

Aus der

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

**Einfluss einer Placebo-kontrollierten tDCS-/rTMS-Applikation
auf präfrontale Aktivierungsmuster in einer Stichprobe
hochimpulsiver Probanden während einer Flankeraufgabe**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Valentin, Ann-Cathrin Lisa geb. Espe

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

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

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. S. Diekelmann

Tag der Disputation: 06.10.2021

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
ADHS-SB	ADHS-Selbstbeurteilungsskala
ANOVA	statistische Varianzanalyse
ASRS	Adult Self Report Scale
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar II
BSL	Borderline-Symptom-Liste
CBSI	Correlation based signal improvement
CBT	Kognitive Verhaltenstherapie (cognitive behavior therapy)
CPT	Continuous Performance Test
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM-5	5. Edition des "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders"
DTAP	Dysregulation of thought and action pathway
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
etc.	et cetera
fMRI	funktionelle Magnetresonanztherapie
HI	Hochimpulsive Gruppe
ICD-10	"International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" – 10. Revision
iTBS	Intermittierende Theta-Burst-rTMS-Stimulation

ITI	Inter-Trial-Interval (Zeitraum zwischen zwei Flankertests)
MEP	Muskelevozierte Potentiale
MPH	Methylphenidat
MS	Motorschwelle
MSP	Motivational style pathway
MWT(-B)	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NI	Niedrigimpulsive Kontrollgruppe
NIBS	Non-invasive Hirnstimulation (non-invasive brain stimulation)
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O ₂ Hb, OxyHb	Oxygeniertes Hämoglobin
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
RT	Individuelle Reaktionszeit
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
STAI	State-Trait-Angst-Inventar
tACS	transcranial Alternating Current Stimulation
tDCS	Transcranial direct current stimulation Transkranielle Gleichstromstimulation
tRNS	transcranial random noise stimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WURS-k	Wender-Utah-Rating-Scale (kurz)

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Einleitung	8
1.1. ADHS – Epidemiologie und Kernsymptomatik	8
1.1.1. Aktuelle Therapieverfahren der ADHS.....	10
1.1.2. Impulsivität.....	12
1.2. Neurologische und anatomische Korrelate von ADHS und Impulsivität	15
1.3. Kortikale Stimulation durch tDCS und rTMS.....	22
1.4. Die Nahinfrarotspektroskopie	27
1.5. Der Eriksen-Flanker-Task.....	30
1.6. Hypothesen der Dissertation	32
2. Material und Methoden	34
2.1. Versuchspersonen.....	34
2.2. Einstufung der Impulsivität	35
2.2.1. Barratt-Skala.....	36
2.2.2. ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB).....	36
2.2.3. Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)	37
2.2.4. Wender-Utah-Rating-Skala Kurzversion (WURS-k).....	38
2.2.5. Screening und Borderline Symptom List (BSL).....	39
2.3. Der Versuchsablauf.....	40
2.3.1. Vorbereitung	41
2.3.2. Die Stimulation mit tDCS.....	42
2.3.3. Die Stimulation mit rTMS	42
2.3.4. Vorbereitung von NIRS und EEG.....	44
2.3.5. Modifizierter Eriksen-Flanker-Task (Go/NoGo-Task).....	48

2.4.	Datenanalyse	52
2.4.1.	Region Of Interest.....	52
2.4.2.	Datenvorverarbeitung und Statistische Analyse.....	53
2.4.3.	Weiterführende Daten außerhalb des Umfangs dieser Dissertation	57
3.	Ergebnisse	58
3.1.	Analyse der NIRS-Daten	58
3.1.1.	Deskriptive Statistik.....	58
3.1.2.	Hypothesen 1 und 2: Mehrfaktorielle Varianzanalyse mit wiederholten Messwerten für korrekt ausgeführte Tasks	62
3.1.3.	Hypothesen 1 und 2: Mehrfaktorielle Varianzanalyse mit wiederholten Messwerten für falsch ausgeführte Tasks.....	67
3.1.4.	Hypothesen 1, 2 und 3: Vergleich von Correct- und Error-Tasks.....	71
3.1.5.	NoGo-Error-Tasks bei Verum- und Sham-Stimulation	85
3.2.	Studienpopulation.....	86
3.3.	Auswertung der Impulsivitätsfragebögen.....	87
4.	Diskussion.....	90
4.1.	Hypothese 1: Einfluss der Verumstimulation auf den beta-Koeffizienten des rechten DLPFC im Seitenvergleich und im Vergleich zur Sham-Stimulation.....	90
4.2.	Hypothese 2: Einfluss der Impulsivität auf den beta-Koeffizienten und Effekt der Verumstimulation auf Gruppenunterschiede	99
4.3.	Hypothese 3: Unterschiede des beta-Koeffizienten in Abhängigkeit von der korrekten oder falschen Beantwortung der Tasks	106
4.4.	Konfundierende Variablen	108
4.4.1.	Fehlende valide beta-Koeffizienten für NoGo-Error	108
4.4.2.	Seitenunterschiede der DLPFC-Aktivierung zwischen Go- und NoGo-Tasks	111

