4747/a000359>
- Renner, T.J., Gerlach, M., Romanos, M., Herrmann, M., Reif, A., Fallgatter, A.J., Lesch, K.-P., 2008. Neurobiologie des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms. *Der Nervenarzt* 79, 771–781. <https://doi.org/10.1007/s00115-008-2513-3>
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Weijers, H.-G., Trott, G.-E., Wender, P.H., Rössler, M., 2002. Wender Utah Rating Scale (WURS-k) Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Der Nervenarzt* 73, 830–838. <https://doi.org/10.1007/s00115-001-1215-x>
- Rösler, M., Retz, W., 2006. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 54, 77–86. <https://doi.org/10.1024/1661-4747.54.2.77>
- Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Stieglitz, R.D., Kessler, H., Reimherr, F., Wender, P.H., 2008. ADHS-Diagnose bei Erwachsenen: Nach DSM-IV, ICD-10 und den UTAH-Kriterien. *Der Nervenarzt* 79, 320–327. <https://doi.org/10.1007/s00115-007-2375-0>
- Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G.V., Eizirik, M., Rohde, L.A., Hutz, M.H., 2002. Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine- β -hydroxylase gene. *American Journal of Medical Genetics* 114, 154–158. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10194>
- Rosenow, F., Hamer, H.M., 2008. Normales EEG der Erwachsenen inklusive der Normvarianten. *Das Neurophysiologie-Labor* 29, 189–198. <https://doi.org/10.1016/j.neulab.2008.04.003>
- Scherg, M., 1993. Methoden der Quellenanalyse spontaner und evozierter Hirnstromaktivität. *Klinische Neurophysiologie* 24, 49–55. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1060279>
- Schlack, R., Hölling, H., Kurth, B.-M., Huss, M., 2007. Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 50, 827–835. <https://doi.org/10.1007/s00103-007-0246-2>
- Schmidt, S., Petermann, F., 2008. Testbesprechung-Homburger-ADHS-Skalen-fuer-Erwachsene-HASE. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 56, 155–159.

- Seeger, G., Schloss, P., Schmidt, M.H., 2001. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Molecular Psychiatry* 6, 235–238. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000820>
- Seidman, L.J., Valera, E.M., Bush, G., 2004. Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 27, 323–347. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2004.01.002>
- Siebner, H.R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M., Paulus, W., Lemon, R., Rothwell, J., 2004. Preconditioning of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence for Homeostatic Plasticity in the Human Motor Cortex. *Journal of Neuroscience* 24, 3379–3385. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5316-03.2004>
- Siebner, H.R., Ziemann, U. (Eds.), 2007. *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation ; mit 40 Tabellen.* Springer Medizin, Heidelberg.
- Sobanski, E., Alm, B., 2004. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. *Der Nervenarzt* 75, 697–716. <https://doi.org/10.1007/s00115-004-1757-9>
- Sonuga-Barke, E., 2002. Psychological heterogeneity in AD/HD - a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioral Brain Research* 130, 29–36. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00432-6](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00432-6)
- Strangman, G., Boas, D.A., Sutton, J.P., 2002. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biological Psychiatry* 52, 679–693. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01550-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01550-0)
- Tahir, E., Yazgan, Y., Cirakoglu, B., Ozbay, F., Waldman, I., Asherson, P.J., 2000. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Molecular Psychiatry* 5, 396–404. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000744>
- Thapar, A., Cooper, M., 2016. Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet* 387, 1240–1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- Thapar, A., Fowler, T., Rice, F., Scourfield, J., 2003. Maternal Smoking During Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Offspring. *American Journal of Psychiatry* 160, 1985–1989. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1985>
- Trepel, M., 2015. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 6. Auflage. ed. Elsevier, Urban & Fischer, München.

