

Aus dem Bereich Forensische Psychologie und Psychiatrie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Neurobiologische Grundlagen der adulten Hyperaktivitätssymptomatik – Eine
Studie mit der TMS und dem Qb-Testverfahren**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2021

vorgelegt von: Julius Stefan Grenz
geb. am: 14.07.1991 in Sassenberg

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	3
2. Einleitung; eigene Fragestellung.....	3
2.1 Definition ADHS.....	3
2.2 Epidemiologie.....	3
2.3 Klinisches Erscheinungsbild.....	4
2.4 Assoziierte Krankheitsbilder.....	6
2.5 Wandel der Symptomatik im Verlaufe des Lebens.....	7
2.6 Diagnostik.....	9
2.7 Ätiologie und Pathophysiologie.....	12
2.8 Eigene Fragestellung.....	22
3. Material und Methodik.....	23
3.1 Stichprobe.....	23
3.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	24
3.3 Quantified Behavior Test (QbTest).....	30
3.4 Hypothesen.....	35
3.5 Statistische Auswertung.....	35
4. Ergebnisse.....	36
4.1 Beschreibung der Stichprobe.....	36
4.2 Ergebnisse des QbTests.....	37
4.3 Befunde der Transkraniellen Magnetstimulation.....	38
4.4 Zusammenhänge zwischen Befunden des QbTests und der TMS.....	41
5. Diskussion.....	43
6. Literaturverzeichnis.....	55
7. Publikationen/Dank.....	68
8. Lebenslauf.....	68
9. Anhang.....	69

Tag der Promotion: 09.02.2022
Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. M. Rösler
Prof. Dr. T. Hartmann

1. Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine Erkrankung mit neurobiologischem Hintergrund. Ein pathophysiologischer Erklärungsansatz der ADHS geht von einer Dysbalance zwischen Exzitation und Inhibition auf kortikaler Ebene aus. In dieser Arbeit wurde mittels der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) versucht, das Ausmaß kortikaler Inhibition mittels zweier intrakortikaler Hemmphenomene (SICI und LICI) zwischen Probanden mit ADHS-Diagnose und einer Kontrollgruppe ohne ADHS-Diagnose zu vergleichen. Als Hauptdomänen der ADHS-Symptomatik gelten verminderte Aufmerksamkeit sowie erhöhte Impulsivität und motorische Überaktivität. Alle drei Hauptdomänen können z. B. mittels eines computerbasierten Testverfahrens, das durch infrarotgestützte Bewegungsregistrierung ergänzt wird, gemessen werden. Ein solches Testverfahren ist der QbTest, der in dieser Arbeit genutzt wurde, um die Ausprägung dieser Hauptdomänen zwischen Probanden mit ADHS-Diagnose und einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Als zentrale Fragestellung wurde untersucht, inwieweit sich zwischen Probanden mit ADHS-Diagnose und Probanden ohne ADHS-Diagnose Unterschiede im Ausmaß der kortikalen Inhibitionsleistung sowie der Symptomausprägung finden lassen und – falls zutreffend – inwieweit ein Zusammenhang zwischen den jeweiligen Ergebnissen hergestellt werden kann. In der Auswertung zeigten sich in der ADHS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Werte für die Parameter Unaufmerksamkeit, Impulsivität und motorische Aktivität, während bei beiden Parametern der kortikalen Inhibition (SICI und LICI) kein signifikanter Gruppenunterschiede gefunden wurde. Die Ergebnisse dieser Arbeit reihen sich in eine insgesamt heterogene Studienlage zu diesem Thema ein.

2. Einleitung; eigene Fragestellung

2.1 Definition ADHS

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – Englisch: „Attention-deficit Hyperactivity Disorder“ (ADHD) – ist ein psychiatrisches Krankheitsbild mit neurobiologischem Hintergrund. Als kennzeichnende Symptomtrias wird gemeinhin Unaufmerksamkeit, Impulsivität und motorische Unruhe benannt, die in ihrer Ausprägung weder dem Entwicklungsstand des Patienten noch den jeweils vorherrschenden kulturellen Regelzuständen entsprechen. Die Symptomatik persistiert dabei situationsunabhängig und kann sich bis in das Erwachsenenalter fortführen (American Psychiatric Association 1994).

2.2 Epidemiologie

Das Krankheitsbild ADHS ist weltweit bekannt und für verschiedene geographische Regionen der

Erde beschrieben. Für das Jahr 2007 wurde die durchschnittliche Prävalenz für die ADHS, die nach ICD-10 oder DSM-IV bei Probanden beiderlei Geschlechts bis einschließlich 18 Jahren diagnostiziert wurde, in einem Review weltweit mit 5,29 % angegeben, wobei die inkludierten Studien variierende Prävalenzen für verschiedene Regionen der Welt zeigten, was aber mutmaßlich vor allem auf methodische Unterschiede zurückzuführen ist (Polanczyk et al., 2007). Während die Wahrnehmung der Erkrankung seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts gestiegen ist, konnte eine wesentliche Veränderung der Prävalenz während der letzten drei Dekaden für Personen bis 18 Jahren meta-analytisch jedoch nicht nachgewiesen werden (Polanczyk et al., 2014).

Während der Persistenz der Erkrankung ins Erwachsenenalter lange Zeit wenig Beachtung geschenkt wurde, gilt es spätestens seit den 1970er Jahren als gemeinhin akzeptiert, dass die ADHS auch über das Kinder- und Jugendalter hinaus weiter fortbestehen kann, woraufhin das Störungsbild der ADHS im Erwachsenenalter im Jahre 1980 auch erstmalig Eingang in die dritte Edition des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-III) fand (Ramos-Quiroga et al., 2013). Zur genaueren Bestimmung der Prävalenz von ADHS in der adulten Bevölkerung wurden bisher zahlreiche Studien angestrengt, deren Resultate allerdings beträchtlich variierten, wie Simon et al., herausstellen. Dies sei nach Meinung der Autoren vor allem auf Unterschiede bei den Probandenpopulationen, bei der Methode der Datenakquisition sowie den Diagnosekriterien zurückzuführen. Auf Basis der einbezogenen Studien geben die Autoren eine gepoolte Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung von ca. 2,5% (95%-Konfidenzintervall: 2,1-3,1) an (Simon et al., 2009). Die Geschlechterverteilung der Diagnose ADHS wurde ebenfalls in einer Vielzahl von Studien untersucht: Williamson et al. werteten im Jahr 2015 73 Arbeiten mit adulten Probandenpopulationen aus und fanden zusammenfassend Prävalenzraten zwischen 2,1% und 5,4% für das männliche und 1,1% bis 3,2% für das weibliche Geschlecht, sodass die Diagnose ADHS nach diesen Quellen bei Männern als häufiger vorkommend gelten kann. Dies ist nach Ansicht der Autoren weitgehend deckungsgleich mit unter-18-jährigen Stichproben (Williamson et al., 2015).

2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung präsentiert sich heterogen, ist durch häufige Komorbiditäten geprägt und im Laufe des fortschreitenden Alters der Betroffenen charakteristischerweise einem Wandel unterworfen, wie in den nachfolgenden Abschnitten näher erläutert werden soll.

Die drei „klassischen“ Symptomdomänen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung werden als „Hyperaktivität“, „Impulsivität“ und „Unaufmerksamkeit“ beschrieben und haben in dieser Form Eingang in die gängigen Diagnostikinventare von ICD-10 (World Health Organization

1992) und DSM-IV/-V (American Psychiatric Association 1994 und 2013) gefunden.

Grundsätzlich beschreiben diese Domänen menschliches Verhalten, das in seiner Ausprägung von der Mehrheitsbevölkerung in einem bestimmten Maß abweicht. Dieses Maß, ab dem ein Verhalten als nicht mehr den Normen entsprechend angesehen wird vermittelt verschiedener Testverfahren untersucht und bewertet. Da die Maßstäbe einzelner Testverfahren variieren, können sich für ein und dasselbe Testsubjekt unterschiedliche Bewertungen der Symptom- bzw. Krankheitsschwere ergeben: So legen beispielsweise die häufig verwendeten Diagnostikinventare von DSM-IV/-5 und ICD-10 unterschiedliche Kriterien zur Diagnosefindung zugrunde, die einen Einfluss auf die Prävalenz vermuten lassen (Polanczyk et al., 2007). Auch kulturelle Einflüsse prägen eine unterschiedliche Bewertung von Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit und stellen so einen Einfluss auf die Krankheitsprävalenz in unterschiedlichen geographischen Regionen der Welt zu Debatte (Asherson et al., 2012).

Balázs et al. geben ferner zu bedenken, dass eine Diagnosestellung in vielen dieser Verfahren kategorisch auf Basis eines Grenzwertes bzw. „Cut-off“-Wertes erfolgt, wobei die Symptomausprägung unterhalb dieses Wertes häufig weniger Beachtung erfährt. Trotzdem kann auch ADHS-ähnliche Symptomatik unterhalb der Diagnoseschwelle – also innerhalb des „offiziell“ nicht erkrankten Teil Bevölkerung – mit Leidensdruck und negativen Folgen für das Leben des individuell Betroffenen behaftet sein: Schätzungen für die Prävalenz ADHS-ähnliche Phänotypen unterhalb der Diagnosegrenze („subthreshold“) variieren dabei beträchtlich mit Werten zwischen 0,8 und 23,1 % (Balázs et al., 2014). An diesen Gedanken anknüpfend existieren auch Ansätze, die versuchen, die Symptomatologie der ADHS neu zu strukturieren, indem sie an die Stelle kategorischer Einteilungen ein dimensionales Verständnis der Erkrankung im Sinne einer „continuously distributed risk dimension“ bzw. eines „continuously distributed phenotype“ (dt.: „Kontinuierlich verteilte Risikodimension“ bzw. „Kontinuierlich verteilter Phänotyp“) setzen: Obgleich dies dem Anspruch an ein differenziertes Herantreten an den Einzelnen und sein multifaktorielles Risikoprofil nachkommt, erscheint dieser Ansatz vor dem Hintergrund notwendiger ökonomischer Ressourcenallokation und Behandlungsentscheidungen im Gesundheitssystem gegenüber einem kategorischen Krankheitsverständnis als schwerer umsetzbar (Thapar et al., 2015). Noch weitergehende Konzepte sehen vor, das Spektrum auf sämtliche Erkrankungen, die die Bereiche Hyperaktivität, Impulsivität oder Unaufmerksamkeit tangieren, zu erweitern, sodass das Individuum auf diesem breiten Feld der Symptome verortet wird und von dort ausgehend ein personalisiertes Therapiekonzept entwickelt werden kann (Heidbreder 2015).

Ergänzend zu dieser klassischen Dreiteilung gibt es alternative bzw. ergänzende Ansätze zur Klassifikation, die die Symptomausprägung der ADHS z. B. um den Aspekt der „emotionalen Dysregulation“ ergänzen. Reimherr et al. (2015) konnten zeigen, dass Probanden, die besonders viele Symptome aus diesem Bereich (Items: Temperamentkontrolle, Stimmungslabilität, emotionale Überreaktivität und Hyperaktivität/Ruhelosigkeit) nach dem WRAADDs („Wender-Reimherr Adult

Attention Deficit Disorder Scale“) aufwiesen, deutlichere Einschränkungen im Alltag erlebten sowie häufiger an komorbiden Persönlichkeitsstörungen litten, was dieser Ergänzung über ein wissenschaftliches Interesse hinaus Bedeutung für Diagnostik und Therapie verleiht. Es gibt Hinweise, dass die Komponente der emotionalen Dysregulation bereits im Kindesalter als Teil der Erkrankung besteht (van Stralen 2016).

2.4 Assoziierte Krankheitsbilder

Wie bereits erwähnt, sind Komorbiditäten bzw. assoziierte Krankheitsbilder bei ADHS-Erkrankten häufig anzutreffen. Auch können typische Symptome der ADHS im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen auftreten, z. B. erhöhte Unaufmerksamkeit im Rahmen von depressiven Störungen, was zu Erschwernissen bei der korrekten Diagnosestellung führen kann, was wiederum sowohl die Wahl der korrekten Therapie im klinischen Alltag wie auch die Auswahl homogener Probandengruppen im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen erschweren kann. Zu den psychiatrischen Krankheitsbildern, die bei Personen unter 18 Jahren mit der Diagnose ADHS am häufigsten komorbid diagnostiziert werden, gehören laut einer Erhebung von Reale et al. aus dem Jahr 2017 aus Italien u. a. – der Häufigkeit nach geordnet – Lernschwierigkeiten, Schlafstörungen, oppositionelles Trotzverhalten sowie Angststörungen. Die Autoren gehen davon aus, dass bis zu 66 % der minderjährigen ADHS-Patienten mindestens eine weitere assoziierte psychiatrische Krankheit aufweisen; als Risikofaktoren gelten der kombinierte Subtyp sowie eine schwerwiegende Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Reale et al., 2017).

Bei Persistenz der Erkrankung in das Erwachsenenalter finden sich zusätzlich häufig Verhaltensstörungen, affektive Störungen (Dysthymie und „Major“-Episoden einer depressiven Erkrankung) sowie substanzgebundene Abhängigkeit als assoziierte Krankheitsbilder (Lin et al., 2016). Weiterhin zeigen auch bestimmte Persönlichkeitszüge, manifeste Persönlichkeitsstörungen sowie neurologische Entwicklungsstörungen ein komplexes Zusammenspiel mit der Diagnose ADHS, den Subtypen sowie der den Kerndomänen der Symptomatik (Matthies et al., 2016).

Die ADHS berührt viele Lebensbereiche der Betroffenen – zumeist in negativer Art und Weise: Bis in das fortgeschrittene Erwachsenenalter hinein ist die Erkrankung mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert (Lensing et al., 2015), wobei sich der Einfluss auf verschiedene Teilbereiche des Lebens noch weiter differenzieren lässt. Während vermehrte Unaufmerksamkeit vor allem mit verringerter „Vitalität“ und verringerter „emotionaler Rollenfunktion“ assoziiert werden konnte, zeigt gesteigerte Hyperaktivität und Impulsivität Verbindungen zur „sozialen Funktionsfähigkeit“ (Gjervan et al., 2014). Weiter leiden erkrankte Erwachsene häufig unter einem Gefühl des verminderten Selbstwerts und der verminderten Selbstwirksamkeit (Newark et al., 2016). Auch eine Tendenz hin zu regelverletzendem bzw. delinquentem Verhalten konnte mit der Erkrankung assoziiert werden, die auch den weiteren Verlauf der Straffälligkeit im Sinne einer

höheren Wahrscheinlichkeit, eine weitere Straftat zu begehen und einer kürzeren Zeiten, bis dies eintrat, beeinflusste (Philipp-Wiegmann et al., 2017). Ebenfalls erhöht bei Betroffenen zeigen sich Suizidalität (Balázs et al., 2017) und selbstverletzendes Verhalten in nicht-suizidaler Absicht, wobei auch ein einflussnehmender Effekt durch komorbide psychiatrische Erkrankungen bzw. dessen Symptome angenommen wird (Balázs et al., 2018).

2.5 Wandel der Symptomatik im Verlaufe des Lebens

Der überwiegende Anteil der Studien steht in Einklang mit dem Konzept, dass die individuelle Ausprägung der Symptome eines Einzelnen, der die diagnostischen Voraussetzungen für die Diagnose „ADHS“ erfüllt, über die Lebensspanne nicht unveränderlich ist, sondern stattdessen mehr oder minder ausgeprägten Veränderungen unterliegt. Nach Meinung einiger Autoren persistieren vor allem Symptome der Unaufmerksamkeit mit zunehmenden Alter, während sich die vermehrt hyperaktive und impulsive Symptomatik tendenziell reduziert: Biederman et al. kontrollierten die Remissionsraten der Symptome gruppiert nach „Hyperaktivität“, „Unaufmerksamkeit“ und „Impulsivität“ sowie Gesamtsymptomlast einer männlichen minderjährigen Probandengruppe (n = 128) mit diagnostizierter ADHS in 1- und 4-Jahresabständen und konnten nach Auswertung der Daten einen stärkeren Rückgang der Hyperaktivitäts- und Impulsivitätssymptomatik verglichen mit Symptomen der Unaufmerksamkeit nachweisen (Biederman et al., 2000). Auch für den sich daran anschließenden Lebensabschnitt nach Vollendung des 18. Lebensjahres konnte ein geringe, aber signifikante Abnahme der Hyperaktivitätssymptomatik mit steigendem Alter gezeigt werden, während Unaufmerksamkeit und Impulsivität keine altersabhängigen Effekte zeigten (Kooij et al., 2005). Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen indes Teicher et al., die in einem adulten Probandenkollektiv (Alterspanne: 18-57 Jahre) keine Abnahme der Hyperaktivität feststellen konnten, sondern anhand dieses Parameters die Probanden der ADHS- gegenüber der Kontrollgruppe sogar besser abgrenzen konnte als mit den Parametern Unaufmerksamkeit und Impulsivität (Teicher et al., 2012).

Dabei ist allerdings zu beachten, dass in den Studien von Biederman et al. (2000) und Kooij et al. (2005) Untersuchungsgespräche bzw. Fragebögen als Verfahren zur Messung von Hyperaktivität benutzt wurden, während Teicher et al. ein infrarotgestütztes Bewegungserfassungssystem zur Anwendung kam. Es kann argumentiert werden, dass bei der Einschätzung motorischer Aktivität Faktoren der subjektiven Wahrnehmung und Motivation, wie sie bei Untersuchungsgesprächen oder dem Ausfüllen von Fragebögen auftreten können, eine beeinflussende Rolle spielen können. Auch Fasmer et al. (2015) bedienten sich mit einem piezoelektrischen Beschleunigungsmesser, der ganztägig am Handgelenk getragen wurde, einer aktigraphischen Methode, konnten jedoch nicht nachweisen, dass sich das Ausmaß der motorischen Aktivität in der ADHS-Gruppe signifikant von dem in der Kontrollgruppe unterschied. Als weiterer differenzierender Faktor kristallisieren sich

hier neben der unterschiedlichen Messmethode die genauen Umstände der Messung heraus: So wurde die motorische Aktivität der Probanden in der Studie von Fasmer et al. (2015) gemessen, während sie sich frei in ihrem Alltag bewegten. Im Gegensatz dazu fand die Messung in der Studie von Teicher et al. (2012) während eines Aufmerksamkeitstest statt. Ein ähnliches Setting kam auch bei Lis et al. (2010) zur Anwendung, die im Einklang mit Teicher et al. (2012) ebenfalls ein weiterhin erhöhtes Maß an motorischer Aktivität bei adulten Probanden feststellen konnten. Die Autoren weisen darüber hinaus darauf hin, dass bei erwachsenen Probanden häufig eine deutliche Diskrepanz zwischen subjektiver Selbsteinschätzung und objektiver Messung motorischer Aktivität besteht, deren genaue Grundlage noch unzureichend erforscht ist (Lis et al., 2010). Mögliche Erklärungsansätze, ob bzw. inwieweit z. B. die Selbstwahrnehmung der motorischen Aktivität der Probanden tatsächlich verzerrt ist oder Symptome durch eine anderweitige Motivation bedingt nicht korrekt angegeben werden, können womöglich weitere Studien zu diesem Thema erbringen. Neben der nach außen hin deutlicher sichtbaren motorischen Unruhe finden sich ebenso Hinweise auf eine vermehrte innere Unruhe bei Adoleszenten und Erwachsenen (Alter: 16-56 Jahre, Durchschnittsalter: 22 Jahre und 7,34 Monate) mit ADHS, was subjektive Berichte vieler Betroffener diesbezüglich stützt (Weyandt et al., 2003).

Zu den Faktoren, die nach aktueller Studienlage ein Persistieren der ADHS von der Kindheit ins Erwachsenenalter begünstigen, gehören u. a. die Schwere von unaufmerksamem und oppositionellem Trotzverhalten im Kindesalter, kognitive Einbußen, emotionale Labilität des Kindes, die allgemeine Einschränkung durch die Krankheit sowie höhere Stresslevel von Seiten der Eltern; keinen Einfluss haben indes die Exekutivfunktionen der betroffenen Kinder (Miranda et al., 2015). Weiter gibt es Hinweise auf genetische und Umweltfaktoren, die unabhängig von denen, die die Grundsymptomatik bedingen, den individuellen klinischen Verlauf von Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitäts-/Impulsivitätssymptomatik deutlich beeinflussen können – diese konnten jedoch noch nicht exakt identifiziert und beschrieben werden (Pingault et al., 2015).

Als ein mögliches Korrelat für eine persistierende Symptomatik in das Erwachsenenalter auf neurobiologischer Ebene kann die Entwicklung der kortikalen Dicke des medialen (mPFC) und dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) gelten: In das Erwachsenenalter persistierende ADHS-Symptomatik konnte mit abnehmender Cortexdicke korreliert werden, während für „Remitter“ mit nicht mehr nachweisbarer ADHS-Erkrankung im Erwachsenenalter eine vergleichbare Cortexdicke gezeigt werden konnte wie für gesunde Kontrollpersonen (Shaw et al., 2013).

Neben dieser konventionellen Sichtweise der ADHS als Entwicklungsstörung des Nervensystems („Neurodevelopmental disorder“) – die sich auch in der DSM-5 wiederfindet –, der zufolge ADHS im Erwachsenenalter stets die Fortsetzung einer ADHS im Kindesalter darstellt, stellten in den letzten Jahren einige Autoren die Existenz einer ADHS-Erkrankung im Erwachsenenalter, die sich im Kindesalter jedoch nicht nachweisen lässt („Adult onset ADHD“) – und damit mutmaßlich erst im Erwachsenenalter entsteht –, zur Debatte. Ob es sich dabei um eine von der „childhood onset

ADHD“ zu unterscheidende Krankheitsentität handelt oder ob es sich letztlich doch um eine Varietät der ADHS im Rahmen der Theorie einer Entwicklungsstörung des Nervensystems, bedarf weitergehender Klärung (Shaw et al., 2017). Ein weiterer Kommentar zu diesem Thema vermutet einen Einfluss der sozialen Adaptationsfähigkeiten und des sozialen Umfelds im Rahmen von erlebtem Stress, die bei insuffizienter Ausprägung in der Summe zu einer Demaskierung der ADHS-Symptomatik führt und bei ausreichender Ausprägung hingegen zu einer Maskierung (Kosaka et al., 2018).

2.6 Diagnostik

Als eines der bekanntesten Klassifikationssysteme, in dem die Erkrankung „ADHS“ beschrieben ist, kann neben dem ICD („International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“) – aktuell als ICD-10 in der 10. Ausgabe – das DSM („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“) – aktuell als DSM-5 in der 5. Ausgabe – gelten. Das DSM-5 enthält einen definierten Katalog von 18 Symptomen aus den Domänen „Unaufmerksamkeit“ und „Hyperaktivität/Impulsivität“, deren Vorliegen der Untersucher im Rahmen seines diagnostischen Prozederes einschätzt. Sind bei einer älter als 17-jährigen Person mindestens 5 von 9 „Unaufmerksamkeit“- und/oder 5 von 9 „Hyperaktivität/Impulsivität“-Symptomen nach Einschätzung des Untersuchers vorhanden und bestehen diese seit mindestens 6 Monaten, ist die Diagnose der (adulten) ADHS möglich; zusätzlich müssen funktionelle Einschränkungen in verschiedenen Bereichen des Lebens (häusliches Umfeld, Arbeit/Schule, Sozialleben) deutlich werden und die Symptomatik vor dem 12 Lebensjahr begonnen haben (American Psychiatric Association 2013). Darüber hinaus existiert eine große Anzahl an Testverfahren, die teilweise auf dem DSM-IV oder DSM-5 basieren, teilweise jedoch auch komplett neue Diagnoseinventare entwickelt haben – mit jeweils eigenen Stärken und Schwächen. Die Symptomeinschätzung kann je nach Test durch Eigenangaben des Patienten selber oder auch durch Angaben von Dritten – z. B. Familienangehörige, Freunde oder Arbeitskollegen – erfolgen bzw. ergänzt werden. Aus der Vielzahl verschiedener Testverfahren können einem systematischen Review aus dem Jahr 2011 zufolge der CAARS (Conners' Adult ADHD Rating Scale) und die WURS (Wender Utah Rating Scale) als die Tests mit den günstigsten psychometrischen Eigenschaften für die Diagnose der adulten ADHS gelten (Taylor et al., 2011). Um im klinischen Alltag das Vorliegen einer ADHS im Erwachsenenalter zielführend und zuverlässig evaluieren zu können, existiert im deutschsprachigen Raum als Hilfsmittel die „Integrierte Diagnose von ADHS im Erwachsenenalter“ (IDA) – bestehend aus mehreren Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumenten für Symptomatik ab dem Kindesalter –, deren Validität und Reliabilität positiv rezipiert wurde (Retz et al., 2013).