4.5. Ausblick für zukünftige Studien und Fazit.....	113
5. Zusammenfassung.....	115
6. Literaturverzeichnis	117
7. Tabellenverzeichnis	132
8. Abbildungsverzeichnis	133
9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	135
10. Danksagung.....	136

1. Einleitung

1.1. ADHS – Epidemiologie und Kernsymptomatik

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist in unserer Gesellschaft eine häufig auftretende Erkrankung, die genetische, biologische und ökologische Einflüsse hat (Kessler, Adler, Barkley, et al. 2005). Im Jahr 2014 lag in Deutschland der Anteil der mit dieser Krankheit diagnostizierten Kinder und Jugendlichen zwischen 0 und 17 Jahren bei 6,1%. Anders als lange vermutet, handelt es sich bei ADHS nicht um eine „Kinderkrankheit“. Trotz medikamentöser Therapie wurde bei 31,2% dieser Patienten im Alter von 21 Jahren weiterhin ADHS nachgewiesen (Bachmann, Philipsen, and Hoffmann 2017). In einer amerikanischen Studie war zwischen 1976-1982 in Rochester, Minnesota, die Prävalenz von ADHS bei den 19-jährigen bei 7,5% (Barbaresi et al. 2004). In Europa wird ADHS im Vergleich zu den Vereinigten Staaten weniger häufig diagnostiziert (Dopfner et al. 2008). In manchen Fällen kommt es zur Reduktion der Symptomatik im Erwachsenenalter, jedoch bleibt die ADHS bei einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten bestehen (Faraone, Biederman, and Mick 2006; Sibley, Mitchell, and Becker 2016; Kooij et al. 2010). Die Prävalenz bei Erwachsenen liegt bei circa 4-5% (Goodman and Thase 2009; Adler et al. 2008). Ohne Diagnose und Therapie kann sie persistieren, sich chronifizieren und zu problematischen Verläufen führen (Wender 1998; Whalen 2001).

ADHS ist eine entwicklungspsychologische Erkrankung, die bei Betroffenen meistens zuerst in der Kindheit auftritt. Jungen sind häufiger als Mädchen betroffen (Whalen 2001). Die drei Kernsymptome Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit sind durch nicht altersgerechtes Verhalten gekennzeichnet und können den Alltag beeinträchtigen (Kooij et al. 2010). Die DSM-5 teilt in drei unterschiedliche ADHS-Typen ein (APA 2013). Es gibt den vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typ, bei dem die Patienten eher weniger an Aufmerksamkeitsstörungen leiden. Hiervon sind Jungen fünfmal häufiger betroffen als Mädchen (Baumgaertel, Wolraich, and Dietrich 1995). Beim vorwiegend unaufmerksamen Typ fallen Patienten oft durch geistige Abwesenheit und Tagträumerei auf und weniger durch Hyperaktivität oder Aggressionen. Unter diesem Subtyp leiden doppelt so viele Mädchen als Jungen. Der

dritte Subtyp ist der kombinierte Typ oder Mischtyp und vereint die drei Symptome Hyperaktivität, erhöhte Impulsivität und Unaufmerksamkeit (Baumgaertel, Wolraich, and Dietrich 1995).

Nach dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5“ (DSM-5) finden sich die gleichen krankheitstypischen klinischen Kernsymptome von Kindern auch bei adulten Erkrankten (APA 2013). In klinischen Studien fielen jedoch bei Erwachsenen andere Defizite in höheren exekutiven Funktionen und emotionaler Kontrolle auf als bei Kindern (Adler et al. 2017; Faraone, Biederman, and Spencer 2010; Barkley, Murphy, and Fischer 2010). Klinisch äußert sich die exekutive Dysfunktion beim erwachsenen Patienten zum Beispiel mit Schwierigkeiten in organisatorischen und planungsintensiven Bereichen, pathologischem Belohnungsverhalten oder nicht sozialem Verhalten (Makris et al. 2009).