- Verbruggen, F., Logan, G.D., 2008. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences* 12, 418–424. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.07.005>
- Wallis, D., Russell, H.F., Muenke, M., 2008. Review: Genetics of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Pediatric Psychology* 33, 1085–1099. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn049>
- Wassermann, E.M., 1998. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 108, 1–16. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00096-8](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00096-8)
- Watson, D., Clark, L.A., Harkness, A.R., 1994. Structures of personality and their relevance to psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology* 103, 18–31. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.103.1.18>
- Wellach, I., 2015. *Praxisbuch EEG: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung, 2., überarb. Aufl. ed.* Thieme, Stuttgart.
- Whiteside, S.P., Lynam, D.R., 2001. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences* 30, 669–689. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00064-7)
- Wiersema, J.R., van der Meere, J.J., Roeyers, H., 2005. ERP correlates of impaired error monitoring in children with ADHD. *Journal of Neural Transmission* 112, 1417–1430. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0276-6>
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Fydrich, T., 1997. *Skid. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung.*
- 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, 60. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-60>
- Woźniak-Kwaśniewska, A., Szekely, D., Aussedat, P., Bougerol, T., David, O., 2014. Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects. *NeuroImage* 88, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.029>
- Yordanova, J., Kolev, V., Albrecht, B., Uebel, H., Banaschewski, T., Rothenberger, A., 2011. May Posterror Performance Be a Critical Factor for Behavioral Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Biological Psychiatry* 70, 246–254. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.026>

- Zaman, R., 2015. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psychiatr Danub*, 27 (Suppl 1), 530–532. pdfs.semanticscholar.org, aufgerufen am 23.01.2018
- Zobel, A., Maier, W., 2004. Endophänotypen - ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Der Nervenarzt* 75, 205–214. <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1642-y>

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: allgemeine Merkmale der Studienpopulation.....	30
Tab. 2: Darstellungsbeispiel: Frequenzband Beta - Mittelwerte der Region „frontal“...43	
Tab. 3: kein signifikanter Haupteffekt des Zwischensubjektfaktors „Gruppe“.....	46
Tab. 4: absolute Power in den Regionen frontal, zentral und posterior	47
Tab. 5: Zweifach-Interaktion „Region × Gruppe“ im Theta-Band	50
Tab. 6: keine signifikante Zweifach-Interaktion „Stimulation × Gruppe“	53
Tab. 7: Gruppen- und Stimulationsvergleich in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA	54
Tab. 8: Gruppen- und Stimulationsvergleich in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA	55
Tab. 9: signifikanter Effekt des Faktors „Bedingung“	61
Tab. 10: Zweifach-Interaktion „Bedingung × Gruppe“ für die TBR und TAR	64
Tab. 11: Dreifach-Interaktion „Region × Stimulation × Gruppe“ im Alpha-Band	66

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Eriksen-Flanker-Aufgabe dieser Studie, modifiziert nach Yordanova et al., 2011 Anmerkung: die Ziel-Stimuli befinden sich mittig und zeigen nach links .. 39	
Abb. 2: signifikante Haupteffekte des Faktors „Region“. Mittelwerte der Frequenzbandaktivitäten in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA..... 48	
Abb. 3: signifikante Haupteffekte des Faktors „Region“. Mittelwerte der TBR und der TAR in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA 48	
Abb. 4: signifikanter Haupteffekt des Faktors „Region“ für das Alpha-Band in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA..... 49	
Abb. 5: Mittelwerte der Theta-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach- Interaktion „Region \times Gruppe“ in μV^2 50	
Abb. 6: Mittelwerte der Theta-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach- Interaktion „Region \times Gruppe“ in μV^2 51	
Abb. 7: Mittelwerte der Alpha-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach- Interaktion „Region \times Gruppe“ μV^2 51	
Abb. 8: Mittelwerte der Beta-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach- Interaktion „Region \times Gruppe“ μV^2 52	
Abb. 9: Mittelwerte der Theta-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach- Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 56	
Abb. 10: Mittelwerte der Theta-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 57	
Abb. 11: Mittelwerte der Theta/Beta Ratio in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 58	
Abb. 12: Mittelwerte der Theta/Beta Ratio in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 58	
Abb. 13: Mittelwerte der Beta-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach- Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 59	
Abb. 14: Mittelwerte der Beta-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach- Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 60	
Abb. 15: Mittelwerte der Alpha-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2 60	