Neben diesen eher „konventionellen“ Diagnosewerkzeugen, die v. a. auf der subjektiven Einschätzung einer Person durch sie selbst oder durch Dritte (z. B. den klinischen Untersucher, die

Eltern oder Arbeitskollegen) basieren, gibt es computerbasierte Tests, die ADHS-Symptome objektiv erfassen und quantifizieren können. Frühe Varianten solcher Tests erfassten überwiegend nur die Symptomdomänen „Unaufmerksamkeit“ und „Impulsivität“ über neuropsychologische Tests am Computer. Ein Test, der zusätzlich noch die dritte Domäne „Hyperaktivität“ misst, ist der QbTest, der im experimentellen Teil dieser Arbeit verwendet wurde. Die Messung der motorischen Aktivität geschieht mittels eines Bewegungssensors („Motion tracking“), der um den Kopf getragen wird und sämtliche Bewegungen des Probanden während der Testung aufzeichnet. Die Symptomdomänen „Impulsivität“ und „Unaufmerksamkeit“ werden gleichzeitig als „Continuous performance“-Test (CPT, dt.: „Kontinuierliche Durchführung“) geprüft.

Der QbTest wurde in verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten unterschiedlich, aber überwiegend positiv rezipiert: Im Rahmen einer Studie aus dem Jahr 2013 konnte mit Hilfe des QbTests bei einem adulten Kollektiv aus Probanden mit und ohne ADHS diese mit einer Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 83% der korrekten Diagnosegruppe zugeordnet werden (Edebol et al., 2013). Eine weitere Arbeit aus dem Jahr 2013 an minderjährigen Probanden bestätigt die diagnostische Validität des QbTests im Vergleich mit etablierten Testverfahren ergänzend für die ADHS im Kindesalter (Reh et al., 2013). Bei Hirsch et al. (2016) wurde die Sensitivität der korrekten Zuordnung der Diagnose mit 90% bestimmt, während die Spezifität bei 45% lag und insgesamt 76% der ADHS-Erkrankten durch den Test richtig erkannt wurden. Ebenfalls konnte der Qb-Test positive Effekte von Methylphenidat und Dexamphetaminen auf die Symptomschwere bei Erwachsenen nachweisen und zeigte sich dabei sensitiver für Veränderungen als ein Selbstbeurteilungstest (ADHD-RS: ADHD Rating Scale) (Bijlenga et al., 2014). Eine weitere Studie, die allerdings an einem nicht-adulten Probandenkollektiv (6-12 Jahre) durchgeführt wurde, stuft die Fähigkeit des Tests, zwischen einer Gruppe aus ADHS-Patienten und einer Gruppe Kontrollprobanden ohne psychiatrische Komorbiditäten zu unterscheiden, als gut und im Vergleich mit einer Kontrollgruppe mit psychiatrischen Komorbiditäten immer noch als moderat ein (Hult et al., 2015).

Von den drei mittels QbTest gemessenen Parametern Unaufmerksamkeit, Aktivität und Impulsivität korrelierte die Hyperaktivität bei Erwachsenen am häufigsten mit der subjektiven Bewertung des klinischen Erscheinungsbild durch Untersucher (Bijlenga et al., 2014, Edebol et al., 2013, Söderström et al., 2014) oder Dritte (Reh et al., 2013).

Vor dem Hintergrund der derzeitigen Studienlage erscheint der QbTest als ein geeignetes Testverfahren, um die Symptomatik einer Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter objektiv zu quantifizieren. Von den zahlreichen Testverfahren, die für die Diagnostik der ADHS existieren, werden nachfolgend einzelne ausgewählte Tests, die für das Screening der Probandenpopulation dieser Arbeit verwendet wurden, detaillierter erläutert.

Wender Utah Rating Scale – kurz (WURS-k)

Die „Wender Utah Rating Scale - kurz“ (WURS-k) ist ein Testverfahren, das der retrospektiven Erfassung von ADHS-Symptomatik im Kindesalter dient, in die deutsche Sprache übersetzt sowie in deutschen Stichproben validiert wurde. Es handelt sich um eine Kurzform der „Wender Utah Rating Scale“, die 25 statt der 61 Testitems der Langversion umfasst, bei denen sich die Testteilnehmer in den fünf Bereichen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität/Impulsivität, ängstlich-depressives Verhalten, oppositionelles Verhalten sowie soziale Adaption selbst beurteilen; in diesen Items sind neben 21 regulären 5 Kontrollfragen enthalten, die Hinweise auf mögliche intentionale Beeinflussung des Testergebnisses durch den Testteilnehmer oder beeinträchtigte Erinnerungen geben können. Aus den ursprünglichen 61 Items der WURS wurden für die WURS-K 21 selektiert, die im Rahmen einer Studie ($n = 703$) von Retz-Junginger et al. (2002) Trennschärfeindices von $r_{i(t-i)} > 0,5$ aufwiesen bzw. bei $r_{i(t-i)} > 0,42$ eine gleichzeitige mittlere Antwortausprägung von $0,81 - 1,30$ boten – zwei weitere Items, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden aufgrund inhaltlicher Überlegungen in die WURS-K aufgenommen. Dabei konnten für die Gesamtgruppe eine Retestreliabilität von $0,90$ ermittelt werden, was die Güte der WURS-k zur Messung der Symptomstabilität betont (Retz-Junginger et al., 2002). Eine weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe mit einer noch größeren Probandenzahl ($n = 1629$) befasste sich 2003 eingehender mit den Testgütekriterien der WURS-k: Hier konnte eine Split-Half-Reliabilität von $r_{12} = 0,85$ und ein Cronbachs $\alpha = 0,91$ bestimmt werden sowie die Sensitivität mit $0,85$ und die Spezifität mit $0,76$ bei einem gewählten Cut-Off-Wert von 30 Punkten. Diese Ergebnisse unterstreichen die diagnostische Reliabilität und Validität der WURS-k zusätzlich (Retz-Junginger et al., 2003).

Wender-Reimherr-Interview (WRI)

Das Wender-Reimherr-Interview ist die deutsche Version der „Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale“ (WRAADS), welche auf den Utah-Kriterien zur ADHS-Diagnostik basiert (Philipp-Wiegmann et al., 2016). Dabei handelt es sich um ein halbstandardisiertes Interview, das neben den drei Symptomdomänen Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit weiter die Bereiche der Stressintoleranz, emotionalen Labilität, mangelnde Temperamentskontrolle und Desorganisation im Alltag in insgesamt 28 typischen Symptome und 7 Subskalen berücksichtigt (Retz et al., 2013). Die diagnostische Reliabilität der englischsprachigen Testversion (WRAADS) wurde in einer amerikanischen Stichprobe als akzeptabel evaluiert und konnte ebenso auf statistischem Signifikanzniveau zwischen ADHS-erkrankten und nicht-erkrankten Kontrollprobanden unterscheiden. Gleichzeitig zeigten sich im Gesamtscore sowie in einigen Unterscores Korrelationen zum CAARS (Marchant et al., 2013). In einer Stichprobe aus Deutschland wurde die Interrater-Reliabilität als gut eingestuft (Cohens κ von $1,0$), die konvergente Validität mit der ADHS-SB betrug $0,65$ (Spearman-Koeffizient) und der Intraklassenkoeffizient (ICC) lag bei $0,98$ (95%-CI $0,94-0,99$), sodass die Autoren dem Test akzeptable psychometrische

Eigenschaften bescheinigten (Rösler et al., 2008).

Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS)

Die Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS) beinhaltet sowohl Selbst- wie auch Fremdbeurteilungsskalen, die jeweils als Screening-, Kurz- und Langversion existieren, wobei die Kurzversionen auf DSM-IV und die Langversionen auf einem eigenen Modell der adulten ADHS basieren (Retz et al., 2013). Ursprünglich postulierten Conners et al. (1999) neun Symptomdomänen der adulten ADHS, die nach einer durchgeführten Faktorenanalyse vier Kerndimensionen zugeordnet wurden: Defizite der Kognition, der Impulsivität, des Selbstbild sowie der motorischen Aktivität. Heute umfasst der Test umfasst in der Langversion insgesamt 66 Items, die auf einer vierstufigen Likert-Skala von 0 („überhaupt nicht“/„nie“) bis 3 („sehr ausgeprägt“/„sehr häufig“) bewertet werden. (Christiansen et al., 2012). Hier zeigten sich in einer Stichprobe aus Deutschland u.a. eine hohe interne Konsistenz (α -Koeffizienten zwischen 0,74 und 0,95), eine gute Test-Retest-Reliabilität (0,85-0,92 für den Selbst- und 0,65-0,85 für den Fremdbeurteilungsteil), sodass die Autoren der Studie den Test insgesamt als ein verlässliches diagnostisches Werkzeug bewerten (Christiansen et al., 2012). Eine vergleichbar gute interne Konsistenz (Cronbachs α von 0,930 und 0,938) sowie gute konvergente Validität mit der CGI: ADHS Schweregrads-Skala (Pearson-Korrelationskoeffizient 0,65-0,82, $P < 0,001$) konnte auch in einer internationalen Stichprobe bestätigt werden (Kooij et al., 2013).

2.7 Ätiologie und Pathophysiologie

Genetik

Zur Ätiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die eine Vielzahl von möglichen Einflussfaktoren postulieren. Wie nachfolgend erläutert werden soll, sind für die Krankheitsgenese sowohl genetische wie auch nicht-genetische Faktoren – z. B. solche der Umwelt – relevant. Beachtenswert ist dabei die hohe Heritabilität der ADHS von ungefähr 0,77, die im Rahmen von Untersuchungen an Zwillingen nachgewiesen wurde und die Erkrankung nach derzeitigem Kenntnisstand zu einer der psychiatrischen Erkrankungen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit der Vererbbarkeit überhaupt macht (Faraone et al., 2005). Dass die Heritabilität nach derzeitigem Kenntnisstand nicht 1,0 bzw. 100 % beträgt, weist auf einen darüberhinausgehenden Einfluss von Umweltfaktoren hin. Nach heutigem Kenntnisstand beruht das Krankheitsbild der ADHS nicht auf wenigen einflussnehmenden Genregionen, vielmehr scheint eine große Zahl genetischer Risikofaktoren an der Ätiologie beteiligt zu sein (Tarver et al., 2014). Bei der Betrachtung relevanter genetischer Aspekte der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung werden hier einige für die Krankheitsentstehung wichtige Faktoren in ihren

Grundzügen skizziert, die in späteren Abschnitten noch einmal detaillierter beleuchtet werden. Dabei wird die genaue Zuordnung einzelner Genabschnitte zum klinischen Krankheitsbild ADHS auch dadurch erschwert, dass sich die Erkrankung – z. B. mit den häufig vorkommenden assoziierten Krankheitsbildern bzw. Komorbiditäten – heterogen gestaltet.

Trotz dieser Schwierigkeiten ist es gelungen, Assoziationen des Krankheitsbildes zu einigen bestimmten Genbereichen herzustellen: Schwerpunktmäßig bei Kindern mit ADHS konnten Bonvicini et al. (2017) mit SLC6A3, DRD4 und MAOA Gene des dopaminergen Systems sowie mit LPHN3 und DIRAS2 Gene der neuronalen Entwicklung zugeordnet werden. Ergänzend fand man bei Erwachsenen Assoziationen zu Genen des zirkadianen Rhythmus wie HTR2A, MAOB sowie weitere Gene der neuronalen Entwicklung. Eine Schnittmenge fand sich bei Kindern wie Erwachsenen bei Genen aus dem Bereich des oxidativen Stresses (Bonvicini et al., 2017).

Weitere genetische Regionen des monoaminergen Systems, die mit der Diagnose ADHS vergesellschaftet werden konnten, sind darüber hinaus DAT1 und DRD5 sowie HTR1B (Faraone et al., 2005). Als weiteres beteiligtes Neurotransmittersystem konnte das glutamaterge System auf genetischer Ebene mit dem Krankheitsbild ADHS sowie der Ausprägung von Hyperaktivität und Impulsivität assoziiert werden; eine schwache Verbindung konnte darüber hinaus zwischen dem GABAergen System und der Domäne Unaufmerksamkeit nachgewiesen werden (Naaijen et al., 2017). Neben einer allgemeinen Assoziation bestimmter Gene und Genabschnitte zum gesamten Krankheitsbild „ADHS“ konnten auch für die Symptomdomänen „Unaufmerksamkeit“ ein gesonderter Einfluss des bereits erwähnten Serotoninrezeptorgens HTR1B und für „Hyperaktivität/Impulsivität“ von SNAP-25 in der SNP-Analyse gezeigt werden, wobei ein großer Teil beider Domänen durch eine gemeinsame Schnittmenge bestimmter Genabschnitte beeinflusst zu werden scheint (Bidwell et al., 2017).

Auch zu dem oben beschriebenen häufig charakteristischen Wandel der Symptomatik im Laufe des Lebens wurde bereits genetische Untersuchungen durchgeführt: Einen möglichen Ansatz zur Aufdeckung der neurobiologischen Grundlagen dieses Phänomens bieten Studienergebnisse zum Protein Cadherin 13 (CDH13), das eine Assoziation zu Hyperaktivität und Impulsivität während des Kindesalters und der Adoleszenz zeigt, im Erwachsenenalter indessen aber nicht mehr nachgewiesen werden kann (Salatino-Oliveira et al., 2015).

Strukturelle und funktionelle Veränderungen des ZNS

Am Rande soll an dieser Stelle kurz auf einige mit der ADHS assoziierten Besonderheiten der ZNS-Morphologie eingegangen werden. Bildmorphologisch konnten Hoogman et al. (2017) zeigen, dass bei an ADHS-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Kindesalter eine Reduktion des gesamten Gehirnvolumens wie auch eine spezifische Reduktion des Volumens subkortikaler Strukturen wie Ncl. Accumbens, Amygdala, Ncl. Caudatus, Hippocampus und Putamen vorliegen – ein entsprechender Nachweis gelang bei erwachsenen Probanden nicht.

Dass der volumetrische Unterschied in der Amygdala als eine der wichtigen ZNS-Regionen, die mit Emotionen assoziiert ist, am größten ausfiel, zeigt eine mögliche Verknüpfung zur bereits erwähnten „emotionalen Dysregulation“ (Hoogman et al., 2017), die als neben den drei klassischen kognitiven Domänen als weiterer Bestandteil der ADHS von Kindern (van Stralen 2016) wie Erwachsenen (Reimherr et al., 2015) diskutiert wird. Betrachtet man Gehirnstrukturen von ADHS-Probanden unter funktionellen Gesichtspunkten, lassen sich weitere Unterschiede zu nicht an ADHS erkrankten Personen nachweisen: So konnte u. a. eine Minderfunktion im Bereich der Insula, des Striatums sowie des linken ventrolateralen präfrontalen Kortex gezeigt werden, wobei sich letztere Veränderung auch im Vergleich mit dem klinisch und epidemiologisch überlappenden Krankheitsbild der Zwangsstörung (engl.: „obsessive-compulsive disorder“, OCD) krankheitsspezifisch für die ADHS zeigte (Norman et al., 2016).

Ernährung

Weiterhin gibt es Hinweise, dass Ernährung eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielt. Während der letzten Jahrzehnte wurde eine Vielzahl von möglichen diätetischen Faktoren diskutiert, deren Relevanz sich für einen großen Teil jedoch nicht erhärten ließ. Die untersuchten Ernährungsinterventionen gestalteten sich meist entweder „additiv“, indem ein oder mehrere Nahrungsmittel zur bisherigen Diät hinzugefügt wurden oder „eliminierend“, wenn ein oder mehrere Nahrungsmittel aus den üblichen Ernährungsgewohnheiten herausgenommen wurde. Heilskov Rytter et al. überprüften 2014 die bis dahin vorliegende Studienlage zu den am häufigsten genannten Interventionen und stellten die Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren (EPA und DHA) alleine oder in Kombination mit Omega-6-Fettsäuren als das vielversprechendste additive diätetische Interventionsverfahren heraus. Die gesonderte Betrachtung der Literatur bis 2014 speziell zu mehrfach ungesättigten Fettsäuren ergibt ein heterogenes Bild, das allerdings überwiegend eine Wirksamkeit in der Behandlung von ADHS-Symptomatik bestätigt (Königs et al., 2016). Die Größe des Wirkeffekts wird allerdings als eher klein (Lange et al., 2017; Pelsser et al., 2017) beurteilt. Ein positiver Effekt von Spurenelementen wie Zink und Magnesium auf die Symptomatik konnte nur bei vorbestehendem oder akut drohendem Mangel nachgewiesen werden (Lange et al., 2017).

Die eliminierende diätetische Interventionsmöglichkeit einer selektierten „few foods diet“ stellt einen weiteren therapeutischen Ansatzpunkt dar, der in der Literatur evaluiert (Pelsser et al., 2017) wurde und Eingang in die S3-Leitlinie gefunden hat, wo empfohlen wird, bei klinischem Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen Ernährungsbestandteilen und der ADHS-Symptomatik dies mittels eines mehrtägigen Ernährungstagebuchs zu objektivieren und bei Verdachtserhärtung das weitere Vorgehen mit einem Ernährungsberater abzustimmen. Dabei wird explizit betont, dass es keine Langzeitbefunde und nur wenige Kurzzeitbefunde zu dieser Art der Intervention gibt und eine Mangelernährung durch Elimination einzelner Nahrungsmittel möglichst vermieden werden sollte

(Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP) et al., 2017).

Neurotransmission

Neurotransmitter spielen als Botenstoffe, mit denen verschiedenen Zellen, Gewebe und Organe untereinander kommunizieren, eine essentielle Rolle für die Homöostase und zielgerichtete Funktionalität des Organismus. Entsprechend können Dysfunktionen, die sie betreffen, zu einer Vielzahl psychiatrischer, neurologischer und anderweitiger medizinischer Krankheitsbilder führen.

Für die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung sind charakteristische Veränderungen verschiedener Botenstoffe des Nervensystems beschrieben, die sich häufig auch in Veränderungen der zugeordneten Genabschnitten wiederfinden, die bereits weiter oben beschrieben wurden. Insgesamt zeigt sich ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Neurotransmitter, zu denen u. a. Dopamin, Serotonin und Noradrenalin gehören.

Vor dem Hintergrund der immer weiter fortschreitenden Möglichkeiten v. a. auch der bildgebenden Forschung ergibt sich ein komplexer werdendes Flechtwerk von interagierenden Gehirnarealen und Rezeptorsubtypen, sodass die Darstellung des Themenkomplexes im Rahmen dieser Arbeit auf einen groben Überblick beschränkt werden soll.

Nachdem sich die Beurteilung der Veränderungen der dopaminergen Neurotransmission bei ADHS über längere Zeit eher uneinheitlich zeigte, konnte ein PET-Untersuchung aus dem Jahre 2015, die eine erniedrigte tonische und eine erhöhte phasische Transmission von Dopamin demonstrieren konnte, einen Beitrag zu einer Vereinheitlichung des Pathogenese-Konzept der Erkrankung liefern (Badgaiyan et al., 2015). Hinweise auf eine regional gestörte serotoninerge Signalübertragung konnten ebenfalls mittels funktioneller Bildgebung gefunden werden: Das Serotonin-Transporter-Bindungspotential konnte nach Applikation eines spezifischen Liganden signifikant mit dem Hippocampus und dem Precuneus im Rahmen der ADHS assoziiert werden (Vanicek et al., 2017). Eine Veränderung der Verteilung der zerebralen Noradrenalin-Transporter in ähnlicher Weise konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Vanicek et al., 2014), wobei ungeachtet dessen eine Rolle des Noradrenalins in der Pathophysiologie der ADHS als sehr wahrscheinlich angesehen wird, da z. B. durch starke spezifische Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie z. B. Atomoxetin, das u. a. den Noradrenalin-Transporter in klinischen Dosierungen zu > 90% besetzt (Ding et al., 2014), deutliche Symptomverbesserungen bei erkrankten Personen bewirken kann (Clemow et al., 2015). In ähnlicher Weise kann über pharmakologische Behandlungsoptionen auch die Bedeutung der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin verdeutlicht werden: Neben dem bereits genannten Atomoxetin, das im PET-gestützten Versuch weiter auch die Serotonin-Transporter zu >85% zu besetzen vermochte (Ding et al., 2014), kann die therapeutische Wirksamkeit von Methylphenidat (Rösler et al., 2009; Edebol et al., 2013 Reale et al., 2017) und Amphetaminen (Ramtvedt et al., 2013), die v. a. Dopamin und Noradrenalin modulieren, die

Bedeutung dieser Neurotransmitter als Bestandteil einer gestörten Neurotransmission unterstreichen (Faraone 2018).

Darüber hinaus ergeben sich auch Hinweise auf eine verminderte GABAerge (Edden et al., 2012) und vermehrte glutamaterge (Miller et al., 2014) Signalübertragung.

Gesonderte Aspekte der Neurotransmission in Bezug auf die TMS finden sich im nachfolgenden Abschnitt „Elektrophysiologie“.

Elektrophysiologie

Bei dem Versuch, neurobiologische Korrelate für die ADHS-kennzeichnenden Symptome zu identifizieren, sind bisher bereits eine Vielzahl verschiedene Verfahren bemüht worden.

In Einklang mit dem zentralen Thema dieser Arbeit soll der Fokus in dieser Einleitung auf den Erkenntnissen zu Mechanismen von ADHS bei adulten Patienten liegen, die mithilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) untersucht wurden. Weitere Beiträge zum pathophysiologischen Gesamtverständnis durch andere Untersuchungstechniken sollen indes kürzer abgefasst und nur den Hauptschwerpunkt ergänzend dargestellt werden.

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) bietet die Möglichkeit, Neuronenverbände des Gehirns mit elektromagnetischen Reizen zu stimulieren. Dabei kommt eine Spule zum Einsatz, die gezielt über Gehirnareale positioniert werden kann, um auf diese elektromagnetisch einzuwirken. Die Auswirkungen der Stimulation auf Muskel- oder Gehirnaktivität können z. B. über Elektromyographie (EMG) oder auch im Elektroenzephalogramm (EEG) sichtbar gemacht werden. Bei der EMG werden die Messelektroden an dem Muskel platziert, der durch das motorische Kortexareal innerviert, das mit der TMS stimuliert werden soll. Das quantitative Ausmaß der summiert abgeleiteten Aktionspotentiale der so hervorgerufenen Muskelkontraktion wird als MEP („Motorisch evoziertes Potential“) gemessen und ausgegeben.

Anwendung findet dieses Verfahren v. a. in der psychiatrischen, neurologischen oder generell neurowissenschaftlichen Forschung, jedoch auch im therapeutischen Rahmen verschiedener, z. B. psychiatrischer Erkrankungen. Fragestellungen einer TMS-Untersuchung können sehr vielfältig ausfallen und befassen sich z. B. mit Erregungsschwellen („thresholds“) sowie Phänomene der Inhibition und Fazilitation. Ein Vorteil der TMS stellt die Möglichkeit der direkten, aber nicht invasiven Modulation von Neuronen dar sowie die Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Untersuchungsmethoden wie z. B. EMG, EEG oder MRT, sodass die Auswirkungen einer gezielten Stimulation bestimmter Gehirnareale sichtbar gemacht werden können. Gewonnene Erkenntnisse können dabei sowohl Relevanz für das Verständnis neurowissenschaftlicher Fragestellungen als auch für die Schaffung neuer und die Optimierung bestehender Therapieoptionen neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder gewinnen.