Die Chronifizierung der ADHS macht die adulte Symptomatik meist komplexer, sodass zur Diagnostik eine gründliche Anamneseerhebung nötig ist. Zusätzlich zu den Betroffenen sollten auch Bezugspersonen zum Leben des Patienten befragt werden (Kooij et al. 2010). Im Alltag sind Erwachsene häufig mit Aufgaben konfrontiert, welche Konzentration, die Einschränkung eigener Bedürfnisse, Organisation und langfristige Planung voraussetzen. Für ADHS-erkrankte Erwachsene ergeben sich hier Hürden im alltäglichen Leben. Eine niedrigere Bildung, höhere Arbeitslosigkeit und Substanzmissbrauch werden signifikant mit ADHS im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht (Küpper et al. 2012). Hyperaktivität zeigt sich bei erwachsenen Patienten durch eine innere Ruhelosigkeit, Nervosität oder einer ständigen Angst etwas zu verpassen (Wender, Wolf, and Wasserstein 2001; Rostain 2008; APA 2013). Oft fällt es Betroffenen schwer über längere Zeit stillsitzen. Impulsivität zeigt sich durch plötzliches und temperamentvolles Handeln, ohne vorher längerfristige Konsequenzen zu überdenken (Ungeduld, Geldausgeben, häufiger Arbeitsplatz- und Partnerwechsel). Unaufmerksamkeit spiegelt sich in einer erhöhten Ablenkbarkeit der Individuen wider. Betroffene sind schneller gelangweilt und können sich schlecht auf eine gegenwärtige Sache fokussieren (Wender, Wolf, and Wasserstein 2001; Rostain 2008; APA 2013). Im Alltag sind Erkrankte schlechter strukturiert: Aufgaben werden angefangen, aber nicht zu Ende geführt und Termine werden unpünktlich wahrgenommen oder vergessen. Generell fallen eine hohe Stressempfindlichkeit und

häufige Veränderungen in verschiedenen Lebensbereichen auf (Wender, Wolf, and Wasserstein 2001; Rostain 2008; APA 2013).

Durch diese Eigenschaften entstehen Ineffizienzen in unterschiedlichen Lebensbereichen. Studien ergaben, dass ADHS-Erkrankte jährlich weniger Arbeitsleistung erbringen (Kessler, Adler, Ames, Barkley, et al. 2005) und häufiger in Verkehrsdelikte verwickelt sind (Jerome, Segal, and Habinski 2006). Betroffene Erwachsene sind neben der ADHS oft auch an anderen psychischen Störungen erkrankt, bei denen es sich vor allem um Verhaltensstörungen und Substanzmissbrauch handeln (Schubiner et al. 2000; Deberdt et al. 2015). Nach einer Untersuchung von Fayyad et al. weisen bis zu zwei Drittel der Erwachsenen mit ADHS eine komorbide psychiatrische Störung auf (Fayyad et al. 2007). Durch die Maskierung der Kernsymptome der ADHS durch andere psychische Erkrankungen wird die Diagnose der ADHS bei Erwachsenen zusätzlich erschwert (Gustavsson et al. 2011). Somit ist nach der Diagnose der ADHS eine effektive Therapie der Erkrankung unbedingt erstrebenswert.

1.1.1. Aktuelle Therapieverfahren der ADHS

Die Erstlinientherapie der ADHS besteht in einer medikamentösen Therapie mittels Pharmaka wie Methylphenidat (Habel et al. 2011). Methylphenidat (MPH) gehört zu der Gruppe der Stimulantien und ist ein indirektes Sympathomimetikum. Es erhöht die Konzentration von Neurotransmittern wie Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt durch die Hemmung der Wiederaufnahme aus demselben. Bei bis zu 76% der erwachsenen Patienten konnte eine klinische Verbesserung durch die Therapie nachgewiesen werden (Spencer et al. 2005; Biederman et al. 2006; Rostain 2008). Somit spricht die Medikation in ca. 24% der Fälle nicht an. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bewirkt MPH eine Reduktion von hyperaktivem Verhalten, Impulsivität und Unaufmerksamkeit (Tannock et al. 1989; Zeiner et al. 1999). Individuell kann es dabei in unterschiedlichem Maße zu Nebenwirkungen kommen. Beispielsweise kann die Einnahme von Methylphenidat den Blutdruck und den Herzschlag erhöhen, was bis hin zu einer notwendigen fortlaufenden medizinischen Überwachung des Patienten führen kann (Hennissen et al. 2017; Biederman et al.