Abb. 16: Mittelwerte der Alpha-Aktivität in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA für die Zweifach-Interaktion „Stimulation \times Gruppe“ in μV^2	61
Abb. 17: signifikanter Haupteffekt des Faktors „Bedingung“. Mittelwerte der Alpha-Aktivität für die Bedingungen „Go“ und „NoGo“ in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (Alpha (3)) und der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (Alpha (2)) in μV^2	62
Abb. 18: signifikanter Haupteffekt des Faktors „Bedingung“. Mittelwerte der TAR für die Bedingungen „Go“ und „NoGo“ in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (TAR (3)) und der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA (TAR (2)) in μV^2	63
Abb. 19: signifikante Zweifach-Interaktion „Bedingung \times Gruppe“ für die TBR in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA in μV^2	64
Abb. 20: marginal signifikante Zweifach-Interaktion „Bedingung \times Gruppe“ für die TAR in der $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA in μV^2	65
Abb. 21: marginal signifikante Dreifach-Interaktion „Region \times Stimulation \times Gruppe“ für die Alpha-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA in μV^2 , HI-Gruppe	67
Abb. 22: marginal signifikante Dreifach-Interaktion „Region \times Stimulation \times Gruppe“ für die Alpha-Aktivität in der $3 \times 2 \times 2 \times 2$ ANOVA in μV^2 , NI-Gruppe	67

8 Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende Doktorarbeit wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. Ann-Christine Ehlis und wurde von Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter genehmigt.

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Mitglieder der Arbeitsgruppe (Dr. Saskia Deppermann und Ramona Täglich) von mir in Zusammenarbeit mit Ann-Cathrin Espe (Doktorandin) durchgeführt. Insgesamt wurden 64 Probanden in einer kombinierten NIRS-EEG-Messung untersucht, davon wurden 32 Probanden von mir und 32 Probanden von Ann-Cathrin Espe untersucht.

Die Auswertung der NIRS-Daten erfolgte durch Ann-Cathrin Espe, die Auswertung der EEG-Daten erfolgte durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch David Rosenbaum (wissenschaftlicher Mitarbeiter) durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 22.10.2018

Martina Horakh

9 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die es mir ermöglichten, diese Dissertation anzufertigen und mir emotional zur Seite standen.

Dabei möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter bedanken, der mir als mein Doktorvater die Möglichkeit gab, diese Doktorarbeit unter seiner Leitung durchführen zu können.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Saskia Deppermann, die als meine Betreuerin mir von Anfang an geduldig bei Fragen zur Seite stand. Dank ihrer Motivation und ihren Anregungen habe ich diese Arbeit weitergeführt und zu Ende gebracht. Ebenso möchte ich mich bei David Rosenbaum für die weitere Betreuung meiner Doktorarbeit, der Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und der kritischen Begutachtung meiner Arbeit bedanken. Auch bei Frau Dr. Ann-Christine Ehlis möchte ich mich für die unterstützende Betreuung bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Ramona Täglich und Betti Schopp, welche mir besonders in der Einarbeitungsphase bei technischen Fragen aber auch im weiteren Verlauf der Arbeit immer hilfsbereit zur Seite standen.

Ich danke meiner Freundin und ehemaligen Kommilitonin Ann-Cathrin Espe für die Übernahme des zweiten Teils des Projektes, für ihre Zuverlässigkeit und Zuversicht.

Danke an alle Studieninteressenten und Probanden, durch deren Teilnahme die Realisierung des Projektes und der Dissertation erst möglich wurde.

Zuletzt gilt mein größter Dank meiner Familie, die stets für mich da ist, meiner Freundin Ngan-Anh, die mich in meiner Wahl des Studiums ermutigt hat und meinem Freund Christian, der mir in allen emotionalen Lagen zur Seite steht und mein Ruhepol ist.