Zwei Typen der Erregungsschwellen, die Eingang in die Versuche dieser Arbeit gefunden haben, sind die „Resting motor threshold“ (RMT, dt.: „Motorischer Schwellenwert in Ruhe“) und die „Active

motor threshold“ (AMT, dt.: „Motorischer Schwellenwert bei Aktivität“). Bei beiden Varianten wird mit einer Reihe von Einzelpulsen üblicherweise ansteigender Intensität der Grenzwert („threshold“) der Reizintensität bestimmen, ab dem mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit eine Reizantwort des Muskels in Form von Kontraktionen von Muskelfasern erfolgt. Das unterscheidende Merkmal zwischen beiden ist dabei, ob sich der Muskel während der Reizapplikation in kontrahiertem („active“) oder nicht kontrahiertem Zustand („resting“) befindet. Bei Patienten mit der Diagnose ADHS zeigt die RMT charakteristischerweise weder bei Kindern (u. a. Gilbert et al., 2011; Hoegl et al., 2012) noch bei Erwachsenen (u. a. Richter et al., 2007; Hoeppe et al., 2008; Hasan et al., 2013) signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe, was auf fehlende Veränderungen der Erregbarkeit von Neuronen, Synapsen und Ionenkanälen im Rahmen der Krankheit schließen lässt (Bunse et al., 2014). Ähnliches lässt sich für die AMT ebenfalls kein Gruppenunterschied bei Kindern (u. a. Chen et al., 2014, Opie et al., 2014) oder Erwachsenen (u. a. Schneider et al., 2007, Opie et al., 2014) beobachten. Das Versuchsprotokoll lässt sich dabei variabel gestalten und erlaubt neben der Anpassung von Pulsintensität und Spulenposition auch die Kombination zeitlich aufeinander folgender Magnetimpulse als Doppel- oder Mehrfachpulse. Der Abstand zwischen beiden Pulsen wird als „interstimulus interval“ (ISI) oder „Zwischenstimulusintervall“ bezeichnet und stellt eine weitere beeinflussbare Variable dar, die in den Versuchsaufbau miteinbezogen werden und dessen möglicher Einfluss auf die Zielvariable überprüft werden kann. Aus dieser beispielhaft genannten Zahl an beeinflussbaren Variablen ergibt sich nun bereits eine Vielzahl von theoretischen Versuchsanordnungen, von denen die in dieser Arbeit zur Anwendung gekommenen näher beschrieben werden soll. Wie weiter oben bereits erwähnt, können TMS-Versuchsanordnungen für die Untersuchung von Inhibition und Fazilitation auf kortikaler Ebene verwendet werden – zwei Bereiche, die auch im Rahmen der pathogenetischen Aufklärung der ADHS von großem Interesse sind. Eine der drei klassischen Symptomdomänen stellt die motorische Hyperaktivität dar (American Psychiatric Association 1994), die sich – praktisch vorgestellt – sowohl durch eine mangelnde Inhibition wie auch durch überschießende Fazilitation – oder eine Kombination aus beiden – erklären ließe. Ein wichtiges in der Literatur beschriebenes Inhibitionsphänomen, das sich mit einem TMS-Doppelpulsparadigma nachweisen lässt, ist die „Short-interval intracortical inhibition“ (SICI, dt.: „Intrakortikale Kurzintervallhemmung“). Hier werden nach Bestimmung des benötigten Reizschwellenwerts (RMT und/oder AMT) zwei zeitlich aufeinander folgende Pulse mit einer angepassten Intensität appliziert, von denen der erste als „konditionierender“, unterschwelliger Stimulus nicht zu einer Muskelfaserkontraktion und einer messbaren EMG-Antwort führt, während der zweite Puls als „Test“-Stimulus den Reizschwellenwert überschreitet und über die Muskelfaserkontraktion im EMG sichtbar wird. Der EMG-Ausschlag des „Test“-Stimulus zeigt sich in diesem Paradigma verringert gegenüber dem eines Pulses ohne vorgeschalteten konditionierenden Stimulus unter sonst gleichen Bedingungen, was als vermehrte Inhibition gedeutet wird. Als eine der ersten Studien am Menschen, in denen

SICI nachgewiesen werden wurde, gilt die Arbeit von von Kujirai et al. aus dem Jahre 1993. Das damals verwendete Spektrum der ISI von 1-6 ms (Kujirai et al., 1993) findet sich bis heute ganz oder anteilig in verschiedenen Studien. Die Anwendung von SICI-TMS-Paradigmen bei Probanden mit ADHS-Erkrankung zeigt überwiegend eine verringerte Inhibition, was bis heute in zahlreichen Publikationen mit Probanden im Kindes- (z. B. Gilbert et al., 2007, 2011; Hoegl et al., 2012; Heinrich et al., 2014) wie auch im Erwachsenenalter (z.B. Richter et al., 2007; Hasan et al., 2013; Schneider et al., 2007, 2011) repliziert werden konnte. Die Intensitäten, die im SICI-Paradigma üblicherweise für den konditionierenden unterschweligen Stimulus gewählt werden, liegen in den meisten Versuchen bei 75-80% (u. a. Schneider et al., 2011; Hermsen et al., 2016) der RMT, da in diesem Bereich im Regelfall keine Aktionspotentiale generiert werden. Für den Teststimulus wird in vielen Fällen die Intensität so gewählt, dass sie ohne vorherige Konditionierung verlässlich – z. B. ausgedrückt als Verhältnis „erfolgreiche Trials/Gesamtzahl der Trials“ – ein nachfolgendes MEP einer gewünschten Höhe induziert (z. B. Ni et al., 2011; Schneider et al., 2011) – alternativ kann die Höhe der Stimulusintensität auch direkt in Relation zur RMT bestimmt werden (z.B. Du et al., 2014; Cueva et al., 2016).

In zwei Studien, die mit einer Altersspanne von 9-48 (Median 14,5 Jahre) respektive 8-47 Jahren (Median: 14 Jahre) sowohl Kinder wie auch Erwachsene als Probanden inkludierten, konnte gezeigt werden, dass mit TMS-Doppelpulsprotokollen gemessene Werte für SICI bei einer gemischten Probandenpopulation (Altersmedian: 14,9 Jahre) signifikant mit der Symptomschwere der ADHS-Patienten korreliert war: Ein geringeres Ausmaß von SICI ging mit höheren Werten einer klinischen Testskala (ADHDRS: „ADHD Symptom Rating Scale“) für die Symptomschwere einher (Gilbert et al., 2004, 2005). Für Kinder im Alter von 8-12 Jahren (Median: 10,6) konnte dieser positive Zusammenhang zwischen reduzierter SICI und erhöhter klinischer Symptomatik auch bei Verwendung der Symptombewertungsskalen PANESS (Physical and Neurological Examination for Subtle Signs) und CPRS (Conners' Parent Rating Scale-Revised) zur Symptomevaluation repliziert werden (Gilbert et al., 2011). Auch unter Verwendung einer „Go“-/„No-go“-Aufgabe, die die motorische Erregbarkeit während der Vorbereitung auf die Testaufgabe bzw. ihre korrekte Ausführung („Go“-Variante) bzw. Nicht-Ausführung nach Anweisung („No-go“-Variante) abbildet, korrelierte die Höhe von SICI bei Kindern mit ADHS (9-14 Jahre) mit schlechteren Ergebnissen als bei vergleichbaren gesunden Probanden (Hoegl et al., 2012; Heinrich et al., 2014). Diese Ergebnisse können als Hinweis darauf gewertet werden, dass die klinisch beobachtbare ADHS-Symptomatik durch gestörte Inhibitionsprozesse auf kortikaler Ebene repräsentiert wird. Weiter gestützt wird diese These durch Studien mit minderjährigen Probanden, in denen nach Gabe von Methylphenidat oder Atomoxetin eine Korrelation zwischen verringerten kortikalen Inhibitionsdefizit – gemessen in Form von SICI – und verbesserter klinischer Symptomschwere im CPRS oder ADHD-RS gezeigt werden konnte (Buchmann et al., 2007, Gilbert et al., 2007). Konträr dazu existieren auch Studienergebnisse, in denen eine verbesserte

klinische Symptomatik, gemessen im ADHD-RS, bei Kindern in signifikantem Zusammenhang mit erniedrigter SICI nach der Einnahme von Atomoxetin stehen (Chen et al., 2014). Mit adulten Probanden konnten Schneider et al. in zwei Studien (2007 und 2011) eine signifikante Korrelation zwischen verminderter SICI im TMS-Doppelpulsversuch und erhöhten Werten auf der Gesamt- und Hyperaktivitäts-/Impulsivitäts-Subskala des ADHD-SR („ADHD self-rating scale“) – bei denen die Probanden ihre Symptome selbst einschätzen – zeigen sowie in einer der beiden Studien zusätzlich mit erhöhten Werten im interviewbasierten WRI („Wender-Reimherr interview“). Nach Gabe von langwirksamen Methylphenidat konnten eine höhere SICI und korrelierend eine abgeschwächte Symptomschwere festgestellt werden (Schneider et al., 2011). Insgesamt existieren zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Arbeit nur wenige Studien, die sich mit der Verknüpfung von kortikalen Inhibitionsprozesse wie SICI und qualitativer und quantitativer klinischer Symptompräsentation befassen, was sich im Erwachsenenbereich noch deutlicher darstellt als bei Kindern, sodass weitere Forschung in diesem Feld wichtige Beiträge zur Aufklärung und Charakterisierung möglicher Zusammenhänge leisten kann.

Bei der näheren Betrachtung des Untersuchungsverfahrens zeigt sich für SICI eine gute Test-Retest-Reliabilität, während gleichzeitig ein größeres Maß an interindividuellen Unterschiede der Höchstwerte von Fazilitation und Inhibition sowie ihrer Bandbreite besteht, sodass ein einzigartiges Fazilitations- und Inhibitionsprofil jeder Person postuliert werden kann (Du et al., 2014). Zur Veränderung von SICI mit zunehmendem Alter gibt es konfligierende Studienergebnisse, die zum Teil eine Erhöhung von SICI wie zum Teil auch eine Erniedrigung zeigen (Opie et al., 2014), was bei der Einbeziehung von Studien mit unterschiedlichen Altersgruppen beachtet werden sollte. Andere Autoren können experimentell keinen Einfluss des Alters auf kortikale Erregungsprozesse nachweisen (Shibuya et al., 2016). Die funktionelle Bedeutung von SICI wird u. a. darin vermutet, an der Hemmung beteiligt zu sein, deren Aufhebung für die Umsetzung kortikospinaler Reize in die intendierte skelettmotorische Kontraktion notwendig zu sein scheint (Soto et al., 2010).

Vor dem Hintergrund der bereits skizzierten Veränderungen der Neurotransmission im Rahmen der adulten ADHS soll nachfolgend noch auf spezifische Veränderungen in Zusammenhang mit TMS-Parametern ergänzt werden. So konnte gezeigt werden, dass der Botenstoff GABA in der Lage ist, SICI zu modulieren, was experimentell über die Erhöhung von SICI nach Gabe von GABA_A-Rezeptor-Agonisten nachgewiesen werden konnte (Müller-Dahlhaus et al., 2008). Über welche der verschiedenen Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors die modulierende Wirkung auf SICI vermittelt wird, konnte noch nicht abschließend aufgeklärt werden. Eine Arbeit aus dem Jahre 2006, die sich mit dieser Fragestellung befasste, schloss die α_1 -Untereinheit weitgehend aus und postuliert stattdessen eine mögliche Beteiligung der α_2 - oder α_3 -Untereinheit (Di Lazzaro et al., 2006). Diese Vermutung stützend konnte 2012 in einer Studie an Kindern im Alter von 8-12 Jahren via Magnetresonanzspektroskopie nachgewiesen werden, dass die Probanden mit diagnostizierter ADHS signifikant niedrigere Konzentrationen von GABA im primär somatosensorischen wie auch

im motorischen Cortex aufwiesen als die Kontrollgruppe ohne ADHS-Diagnose, was in Zusammenhang mit einer veränderten SICI stehen könnte (Edden et al., 2012).

Auch ein Zusammenhang zwischen den Neurotransmittern Dopamin und Noradrenalin sowie SICI konnte wissenschaftlich belegt werden: Nach der Gabe von jeweils Methylphenidat oder Atomoxetin, die die Konzentration von Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt erhöhen können, ließen sich bei einem Probandenkollektiv aus Kindern mit diagnostizierter ADHS und einer heterozygoten Genvariante des Dopamintransporters DAT1 höhere Werte für SICI messen als vor der Intervention – gleichzeitig wurde ein entgegengesetztes Resultat bei den homozygoten Studienteilnehmern festgestellt (Gilbert et al., 2006). In weiteren Studien mit minderjährigen Probanden konnten die Hinweise auf eine Reduktion der defizitären SICI durch Gabe von Methylphenidaten oder Atomoxetin bestärkt werden (Moll et al., 2000, Buchmann et al., 2007) Die wichtige Rolle von Dopamin und Noradrenalin bei der Entstehung und Therapie der ADHS konnte durch molekulare Bildgebung ebenfalls bestätigt worden (del Campo et al., 2011).

Ebenfalls wurden Interaktionen mit anderen Inhibitionsphänomenen beschrieben: In Pulsprotokollen, die LICI und SICI hintereinander erzeugten, konnte eine verminderte SICI gemessen werden: Ni et al., (2011) konnten zeigen, dass dieser Effekt nicht durch Sättigung der kortikospinalen Inhibitionsnetzwerke bedingt ist und postulierten stattdessen eine mögliche direkte präsynaptische Hemmung der GABA_A-ergen Interneurone, die SICI medieren, via GABA_B, das mit LICI assoziiert wird. Umgekehrt gibt es auch Hinweise auf eine Modulation der durch den GABA_B-Rezeptor vermittelten Neurotransmission durch GABA_A-Rezeptoren (Premoli et al., 2014).

Ein weiterer kortikaler Inhibitionsmechanismus, der mittels TMS-Doppelpulsverfahren erzeugt werden kann, wird als LICI (Long interval intracortical inhibition, dt.: „Intrakortikale Langintervallhemmung“) beschrieben. Hierbei werden jedoch im Kontrast zu SICI zwei überschwellige Stimuli – also einen ersten konditionierenden Stimulus und zweiten Teststimulus, die beide jeweils die Erregungsschwelle für die Weiterleitung eines Aktionspotentials überschreiten –, hintereinander appliziert. Getrennt werden beide zeitlich durch ein Interstimulusintervall (ISI) von üblicherweise 100-150 ms (Valls-Solé et al., 1992). Auf Ebene der Neurotransmitter scheint LICI durch das GABAerge System und insbesondere den GABA_B-Rezeptor vermittelt zu werden (Premoli et al., 2014). Die Wechselwirkungen mit Kurzintervallhemmung SICI wurden bereits weiter oben erläutert.

Verglichen mit SICI sind die Wechselwirkungen von LICI und klinischer Symptomschwere nach Gabe von ADHS-wirksamen Medikamenten wie Methylphenidaten oder Atomoxetin kaum erforscht und beschränken sich im Wesentlichen auf die Arbeit von Buchmann et al. (2007), die analog zur Korrelation von Reduktion der Symptomschwere im CPRS und der Erhöhung der vorher defizitär erniedrigten SICI nach Applikation von Methylphenidat an Kindern diese Zusammenhänge auch für LICI nachweisen konnten.

Der Effekt des Alters auf die Langintervallhemmung LICI ist im Vergleich zu SICI in deutlicher

weniger Studien untersucht worden: Ein linearer Zusammenhang ließ sich an gesunden Probanden bisher nicht zeigen, da mit zunehmendem Alter sowohl Erhöhung als auch Erniedrigung von LICl nachgewiesen werden konnten (Opie et al., 2014).

Am Rande soll vor dem Hintergrund des eingangs erwähnten Bildes einer Vorstellung der Hyperaktivität als einem Mangel an Hemmung und/oder einem Übermaß an Bahnung auf ein weiteres, häufig verwendetes TMS-Paradigma der Bahnung eingegangen werde. Die ICF (Intracortical Facilitation, dt.: „Intrakortikale Fazilitation“) ist ein Phänomen, das sich nachweisen lässt, in dem mittels TMS ein unterschwelliger elektromagnetischer Puls über dem motorischen Cortex des Probanden erzeugt wird, dem nach einem ISI von üblicherweise 10-15 ms ein zweiter überschwelliger Testpuls nachfolgt. Im Elektromyogramm lässt sich eine Fazilitation als erhöhtes MEP des Testpulses verglichen mit dem abgeleiteten MEPI eines einzelnen Testpulses unter sonst gleichen Bedingungen nachweisen (Kujirai et al., 1993). Unklar ist allerdings noch, wie sich das Zusammenspiel verschiedener Neurotransmitter und der ICF im Detail gestaltet. Ein Ansatz sieht ICF als Summe aus GABA-vermittelter Inhibition und Glutamat-vermittelter Fazilitation, die zusammengerechnet eine Netto-Fazilitation ergibt (Ziemann et al., 2004). Beide Neurotransmitter konnten mit der ADHS als Erkrankung wie auch mit dem TMS-Phänomen SICl verknüpft werden, sodass sich die Frage stellt, inwieweit eine gemeinsame Verknüpfung im Rahmen eines neurobiologischen Grundgerüsts besteht. Mögliche Veränderungen von ICF bei Patienten mit ADHD wurden bisher – ähnlich wie bei SICl und LICl – in nur wenigen Studien untersucht und zeigen noch keine klare Tendenz: Es existieren sowohl Hinweise, die eine erhöhte ICF postulieren lassen (Hasan et al., 2013) als auch solche, die auf keine Veränderungen dieses Parameters hindeuten (Richter et al., 2007, Hoepfner et al., 2008).

Zur Aufklärung der Pathogenese der ADHS gibt es verschiedene Ansätze, die sich unterschiedlicher experimenteller Methoden und Auswertungstechniken bedienen. Die in dieser Arbeit unter anderem verwendete und besonders hervorgehobene Methode der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) zur Erforschung der neurobiologischen Grundlagen der adulten Hyperaktivitätssymptomatik im Bereich von Inhibition (SICl und LICl) ist bereits in verschiedenen Studien verwendet worden. Zur Untersuchung dieser Parameter bei adulten Patienten mit ADHS gibt es indes nur wenige wissenschaftliche Publikationen. Die Kombination der intrakortikalen Inhibitionsparameter SICl und LICl mit einem Test zur Erfassung der Symptomschwere ist nur an wenigen Stellen versucht worden - der hier benutzte Qb-Test als objektives, computerbasiertes Testwerkzeug ist nach meiner Kenntnis bisher noch nicht verwendet worden.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, die Kontinuität von neurobiologischen Phänomenen der adulten Hyperaktivitätssymptomatik zu makroskopisch und klinisch sichtbaren Symptomen der Erkrankung zu untersuchen. Die neurobiologischen Aspekte sollen stellvertretend durch kortikale Inhibitionsphänomene repräsentiert werden, die mittels transkranieller Magnetstimulation gemessen werden, während die Symptomatik der ADHS mittels des QbTests, einem „Continuous

performance“-Test, der zusätzliche infrarotgestützt Bewegungen während des Testablaufs aufzeichnet, quantifiziert werden soll. Dann sollen mögliche Zusammenhänge zwischen beide Domänen benannt und erläutert werden.

2.8 Eigene Fragestellung

Die Fragestellung dieser Arbeit soll sein, inwieweit sich Probanden mit ADHS-Diagnose von solchen ohne ADHS-Diagnose hinsichtlich ihrer Testergebnisse im QbTest und der kortikalen Inhibitionsparameter SICI und LICI unterscheiden und ob ggf. auftretende Gruppenunterschiede in beiden Verfahren miteinander korrelieren.

3. Material und Methodik

3.1 Stichprobe

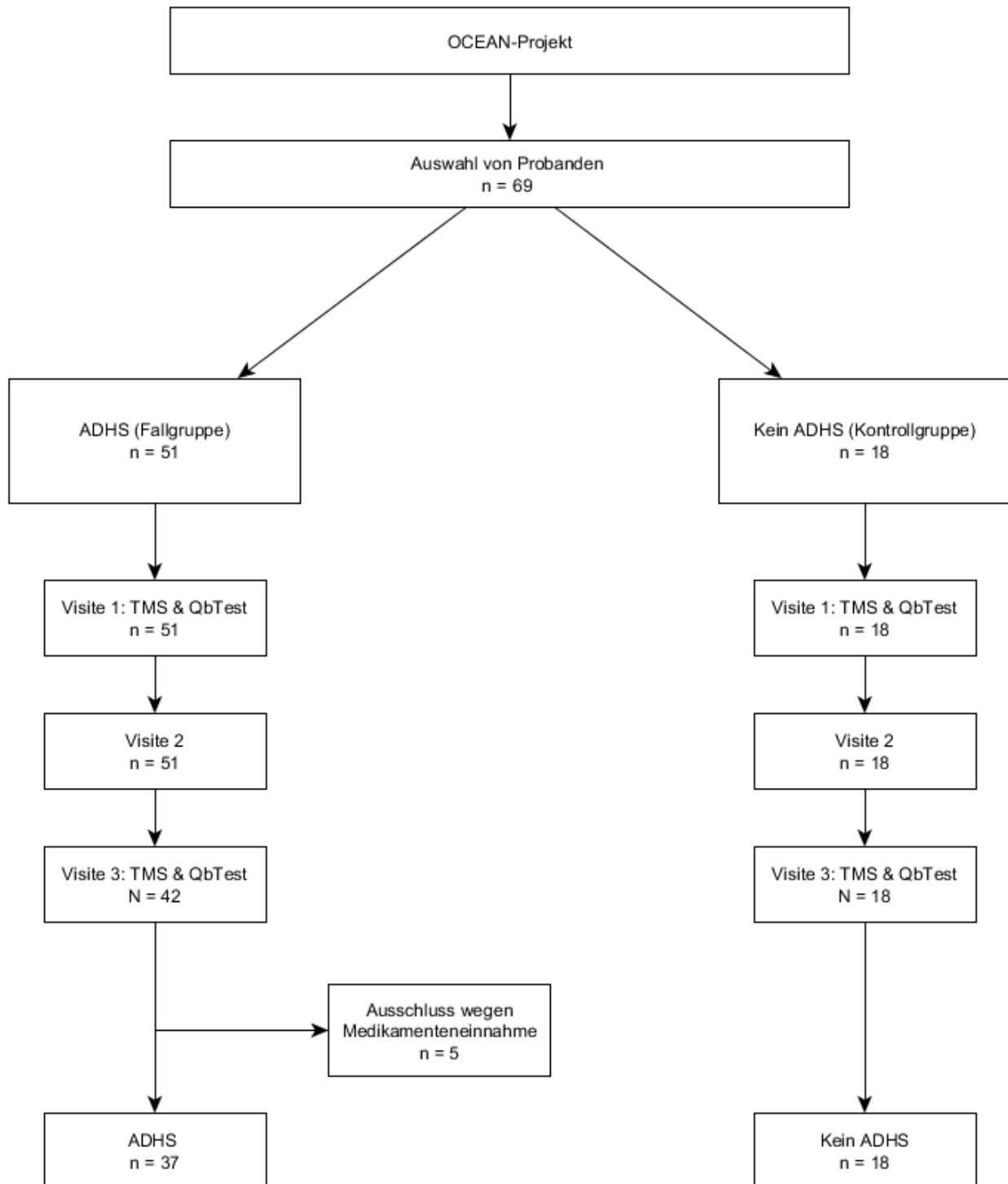


Abbildung 1: Beschreibung der Stichprobe

Sämtliche Studienteilnehmer waren Rechtshänder. Alle Probanden der Fallgruppe „ADHS“ entsprachen dem kombinierten Subtyp nach DSM-IV. Als psychiatrische Komorbidität trat einzig in der Fallgruppe „ADHS“ bei sechs Probanden eine „antisoziale Persönlichkeitsstörung“ (nach DSM-IV) auf.

3.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die transkranielle Magnetstimulation ist ein nicht-invasives Verfahren, mit dem gezielt begrenzte Regionen des Gehirns stimuliert werden können. Das Gehirn und der im Rahmen dieser Arbeit besonders interessierende motorische Cortex des Menschen setzen sich aus verschiedenen funktionellen Zelltypen zusammen, die sich grob in Nervenzellen und Gliazellen unterteilen lassen. Nervenzellen im zentralen Nervensystem sind – wie auch im Peripheren Nervensystem – elektrisch erregbar. Dies wird über die dielektrischen Eigenschaften der Nervenzellmembran und ihrer Ausstattung mit Kanälen und Transportern ermöglicht, deren Leitfähigkeit für ein oder mehrere Ionentypen moduliert werden kann, sodass die intra- und extrazelluläre Konzentration verschiedener Ionen veränderbar ist. Über die kapazitive Entladung der Membran kann ein elektrischer Impuls, der einen Nervenabschnitt erreicht, weitergeleitet werden. Ein solcher Impuls kann aus dem Gehirn selber – quasi „endogen“ – von einem vorgeschalteten Nervenzellabschnitt oder einer ganzen synaptisch verbundenen Nervenzelle stammen oder auch durch „exogene“ Stimuli erzeugt werden, z. B. durch direkte Applikation von Strom bei der transkraniellen Elektrostimulation (TES, eng.: „Transcranial electric stimulation“) oder mittels elektromagnetischem Induktionsstrom bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS, eng.: „Transcranial magnet stimulation“). Während die TES schon seit 1980 am Menschen zu Forschungszwecken angewandt wurde, fand die TMS erst ab 1985 Verwendung – schaffte es jedoch, die schon länger gebrauchte TES weitgehend zu verdrängen; dies vor allem wegen der deutlich angenehmeren Applikation des Induktionsstroms für die Probanden (Rossini et al., 2015). Die Versuche in dieser Arbeit beinhalten u. a. die transkraniellen Magnetstimulation, sodass die Funktionsweise der TMS im Folgenden kurz erläutert und die im Rahmen dieser Arbeit mit dieser Technik durchgeführten Experimente beschrieben werden sollen.