2006; Wender, Wolf, and Wasserstein 2001). Kardiovaskuläre Vorerkrankungen können je nach Schweregrad eine Kontraindikation darstellen. Während Schwangerschaft und Stillzeit, ebenso bei Hyperthyreoidismus oder Glaukom sollte auf MPH verzichtet werden (Kooij et al. 2010). Ebenfalls kontraindiziert ist die Gabe bei manchen psychischen Erkrankungen, wie schweren Depressionen, Angststörungen, Schizophrenie oder bei Patienten mit Substanzmissbrauch in der Vergangenheit (Novartis 2016). Weitere Nebenwirkungen können beispielsweise Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Wachstumseinschränkung oder gastrointestinale Störungen sein (Banaschewski et al. 2006). Die Nebenwirkungen können auch bei Kindern auftreten, selbst wenn in manchen Studien keine ernsten physischen Nebenwirkungen nachgewiesen werden konnten (Zeiner et al. 1999). Bei Medikamentenverabreichung sollte darum bei den Patienten eine regelmäßige Kontrolle des Gewichts und Appetits erfolgen. Bei Kindern muss zusätzlich das Wachstum kontrolliert werden. Individuell können sich die oben genannten Nebenwirkungen unterschiedlich stark ausbilden und somit zur Einschränkung der Lebensqualität führen. Ebenfalls problematisch sind der Missbrauch von Amphetaminen durch Dritte, sowie die absichtliche Überdosierung der Patienten zur Aufmerksamkeits- und Leistungssteigerung oder um ein subjektives Kraftgefühl und euphorische Stimmung erzeugen (Dellas 2014). MPH fällt unter das Betäubungsmittelgesetz und wird auch zur Therapie von Narkolepsie eingesetzt (Dellas 2014).

Zeigt die Therapie mit stimulierenden Pharmaka keine Wirkung oder ist diese kontraindiziert, wird eine nicht-stimulierende Medikation in Erwägung gezogen (Rostain 2008). Unterstützend zur pharmakologischen Behandlung der ADHS stehen Psychoedukation und Psychotherapie beispielsweise in Form von Einzel- oder Gruppencoaching zur Verfügung (Kooij et al. 2010). Durch die Verbindung von Medikation mit kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) konnte ein besseres Outcome erzielt werden (Rostain and Ramsay 2006). In der Studie von Rostain und Ramsay bekamen die Teilnehmer Stimulantien verabreicht, deren Dosis individuell angepasst wurde. Zusätzlich erschienen sie sechzehnmal zur je 50-minütigen KVT, welche Psychoedukation über die Krankheit, individuell ausgerichtete Konzepte der Problembewältigung mit der Krankheit und das Erkennen eigener Stärken beinhaltete. Die Schwere von ADHS-Symptomen wurde vor und nach der Behandlung auf Bewertungsskalen festgehalten. Die kombinierte Therapie wurde mit einer

signifikanten Verbesserung der Symptome in Verbindung gebracht (Rostain and Ramsay 2006). Trotz der Erfolge der KVT gilt die medikamentöse Verabreichung von Methylphenidat-Derivaten weiterhin als Goldstandard zur Behandlung der ADHS im Kinder- und Erwachsenenalter (Wenthur 2016; Kooij et al. 2010; Whalen 2001).

Aufgrund der Prävalenz der ADHS im Erwachsenenalter und den oben genannten Kontraindikationen der MPH-Therapie wird gegenwärtig nach alternativen nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der ADHS bei Erwachsenen gesucht (Rostain 2008). Es können zwei verschiedene Ansätze verfolgt werden. Es besteht die Möglichkeit Patienten in einem Neurofeedbacktraining zu trainieren. Durch ein solches Training wird die Verbesserung der klinischen Symptome der ADHS erhofft (Marx et al. 2014). Beispielsweise gelang es Marx et al nachzuweisen, dass Neurofeedback-Training bei Kindern mit ADHS signifikante Rückgänge der Symptomatik nach einem, sowie auch nach sechs Monaten erreichen kann (Marx et al. 2014). Die Kinder waren damit in der Lage, Aufmerksamkeitstests (Go/NoGo-Tasks) signifikant besser zu lösen als vor dem Neurofeedback-Training. Um diese Ergebnisse jedoch zu bestätigen und zu festigen, sollte auf diesem Gebiet weiter geforscht werden. Das Neurofeedback funktioniert durch einen operanten Konditionierungsprozess, welcher Verstärkungen für die gewünschten Gehirnareale umfasst und dadurch zu einer bewussten Selbstregulierung der Gehirnaktivität führen soll (Barth et al. 2016). Speziell würde man ein Therapiekonzept in Form eines Neurofeedbacktrainings anstreben, welches ADHS-Erkrankte im Optimalfall komplett oder medikamentenreduziert therapieren könnte. Die andere Möglichkeit, die in dieser Studie verfolgt wird, ist die non-invasive Gehirnstimulation präfrontaler Areale, die durch Einflussnahme auf die Neuroplastizität zur Verbesserung einzelner Hirnfunktionen führen soll (Herwig et al. 2007; Wassermann and Lisanby 2001; Cachoiera et al. 2017). Diese Methodik wird im Folgenden ausführlich erklärt.