Die physikalische Grundlage der transkraniellen Magnetstimulation stellt die elektromagnetische Induktion dar, die 1831 von Michael Faraday entdeckt wurde und die Entstehung eines elektrischen Feldes durch ein zeitlich veränderliches magnetisches Feld beschreibt (Silva et al., 2013). Seine gewonnenen Erkenntnisse macht man sich bei der transkraniellen Magnetstimulation zunutze, indem man eine Spule mit einem Kondensator verbindet, der von einer Stromquelle aufgeladen und anschließend entladen werden kann, wenn die Apparatur aktiviert wird. Über die Spule wird ein Magnetfeld erzeugt, das orthogonal zur Orientierung der Spulenebene ausgerichtet ist und wiederum ein elektrisches Feld in seinem Wirkungsbereich erzeugt (Wassermann et al., 2013).

Entlädt man die Spule über dem Schädel eines Menschen, so durchdringt das erzeugte magnetische Feld sämtliche Gewebe in seiner Reichweite.

Das Einwirken exogener elektrischer Felder auf Nervenzellen wurde von Ye et al. wie folgt charakterisiert: Das elektrische Feld induziert in Nervenzellen, die sich in seinem Wirkungsbereich befinden, ein elektrisch-induziertes Transmembranpotential (ITP, „Electrically-induced transmembrane“), das sich dem unter Normalbedingungen vorliegenden Ruhemembranpotential aufpflanzt. Durch Summation der in- und extrinsischen elektrischen Potentiale ergibt sich in der Beschreibung der Autoren ein neues Membranpotential, das im Vergleich zum Ruhemembranpotential hypo- oder hyperpolar sein kann. Ferner stellen die Autoren dar, dass nicht nur das elektrische Feld in der Lage ist, auf Nervenzellen einzuwirken – die erregten Zellen sind umgekehrt auch in der Lage, das elektrische Feld wie auch andere, primär nicht erregte Nervenzellen via ephaptischer Übertragung zu beeinflussen. Wie genau diese Wechselwirkungen ausfallen, hängt u. a. von der Orientierung des induzierten elektrischen Feldes im Verhältnis zu einer einzelnen Nervenzelle, ihren biophysikalischen Membraneigenschaften sowie auch der sämtlicher Nervenzellen, die Wechselwirkungen mit der betrachteten Nervenzelle eingehen können, ab (Ye et al., 2015). Eine Studie von Wu et al. aus dem Jahre 2015 erforschte diesbezüglich die genaueren Mechanismen der Aktivierung kortikaler Motoneurone durch elektromagnetische Stimulation in einem computerbasierten Neuronenmodell, in dem gezeigt werden konnte, dass die Auslösung eines Aktionspotentials sowohl von der räumlichen Orientierung wie auch von der Dauer des Reizes abhängt. Auf den Ergebnissen aufbauend wird von den Autoren postuliert, dass ein Aktionspotentials durch das jeweilige Neuron ausgelöst wird, das mit seiner individuellen Morphologie für die jeweilige Ausrichtung und Dauer des auf es wirkenden exogenen Potentials die geringste Reizschwelle aufweist und somit mit der höchsten Wahrscheinlichkeit erregt werden kann. Neurone der Lamina 5 des motorischen Kortex wiesen im Modell der o. g. Studie generell eine geringere motorische Reizschwelle auf als Neurone anderer Laminae, wobei in allen Schichten eine Erhöhung der Reizschwelle durch Verkürzung der Pulsdauer erreicht werden konnte. Bei paralleler Ausrichtung des elektromagnetischen Feldes zur somato-dendritischen Achse zeigte sich die Reizschwelle minimal (Wu et al., 2015).

Bei der Anwendung von TMS auf Neuronen konnten neben der Polarisierung von Nervenzellmembranen weitere Effekte nachgewiesen werden: Unter diesen findet man in einer Arbeit von Medina et al. die Verstärkung neurotropher und neuroplastischer Signalkaskaden, die z. B. über BDNF oder c-Fos vermehrt neuronale Stammzellen rekrutieren und so positive Effekte bei einigen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen erzielen können. Ebenso kann der Fluss von Neurotransmittern, wie z. B. Dopamin, Serotonin, Glutamat und GABA sowie auch der mitochondriale Zellmetabolismus via antioxidativer Effekte günstig beeinflusst werden (Medina et al., 2013).

Mittlerweile findet die transkranielle Magnetstimulation sowohl in der Forschung, Diagnostik wie

auch bei der Therapie verschiedener v. a. neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen Anwendung. So lassen sich beispielsweise bei Multipler Sklerose, Schlaganfall, Parkinson, Amyotropher Lateralsklerose und Epilepsie diagnostisch veränderte elektrophysiologische Parameter durch TMS nachweisen (Rossini et al., 2015). In der Therapie psychiatrischer Erkrankungen konnte durch die Anwendung von TMS auf verschiedene Gehirnareale u. a. bei schweren Depressionen, bipolar affektiver Störung, Schizophrenie, Zwangsstörung (OCD) und Suchterkrankungen Verbesserungen der Symptome nachgewiesen werden (Poleszczyk, 2015).

Wie bei jedem Untersuchungs- und Therapieverfahren, das am Menschen Anwendung findet, stellt sich auch bei der transkraniellen Magnetstimulation die Frage nach der Sicherheit und den potentiellen unerwünschten Wirkungen auf den menschlichen Organismus.

Die Applikation von TMS auf das menschliche Gehirn kann laut Oliviero et al. (2015) nach dem derzeitigen Stand des Wissens als sicher gelten: In einer Versuchsanordnung, in der über einen Zeitraum von 2 Stunden ein statisches Magnetfeld der Stärke 150-200 mT über eine Spule auf den okzipitalen Cortex der Probanden einwirkte, konnten keinerlei Veränderung von Parametern der neuronalen Schädigung (NSE und S-100) im Blut oder der motorischen und kognitiven Fähigkeiten – geprüft durch MMST, NHPT („Nine-Hole peg test“) sowie einen Wortflüssigkeits- und Reaktionstest – nachgewiesen werden (Oliviero et al., 2015). Für das Verfahren der repetitiven TMS-Applikation (rTMS) auf die Großhirnrinde erwachsener Probanden zeigt sich ein ähnliches Ergebnis: Bei kombinierter Hoch- (>1 Hz) und Niederfrequenzpulserien (<1 Hz) über drei kortikalen Arealen (supplementärmotorischer, dorsolateraler präfrontaler und linker orbitofrontaler Kortex) konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie aus dem Jahre 2016 kein Einfluss der TMS-Behandlung auf die neurokognitiven Fähigkeiten der adulten Probanden nachgewiesen werden – weder direkt im Anschluss an die Behandlung noch während der Follow-up-Untersuchung nach drei Monaten (Do et al., 2016). Jedoch gaben in der vorgenannten Studie 30% der Probanden, die die echte TMS-Behandlung bekommen hatten, im Anschluss Kopfschmerzen und 40% „generelles Unwohlsein“ im Fragebogen an. Die Ergebnisse dieser aktuellen Studie sehen die Autoren als weitgehende Bestätigung vorheriger Arbeiten zu dieser Fragestellung.

Das Verfahren der TMS ist auch hinsichtlich der Testgütekriterien evaluiert worden:

Mit dem Kriterium der Reliabilität der TMS haben sich bisher mehrere Studien auseinandergesetzt. So wurden in einer Studie von Hermsen et al. aus dem Jahre 2016 Probanden zwischen 19 und 36 Jahren einem Doppelpuls-Protokoll über dem Handareal der dominanten Hemisphäre ausgesetzt, das nach einem Intervall zwischen 14 bis maximal 173 Tagen wiederholt und anschließend verglichen wurde. Gemessen wurden in der o. g. Arbeit TS („Test stimulus“), RMT, SICI, ICF und CSP („Cortical silent period“) mit einer EMG-Ableitung über dem M. abductor digiti minimi. Signifikante Korrelationen zwischen beiden Messungen wurden für sämtliche gemessenen Parameter gefunden, besonders stark fiel diese für TS und RMT aus (Hermsen et al., 2016). Gute Test-Retest-Reliabilität ($ICC \geq 0,75$) fanden auch Liu et al. (2014) für die nicht-dominante

Hemisphäre in einer adulten gesunden Probandengruppe für die RMT, die maximale MEP-Amplitude und die Input-Output-Kurve (MEP-Amplitude/TMS-Intensität).

Zur möglichst korrekten Interpretation der eigenen Resultate wie auch der der anderer Arbeiten zu diesem Thema, ist auch darauf zu achten, ob es Störvariablen gibt, deren Vorliegen bei Probanden zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Mit dem möglichen Einfluss von Geschlecht, Alter, der jeweiligen Hemisphäre sowie dem weiblichen Menstruationszyklus auf Parameter der kortikalen Erregbarkeit – repräsentiert durch RMT, MEP, SICl und ICF – setzten sich Cueva et al. (2016) auseinander und fanden signifikante Unterschiede für SICl und MEP bei 120% RMT lediglich beim direkten Vergleich des >50-jährigen Teils der Stichprobe mit dem <50-jährigen. Für die Variablen Geschlecht, Hemisphäre und Menstruationszyklus konnte dies nicht demonstriert werden (Cueva et al., 2016).

Versuchsaufbau und -durchführung

Die Versuche wurden stets in demselben Raum im hiesigen Institut für Forensische Psychologie und Psychiatrie der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) durchgeführt, die Tageszeit variierte von 9 bis 12 Uhr. Um eine möglichst störungsfreie Atmosphäre ohne ablenkende externe akustische Stimuli zu gewährleisten, wurden alle möglichen Geräuschquellen soweit wie möglich eliminiert. Das Telefon sowie andere elektronische Geräuschgeber wurden ausgeschaltet und weiteren Personen der Zugang zum Versuchsraum für die Dauer des Experiments verweigert. Die Probanden trugen eine Gummikappe, auf der später die gesuchten Areale eingetragen werden konnten, und wurden gebeten, sich für die Versuchsdurchführung bequem auf dem dafür vorgesehenen Untersuchungssitz zu platzieren. Zur oberflächlichen Ableitung der elektromyographischen Potentiale wurde eine Elektrode auf dem rechten M. Interosseus dorsalis I platziert, die zweite zur Erdung radialseitig am ipsilateralen Zeigefinger auf Höhe des Fingermittelgelenks. Zur Durchführung der TMS wurde das Modell „MagPro X100“ mit „MagOption“ mit dazugehöriger achtförmiger Spule („Figure-of-eight coil“) vom Typ „MCF B65“ mit 65 mm Durchmesser der Firma „MagVenture GmbH“ verwendet.

Für die Aufzeichnung der MEP kam das Gerät „Keypoint 4“ mit der Aufzeichnungssoftware „Keypoint (Version 5.03)“ der Firma Dantec zum Einsatz. Als zu stimulierenden Zielmuskel wurde der rechte M. Interosseus dorsalis I (engl.: „First dorsal interossei of the hand“, FDI) der Hand gewählt. Um das motorische Kortexareal zu lokalisieren, das zur Kontraktion dieses Muskels führt, wurde die Spule zur groben Orientierung zuerst leicht links versetzt zur gedachten Mittellinie in der Sagittalebene der Schädelkalotte des Probanden positioniert. Nach einem Testpuls an dieser Startposition, bei dem die Höhe der entstehenden MEP des kontralateralen M. Interosseus dorsalis I der Hand abgelesen wurde, wurde die Spule auf der Ebene der Kopfhaut nacheinander schrittweise in alle Richtungen bewegt, wobei jeder Bewegung wiederum mehrere Testpulse folgten und die evozierten MEP kontrolliert wurden. Der Punkt, an dem die höchsten MEP am

konstantesten ausgelöst werden konnten, wurden als „Hot spot“ als der gewünschte Zielpunkt für die Stimulation bestimmt und auf der Gummikappe des Probanden markiert, sodass er für die nachfolgenden TMS-Anwendungen wiederverwendet werden konnte.

Resting Motor Threshold (RMT)

RMT steht als Akronym für den englischen Terminus „Resting motor threshold“, der sinngemäß mit „Motorische Reizschwelle in Ruhe“ ins Deutsche übersetzt werden kann und die kortikale Reizschwelle beschreibt, ab der ein Reiz ein motorisches Kortexareal ausreichend erregt, um über die summierten Aktionspotentiale eine Kontraktion des Zielmuskels zu erzeugen, die als motorisch evozierte Potentiale (MEP) nachgewiesen werden können.

Um die RMT des jeweiligen Probanden zu ermitteln wurde der oben beschriebene Versuchsaufbau eingerichtet. Gesucht wurde die Pulsintensität, bei der 50% der Testpulse ein MEP mit einer „peak-to-peak“-Amplitude von mehr als 50 μ V hervorrufen konnten. Dazu wurde ein erster Reiz mit einer Intensität von 0% der maximal möglichen Intensität des Geräts über dem vorher bestimmten Areal der konstantesten und höchsten ableitbaren MEP auf dem Kopf des Probanden appliziert. Dann wurde mithilfe eines Computerprogrammes (Motor Threshold Assessment Tool, Version 2.0: <http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>), das auf dem „Maximum-likelihood threshold-tracking“-Algorithmus basiert, die Intensität für den nächsten Stimulus bestimmt, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ein MEP hervorruft. Diese Prozedur wurde wiederholt bis die RMT nach oben genannten Kriterien bestimmt werden konnte. Adaptive Methoden, die z. B. auf dem hier verwendeten „Maximum-likelihood threshold-tracking“-Algorithmus basieren, werden in der wissenschaftlichen Literatur als eine sehr effiziente Methode zur Bestimmung der RMT rezipiert, da sie mit einer gesetzten Zahl an Stimuli die genaueste bzw. auch die schnellste Bestimmung der RMT mit den wenigsten Stimuli ermöglicht (Groppa et al., 2012). Auch der direkte Vergleich mit bis dahin verbreiteten „Relative-Frequenz“-Methoden, die auf dem Rossini-Rothwell-Kriterium basierten („R-R-Methoden“), zeigte, dass adaptive Methoden, wie z. B. auf Basis von PEST („Parameter estimation by sequential testing“), deutlich weniger Testpulse (R-R: $56,8 \pm 4,3$; PEST: 12 ± 0) benötigen, um die RMT zu bestimmen (Silbert et al., 2013).

Active Motor Threshold (AMT)

AMT steht als Akronym für den englischen Terminus „Active motor threshold“, der sinngemäß mit „Motorische Reizschwelle bei (muskulärer) Aktivität“ im Deutschen wiedergegeben werden kann. „Aktivität“ beschreibt hier eine willkürliche Kontraktion der Skelettmuskulatur, z. B. der Handmuskeln, die gegen einen definierten Widerstand kontrahieren, sodass der Kraftaufwand objektiviert werden kann. Dieser gemessene Kraftaufwand kann mit dem maximal möglichen Kraftaufwand des Probanden in Relation gesetzt werden, um ein relatives Kraftmaß zu erhalten, das eine Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Probanden ermöglicht. Stimuliert man

während einer anhaltenden Muskelkontraktion mit einem definierten relativen Kraftaufwand das motorische Kortexareal, das den bereits kontrahierenden Zielmuskel innerviert, kann man wiederum einen Schwellenwert definieren, ab dem die Intensität des Stimulus ausreichend ist, um eine EMG-Antwort eines bestimmten Ausmaß zu induzieren.

In dieser Arbeit wurde die AMT definiert als Intensität des Stimulus, die in 3 von 5 (>50%) der Durchgänge zu einer EMG-Antwort von >300 μ V führte, während der M. interosseus dorsalis I (FDI) eine willkürliche Kontraktion gegen einen Widerstand mit einem Kraftaufwand durchführte, der 5% seines maximal möglichen Kraftaufwandes entsprach. Unterstützend kam wieder das bereits unter „Resting Motor Threshold (RMT)“ beschriebene Computerprogramm „Motor Threshold Assessment Tool, Version 2.0“ zur Anwendung.

Short-interval intracortical inhibition (SICI)

SICI steht als Akronym für den englischen Terminus „Short-interval intracortical inhibition“, der sinngemäß mit „Intrakortikale Kurzintervallhemmung“ ins Deutsche übersetzt werden kann und ein TMS-Doppelpulsverfahren beschreibt, das zur Hemmung der Fortleitung von Aktionspotentialen in den Zielmuskel führt, deren Summe als relativ verminderte motorisch evozierte Potentiale (MEP) nachgewiesen werden kann.

Zur Erzeugung von SICI mittels TMS wurde die Spule über dem vorher bestimmten und auf der Kappe markierten Zielpunkt der höchsten und verlässlichsten MEP-Rekrutierung („hot spot“) über dem M. interosseus dorsalis I (FDI) der rechten Hand positioniert, der als wahrscheinliches Handareals des linkseitigen motorischen Kortex des Probanden interpretiert wurde. Anschließend wurden zwei Magnetimpulse mit der Spule abgegeben, deren zeitlicher Abstand als „Interstimulus Interval“ (ISI, dt.: „Zwischenstimulusintervall“) bezeichnet wird, welches in diesen Versuchen nacheinander auf 2 ms, 2,5 ms, 3 ms und 3,5 ms festgesetzt wurde. Diese Intervalle wurden ausgewählt, da sie in vielen Studien (u. a. Kujirai et al., 1993; Richter et al., 2007; Opie et al., 2014 und Hermsen et al., 2016) bei entsprechender Versuchsanordnung verlässlich zum Nachweis von SICI führten und sich weitgehend mit den ISI von 1-3 ms decken, denen Du et al. (2014) im Vergleich zu anderen ISI eines Spektrums von 1 – 500 ms die beste Retest-Reliabilität für dieses Inhibitionsprofil zusprachen. Der erste dieser beiden Magnetimpulse – auch als „conditioning stimulus“ (CS, dt.: „Konditionierender Stimulus“) bezeichnet – wurde für jeden Probanden mit einer Intensität abgegeben, die 80% seiner RMT entspricht und somit mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zur Erzeugung von Aktionspotentialen führt, die die Muskelfasern des M. interosseus dorsalis I zur Kontraktion bringen und als MEP nachweisbar werden. Der zweite Impuls – auch als „test stimulus“ (TS, dt.: „Teststimulus“) bezeichnet – wurde mit einer Intensität von 120% der RMT appliziert, was mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Erzeugung von Aktionspotentialen, Kontraktion der Muskelfasern des Zielmuskels und ableitbaren MEP führt. Erniedrigte MEP-Amplituden infolge des TS nach vorgeschaltetem CS in dieser Versuchsanordnung verglichen mit dem MEP eines

singulären Teststimulus gleicher Stärke unter sonst identischen Bedingungen entsprechen dem bereits erläuterten Phänomenen „SICI“. Jedes ISI wurde mit 10 Doppelpulsen geprüft, aus denen ein Mittelwert errechnet wurde.

Long-interval intracortical inhibition (LICI)

LICI steht als Akronym für den englischen Terminus „Long-interval intracortical inhibition“, der sinngemäß mit „Intrakortikale Langintervallhemmung“ ins Deutsche übersetzt werden kann und ein TMS-Doppelpulsverfahren mit definiertem ISI beschreibt, das zur Hemmung der Fortleitung nachfolgender Aktionspotentiale in den Zielmuskel führt, deren Summe als verminderte Amplitude der motorisch evozierte Potentiale (MEP) nachgewiesen werden kann.

Wie auch bei der Messung von RMT und SICI wurde zur Erzeugung von LICI mittels TMS die Spule ebenfalls nach dem oben beschriebenen Verfahren über dem „hot spot“ des vermutlichen Handareals des motorischen Kortex des Probanden positioniert. Anschließend wurden wiederum zwei Magnetimpulse über die Spule abgegeben, für deren ISI in diesen Versuchen nacheinander 120 ms, 180 ms, 190 ms, 200 ms, 210 ms und 220 ms gewählt wurden. Diese ISI von wurden in zahlreichen Studien zu diesem Thema angewandt und führten bei entsprechender Versuchsanordnung verlässlich zum Nachweis des Inhibitionsphänomenen (u. a. Valls-Solé et al. 1992; Hoepfner et al., 2008; Opie et al., 2014). Zum Nachweis der LICI wurden der konditionierende Stimulus (CS) und der Teststimulus (TS) mit einer überschwelliger Intensität abgegeben, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Erzeugung von Aktionspotentialen führt, die die Muskelfasern des Zielmuskels zur Kontraktion bringt und als MEP abgeleitet werden konnten. Für den CS und den TS wurden jeweils Pulsintensitäten von 120 % der RMT verwendet. Analog zum Phänomen „SICI“ werden erniedrigte MEP infolge des TS nach vorgeschaltetem CS in dieser Versuchsanordnung verglichen mit dem MEP eines singulären TS gleicher Stärke unter sonst identischen Bedingungen als „LICI“ bezeichnet. Jedes ISI wurde mit 10 Doppelpulsen geprüft, aus denen ein Mittelwert errechnet wurde.

3.3 Quantified Behavior Test (QbTest)

Der QbTest („Quantified Behaviour Test“) ist ein computerbasierter „Continuous performance“-Test (CPT) und Aktivitäts-Test zur Messung der Verhaltensausrprägungen Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit, den drei klassischen Kerndomänen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In der Software enthalten sind zwei Altersvarianten des Programms, die sich geringfügig unterscheiden und auf Personen im Alter von 6-12 Jahren bzw. 13-55 Jahren zugeschnitten sind. Da sämtliche Probanden dieser Studie älter als 18 Jahre waren, wurde die Variante gewählt, die für ein Probandenalter von 13-55 Jahren validiert wurde. Entsprechend beziehen sich sämtliche Erläuterungen zum Testverfahren auf diese Variante. Die nachfolgende

Beschreibung der Funktionsweise des QbTests basiert auf dem zum Test gehörigen Handbuch von Ulberstad (2012):

Der Proband oder Patient wird auf einen Stuhl vor einem vorbereiteten Computerbildschirm platziert, hinter dem ein Stativ mit einer darauf montierten Infrarotkamera platziert ist. Diese sendet Infrarotsignale aus, die von einem Reflektor, den der Proband um die Stirn geschnallt trägt, zurückgeworfen und als Bewegungen in der x- und y-Achse wiederum von dem Modul mit der Infrarotkamera registriert werden; der Abstand zwischen Kamera und Reflektor soll dabei 1 m betragen. Die räumliche und zeitliche Auflösung, mit der Bewegungen vom System wahrgenommen werden können, beträgt 1/27 mm pro Kameraeinheit bzw. 50 Hz (Signalerfassung alle 20 ms). Vor Beginn des Testdurchlaufs findet eine Eichung von Kamera und Reflektor statt, für die der Proband seinen Kopf mit umgeschnalltem Reflektor so bewegt, dass er einen auf dem Bildschirm dargestellten Punkt, der seine Bewegungen visualisiert, mit dem Koordinatenursprung $(0|0)$ eines ebenfalls dort dargestellten Koordinatenkreuz $(x|y)$ zur Deckung bringt. Jede Bewegung des Patienten bzw. Probanden, die ein Infrarotsignal reflektiert, das durch den Empfänger registriert wird und zu einer Veränderung des x- oder y-Werts um 1 mm oder größer entspricht wird dabei als „Mikroevent“ erfasst. Die Dauer eines Mikroevents entspricht der Zeit, in der mindestens einer der Werte für x oder y nicht statisch ist, sich also ändert. Nach Ablauf der Testprozedur kann die Gesamtsumme an Mikroevents berechnet sowie die Dauer der einzelnen Mikroevents zur Gesamtzeit summiert werden, in der der Patient bzw. Proband motorisch aktiv war. Ebenso kann die Gesamtstrecke, die vom Probanden während der Untersuchung zurückgelegt wurde durch Summation der Beträge $(|x| + |y|)$ jedes einzelnen Mikroevents im Koordinatensystem errechnet werden.

Auf dem Computerbildschirm wird nun die zum System gehörige QbTech-Software aufgerufen und gestartet. In einem Tutorial wird der Proband mit der Funktionsweise und des Ablaufs des QbTests vertraut gemacht und eventuelle Fragen dazu beantwortet. Wird das Verständnis von Funktionsweise und Ablauf anschließend glaubwürdig bestätigt, kann der Test begonnen werden. Das nun ablaufende Programm entspricht einem „1-back-Test“, einem „n-back-Test“, für den „n“ den Wert 1 annimmt. N-back-Tests sind weit verbreitete neuropsychologische Testverfahren, die vor allem die Funktionsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses messen (León-Domínguez et al., 2015). Dabei werden nacheinander Stimuli in einer bestimmten Frequenz präsentiert, die die Form von Quadraten oder Kreisen sowie die Farben Rot und Grün annehmen können. Somit ergeben sich vier mögliche Varianten, in denen ein Stimulus präsentiert werden kann: „Roter Kreis“, „blauer Kreis“, „rotes Quadrat“, „blaues Quadrat“. Aufgabe des Probanden ist es, die Gleichheit des in einem bestimmten Moment präsentierten Stimulus in Form und Farbe mit dem Stimulus zu erkennen, der „n“-Positionen (in diesem Versuch eine Position) vor ihm lag. Dieses Paar identischer Stimuli wird auch „Target“ (dt.: „Ziel“) genannt. Wenn man die präsentierten Stimuli beispielsweise beginnend mit „1“ durchnummerieren würde, könnte man so jedem präsentierten

Stimulus einen numerischen Wert zuordnen – ebenso kann dieser durch eine beliebige Variable, z. B. „x“, repräsentiert werden. Entsprechend diesem Beispiel müsste bei einem „n-back-Test“ die Gleichheit der Stimuli der Positionen „x“ und „x - n“ durch den Probanden geprüft werden; bei einem „1-back-Test“ also z. B. von „4“ und „4 - 1 = 3“, bei einem „2-back-Test“ z.B. von „4“ und „4 - 2 = 2“. Praktisch ausgedrückt gilt es beim QbTest als einem „1-back-Test“ also, die Gleichheit eines Stimulus in Form und Farbe mit dem jeweils vorangegangenen zu prüfen. Das Erkennen der Gleichheit der zwei Stimuli wird durch den Probanden dann durch Betätigen einer Taste eines Handdrückers mit dem Daumen der dominanten Hand bestätigt, wobei er vorher angewiesen wird, die Gleichheit möglichst schnell zu erkennen und per Tastendruck zu bestätigen. Falls keine Gleichheit vorliegt, gilt es, die Taste nicht zu betätigen. Betätigt der Proband die Taste, obwohl keine Gleichheit der Stimuli vorliegt, wird dies als „commission error“ (dt.: „Begangener Fehler“, E_c) gewertet. Wird die Taste nicht betätigt, obwohl Gleichheit vorliegt, entspricht dies einem „omission error“ (dt.: „Auslassungsfehler“, E_o). Die Gesamtzahl der Stimuli (S_{gesamt}) ist voreingestellt und beträgt 600, davon sind 150 zu erkennende „Targets“ (S_{paare}), die mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% in pseudorandomisierter Reihenfolge angezeigt werden. Die Anzeigedauer eines Stimulus (t_s) ist auf 200 ms und das zeitliche Intervall zwischen zwei Stimuli (t_i) auf 2000 ms festgesetzt, was eine Gesamttestdauer von 20 Minuten und vier Quartilen zu 5 Minuten ergibt. Da die erste Quartile mit einem uneinheitlichen Antwortmuster einhergeht, die vermutlich der Gewöhnung an die Ausführung des Tests geschuldet ist und eine schwache Retest-Reliabilität bei mehreren Testdurchgängen bedingt, wird diese für die Berechnung der Ausgabeparameter verworfen (Ulberstad 2012).

Nach Ablauf der Testzeit werden mit „QbAktivität“, „QbUnaufmerksamkeit“ und „QbImpulsivität“ drei „Kardinalparameter“ errechnet, die die drei Kerndomänen der ADHS repräsentieren: Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität. In diese Werte fließen zahlreiche Messergebnisse mit unterschiedlicher Gewichtung ein, die nachfolgend näher erläutert werden.

Für „QbAktivität“ sind dies „Bewegungszeit“, „Distanz“, „Fläche“, „Mikrobewegungen“ und „Bewegungssimplizität“ („Beweg.-simpl.“), die alle über die „Motion-Tracking“-Komponente des QbTests erhoben werden. Es besteht laut Handbuch eine Korrelation zwischen allen Parametern außer „Motion simplicity“ (Ulberstad 2012).

„Bewegungszeit“ beschreibt den prozentualen Anteil der Zeit, in der sich der Proband mehr als 1cm/s bewegt hat (N_{TA}), an der Gesamtzeit der Testdauer (N_T). Die Berechnung des Parameters kann als $Timeactive = 100 * N_{TA} / N_T$ [%] formuliert werden. Klinisch soll so die Fähigkeit des Probanden, still zu sitzen, gemessen werden. Da Bewegungen erst gemessen werden, wenn sie größer als 1 cm/s ausfallen, werden kleinere Bewegungen, die nicht zwangsläufig mit dem Aktivitätslevel des Probanden zusammenhängen – wie z. B. Atemtekursionen – nicht erfasst.

„Distanz“ entspricht der Distanz, die sich der um die Stirn getragene Reflektor im Raum bewegt und die sich auf dem dazu geeichten virtuellen Koordinatenkreuz in x- und y-Richtung projiziert.

Dabei werden Bewegungen alle 20 ms gemessen, was einer räumlichen Auflösung von 50 Hz entspricht. Klinisch repräsentiert „Distanz“ die gesamte motorische Aktivität des Probanden während des Testdurchlaufs.

„Fläche“ beschreibt die zweidimensionale Gesamtfläche, die vom Reflektor während des Tests auf der x- und y-Achse abgedeckt wird. Zur Berechnung wird die gesamte Fläche, die von der Kamera erfasst werden kann und durch das x-y-Koordinatensystem digital repräsentiert wird, in 1x1-mm-große Quadrate aufgeteilt. Aus der Zahl der Quadrate, die während des Testablaufs durch die digital zurückgelegte Strecke des Reflektors berührt wurden, summiert sich die Gesamtfläche, „Area“. Als Formel liegt $\text{Area} = \text{nint}(N/100) [\text{cm}^2]$ zugrunde. Klinisch wird durch diesen Parameter das flächige Ausmaß – oder auch die „Lebhaftigkeit“ – der Bewegungen des Probanden widergespiegelt.

„Mikrobewegungen“ ist die Summe der Ereignisse, die als Bewegung des Reflektors von mehr als 1 mm im x-y-Koordinatenkreuz seit dem letzten Mikroevent definiert werden. Klinisch wird durch diesen Parameter das Ausmaß der motorischen Aktivität repräsentiert.

„Bewegungssimplizität“ beschreibt die Komplexität der aufgezeichneten Bewegungen, die prozentual von 0% als größtmöglich komplex ansteigend bis zu 100% als größtmöglich einfach angegeben werden. Als „einfachste“ Bewegung in diesem Sinne gilt die Bewegung entsprechend einer geraden Linie ohne jegliche Änderung der Steigung – die Komplexität nimmt dann zu, je häufiger sich diese ändert. In der Software wird der Prozentwert über die Berechnung der fraktalen Dimension als $\text{Motions simplicity} = 100 \cdot (2/C - 1) [\text{cm}^2]$, mit $C = 1 - k$ und k als Steigung der Länge zur jeweiligen Auflösung auf einer log-log-Skala. Aus „Bewegungssimplizität“ lassen sich laut Handbuch Rückschlüsse auf Bewegungsmuster ziehen, die weniger abhängig vom Ausmaß der Aktivität sind (Ulberstad 2012).

Ferner liefert die „Continuous performance test“-Komponente des QbTest verschiedene Messwerte zur Bestimmung von „QbUnaufmerksamkeit“ und „QbImpulsivität“, die ebenfalls mit unterschiedlicher Gewichtung in die Berechnung mit eingehen.

Zu den Parametern der Unaufmerksamkeit zählen „Reaktionszeit“ und ihre Standardabweichung als „ReaktionszeitVar“ sowie die normalisierte Standardabweichung als „NormalisiertVar“ und „Auslassfehler“. „Reaktionszeit“ entspricht der durchschnittlichen Latenz von der Präsentation des Stimulus bis zum Betätigen des Knopfes gemessen in Millisekunden und reflektiert die Geschwindigkeit der Verarbeitung und Ausführung einer Aufgabe. Eine Reaktionszeit, die dem Vierfachen des Interquartilsabstands der durchschnittlichen Reaktionszeit entspricht, wird von der Software als „Ausreißer“ markiert. Über die Berechnung der „ReaktionszeitVar“ kann die Kontinuität der Reaktionszeit dargestellt werden; wird sie in Bezug zur Reaktionszeit gesetzt, ergibt sich „NormalisiertVar“. Ein „Auslassungsfehler“ ist definiert als „Target“ – also zwei aufeinander folgende identische Stimuli –, der durch den Probanden nicht durch Druck der Taste als solcher erkannt und bestätigt wurde. Zur Gesamtzahl aller „Targets“ ins Verhältnis gesetzt und mit 100

multipliziert ergibt sich der prozentuale Anteil als Ergebnis.

Als Maß für Impulsivität gehen „Impulsfehler“ und „Normimpulsfehler“ als in die Berechnung ein.

„Impulsfehler“ bezeichnet die Zahl von Nicht-„Targets“ – also zwei aufeinanderfolgenden Stimuli, die in Form und Farbe nicht identisch waren –, bei denen ein Knopfdruck zur Bestätigung eines „Targets“ ausgelöst wurde, in Bezug gesetzt zur Gesamtzahl aller Nicht-„Targets“ als prozentuale Angabe. Es konnte gezeigt werden, dass Impulsfehler in einem vergleichbaren „Go/No-go“-Test mit impulsivem Verhalten korrelierten (Polner et al., 2015).

Außerhalb der Bereiche „Unaufmerksamkeit“ und „Impulsivität“ werden außerdem die generelle Fehlerrate („Error rate“) als falsch gesetzte Antworten bei Nicht-„Targets“ und fehlenden Antworten bei „Targets“ dividiert durch die Gesamtzahl aller präsentierten Stimuli sowie multiple Antwortgaben pro Stimulus („MultiResponse“) erfasst.

Versuchsaufbau und -durchführung

Die Versuche, die den QbTest beinhalteten, wurden in demselben Raum im Institut für Forensische Psychologie und Psychiatrie der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, (Homburg/Saar) durchgeführt wie auch die Versuche mit der TMS. Auch in diesem Versuchsteil wurde versucht, mögliche externe akustische Stimuli zu eliminieren, die die Probanden während der Durchführung ablenken und die Ergebnisse beeinflussen könnten. Ebenfalls wurde das Telefon sowie andere elektronische Geräuschgeber ausgeschaltet und Personen der Zugang zum Versuchsraum für die Dauer des Experiments verwehrt. Die Probanden platzierten sich für die Versuchsdurchführung vor einem Computerbildschirm auf dem dafür vorgesehenen Stuhl im Abstand von einem Meter (1 m). Für die Experimente wurde die Software QbTest Version 3.7.2.4 der Firma QbTech (Schweden) sowie die dazugehörige Infrarotkamera und das dazugehörige Reflektorband verwendet.

Da alle Teilnehmer der Studie älter als 18 Jahre waren, wurde der QbTest-Variante für die Altersgruppe 13-55 Jahre verwendet. Vor, während und nach der Durchführung des QbTests wurden vom Versuchsleiter Notizen auf dem vorgefertigten „QbTest Verhaltensbeobachtungsbogen“ gemacht. Diese können z. B. Anmerkungen des Probanden bezüglich die Testergebnisse verfälschender Besonderheiten am Untersuchungstag, eventuelle Vorkommnisse während des Testablaufs, die ebenfalls Ergebnisse beeinflussen könnten, gegebenenfalls notwendige Interventionen des Testleiters, um die ordnungsgemäße Durchführung des Versuchs zu gewährleisten; allgemeine Beobachtungen des Testleiters in Bezug auf den Probanden sowie die Evaluation des Versuchsablaufs durch den Probanden beinhalten. Mithilfe dieses Fragebogens kann die Versuchsdurchführung bewertet und die Testergebnisse gesondert vor diesem Hintergrund interpretiert werden, was besonders bei extremen Resultaten eine Hilfestellung zur besseren Unterscheidung zwischen einem tatsächlichen Extremwert und einem scheinbaren, durch konfundierende Faktoren bedingten Extremwerten ermöglicht.

Die Tageszeit, zu der die Experimente stattfanden, variierte von 9.30 bis 12.00 Uhr. Während der Durchführung saß der Versuchsleiter für den Probanden uneinsichtig hinter diesem und beobachtete ihn während des ganzen Versuchsablaufs. Der „QbTest Verhaltensbeobachtungsbogen“ wurde vor, während und nach dem Versuch von diesem ausgefüllt. Jeder Proband durchlief, sofern er mit der Funktionsweise des QbTests nicht vertraut war, das Tutorial des Computerprogramms und startete den Test anschließend, sobald alle Unklarheiten beseitigt waren. Der Testablauf entsprach dem unter „**3.3 – Versuchsaufbau und -durchführung**“ erläuterten Procedere, davon abweichende Modifikationen wurden nicht vorgenommen.

3.4 Hypothesen

Es werden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Es bestehen keine signifikanten Unterschiede von RMT oder AMT zwischen Fall- und Kontrollgruppe
- SICl und LICl fallen in der Fallgruppe signifikant niedriger aus als in der Kontrollgruppe
- Die Parameter QbActivity, QbImpulsivity und QbInattention weisen in der Fallgruppe jeweils signifikant höhere Werte als in der Kontrollgruppe auf
- Zwischen SICl und den Parametern QbActivity und QbImpulsivity besteht eine Korrelation, zwischen SICl und dem Parameter QbInattention besteht keine Korrelation
- Zwischen LICl und den Parametern QbActivity und QbImpulsivity besteht eine Korrelation, zwischen LICl und dem Parameter QbInattention besteht keine Korrelation.

3.5 Statistische Auswertung

In die statistische Auswertung eingegangen sind zur Beschreibung des Probandenkollektivs Alter, Geschlecht, psychiatrische Komorbiditäten, Exposition gegenüber Stimulanzen, Summenwerte von CAARS und WRI; die Kardinalparameter des QbTests (QbActivity, QbImpulsivity, QbInattention), Einzelparameter der Bereiche Impulsivität (Impulsfehler und Normimpulsfehler) und Hyperaktivität (Bewegungszeit, Distanz, Fläche, Mikrobewegungen und Bewegungssimplizität) des QbTests sowie die mittels TMS erhobenen Parameter RMT, AMT, SICl (ISI [ms]: 2; 2,5; 3; 3,5) und LICl (ISI [ms]: 50-200).

Verglichen wurden die Gruppen „ADHS“ (Fallgruppe) und „kein ADHS“ (Kontrollgruppe).

Als non-parametrischer Lagetest für die Parameter des QbTests und von TMS wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Für die Analyse der Zusammenhänge zwischen den o. g. Parametern von QbTest und TMS wurde die Korrelationsanalyse nach Pearson verwendet.

Sämtliche statistische Berechnungen erfolgten mittels SPSS Version 23.0.0.0.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

	Case	Control
Overall subjects	37	18
Male subjects	21	10
Female subjects	16	8
Mean age (SD)	30,41 (8,79)	25,94 (4,50)
Mean WRI Score (SD)	42,7 (6,93)	4,61 (2,87)
Mean CAARS Score (SD)	23,3 (5,72)	6,76 (4,79)
Right-handedness [%]	100	100
Diagnosis of antisocial Personality disorder	5	0
Combined ADHD subtype [%]	100	0

Tabelle 1: Stichprobeneigenschaften

Sämtliche Probanden waren Rechtshänder, als einzige psychiatrische Komorbidität kam bei 5 Probanden in der Gruppe „ADHS“ eine „Antisoziale Persönlichkeitsstörung“ (DSM-IV) vor. Alle Probanden der Fallgruppe entsprachen dem „kombinierten“ ADHS-Subtyp.

4.2 Ergebnisse des QbTests

Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
QbActivity	55	.858	1.2865	-1.3	3.6
QbImpulsivity	55	.678	1.2846	-1.3	4.1
QbInAttention	55	.496	1.1428	-1.8	4.6
Group	55	.6727	.47354	.00	1.00

Tabelle 2: QbTest, deskriptive Statistiken

Ränge

	Group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
QbActivity	Control	18	16,25	292,50
	Case	37	33,72	1247,50
	Gesamt	55		
QbImpulsivity	Control	18	22,31	401,50
	Case	37	30,77	1138,50
	Gesamt	55		
QbInAttention	Control	18	20,31	365,50
	Case	37	31,74	1174,50
	Gesamt	55		

Tabelle 3: QbTest, Ränge

a

Statistik für Test

	QbActivity	QbImpulsivity	QbInAttention
Mann-Whitney-U	121,500	230,500	194,500
Wilcoxon-W	292,500	401,500	365,500
Z	-3,796	-1,840	-2,488
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,066	,013
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,000	,066	,012

Exakte			
Signifikanz (1- seitig)	,000	,033	,006
Punkt- Wahrscheinlichk eit	,000	,001	,000

a. Gruppenvariable: Group

Tabelle 4: QbTest, nicht-parametrische Lagetests

Hinsichtlich der Kardinalparameter des QbTests konnte mit $p < 0,001$ für „Qb Activity“, $p = 0,033$ für „QbImpulsivity“ und $p = 0,006$ für „QbInattention“ signifikant höhere Werte für die Fall- im Vergleich mit der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

4.3 Befunde der Transkraniellen Magnetstimulation

AMT und RMT

Ränge				
	Group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
RMT_1	Control	18	31,83	573,00
	Case	37	26,14	967,00
	Gesamt	55		
AMT_1	Control	18	29,94	539,00
	Case	37	27,05	1001,00
	Gesamt	55		

Tabelle 5: AMT/RMT, Ränge

a		
Statistik für Test		
	RMT_1	AMT_1
Mann-Whitney-U	264,000	298
Wilcoxon-W	967,000	1001,000
Z	-1,246	-,631
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,213	,528
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,216	,535
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,108	,267
Punkt- Wahrscheinlichkeit	,002	,003

a. Gruppenvariable: Group

Tabelle 6: AMT/RMT, nicht-parametrische Lagetests

Bei der Auswertung von RMT und AMT als mittels TMS erhobener Parameter der basalen Erregbarkeitsschwelle für Aktionspotentiale des untersuchten Muskels in Ruhe (RMT) bzw. unter Anspannung (AMT) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Der p-Wert lag für RMT bei 0,216 und für AMT bei 0,535.

SICI

Ränge

	Group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Sici_Sum	Control	18	26,06	469,00
	Case	37	28,95	1071,00
	Gesamt	55		

Tabelle 7: SICI, Ränge

a

Statistik für Test

	Sici_Sum
Mann-Whitney-U	298,000
Wilcoxon-W	469,000
Z	-,628
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,530
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,540
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,270
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,006

a. Gruppenvariable: Group

Tabelle 8: SICI, Lagetests

Bei der Untersuchung von SICI ließen sich keine signifikant niedrigeren Werte für die Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen ($p = 0,270$).

Im Rahmen der Analyse wurden mögliche Einflussfaktoren auf SICI untersucht, die nachfolgend zusammengefasst im Fließtext dargestellt werden. Eine ausführliche Auflistung der Ergebnisse findet sich im Anhang.

Ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden hinsichtlich SICI konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,291$). Ein Einfluss des Alters der Probanden konnte in der Korrelationsanalyse nach Pearson ($r = 0,104$; $p = 0,45$) nicht demonstriert werden. Nach Ausschluss aller Probanden mit antisozialer Persönlichkeitsstörung ($n = 6$) aus der statistischen

Analyse ergab sich in der korrigierten Stichprobe (n = 49) kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich SICI ($p = 0,58$). Nach Ausschluss aller Probanden aus der statistischen Analyse, die lebensgeschichtlich medikamentös aufgrund von ADHS behandelt wurden, bzw. solchen, bei denen dies nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, ergab sich in der korrigierten Stichprobe (n = 31) kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich SICI ($p = 0,729$).

LICI

Ränge				
	Group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Lici_Sum	Control	18	30,28	545,00
	Case	37	26,89	995,00
	Gesamt	55		

Tabelle 9: LICI, Ränge

Statistik für Test ^a	
	Lici_Sum
Mann-Whitney-U	292,000
Wilcoxon-W	995,000
Z	-,735
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,462
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,471
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,236
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,005

a. Gruppenvariable: Group

Tabelle 10: LICI, Lagetests

Bei der Untersuchung von LICI ließen sich keine signifikant niedrigeren Werte für die Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen ($p = 0,236$).

Im Rahmen der Analyse wurden mögliche Einflussfaktoren auf LICI untersucht, die nachfolgend zusammengefasst im Fließtext dargestellt werden. Eine ausführliche Auflistung der Ergebnisse findet sich im Anhang.

Ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,655$). Ein möglicher Einfluss des Alters der Probanden konnte mittels der Korrelationsanalyse nach Pearson ($r = -0,2$; $p = 0,887$) ebenfalls nicht demonstriert werden. Nach Ausschluss aller Probanden mit antisozialer Persönlichkeitsstörung (n = 6) aus der statistischen Analyse ergab sich in der korrigierten Stichprobe (n = 49) kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich LICI ($p = 0,481$). Nach Ausschluss aller Probanden, aus der statistischen Analyse, die lebensgeschichtlich medikamentös aufgrund von

ADHS behandelt wurden, bzw. solchen, bei denen dies nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, ergab sich in der korrigierten Stichprobe (n = 31) kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich LICI (p = 0,764).

4.4 Zusammenhänge zwischen Befunden des QbTests und der TMS SICI

		Korrelationen			
		Sici_Sum	QbActivity	QbImpulsivität	QbInAttention
Sici_Sum	Korrelation nach Pearson	1	,016	,428	-,287
	Signifikanz (2-seitig)		,949	,077	,247
	N	18	18	18	18

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 11: QbTest und SICI, Korrelationen

Die Berechnung der Korrelationsanalyse nach Pearson für LICI und den drei TMS-Kardinalparameter ergaben bei Einbezug aller Probanden von Fall- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Die Korrelation von SICI und QbActivity, (r = 0,16; p = 0,949), SICI und QbImpulsivität (r = 0,428; p = 0,77) sowie SICI und QbInattention (r = -0,287; p = 0,247) fielen unterschiedlich gerichtet und unterschiedlich stark aus, erreichten aber in allen Fällen nicht das gewählte Signifikanzniveau (p > 0.05).

		Korrelationen			
		Sici_Sum	QbActivity	QbImpulsivität	QbInAttention
Sici_Sum	Korrelation nach Pearson	1	-,195	,226	-,293
	Signifikanz (2-seitig)		,247	,179	,078
	N	37	37	37	37

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 12: QbTest und SICI, Korrelationen (nur Fallgruppe)

Bei isolierter Betrachtung der Fallgruppe (n = 37) hinsichtlich möglicher Zusammenhänge von SICI und den drei Qb-Kardinalparametern QbActivity, QbImpulsivität und QbInattention ergaben sich keine Korrelationen, die das gewählte Signifikanzniveau erreichten (p > 0.05).

Korrelationen

		Sici_Sum	QbActivity	QbImpulsiv ty	QbInAttenti on
Sici_Sum	Korrelation nach Pearson	1	,016	,428	-,287
	Signifikanz (2-seitig)		,949	,077	,247
	N	18	18	18	18

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 13: QbTest und SICI, Korrelationen (nur Kontrollgruppe)

Bei isolierter Betrachtung der Kontrollgruppe (n = 18) hinsichtlich möglicher Zusammenhänge von SICI und den drei Qb-Kardinalparametern QbActivity, QbImpulsivity und QbInattention ergaben sich keine Korrelationen, die das gewählte Signifikanzniveau erreichten ($p > 0.05$).

LICI

Korrelationen

		Lici_Sum	QbActivity	QbImpulsiv ty	QbInAttenti on
Lici_Sum	Korrelation nach Pearson	1	-,131	,042	-,067
	Signifikanz (2-seitig)		,341	,761	,628
	N	55	55	55	55

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 14: QbTest und LICI, Korrelationen

Die Berechnung der Korrelationsanalyse nach Pearson für LICI und den drei TMS-Kardinalparameter ergaben bei Einbezug aller Probanden von Fall- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Die Korrelation von LICI und QbActivity, ($r = -1,31$; $p = 0,341$), LICI und QbImpulsivity ($r = 0,042$; $p = 0,761$) sowie LICI und QbInattention ($r = -0,067$; $p = 0,628$) fielen unterschiedlich gerichtet und unterschiedlich stark aus, erreichten aber in allen Fällen nicht das gewählte Signifikanzniveau ($p > 0.05$).

Korrelationen

		Sici_Sum	QbActivity	QbImpulsiv ty	QbInAttenti on
Lici_Sum	Korrelation nach Pearson	1	-,189	,174	-,088
	Signifikanz (2-seitig)		,262	,304	,606
	N	37	37	37	37

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 15: QbTest und LICI, Korrelationen (nur Fallgruppe)

Bei isolierter Betrachtung der Fallgruppe (n = 37) hinsichtlich möglicher Zusammenhänge von LICI und den drei Qb-Kardinalparametern QbActivity, QbImpulsivity und QbInattention ergaben sich keine Korrelationen, die das gewählte Signifikanzniveau erreichten ($p > 0.05$).

Korrelationen

		Lici_Sum	QbActivity	QbImpulsiv ty	QbInAttenti on
Lici_Sum	Korrelation nach Pearson	1	,018	-,083	,048
	Signifikanz (2-seitig)		,945	,744	,850
	N	18	18	18	18

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 16: QbTest und LICI, Korrelationen (nur Kontrollgruppe)

Bei isolierter Betrachtung der Kontrollgruppe (n = 18) hinsichtlich möglicher Zusammenhänge von LICI und den drei Qb-Kardinalparametern QbActivity, QbImpulsivity und QbInattention ergaben sich keine Korrelationen, die das gewählte Signifikanzniveau erreichten ($p > 0.05$).

5. Diskussion

Stichprobe

Die Stichprobe dieser Arbeit umfasste insgesamt 55 Probanden, von denen 37 auf die Fallgruppe „ADHS“ und 18 auf die Kontrollgruppe entfielen, was einem Verhältnis von Fall- zu Kontrollgruppe von ca. 1,49 entspricht und damit einer relativen Überzahl der Probanden in der Fallgruppe. Da die Größe einer Stichprobe das Versuchsergebnis beeinflussen kann, ist es möglich, dass Fall- und Kontrollgruppe in dieser Arbeit aufgrund divergierender Probandenzahl in unterschiedlichem Maße beeinflusst wurden, was die Vergleichbarkeit beider möglicherweise Gruppen einschränken könnte. Beispielsweise kann eine zahlenmäßig kleinere Kontrollgruppe anfälliger dafür sein, dass die späteren Berechnungen durch einzelne Ausreißer der Messwerte verzerrend beeinflusst werden, sodass Gruppenunterschiede mit geringerer statistischer Signifikanz nachgewiesen

werden bzw. der Nachweis des Gruppenunterschiedes nicht gelingt.

Bei der Verteilung der Geschlechter zeigte sich in der Stichprobe mit 31 männlichen und 24 weiblichen Probanden ein leichtes Übergewicht männlicher Versuchsteilnehmer (Verhältnis: 1,29), das als Verhältnis „männliche Probanden / weibliche Probanden“ ausgedrückt auch nach der Einteilung Stichprobe in Fallgruppe (21 Männer, 16 Frauen, Verhältnis: 1,3) und Kontrollgruppe (10 Männer, 8 Frauen, Verhältnis: 1,25) annähernd erhalten blieb. Hinweise auf einen Einfluss des Geschlechts auf das kortikale Inhibitionsphänomen SICI konnte 2016 in einer adulten Stichprobe von Shibuya et al. (2016) gefunden werden, wobei männliche Probanden reduzierte Werte für SICI aufwiesen. Die Effektstärke war jedoch nur gering ausgeprägt und konnte nicht zweifelsfrei auf die Variable „Geschlecht“ zurückgeführt werden (Shibuya et al., 2016). In der statistischen Auswertung dieser Arbeit unterschieden sich männliche und weibliche Probanden indes nicht signifikant hinsichtlich SICI. Bei der Untersuchung des QbTests konnte in einer Studie bei männlichen Probanden geringfügig, aber signifikant höhere Werte für Parameter der Hyperaktivität demonstriert werden als bei weiblichen Probanden (Hirsch et al., 2016). Ein Einfluss der Variable „Geschlecht“ vor dem Hintergrund der nicht-paritätischen Geschlechtsverteilung der Stichprobe dieser Arbeit auf die gemessenen Ergebnisse ist theoretisch denkbar. Da Fall- und Kontrollgruppe jedoch sehr nahe beieinanderliegende Verhältnisse (1,3 und 1,25) aufweisen, würde eine möglicherweise vorliegende Verzerrung tendenziell nur gering ausfallen und die Untersuchung der Daten auf einen Gruppenunterschied hin mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht beeinflussen. Dessen ungeachtet sollte das nicht ausgeglichene Geschlechtsverhältnis in dieser Arbeit jedoch beim Vergleich mit anderen Studien besonders beachtet und kritisch evaluiert werden.

Beim Vergleich des durchschnittlichen Alters zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung zeigten sich die Probanden der Fallgruppe (30,41 Jahre) geringfügig älter als die der Kontrollgruppe (25,94 Jahre). Während ein Effekt des Alters auf TMS-Parameter wie auch auf die klinische ADHS-Symptomatik, wie sie von Testverfahren wie z. B. dem QbTest gemessen wird, prinzipiell existiert, ist es – unter Einbezug der einschlägigen Literatur – unwahrscheinlich, dass eine Altersdifferenz von ca. 4,47 Jahren messbaren Einfluss auf die hier erhobenen Parameter ausüben kann: Opie et al. (2014) konnten Auswirkungen des Alters auf SICI und LICI zwar nachweisen, die beiden verglichenen Alterskollektive wiesen mit einem Altersdurchschnitt von 22,3 (SD: 3,1 Jahre) bzw. 70,8 Jahren (SD: 5,0 Jahre) allerdings einen Altersabstand auf, der fast zehn Mal größeren ausfiel als der in dieser Arbeit. Weitere altersabhängige Unterschiede in der kortikalen Erregbarkeit, repräsentiert durch die mittels TMS bestimmten Parameter RMT und SICI, konnten in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 demonstriert werden (Bhandari et al., 2016), wobei auch dort Alterskollektive (19-49 versus 50-89 Jahre) verglichen wurden, die ein deutlich breiteres Spektrum inkludierter Probandenalter als in dieser Arbeit aufwiesen. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf unserer Stichprobe erscheint darüber hinaus wenig sinnvoll, da die Altersspanne der Stichprobe in dieser Arbeit (25,94 – 30,41 Jahre) komplett innerhalb einer Gruppe (19 – 49 Jahre) in der Arbeit

von Bhandari et al. liegt. Auch die statistische Auswertung in dieser Arbeit konnte keine Korrelation von Alter und SICI bzw. LICI nachweisen.

Ergebnisse des QbTests

Der QbTest vermochte in dieser Studie mit den drei zusammengefassten und gewichteten Kardinalparametern „QbActivity“ ($p < 0,001$), „QbImpulsivity“ ($p = 0,033$) für „QbInattention“ ($p = 0,006$) auf deutlich signifikanter Ebene zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe zu unterscheiden, zu denen die Probanden nach diagnostischer Evaluierung von erfahrenen klinischen Untersuchern zugeteilt wurden. Obgleich es nicht dem primären Fokus dieser Arbeit entspricht, die diagnostische Wertigkeit des QbTests zu evaluieren, soll an dieser Stelle trotzdem betont werden, dass der QbTest auf der Grundlage der erhobenen Daten als geeignetes Diagnostikum bei der ADHS gelten kann. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einem Großteil der bereits zu diesem Thema publizierten Studien, in denen der QbTest hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit überwiegend positiv evaluiert wurde (Edebol et al., 2013; Reh et al., 2013 und Hirsch et al. 2016).

Weiter vermögen die ausgewerteten Daten einen Beitrag zur Charakterisierung der Symptomatik der adulten ADHS zu liefern. In der Einleitung wurde die Diskussion um die Entwicklung der Symptomatik der Erkrankung vom Kindes- bis in das Erwachsenenalter bereits zusammenfassend erläutert: Während einige Autoren eine Abnahme v. a. der Hyperaktivitätssymptomatik mit der Transition vom Kindes- in das Erwachsenenalter postulieren (Biederman et al., 2000 und Kooij et al. 2005), vertreten andere wiederum die These, dass keine signifikant nachweisbare Abnahme der Symptomatik in dieser Hinsicht feststellbar ist (Teicher et al., 2012). Da die Studien hinsichtlich der Rahmenbedingungen (Messung der Aktivität im Alltag versus Messung während eines psychologischen Tests im klinischen Umfeld) und genauen Versuchsanordnungen (Erfassung der Hyperaktivitätssymptomatik via Fragebögen oder Interview versus aktigraphische Methoden) deutlich divergierten, erscheint es denkbar, dass das jeweils gewählte Studiendesign die unterschiedlichen Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Ähnlich wie in einer Studie von Teicher et al. (2012) fand auch die Versuchsanordnung dieser Arbeit während eines psychologischen Tests statt, dessen Durchführung kognitive Leistungen, insbesondere auch Aufmerksamkeit, erforderte. Die getätigten skelettmotorischen Bewegungen wurden in dieser Arbeit zwar mit einem anderen System untersucht als bei Teicher et al. (2012), beide Systeme beruhen jedoch auf dem Prinzip des „motion trackings“ (Teicher et al. 2012: Qualisys ProLite; diese Arbeit: QbTest). Unter diesen Bedingungen konnten beide Arbeiten signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe bezüglich des Aktivitätslevels feststellen. Damit stellt auch das Ergebnis dieser Arbeit einen weiteren Beleg dafür dar, dass die Symptomatik der ADHS im Erwachsenenalter unter kontrollierten klinischen Bedingungen während eines kognitiven Tests objektiv messbare Hyperaktivität umfasst. Dies wird weiter gestützt von den Ergebnissen einer Meta-Analyse von

Kofler et al. aus dem Jahr 2016, in der gezeigt werden konnte, dass das Ausmaß der Aktivität während Situationen mit einer hohen „cognitive load“ bzw. hohen Anforderungen an die Exekutivfunktionen – wie in den Versuchen dieser Arbeit – mit einer höheren Effektgröße assoziiert waren (Kofler et al., 2016).

Motorische Reizschwellen

Auch in diesen TMS-Untersuchungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen ADHS- und Kontrollstichproben hinsichtlich RMT ($p = 0,216$) und AMT ($p = 0,535$) gefunden werden, was im weitgehenden Einklang mit der bereits publizierten Literatur steht und als grundsätzlich ähnliche Erregbarkeit von Neuronen, Synapsen und Ionenkanälen interpretiert werden kann (Bunse et al., 2014).

Befunde zu SICI und LICI in vergleichbaren Studien

Es sind bereits mehrere Studien zur Erforschung der TMS-Parameter SICI und LICI durchgeführt worden, bei denen, wie in dieser Arbeit, die gemessenen Werte nicht an ADHS erkrankter adulter Probanden in einer Kontrollgruppe mit denen adulter Probanden mit der Diagnose ADHS als Fallgruppe verglichen wurden. Zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Arbeit befassten sich folgende Arbeiten mit der oben geschilderten Fragestellung in direkt vergleichbarer Weise: Richter et al. (2007), Schneider et al. (2007), Hoepfner et al. (2008) und Hasan et al. (2013). Von diesen vier Arbeiten konnte bei dreien, Richter et al. (2007), Schneider et al. (2007) und Hasan et al. (2013), ein signifikanter Unterschied von SICI zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe gezeigt werden. Die Arbeit von Hoepfner et al. (2008) konnte indessen keinen signifikanten Gruppenunterschied nachweisen. Im Rahmen dieser Arbeit konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Fallgruppe gezeigt werden, sodass sich diese Arbeit vor dem Hintergrund der oben referenzierten Studien hinsichtlich des Ergebnisses neben der von Hoepfner et al. (2008) einreicht.

Es bietet sich an, die verschiedenen Arbeiten hinsichtlich der zur Charakterisierung der Probandenkollektive erhobenen Parameter und der Gestaltung des Versuchsaufbaus gegenüberzustellen, um eine adäquate Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu gewährleisten. Die Stichproben umfassten zwischen 20 und 69 Probanden, wobei sich diese Arbeit mit 53 Probanden leicht oberhalb des Durchschnitts einordnet. Prinzipiell ist zu beachten, dass mit sinkender Probandenzahl ein vorhandener Effekt auf ein untersuchtes Merkmal in der statistischen Auswertung mit höherer Wahrscheinlichkeit das gewählte Signifikanzniveau nicht erreicht (Faller 2004). Obgleich keine festen Richtwerte hinsichtlich der dazu notwendigen Größenordnungen existieren, kann ein Stichprobenumfang von $n = 53$ verglichen mit Studien, die z. B. mehrere hundert oder tausend Probanden umfassen, als eher kleiner gelten. Es ist denkbar, dass der fehlende Effekt der Diagnose ADHS auf die Unterscheidung von Fall- und Kontrollgruppe

hinsichtlich SICI und LICI in der Auswertung dieser Arbeit trotzdem existiert – jedoch aufgrund der zu geringen Stichprobengröße nicht „entdeckt“ bzw. nachgewiesen werden konnte. Dabei ist zu beachten, dass sich auch die vier Vergleichsstudien mit Probandenzahlen zwischen 20 und 69 Probanden in einer ähnlichen Größenordnung wie diese Arbeit bewegten, sodass die oben genannten statistischen Überlegungen konsequenterweise auch für die Ergebnisse dieser Arbeiten bedacht werden müssten. Fernab dieser grundsätzlichen kritischen Überlegungen erscheint ein Vergleich jedoch aufgrund der noch akzeptablen Spannweite der Größe der fünf zu vergleichenden Stichproben sinnvoll.

Demographische Daten

Hinsichtlich der Altersstruktur liegen das Probandenkollektiv dieser Arbeit (ADHS: 25,9 [SD: 4,5]; Kontrolle: 30,4 [SD: 8,8]) sowie die Probandenkollektive von Richter et al. (2007) (ADHS: 29,0 [SD: 3,4]; Kontrolle: 26,2 [SD: 6,0]), Schneider et al. (2007) (ADHS: 32,4 [SD: 9,1]; Kontrolle: 32,2 [7,9]), Hoepfner et al. (2008) (ADHS: 28,9 [SD: 9,2]; Kontrolle: 29,4 [9,3]) und Hasan et al. (2013) (ADHS: 32,36 [SD: 9,1]; Kontrolle: 32,37 [9,1]) nahe beieinander; alle Durchschnittswerte für das Alter liegen für Fall- und Kontrollgruppen innerhalb einer Spannweite 7 Jahren – eine Beeinflussung von SICI konnte indes nur für um ein Vielfaches größere Altersdifferenzen (Bhandari et al., 2016 und Opie et al., 2014) demonstriert werden, sodass es unwahrscheinlich erscheint, dass das Probandenalter als Störvariable die Ergebnisse der fünf zu vergleichenden Arbeiten unterschiedlich beeinflusst hat.

Übereinstimmend in drei der vier Vergleichsstudien sowie dieser Arbeit zeigte sich eine Überrepräsentation der männlichen Probanden gegenüber den weiblichen Probanden in der Kontrollgruppe im Verhältnis zwischen 1,15 und 1,5 (Hasan et al., 2013; Hoepfner et al., 2008; Richter et al., 2007 und diese Arbeit); in der fünften Vergleichsstudie (Schneider et al., 2007) fand sich ein paritätisches Verhältnis (1,0). Eine höhere Repräsentation des männlichen Geschlechts findet sich bei der ADHS auch nach metanalytischer Auswertung zahlreicher groß angelegter epidemiologischer Studien wieder (Willcutt, 2012). In den Kontrollgruppen zeigte sich indes ein heterogenes Bild, das bei Hoepfner et al. (2008) sowie dieser Arbeit wiederum eine Überrepräsentation des männlichen Geschlechts beinhaltete, während sich bei Hasan et al. (2013) (0,95) und Richter et al. (2007) (0,67) eine Unterrepräsentation des männlichen Geschlechts fand – in der Kontrollstichprobe von Schneider et al. (2007) ergab sich ein ausgeglichenes Verhältnis (1,0). Dabei ist zu beachten, dass sich das Verhältnis „männliche Probanden/weibliche Probanden“ bei Richter et al. (2007) mit 0,67 auffallend klein darstellt, was unter anderem durch die mit 20 Probanden im Vergleich klein ausfallende Stichprobe bedingt ist: Im Verhältnis zueinander ausgedrückte Unterschiede in der Geschlechterverteilung dabei treten deutlicher hervor (vgl.: Fallgruppe: 6 Männer und 4 Frauen – Kontrollgruppe: 4 Männer und 6 Frauen).

Verteilung von ADHS-Subtypen

Beim näheren Abgleich der Fallgruppen der vier Vergleichsarbeiten finden sich in dreien (Hoepfner et al., 2008; Hasan et al., 2013 und diese Arbeit) ausschließlich Probanden des „kombinierten“ Subtyps, die vierte (Schneider et al., 2007) schloss neben 24 „kombinierten“ außerdem zwei „hyperaktiv/impulsive“ Subtypen, während die letzte mit fünf „kombinierten“, drei „primär unaufmerksamen“ und zwei „hyperaktiv/impulsiven“ ADHS-Probanden (Richter et al. 2007) die größte Heterogenität zeigte. In der Literatur lässt sich zumindest ein Hinweis finden, dass der ADHS-Subtyp in kindlichen Stichproben SICI nicht beeinflusst (Chen et al., 2014) – umgekehrt jedoch kein Beleg, der Gegenteiliges nachweist. Vor diesem Hintergrund ist am ehesten davon auszugehen, dass die Verteilung der ADHS-Subtypen SICI in den Vergleichsstichproben nicht verzerrend beeinflusst hat. Überdies kann aufgrund der relativ geringen Schwankungen in der Verteilung der Subtypen zwischen den Arbeiten von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden.

Psychiatrische Komorbiditäten

Weiter fanden sich Unterschiede bezüglich des Spektrums psychiatrischer Komorbiditäten. Während Hoepfner et al. (2008) Probanden mit „Demenz, Major-Depression, bipolar affektiver, psychotischer, Zwangs-, Angst- und Abhängigkeitsstörung (DSM-IV-SCID I)“ sowie „antisozialer Persönlichkeitsstörung“ (SCID II nach DSM-IV) als psychiatrischer Komorbidität von der Studie ausschlossen, inkludierten Richter et al. (2007) jeweils zwei Patienten mit komorbider Abhängigkeitsstörung, zwei mit Major-Depression und vier mit dependenter Persönlichkeitsstörung in die Fallgruppe. Als Alleinstellungsmerkmal in dieser Arbeit fanden sich als einzige psychiatrische Komorbidität sechs Patienten mit antisozialer Persönlichkeitsstörung in der Fallgruppe. Schneider et al. (2007) schlossen keine Probanden mit komorbiden Erkrankungen der Achse I nach DSM-IV ein; ebenso nicht Hasan et al. (2013), wobei das vorgenannte Ausschlusskriterium noch um Erkrankungen der Achse II nach DSM-IV ergänzt wurde. Zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Arbeit war mir keine Studie bekannt, die direkt einen möglichen Zusammenhang von antisozialer Persönlichkeitsstörung und den TMS-Phänomenen SICI und LICI untersucht. In einem breiter gefassten Kontext gibt es jedoch Hinweise, dass Individuen mit antisozialer Persönlichkeitsstörung keine signifikanten Unterschiede in einer „Go-/No-Go“-Aufgabe, mit der impulsive Handlungen sowie die Fähigkeit, diese zu unterdrücken, untersucht werden können, gegenüber gesunden Kontrollen aufweisen (Völlm et al., 2010). Die Ergebnisse von „Go-/No-go“-Tests konnten in minderjährigen ADHS-Stichproben mit SICI assoziiert werden (Hoegl et al., 2012), sodass ein möglicher Effekt einer komorbiden antisozialen Persönlichkeitsstörung bei sechs Probanden auf SICI in dieser adulten Stichprobe zumindest theoretisch denkbar erscheint. Nach Ausschluss der betroffenen sechs Probanden aus der Fallgruppe konnte in einer nachträglichen Berechnung jedoch weiterhin kein signifikanter Unterschied von SICI zwischen Fall- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden, sodass eine verzerrende Beeinflussung des Ergebnisses durch komorbide

antisoziale Persönlichkeitsstörungen als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Exposition gegenüber Stimulanzien

Der kortikalen Inhibitionsparameter SIC1 ist bereits in einigen wissenschaftlichen Beiträgen mit verschiedenen Neurotransmittern assoziiert worden, was weiter durch die Modulierbarkeit durch pharmakologische Interventionen, z. B. in Form von Methylphenidat oder Atomoxetin, die v. a. auf das dopaminerge und noradrenerge System wirken, bestärkt werden konnte (u. a. Moll et al., 2000; Ziemann 2004, Gilbert et al., 2006; Buchmann et al., 2007 und Schneider et al., 2011). Während die Einnahme der Medikamente Methylphenidat und Atomoxetin, die beide in der Behandlung von ADHS im Erwachsenenalter zur Anwendung kommen, während der Laufzeit der Experimente übereinstimmend bei den vier Vergleichsstudien sowie dieser Arbeit als Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme formuliert wurde, zeichnen sich indes Unterschiede hinsichtlich der stattgefundenen lebensgeschichtlichen Einnahme dieser Substanzen ab: Die Stichproben von Richter et al. (2007) und Hasan et al. (2013) hatten lebensgeschichtlich noch nie „Methylphenidat“ bzw. „Stimulanzien“ eingenommen, die Stichproben von Hoepfner et al. (2008) und Schneider et al. (2007) bisher gar keine Medikation („drug naive“). Demgegenüber schloss diese Arbeit, dessen Probanden aus der Gesamtstichprobe des OCEAN-Projekts rekrutiert wurden, Probanden, die lebensgeschichtlich bereits Substanzen wie Methylphenidat oder Atomoxetin eingenommen hatten, nicht von der Teilnahme an der Studie aus. Insgesamt gaben zehn dieser Probanden – alle aus der Fallgruppe – an, lebensgeschichtlich bereits medikamentös bezüglich ADHS behandelt worden zu sein. Alle zehn Probanden wurden mit dem Wirkstoff Methylphenidat behandelt, die Dauer der medikamentösen Behandlung mit dieser Substanz wurde jedoch nicht erfasst. Eine gewisse Unschärfe ergibt sich durch eine verhältnismäßig hohe Zahl an nicht verwertbaren bzw. uneindeutigen Antworten in der Fall- (n = 3) und insbesondere auch der Kontrollgruppe (n = 11).

Ob – und wenn ja – inwieweit die lebensgeschichtliche Exposition gegenüber Methylphenidat und/oder Atomoxetin bei fehlender Einnahme während der Versuche den Parameter SIC1 zu beeinflussen mag, kann als fraglich gelten. Eine Studie, die diese exakte Fragestellung behandelt, ist mir zum Zeitpunkt der Abfassung nicht bekannt, sodass zur Beantwortung behelfsmäßig auf Studien zurückgegriffen wird, dessen Ergebnisse auf die hier gestellte Frage übertragbar erscheinen. Es lassen sich in der Literatur vereinzelt Hinweise auf langfristige zerebrale Veränderungen finden, die zeitlich über die bloße Einnahme der Substanz hinausgehen. Diese konnten z. B. in einem Mausmodell, in dem eine Reduktion der Dopamin-Rezeptordichte im Striatum auch nach Beendigung der Methylphenidat-Zufuhr persistierte, gezeigt werden (Moll et al., 2001). An menschlichen Probanden konnte darüber hinaus bei der Gegenüberstellung von lebensgeschichtlich Methylphenidat-exponierten ADHS-Probanden gegenüber lebensgeschichtlich nicht-exponierten ADHS-Probanden unter anderem ein relativ größeres Volumen des Pulvinar

(Ivanov et al., 2010), des rechten Nucleus caudatus (Nakao et al., 2011), des rechten anterioren cingulären Cortex (Pliszka et al., 2006) sowie der weißen Substanz insgesamt (Castellanos et al., 2002) demonstriert werden. Diese Hinweise zeigen sich insgesamt eher unspezifisch, wobei der kaudale Anteil des rechten anterioren cingulären Cortex (ACC) (Migliorini et al., 2015) sowie der Nucleus caudatus (Lei et al., 2015) mit Inhibitionsvorgängen assoziiert werden konnte. Interessanterweise stellten Lei et al. (2015) überdies die Hypothese auf, dass gerade der Nucleus caudatus auch eine gesonderte Bedeutung bei der persistierenden ADHS im Erwachsenenalter haben könnte.

Über die mögliche Beeinflussung des Ergebnisses dieser Studie durch mindestens 10 Methylphenidat-exponierte Probanden sollte aufgrund des vagen und indirekten Charakters dieser Hinweise jedoch nur vorsichtig spekuliert werden. Eine nachträgliche statistische Auswertung nach Ausschluss aller Probanden mit sicherer (n = 10) und nicht sicher auszuschließender Exposition (n = 14) zeigte weiterhin keinen Gruppenunterschied für SICI oder LICI. Die so modifizierte Stichprobe ist dabei jedoch deutlich verkleinert (n = 31) und zeigt ein noch weiter auseinanderklaffendes Verhältnis von Fall- (n = 24) zu Kontrollgruppe (n = 7), was sie tendenziell noch anfälliger für statistische Effekte macht. Ein verzerrender Effekt durch die lebensgeschichtliche Methylphenidat-Exposition kann in der Gesamtschau somit weder nachgewiesen noch endgültig ausgeschlossen werden. Problematisch zeigt sich hier die insgesamt relativ große Zahl unsicherer Antworten, die eine gewisse Unschärfe und einen beträchtlichen Verlust an Probanden (n = 24) zu Folge hat, sofern man eine medikamentöse Exposition in der Stichprobe mit größtmöglicher Sicherheit ausschließen möchte.

Psychometrische Testverfahren

Zur Charakterisierung der Stichprobe wurden in dieser Arbeit, wie auch in den vier für den Vergleich herangezogenen Studien (Richter et al., 2007; Schneider et al., 2007; Hoepfner et al., 2008 und Hasan et al., 2013), psychometrische Testverfahren eingesetzt. Da die Auswahl der Testverfahren nicht einheitlich geschah, finden sich über die Arbeiten hinweg verschiedene eingesetzte Tests, sodass ein direkter Vergleich in dieser Hinsicht nur punktuell stattfinden kann. Die Mittelwerte des WRI-Summenwerts in dieser Arbeit sowie in der von Schneider et al. (2007) zeigen beide jeweils Ergebnisse für Fall- (42,7 vs. 43,3) und Kontrollgruppe (4,61 vs. 9,3), die mit ADHS-erkrankten und nicht-erkrankten Probanden gut zu vereinbaren sind. Die geringe Differenz der Mittelwerte bei nicht wesentlich voneinander abweichenden Standardabweichungen legt eine ähnliche Verteilung der im WRI geprüften Symptomlast nahe und lässt einen verzerrenden Effekt auf die konträren Ergebnisse beider Arbeiten zu SICI und LICI unwahrscheinlich erscheinen. Auch die Gegenüberstellung des ADHS-Index sowie der gesonderten Parameter für Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität zwischen dieser Arbeit und der von Hoepfner et al. (2008) in Fall- und Kontrollgruppe lässt auf eine weitgehend ähnliche quantitative und qualitative ADHS-

Symptomlast schließen, was in diesem Fall mit einem übereinstimmenden Endergebnis bezüglich SICI vergesellschaftet ist. Durch die fehlende Möglichkeit zum Abgleich der Testergebnisse mit den anderen drei Vergleichsarbeiten erscheint die Aussagekraft des Vergleichs auch bei diesem Test nur limitiert, der punktuelle Vergleich von jeweils zwei Mal zwei Arbeiten zeigt jedoch sehr homogene Ergebnisse.

Zusammenfassende Gegenüberstellung der Vergleichsarbeiten

Nach der vorangegangenen Prüfung der vier zu vergleichenden Arbeiten auf mögliche Störgrößen, die die divergierenden Ergebnisse hinsichtlich SICI beeinflusst haben könnten, erscheint es zusammenfassend möglich, dass vor dem Hintergrund allgemeiner statistischer Überlegungen die eher kleine Stichprobengröße dieser Arbeit ($n = 55$) dazu geführt haben könnte, dass ein möglicher Gruppenunterschied hinsichtlich SICI nicht mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Gleichwohl müssten die Ergebnisse der Vergleichsarbeiten, die mit Probandenzahlen zwischen $n = 24$ und $n = 69$ Personen nur geringfügig von dieser Größenordnung abweichen, in diesem Fall ebenfalls kritisch hinterfragt werden. Ein möglicher Einfluss der lebensgeschichtlichen Exposition gegenüber Methylphenidat von mindestens 10 Probanden als Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit auf das abweichende Resultat lässt sich nicht durch direkte wissenschaftliche Belege aus TMS-basierten Versuchen nachweisen, sondern lässt sich nur durch Übertragung von Studienergebnissen aus der strukturellen und funktionellen Bildgebung in ein erklärendes theoretisches Konzept einbetten und ist daher mit Vorsicht zu postulieren. Durch die relativ hohe Anzahl unsicherer bzw. ungültiger Antworten in den Fragebögen zur medikamentösen Exposition lässt sich der Einfluss in der statistischen Auswertung mit den Daten dieser Arbeit umgekehrt auch nicht sicher ausschließen.

LICI ist der zweite Parameter der intrakortikalen Hemmung, der in dieser Studie untersucht wurde. Analog zu SICI konnte auch für LICI entgegen der vorher getroffenen Annahme kein Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe gezeigt werden. Bei der kritischen Auseinandersetzung mit der Stichprobe, Methodik und Auswertung dieser Arbeit, die bereits oben in Bezug auf SICI erläutert wurde, können die genannten Kritikpunkte (Stichprobengröße, lebensgeschichtliche Exposition gegenüber Stimulanzen) auch auf die Beurteilung von LICI extrapoliert werden.

Im Vergleich zu SICI ist darüber hinaus noch anzumerken, dass LICI bisher weniger umfangreich in Studien hinsichtlich seiner möglichen Bedeutung in der Pathophysiologie der ADHS untersucht wurde, was die vergleichende Einordnung noch weiter erschwert.

Insgesamt finden sich nach meinem derzeitigen Kenntnisstand nur sehr wenige Arbeiten, die sich mit dieser exakten Fragestellung in einer adulten Stichprobe befassen. Die bereits in der Diskussion bezüglich SICI zum direkten Vergleich zitierte und methodisch sehr ähnliche Studie von Hoepfner et al. (2008) konnte im Einklang mit den Ergebnissen dieser Arbeit für LICI ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe finden.

Einordnung vor dem Hintergrund neurobiologischer Befunde

Nachfolgend soll nun eine detailliertere Einordnung der beiden sich konträr gegenüberstehenden Thesen einer veränderten bzw. nicht veränderten SICI und LICI im Rahmen der adulten ADHS in die dazugehörige Literatur erfolgen, wobei insbesondere ihre Implikationen für bestehende neurobiologische Erklärungsansätze der Erkrankung betont werden soll. Es konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass SICI bzw. LICI nicht nur mit der Diagnose ADHS assoziiert ist, sondern darüber hinaus auch bei Erwachsenen (Schneider et al., 2007 und 2011) – wie auch bei Kindern (Buchmann et al. 2007 und Gilbert et al. 2007) – direkt mit der Symptomatik bzw. ihren Teilbereichen (v. a. Hyperaktivität und Impulsivität) korreliert. Vor diesem Hintergrund ist anzunehmen, dass ein ätiologischer Zusammenhang zwischen den neurobiologisch basierten kortikalen Inhibitionsparametern und den präsentierten Symptomen besteht. Legt man diese Überlegungen zugrunde, erscheint es ungewöhnlich, dass in der Stichprobe dieser Arbeit, die hinsichtlich der im Qb-Test ermittelten Kardinalparameter – insbesondere „QbActivity“ und „QbImpulsivity“ – deutlich signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe nachweisen konnten, während dies für SICI und LICI nicht gelang. Beide Inhibitionsparameter sind, wie die Bezeichnung („short-interval intracortical inhibition“) nahelegt, dem Cortex zuzuordnen und werden durch elektromagnetische Stimulation entsprechender motorischer Areale induziert. In zwei neueren Studien konnte per fMRT während der Durchführung kognitiver Tests („response inhibition“- bzw. „stimulus and response conflict“-Test), die von den Probanden auf unterschiedliche Weise eine Hemmung von im Test nicht gewünschter Reaktionen forderten, für die Gruppe der Erwachsenen mit persistierender ADHS-Symptomatik eine Minderperfusion verschiedener Bereichen des Cortex cerebri gegenüber der Gruppe mit „remittierten“ Symptomen demonstriert werden: Dies betraf den rechten inferior-frontalen bzw. den inferior-parietalen (Szekely et al., 2017) sowie den orbito-frontalen, inferior-frontalen und parietalen (Schulz et al., 2017) Kortextbereich. Dies steht im Einklang mit weiteren Studien, die vor allem auch Teilen des fronto-frontalen, dem fronto-striatalen, dem fronto-parietalen Netzwerk (Cubillo et al., 2010) und speziell auch dem inferior-frontale Kortex (IFC) (Morein-Zamir et al., 2014) eine besondere Bedeutung bei der Inhibierung motorischer Signale beimessen, die bei ADHS-Probanden signifikant niedriger ausfiel als bei gesunden Kontrollen. Auch mittels anderer Testverfahren gewonnene Ergebnisse, wie z. B. durch EEG (Woltering et al., 2013) oder die Messung geräuschinduzierter Potentiale („auditory late responses“) (Schubert et al., 2014 und Retz et al., 2012) konnte eine gestörte kortikale Inhibition mit ADHS im Erwachsenenalter assoziiert werden. Diese Ergebnisse können als stützende Hinweise für das Postulat einer im Erwachsenenalter weiterhin gestörten kortikalen Hemmfähigkeit interpretiert werden, die darüber hinaus auch mit einer weiterhin veränderten SICI bzw. LICI gut in Einklang gebracht werden kann. In einem weiter gefassten Sinne kann auch die verringerte Dicke des zerebralen Kortex bei ADHS-Probanden, die invers mit der Zahl bzw. der Intensität der

Symptome korrelierte (Shaw et al., 2013), mit der Annahme einer Hypofunktionalität einzelner Kortexareale sowie der gestörten Fähigkeit zur Inhibition in Einklang gebracht werden.

Folgt man der durch die bisherigen Beiträge repräsentierten Hypothese eines Kontinuums zwischen gestörten Hemmsystemen auf kortikaler Ebene und klinisch erfassbarer Symptomatik, so erscheint es auch vor diesem theoretischen Hintergrund denkbar, dass der nicht nachweisbare Gruppenunterschied von Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich SICl bzw. LICl durch Störgrößen bzw. statistische Effekte bedingt sein könnte.

Umgekehrt soll auch die Möglichkeit berücksichtigt und diskutiert werden, dass das Ergebnis dieser Studie einen tatsächlichen, nicht verzerrend beeinflussten Befund darstellt. Dieser könnte dann dahingehend interpretiert werden, dass ADHS-Symptomatik im Erwachsenenalter in den auch durch den Qb-Test repräsentierten Kerndomänen Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit messbar ist, die verwendeten TMS-Parameter der kortikalen Inhibition, SICl und LICl, mit diesen im Erwachsenenalter allerdings nicht in einem messbaren Zusammenhang stehen. Weiterhin könnten Überlegungen angestellt werden, ob dieser Zusammenhang auch im Kindesalter nicht besteht oder ob er erst im Laufe der Gehirnentwicklung verloren geht. Eine Aussage hierzu wäre mit den Daten dieser Arbeit nicht zu treffen, da die entsprechenden Vergleichsparameter aus dem Kindesalter fehlen. Hinweise, die diese Interpretation stützen, lassen sich in der Literatur insgesamt nur an sehr wenigen Stellen finden, z. B. bei der bereits diskutierten Arbeit von Hoepfner et al. (2008), in der die nicht veränderte SICl bzw. LICl als Hinweis auf eine nachträgliche Reifung mit Angleichung der zerebralen Entwicklungsdefizite an die gesunde Normalbevölkerung interpretiert wurde.

Überdies ist auffallend, dass in den Studien, die beide sowohl SICl wie auch LICl untersuchten (Hoepfner et al., 2008; Buchmann et al., 2007, diese Arbeit), SICl und beide Parameter stets gleichsinnige Resultate erbrachten, was eine funktionell ähnliche und womöglich sogar synergistische Rolle im Rahmen von Hemmvorgängen vermuten lässt.

Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Zusammenfassend können die Ergebnisse dieser Arbeit dahingehend interpretiert werden, dass adulte Probanden mit der Diagnose ADHS unter Zuhilfenahme infrarotgestützter aktigraphischer Methoden wie dem QbTest signifikant höhere Werte für die drei Kerndomänen Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit aufweisen als gesunde Kontrollprobanden, was in Einklang mit dem überwiegenden Teil der Studien zu diesem Thema steht. Die Erkrankung kann somit auch im Erwachsenenalter noch in allen drei Kernbereichen symptomasiert nachgewiesen werden. Der QbTest kann auf der Datengrundlage dieser Arbeit daher als geeignetes Diagnostikum für die adulte ADHS gelten.

Hinsichtlich der neurobiologischen Grundlagen der ADHS ergibt sich in der bisherigen Literatur weitgehend einvernehmlich das Bild einer kortikalen Inhibitionsstörung, die mittels TMS und der

Parameter SICI und LICI in dem überwiegenden Teil der mit dem Thema befassten Studien nachvollzogen werden konnte.

Die zugrundeliegenden Daten dieser Arbeit bzgl. SICI und LICI stützen diese Annahme jedoch nicht. Auf ihrer Grundlage kann alternativ postuliert werden, dass im Rahmen der adulten ADHS entweder keine kortikale Inhibitionsstörung besteht oder dass eine kortikale Inhibitionsstörung besteht, diese jedoch nicht mittels SICI und LICI nachgewiesen werden kann.

Nach kritischer Reflexion der eigenen Stichprobe, der statistischen Auswertung, der Gegenüberstellung mit vergleichbaren Studien sowie der Auseinandersetzung mit der einschlägigen Literatur zu diesem Thema erscheint es ferner denkbar, dass das Ergebnis dieser Arbeit durch die bereits diskutierten möglichen Störfaktoren verzerrend beeinflusst worden ist und die Alternativhypothese einer gestörten Inhibition auf kortikaler Ebene somit fälschlich verworfen wurde.

Einen belastbaren Beleg für diese Annahme können jedoch nur weitere Studien erbringen, die die hier benannten Limitationen und Schwächen berücksichtigen können und so einen darüberhinausgehenden Erkenntnisgewinn zu erbringen vermögen. Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen einen Beitrag zur weiteren Charakterisierung der neurobiologischen Grundlagen der adulten ADHS dar, da sie insbesondere die Heterogenität der bisherigen Studienlage zu diesem Thema nochmals unterstreicht und gleichzeitig die Komplexität kortikaler Inhibitionssysteme sowie mögliche Fallstricke bei ihrer Erforschung näher beleuchtet und so den Weg für weitere Arbeiten zu diesem Thema bereiten können.

Limitationen dieser Arbeit

Bei der kritischen Begutachtung dieser Arbeit lassen sich Limitationen und Schwächen ausmachen: Bezüglich des Stichprobenumfangs liegt diese Arbeit mit 55 Probanden mitten in dem durch die vier direkten Vergleichsarbeiten von Richter et al. (2007), Schneider et al. (2007), Hoepfner et al. (2008) und Hasan et al. (2013) markierten Spektrum von 24 und 69 Personen. Angesichts der Heterogenität der Ergebnisse bezüglich des Gruppenunterschiedes zwischen ADHS-Probanden und gesunden Kontrollen hinsichtlich SICI bzw. LICI hätte eine größer angelegte Studie mögliche statistische Effekte einer kleineren Stichprobe, die den Nachweis eines Gruppenunterschiedes auf Signifikanzniveau erschweren, tendenziell minimieren können.

Weiter hätte eine ausgeglichene Größe der Fall- und Kontrollgruppen – in dieser Arbeit $n = 37$ (Fallgruppe) und $n = 18$ (Kontrollgruppe) – möglichen Verzerrungen bei der Auswertung effizienter vorbeugen können. Weiterhin böte sich dann – unter Annahme ähnlich verteilter Zufallsvariablen – die Möglichkeit, zur Auswertung einen Test mit höherer statistischer Power als den t-Test für unverbundene Stichproben zu verwenden. Darüber hinaus hätte zum weitergehenden Ausschluss etwaiger Störgrößen eine Stichprobe ohne psychiatrische Komorbiditäten („antisoziale Persönlichkeitsstörung“: $n = 5$ in dieser Arbeit) und ohne lebensgeschichtlich stattgehabte

Exposition gegenüber Methylphenidat (mindestens n = 10 in dieser Arbeit) rekrutiert werden können.

6. Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Asherson, P., Akehurst, R., Kooij, J. J. S., Huss, M., Beusterien, K., Sasane, R., ... Hodgkins, P. (2012). Under Diagnosis of Adult ADHD: Cultural Influences and Societal Burden. *Journal of Attention Disorders*, 16(5 Suppl), 20S–38S. <http://doi.org/10.1177/1087054711435360>
- Badgaiyan, R. D., Sinha, S., Sajjad, M., & Wack, D. S. (2015). Attenuated tonic and enhanced phasic release of dopamine in attention deficit hyperactivity disorder. *PLoS ONE*, 10(9), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137326>
- Balázs, J., & Keresztény, Á. (2014). Subthreshold attention deficit hyperactivity in children and adolescents: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23(6), 393-408. <http://doi.org/10.1007/s00787-013-0514-7>
- Balázs, J., & Kereszteny, A. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder and suicide: A systematic review. *World Journal of Psychiatry*, 7(1), 44. <https://doi.org/10.5498/wjp.v7.i1.44>
- Balázs, J., Győri, D., Horváth, L. O., Mészáros, G., & Szentiványi, D. (2018). Attention-deficit hyperactivity disorder and nonsuicidal self-injury in a clinical sample of adolescents: the role of comorbidities and gender. *BMC Psychiatry*, 18(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1620-3>
- Bhandari, A., Radhu, N., Farzan, F., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2016). A meta-analysis of the effects of aging on motor cortex neurophysiology assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 127(8), 2834–2845. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.363>
- Bidwell, L. C., Gray, J. C., Weafer, J., Palmer, A. A., de Wit, H., & MacKillop, J. (2017). Genetic influences on ADHD symptom dimensions: Examination of a priori candidates, gene-based tests, genome-wide variation, and SNP heritability. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 174(4), 458–466. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32535>
- Biederman J, Mick E, Faraone S V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*.

- 2000;157(5):816-818. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.816.
- Bijlenga D, Jasperse M, Gehlhaar SK, Sandra Kooij JJ. Objective QbTest and subjective evaluation of stimulant treatment in adult attention deficit-hyperactivity disorder. *Eur Psychiatry*. 2014;30(1):179-185. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.06.003.
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Scassellati, C. (2017). Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 0(0), 1–21. <http://doi.org/10.1080/15622975.2017.1282175>
- Buchmann, J., Gierow, W., Weber, S., Hoepfner, J., Klauer, T., Benecke, R., ... Wolters, A. (2007). Restoration of Disturbed Intracortical Motor Inhibition and Facilitation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Children by Methylphenidate. *Biological Psychiatry*, 62(9), 963–969. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.010>
- Bunse, T., Wobrock, T., Strube, W., Padberg, F., Palm, U., Falkai, P., & Hasan, A. (2014). Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: A systematic review. *Brain Stimulation*, 7(2), 158–169. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2013.08.009>
- Castellanos, X. F., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (2002). Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents With Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *Jama*, 288(14), 1740–1748.
- Chen, T. H., Wu, S. W., Welge, J. A., Dixon, S., Shahana, N., Huddleston, D., ... Gilbert, D. L. (2014). Reduced Short Interval Cortical Inhibition Correlated with Atomoxetine Response in Children with ADHD. *J Child Neurol*, 27(52), 14299–14307. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3593-07.2007.Omega-3>
- Christiansen, H., Kis, B., Hirsch, O., Matthies, S., Hebebrand, J., Uekermann, J., ... Philipsen, A. (2012). German validation of the Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS) II: Reliability, validity, diagnostic sensitivity and specificity. *European Psychiatry*, 27(5), 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.12.010>
- Clemow, D. B., & Bushe, C. J. (2015). Atomoxetine in patients with ADHD: A clinical and pharmacological review of the onset, trajectory, duration of response and implications for patients. *Journal of Psychopharmacology*, 29(12), 1221–1230. <https://doi.org/10.1177/0269881115602489>
- Conners, C. K., Erhardt, D., Epstein, J. N., Parker, J. D. A., Sitarenios, G., & Sparrow, E. (1999). Self-Ratings of ADHD Symptoms in Adults I: Factor Structure and Normative Data. *Journal*

of Attention Disorders. <https://doi.org/10.1177/108705479900300303>

- Cubillo, A., Halari, R., Ecker, C., Giampietro, V., Taylor, E., & Rubia, K. (2010). Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *Journal of Psychiatric Research*, *44*(10), 629–639. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.11.016>
- Cueva AS, Galhardoni R, Cury RG, et al., Normative data of cortical excitability measurements obtained by transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2016:1-9. doi:10.1016/j.neucli.2015.12.003.
- del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e145-e157. doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.036.
- DGKJP, DGPPN und DGSPJ (federführend beteiligte Fachgesellschaften). Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie "Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes, Jugend- und Erwachsenenalter" AWMF-Registernummer 028-045. Stand: 02.05.2017 (in Überarbeitung), gültig bis 01.05.202. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-045l_S3_ADHS_2018-06.pdf
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, et al., GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 2006;575(Pt 3):721-726. doi:10.1113/jphysiol.2006.114694.
- Ding, Y. S., Naganawa, M., Gallezot, J. D., Nabulsi, N., Lin, S. F., Ropchan, J., ... Laruelle, M. (2014). Clinical doses of atomoxetine significantly occupy both norepinephrine and serotonin transports: Implications on treatment of depression and ADHD. *NeuroImage*, *86*, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.001>
- Do M, Byrne LK, Pearce AJ. Examining the feasibility and tolerability of a clinically informed multisite, repetitive transcranial magnetic stimulation protocol. *J Neurosci Methods*. 2016;258:24-27. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.10.013.
- Du X, Summerfelt A, Chiappelli J, Holcomb HH, Hong LE. Individualized brain inhibition and excitation profile in response to paired-pulse TMS. *J Mot Behav*. 2014;46(1):39-48. doi:10.1080/00222895.2013.850401.
- Edden RAE, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(7):750-753. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2280.
- Edebol, H., Helldin, L., & Norlander, T. (2013). Measuring adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder using the Quantified Behavior Test Plus. *PsyCh Journal*, *2*(1), 48–62. <https://doi.org/10.1002/pchj.17>

- Faller, H. (2004). Signifikanz, effektstärke und konfidenzintervall. *Rehabilitation*, 43(3), 174–178.
<https://doi.org/10.1055/s-2003-814934>
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. a., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313–1323. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- Faraone, S. V. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 87(January), 255–270.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001>
- Fasmer, O. B., Mjeldheim, K., Førland, W., Hansen, A. L., Dilsaver, S., Oedegaard, K. J., & Berle, J. Ø. (2015). Motor Activity in Adult Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 474–482. <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.4.474>
- Gilbert DL, Bansal AS, Sethuraman G, et al., Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2004;19(4):416-425.
 doi:10.1002/mds.20044.
- Gilbert DL, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM. Transcranial magnetic stimulation-evoked cortical inhibition: a consistent marker of attention-deficit/hyperactivity disorder scores in tourette syndrome. *Biol Psychiatry*. 2005;57(12):1597-1600.
 doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.022.
- Gilbert DL. Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD. *Brain*. 2006;129(8):2038-2046. doi:10.1093/brain/awl147.
- Gilbert, D. L., Zhang, J., Lipps, T. D., Natarajan, N., Brandyberry, J., Wang, Z., ... Wassermann, E. M. (2007). Atomoxetine treatment of ADHD in Tourette Syndrome: Reduction in motor cortex inhibition correlates with clinical improvement. *Clinical Neurophysiology*, 118(8), 1835–1841. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.065>
- Gilbert, D. L., Isaacs, K. M., Augusta, M., Macneil, L. K., & Mostofsky, S. H. (2011). Motor cortex inhibition: a marker of ADHD behavior and motor development in children. *Neurology*, 76(7), 615–21. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c2ebd>
- Gjervan, B., Torgersen, T., Rasmussen, K., & Nordahl, H. M. (2014). ADHD Symptoms Are Differentially Related to Specific Aspects of Quality of Life. *Journal of Attention Disorders*, 18(7), 598–606. <https://doi.org/10.1177/1087054712445183>
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al., A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(5):858-882.
 doi:10.1016/j.clinph.2012.01.010.
- Hasan A, Schneider M, Schneider-Axmann T, et al., A similar but distinctive pattern of impaired

- cortical excitability in first-episode schizophrenia and ADHD. *Neuropsychobiology*. 2013;67(2):74-83. doi:10.1159/000343912.
- Heidbreder R. ADHD symptomatology is best conceptualized as a spectrum: a dimensional versus unitary approach to diagnosis. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. 2015;7(4):249-269. doi:10.1007/s12402-015-0171-4.
- Heilskov Rytter MJ, Andersen LBB, Houmann T, et al., Diet in the treatment of ADHD in children- A systematic review of the literature. *Nord J Psychiatry*. 2014;(4):1-18. doi:10.3109/08039488.2014.921933.
- Heinrich H, Hoegl T, Moll GH, Kratz O. A bimodal neurophysiological study of motor control in attention-deficit hyperactivity disorder: a step towards core mechanisms? *Brain*. 2014;137(Pt 4):1156-1166. doi:10.1093/brain/awu029.
- Hermesen A, Haag A, Duddek C, et al., Test-retest reliability of single and paired-pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *J Neurol Sci*. 2016;362:209-216. doi:10.1016/j.jns.2016.01.039.
- Hirsch, O., & Christiansen, H. (2016). Factorial structure and validity of the Quantified Behavior Test Plus (Qb+). *Assessment*, 1–13. <http://doi.org/10.1177/1073191116638426>
- Hoegl T, Heinrich H, Barth W, Lösel F, Moll GH, Kratz O. Time course analysis of motor excitability in a response inhibition task according to the level of hyperactivity and impulsivity in children with ADHD. *PLoS One*. 2012;7(9):e46066. doi:10.1371/journal.pone.0046066.
- Hoeppe J, Neumeier M, Wandschneider R, et al., Intracortical motor inhibition and facilitation in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Neural Transm*. 2008;115(12):1701-1707. doi:10.1007/s00702-008-0091-y.
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., ... Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 310–319. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)
- Hult N, Kadesjo J, Kadesjo B, Gillberg C, Billstedt E. ADHD and the QbTest: Diagnostic Validity of QbTest. *J Atten Disord*. 2015. doi:10.1177/1087054715595697.
- Ivanov, I., Bansal, R., Hao, X., Zhu, H., Kellendonk, C., Miller, L., ... Peterson, B. S. (2010). Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 167(4), 397–408. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030398>
- Kofler, M. J., Raiker, J. S., Sarver, D. E., Wells, E. L., & Soto, E. F. (2016). Is hyperactivity ubiquitous in ADHD or dependent on environmental demands? Evidence from meta-analysis. *Clin Psychol Rev.*, 850, 12–24. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.04.004>
- Kooij JJS, Buitelaar JK, van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CAT, Hodiament PPG. Internal and

- external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med.* 2005;35(6):817-827. doi:10.1017/S003329170400337X.
- Kooij, J. J. S., Conners, K. C., Goto, T., Tanaka, Y., Williams, D., Allen, A. J., ... Upadhyaya, H. P. (2013). Validity of conners' adult attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale-investigator rated: Screening version in patients from within and outside of Europe. *Psychiatry Research*, 208(1), 94–96. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.12.003>
- Kosaka, H., Fujioka, T., & Jung, M. (2018). Symptoms in individuals with adult-onset ADHD are masked during childhood. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 0(0), 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0893-3>
- Königs, A., & Kiliaan, A. J. (2016). Critical appraisal of omega-3 fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 1869–1882. <https://doi.org/10.2147/NDT.S68652>
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al., Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993;471:501-519. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1143973&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed July 14, 2015.
- Lange, K. W., Hauser, J., Lange, K. M., Makulska-Gertruda, E., Nakamura, Y., Reissmann, A., ... Takeuchi, Y. (2017). The Role of Nutritional Supplements in the Treatment of ADHD: What the Evidence Says. *Current Psychiatry Reports*, 19(2). <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0762-1>
- Lei, D., Du, M., Wu, M., Chen, T., Huang, X., Du, X., ... Gong, Q. (2015). Functional MRI Reveals Different Response Inhibition Between Adults and Children With ADHD., 29(MAY), 874–881. <https://doi.org/10.1037/neu0000200>
- Lensing, M. B., Zeiner, P., Sandvik, L., & Opjordsmoen, S. (2015). Quality of Life in Adults Aged 50+ With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 19(5), 405–413. <https://doi.org/10.1177/1087054713480035>
- León-Domínguez U, Martín-Rodríguez JF, León-Carrión J. Executive n-back tasks for the neuropsychological assessment of working memory. *Behav Brain Res.* 2015;292:167-173. doi:10.1016/j.bbr.2015.06.002.
- Lin, Y.-J., Yang, L.-K., & Gau, S. S.-F. (2016). Psychiatric comorbidities of adults with early- and late-onset attention-deficit/hyperactivity disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(6), 548–556. <http://doi.org/10.1177/0004867415609423>
- Lis S, Baer N, Stein-En-Nosse C, Gallhofer B, Sammer G, Kirsch P. Objective measurement of motor activity during cognitive performance in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(4):285-294. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01549.x.
- Liu H, Au-Yeung SSY. Reliability of transcranial magnetic stimulation induced corticomotor

- excitability measurements for a hand muscle in healthy and chronic stroke subjects. *J Neurol Sci.* 2014;341(1-2):105-109. doi:10.1016/j.jns.2014.04.012.
- Marchant, B. K., Reimherr, F. W., Robison, D., Robison, R. J., & Wender, P. H. (2013). Psychometric properties of the wender-reimherr adult attention deficit disorder scale. *Psychological Assessment*, 25(3), 942–950. <https://doi.org/10.1037/a0032797>
- Matthies, S., & Philipsen, A. (2016). Comorbidity of Personality Disorders and Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) - Review of Recent Findings. *Current Psychiatry Reports*, 18(4), 1–7. <http://doi.org/10.1007/s11920-016-0675-4>
- Medina FJ, Túnez I. Mechanisms and pathways underlying the therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation. *Rev Neurosci.* 2013;24(5):507-525. doi:10.1515/revneuro-2013-0024.
- Migliorini, R., Moore, E. M., Glass, L., Alejandra Infante, M., Tapert, S. F., Jones, K. L., ... Riley, E. P. (2015). Anterior cingulate cortex surface area relates to behavioral inhibition in adolescents with and without heavy prenatal alcohol exposure. *Behav Brain Res.* <https://doi.org/doi:10.1016/j.bbr.2015.05.037>
- Miller, E. M., Pomerleau, F., Huettl, P., Gerhardt, G. A., & Glaser, P. E. A. (2014). Aberrant glutamate signaling in the prefrontal cortex and striatum of the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 231(15), 3019–3029. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3479-4>
- Miranda A, Colomer C, Fernández MI, Presentación MJ, Roselló B. Analysis of personal and family factors in the persistence of attention deficit hyperactivity disorder: results of a prospective follow-up study in childhood. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128325. doi:10.1371/journal.pone.0128325.
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G. E., Wirth, S., & Rothenberger, A. (2000). Deficient intracortical inhibition in drug-naïve children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neuroscience Letters*, 284(1-2), 121–125. [http://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)00980-0](http://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)00980-0)
- Moll, G. H., Hase, S., Rüter, E., Rothenberger, A., Huether, G., Al, M. E. T., ... Al, M. E. T. (2001). Early Methylphenidate Administration to Young Rats. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 11(1), 15–24. <https://doi.org/10.1089/104454601750143366>
- Morein-Zamir, S., Dodds, C., van Harteveld, T. J., Schwarzkopf, W., Sahakian, B., Müller, U., & Robbins, T. (2014). Hypoactivation in right inferior frontal cortex is specifically associated with motor response inhibition in adult ADHD. *Human Brain Mapping.* <https://doi.org/10.1002/hbm.22539>
- Müller-Dahlhaus, F., Liu, Y., & Ziemann, U. (2008). Inhibitory circuits and the nature of their

- interactions in the human motor cortex a pharmacological TMS study. *The Journal of Physiology*, 586(2), 495–514. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142059>
- Naaijen, J., Bralten, J., Poelmans, G., Faraone, S., Asherson, P., Banaschewski, T., ... Buitelaar, J. K. (2017). Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism. *Translational Psychiatry*, 7(1), e999. <http://doi.org/10.1038/tp.2016.273>
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1154–1163. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020281>
- Newark, P. E., Elsässer, M., & Stieglitz, R. D. (2016). Self-Esteem, Self-Efficacy, and Resources in Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 20(3), 279–290. <https://doi.org/10.1177/1087054712459561>
- Ni, Z., Gunraj, C., Wagle-Shukla, A., Udupa, K., Mazzella, F., Lozano, A. M., & Chen, R. (2011). Direct demonstration of inhibitory interactions between long interval intracortical inhibition and short interval intracortical inhibition. *The Journal of Physiology*, 589(Pt 12), 2955–2962. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.207928>
- Norman, L. J., Carlisi, C., Lukito, S., Hart, H., Mataix-Cols, D., Radua, J., & Rubia, K. (2016). Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 73(8), 815. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0700>
- Oliviero, A., Carrasco-López, M. C., Campolo, M., Perez-Borrogo, Y. A., Soto-León, V., Gonzalez-Rosa, J. J., Higuero, A. M., Strange, B. A., Abad-Rodriguez, J., & Foffani, G. (2015). Safety study of transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) of the human cortex. *Brain Stimul*, 8(3), 481–485. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.002>
- Opie GM, Semmler JG. Age-related Differences in Short- and Long-interval Intracortical Inhibition in a Human Hand Muscle. *Brain Stimul*. 2014;7(5):665-672. doi:10.1016/j.brs.2014.06.014.
- Pelsser, L. M., Frankena, K., Toorman, J., & Pereira, R. R. (2017). Diet and ADHD, reviewing the evidence: A systematic review of meta-analyses of double-blind placebo-controlled trials evaluating the efficacy of diet interventions on the behavior of children with ADHD. *PLoS ONE*, 12(1), 1–25. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169277>

- Philipp-Wiegmann, F., Zinnow, T., Retz, W., M, R., & Retz-Junginger, P. (2016). Psychometrische Güte der Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumente ADHS-SB und Wender-Reimherr-Interview bei Senioren mit Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung. *Psychiatrische Praxis*. <http://doi.org/10.1055/s-0042-111041>
- Philipp-Wiegmann, F., Rösler, M., Clasen, O., Zinnow, T., Retz-Junginger, P., & Retz, W. (2017). ADHD modulates the course of delinquency: a 15-year follow-up study of young incarcerated man. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0816-8>
- Pingault, J.-B., Viding, E., Galéra, C., Greven, C. U., Zheng, Y., Plomin, R., & Rijdsdijk, F. (2015). Genetic and Environmental Influences on the Developmental Course of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms From Childhood to Adolescence. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 651–658. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0469>
- Pliszka, S. R., Lancaster, J., Liotti, M., & Semrud-Clikeman, M. (2006). Volumetric MRI differences in treatment-naive vs chronically treated children with ADHD. *Neurology*, 67(6), 1023–1027. [https://doi.org/10.6/Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder \(ADHD\). http://aop.sagepub.com/content/48/2/209.long. Accessed April 12, 2015.](https://doi.org/10.6/Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). http://aop.sagepub.com/content/48/2/209.long. Accessed April 12, 2015.)
- Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-948. doi:10.1176/appi.ajp.164.6.942.
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Poleszczyk A. Transcranial magnetic stimulation in treatment of various psychiatric disorders – review of the most prominent studies and the latest news. 2015;49(4):779-789.
- Polner B, Aichert D, Macare C, Costa A, Ettinger U. Gently restless: association of ADHD-like traits with response inhibition and interference control. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(8):689-699. doi:10.1007/s00406-014-0531-7.
- Premoli I, Rivolta D, Espenhahn S, et al., Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *Neuroimage*. 2014;103:152-162. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.028.
- Ramos-Quiroga JA, Montoya A, Kutzelnigg A, Deberdt W, Sobanski E. Attention deficit hyperactivity disorder in the European adult population: prevalence, disease awareness

and treatment guidelines. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(9):1093-1104.
doi:10.1185/03007995.2013.812961.

- Ramtvedt BE, Røinås E, Aabech HS, Sundet KS. Clinical Gains from Including Both Dextroamphetamine and Methylphenidate in Stimulant Trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(9):597-604. doi:10.1089/cap.2012.0085.
- Reale, L., Bartoli, B., Cartabia, M., Zanetti, M., Maria, ·, Costantino, A., ... Bonati, M. (2017). Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD · on behalf of Lombardy ADHD Group. <http://doi.org/10.1007/s00787-017-1005-z>
- Reh, V., Schmidt, M., Lam, L., Schimmelmann, B. G., Hebebrand, J., Rief, W., & Christiansen, H. (2013). Behavioral Assessment of Core ADHD Symptoms Using the QbTest. *Journal of Attention Disorders.* <https://doi.org/10.1177/1087054712472981>
- Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Gift, T. E., Steans, T. A., & Wender, P. H. (2015). Types of adult attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): baseline characteristics, initial response, and long-term response to treatment with methylphenidate. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders.* <http://doi.org/10.1007/s12402-015-0176-z>
- Retz, W., González-Trejo, E., Römer, K. D., Philipp-Wiegmann, F., Reinert, P., Low, Y. F., ... Strauss, D. J. (2012). Assessment of post-excitatory long-interval cortical inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(6), 507–517. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0299-6>
- Retz, W., Retz-Junginger, P., Romer, K., & Rosler, M. (2013). [Standardised psychopathological rating scales for the diagnosis of ADHD in adults]. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 81(7), 381–389. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335740>
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Weijers, H.-G., Wender, P. H., & Rösler, M. (2002). Wender Utah Rating Scale (WURS-k). *Der Nervenarzt*, 74(11), 987–93. <http://doi.org/10.1007/s00115-001-1215-x>
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Stieglitz, R. D., Georg, T., Supprian, T., ... Rösler, M. (2003). Reliabilität und Validität der Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform: Retrospektive erfassung von symptomen aus dem spektrum der aufmerksamkeitsdefizit/hyperaktivitätsstörung. *Nervenarzt*, 74(11), 987–993. <http://doi.org/10.1007/s00115-002-1447-4>
- Richter MM, Ehlis A-C, Jacob CP, Fallgatter AJ. Cortical excitability in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett.* 2007;419(2):137-141. doi:10.1016/j.neulet.2007.04.024.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, et al., Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain,

- spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071-1107. doi:10.1016/j.clinph.2015.02.001.
- 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. *Nervenarzt*, 79(3), 320–327. <https://doi.org/10.1007/s00115-007-2375-0>
- Rösler, M., Fischer, R., Ammer, R., Ose, C., & Retz, W. (2009). A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(2), 120–129. <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0845-4>
- Salatino-Oliveira, A., Genro, J. P., Polanczyk, G., Zeni, C., Schmitz, M., Kieling, C., ... Hutz, M. H. (2015). Cadherin-13 gene is associated with hyperactive/impulsive symptoms in attention/deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(3), 162–169. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32293>
- Schneider M, Retz W, Freitag C, Irsch J, Graf P, et al., (2007) Impaired cortical inhibition in adult ADHD patients: a study with transcranial magnetic stimulation. *J Neural Transm Suppl.* 2007; 72:303-9.
- Schneider M, Retz W, Gougleris G, Verhoeven W, Tulen J and Rösler M (2011) The effects of long acting Methylphenidate in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A study with paired pulse Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuropsychobiology.* 2011;64(4):195-201.
- Schubert, J. K., Gonzalez-Trejo, E., Retz, W., Rösler, M., Corona-Strauss, F. I., Steidl, G., ... Strauss, D. J. (2014). Dysfunctional cortical inhibition in adult ADHD: Neural correlates in auditory event-related potentials. *Journal of Neuroscience Methods*, 235, 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.06.025>
- Schulz, K. P., Li, X., Clerkin, S. M., Fan, J., Berwid, O. G., Newcorn, J. H., & Halperin, J. M. (2017). Prefrontal and parietal correlates of cognitive control related to the adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder diagnosed in childhood. *Cortex*, 90, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.019>
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Greenstein, D., De Rossi, P., & Sharp, W. (2013). Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 74(8), 599–606. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.007>
- Shaw, P., & Polanczyk, G. V. (2017). Combining epidemiological and neurobiological perspectives to characterize the lifetime trajectories of ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 26(2), 139–141. <http://doi.org/10.1007/s00787-017-0944-8>

- Shibuya, K., Park, S. B., Geevasinga, N., Huynh, W., Simon, N. G., Menon, P., ... Kiernan, M. C. (2016). Threshold tracking transcranial magnetic stimulation: Effects of age and gender on motor cortical function. *Clinical Neurophysiology*, 127(6), 2355–2361. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.03.009>
- Silbert BI, Patterson HI, Pevcic DD, Windnagel KA, Thickbroom GW. A comparison of relative-frequency and threshold-hunting methods to determine stimulus intensity in transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(4):708-712. doi:10.1016/j.clinph.2012.09.018.
- Silva, S., Basser, P. J., & Miranda, P. C. (2013). Elucidating the mechanisms and loci of neuronal excitation by Transcranial Magnetic Stimulation using a finite element model of a cortical sulcus, 18(9), 1199–1216. <http://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.07.011>. *Innate*
- Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(3):204-211. doi:10.1192/bjp.bp.107.048827.
- Soto, O., Valls-Solé, J., & Kumru, H. (2010). Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation During Preparation for Simple and Choice Reaction Time Tasks, 1392–1400. <https://doi.org/10.1152/jn.00620.2009>.
- Söderström, S., Pettersson, R., & Nilsson, K. W. (2014). Quantitative and subjective behavioural aspects in the assessment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(1), 30–37. <http://doi.org/10.3109/08039488.2012.762940>
- Szekely, E., Sudre, G. P., Sharp, W., Leibenluft, E., & Shaw, P. (2017). Defining the neural substrate of the adult outcome of childhood ADHD: A multimodal neuroimaging study of response inhibition. *American Journal of Psychiatry*, 174(9), 867–876. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16111313>
- Tarver J, Daley D, Sayal K. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev*. 2014;40(6):762-774. doi:10.1111/cch.12139.
- Taylor, A., Deb, S., & Unwin, G. (2011). Scales for the identification of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review. *Research in Developmental Disabilities*, 32(3), 924–938. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.036>
- Teicher MH, Polcari A, Foulrigas N, Vitaliano G, Navalta CP. Hyperactivity persists in male and female adults with ADHD and remains a highly discriminative feature of the disorder: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):190. doi:10.1186/1471-244X-12-190.
- Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *New Dir Ment Health Serv*. 2015;6736(54):45-50. doi:10.4324/9780203820261.
- Ulberstad, F. (2012). QbTest Technical Manual (rev. ed.). Stockholm, Sweden: Qbtech AB
- Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to

- paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* 1992;85(6):355-364. doi:10.1016/0168-5597(92)90048-G.
- Vanicek, T., Spies, M., Rami-Mark, C., Savli, M., Höflich, A., Kranz, G. S., ... Lanzenberger, R. (2014). The Norepinephrine Transporter in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder Investigated With Positron Emission Tomography. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1340–1349. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1226>.
- Vanicek, T., Kutzelnigg, A., Philippe, C., Sigurdardottir, H. L., James, G. M., Hahn, A., ... Lanzenberger, R. (2017). Altered interregional molecular associations of the serotonin transporter in attention deficit/hyperactivity disorder assessed with PET. *Human Brain Mapping*, 38(2), 792–802. <https://doi.org/10.1002/hbm.23418>
- van Stralen, J. (2016). Emotional dysregulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 8(4), 175–187. <http://doi.org/10.1007/s12402-016-0199-0>
- Völlm, B., Richardson, P., McKie, S., Reniers, R., Elliott, R., Anderson, I. M., ... Deakin, B. (2010). Neuronal correlates and serotonergic modulation of behavioural inhibition and reward in healthy and antisocial individuals. *Journal of Psychiatric Research*, 44(3), 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.07.005>
- Wassermann EM, Zimmermann T. Transcranial Magnetic Brain Stimulation: Therapeutic Promises and Scientific Gaps. 2013;133(1):98-107.doi:10.1016/j.pharmthera.2011.09.003.Transcranial.
- Weyandt LL, Iwaszuk W, Fulton K, et al., The internal restlessness scale: performance of college students with and without ADHD. *J Learn Disabil.* 2003;36(4):382-389. doi:10.1177/00222194030360040801.
- Willcutt, E. G. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490–499. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
- Williamson, D., & C, J. (2015). Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review. *Clin Psychol Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.05.005>
- Woltering, S., Liu, Z., Rokeach, A., & Tannock, R. (2013). Neurophysiological differences in inhibitory control between adults with ADHD and their peers. *Neuropsychologia*, 51(10), 1888–1895. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.023>
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders (World Health Organization, Geneva, 1992).
- Wu T, Fan J, Lee KS, Li X. Cortical Neuron Activation Induced by Electromagnetic Stimulation: A Quantitative Analysis via Modeling and Simulation - REVIEW. *J Comput Neurosci.* 2015;3- 5. doi:10.1007/s10827-015-0585-1.
- Ye H, Steiger A. Neuron matters: electric activation of neuronal tissue is dependent on the

interaction between the neuron and the electric field. *J Neuroeng Rehabil.* 2015;12:65.

doi:10.1186/s12984-015-0061-1.

Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(8):1717-1729.

doi:10.1016/j.clinph.2004.03.006.

7. Publikationen/Dank

Die vorliegende Dissertation ist nicht publiziert worden und eine Publikation ist nicht geplant. Meinen ausdrücklichen Dank möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. Dr. Florence Philipp, meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Michael Rösler, Herrn Professor Dr. Wolfgang Retz und dem gesamten Institut für Gerichtliche Psychologie und Psychiatrie der Universität des Saarlandes aussprechen. Ferner gebührt mein Dank meiner Familie, meinen Freunden und allen, die mich auf diesem Weg begleitet haben.

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

9. Anhang

SICI

Einfluss des Geschlechts

Ränge

	Gender	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Sici_Sum	Female	24	25,38	609,00
	Male	31	30,03	931,00
	Gesamt	55		

Tabelle 17: Einfluss des Geschlechts, Ränge

a

Statistik für Test

	Sici_Sum
Mann-Whitney-U	309,000
Wilcoxon-W	609,000
Z	-1,069
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,285
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,291
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,146
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,004

a. Gruppenvariable: Gender

Tabelle 18: Einfluss des Geschlechts, Lagetests

Einfluss des Alters

Korrelationen

		Age at first assessment (years, months)	Sici_Sum
Age at first assessment (years, months)	Korrelation nach Pearson	1	,104
	Signifikanz (2-seitig)		,450
	N	55	55
Sici_Sum	Korrelation nach Pearson	,104	1

Signifikanz (2-seitig)	,450	
N	55	55

Tabelle 19: Einfluss des Alters, Korrelationen

Einfluss der Diagnose „antisoziale Persönlichkeitsstörung“

		Ränge		
	Group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Sici_Sum	Control	18	23,50	423,00
	Case	31	25,87	802,00
	Gesamt	49		

Tabelle 20: Einfluss antisoziale Persönlichkeitsstörung, Ränge

a

Statistik für Test

	Sici_Sum
Mann-Whitney-U	252,000
Wilcoxon-W	423,000
Z	-,560
Asymptotische	0,58
Signifikanz (2-seitig)	

a. Gruppenvariable: Gender

Tabelle 21: : Einfluss antisoziale Persönlichkeitsstörung, Lagetests

Einfluss einer lebensgeschichtlichen medikamentösen ADHS-Behandlung

		Ränge		
	Group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Sici_Sum	Control	7	17,14	120,00
	Case	24	15,67	376,00
	Gesamt	31		

Tabelle 22: Einfluss ADHS-Medikation, Ränge

a

Statistik für Test

	Sici_Sum
Mann-Whitney-U	76,000
Wilcoxon-W	376,000
Z	-,378
Asymptotische	,705
Signifikanz (2-seitig)	
Exakte Signifikanz	b
[2*(1-seitige Sig.)]	,729

- a. Gruppenvariable: Gender
- b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Tabelle 23: Einfluss ADHS-Medikation, Lagetests

LICI

Einfluss des Geschlechts

Ränge				
	Gender	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Lici_Sum	Female	24	26,88	645,00
	Male	31	28,87	895,00
	Gesamt	55		

Tabelle 24: Einfluss des Geschlechts, Ränge

Statistik für Test^a

	Lici_Sum
Mann-Whitney-U	345,000
Wilcoxon-W	645,000
Z	-,458
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,647
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,655
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,328
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,006

- a. Gruppenvariable: Gender

Tabelle 25: Einfluss des Geschlechts, Lagetests

Einfluss des Alters

Korrelationen

		Age at first assessment (years,months)	Lici_Sum
Age at first assessment (years,months)	Korrelation nach Pearson	1	-,020
	Signifikanz (2-seitig)		,887
	N	55	55
Lici_Sum	Korrelation nach Pearson	-,020	1
	Signifikanz (2-seitig)	,887	
	N	55	55

Tabelle 26: Einfluss des Alters, Korrelationen

Einfluss der Diagnose „antisoziale Persönlichkeitsstörung“

Ränge				
	Group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Lici_Sum	Control	18	26,89	484,00
	Case	31	23,90	741,00
	Gesamt	49		

Tabelle 27: Einfluss antisoziale Persönlichkeitsstörung, Ränge

a

Statistik für Test

	Lici_Sum
Mann-Whitney-U	245,000
Wilcoxon-W	741,000
Z	-,705
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,481

a. Gruppenvariable: Group

Tabelle 28: Einfluss antisoziale Persönlichkeitsstörung, Lagetests

Einfluss einer lebensgeschichtlichen medikamentösen ADHS-Behandlung

Ränge				
	Group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Lici_Sum	Control	7	15,00	105,00
	Case	24	16,29	391,00
	Gesamt	31		

Tabelle 29: Einfluss ADHS-Medikation, Ränge

a

Statistik für Test

	Lici_Sum
Mann-Whitney-U	77,000
Wilcoxon-W	105,000
Z	-,331
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,741
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	b ,764

a. Gruppenvariable: Gender

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Tabelle 30: Einfluss ADHS-Medikation, Lagetests