1.1.2. Impulsivität

Die Impulsivität ist eines der drei Kernsymptome der ADHS und ist durch mangelnde kognitive und emotionale Impulskontrolle gekennzeichnet (Wender, Wolf, and Wasserstein 2001; Rostain 2008; APA 2013). Bei ihren alltäglichen Handlungen

werden Menschen durch Impulsivität geprägt. Sie kennzeichnet sich durch schlecht vorhersehbares und nicht angemessenes Verhalten, dessen Resultat überwiegend negative Konsequenzen mit sich bringt. Impulsive Personen haben Probleme, vorausschauend zu handeln und aus vorhergegangenen Fehlverhalten zu lernen (Brevet-Aeby et al. 2016; Evenden 1999). Die Ausprägung der Impulsivität variiert individuell und formt zusammen mit weiteren Faktoren die Persönlichkeit (Stanford et al. 2009; Moeller et al. 2001; Kooij et al. 2010; Barkley 1997). Bei der Impulsivität handelt es sich um ein Kontinuum. Eine hohe Impulsivität kann Krankheitswert bekommen, wenn sie langfristig zu negativen Auswirkungen im Alltag führt. Moeller et al beschreiben Impulsivität als schnelle, ungeplante Reaktionen auf Stimuli, bevor Informationen vollständig verarbeitet wurden, bei gleichzeitig verminderter Rücksicht und Empfindlichkeit gegenüber negativen oder langfristigen Konsequenzen des Verhaltens (Moeller et al. 2001). Pathologische Ausprägungen von Impulsivität finden sich häufig im Rahmen von psychischen Erkrankungen mit Persönlichkeitsstörungen wie z. B. dem Borderline-Syndrom, bipolaren Störungen, bei Krankheiten mit eingeschränkter Impulskontrolle wie der ADHS oder bei Depressionen (Brevet-Aeby et al. 2016). Außerdem wird eine hohe Impulsivität mit suizidalem Verhalten in Verbindung gebracht, da die Kontrolle und die Inhibierung beim Bewerten der Handlungen fehlen oder nur in geringerem Umfang vorhanden sind (Gvion et al. 2015).

Im Gegensatz zu zwanghaftem Verhalten (z. B. Magersucht), bei dem das Erfüllen einer aufgestellten Regel oberste Priorität hat, äußert sich pathologisch auffällige Impulsivität beispielsweise durch die unmittelbare Befriedigung von eigenen Bedürfnissen, Belohnungsgelten und Erregungen (wie z. B. bei Spielsucht, Sexsucht oder Borderline-Störung) ohne längere Vorausplanung der Handlung und Abwägen der kurz- und langfristigen Konsequenzen. Erkrankte sind nicht in der Lage sich zu kontrollieren, sich wiederholende Verhaltensmuster zu unterbrechen oder sich des entstehenden Schadens bewusst zu sein (Hollander and Wong 1995). Durch diese Verhaltensweisen nimmt nicht nur die erkrankte Person, sondern auch deren familiäres Umfeld und die Gesellschaft insgesamt Schaden (Hollander and Rosen 2000; Hollander and Wong 1995).

Bechara et al unterscheiden die Motor- oder Verhaltensimpulsivität von der kognitiven oder Entscheidungsimpulsivität (Brunner and Hen 1997; Evenden 1999; Bechara, Damasio, and Damasio 2000; Bechara 2002). Die Motorimpulsivität wird als

Unfähigkeit gesehen, unmittelbar aufeinanderfolgende Handlungen zu unterdrücken („response inhibition“) (Hinson, Jameson, and Whitney 2003). Sie kann mit verschiedenen Tests festgestellt und gemessen werden, wie zum Beispiel mit Start-Stopp-Tasks (Go-/NoGo-Tasks) (Horn et al. 2003) und ist mit einer Beeinträchtigung des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLFPC) assoziiert (Bechara, Damasio, and Damasio 2000). Bei der kognitiven Impulsivität ist das Individuum unfähig die kurzfristigen oder in der Zukunft liegenden Konsequenzen einer Handlung abzuwägen (Iowa-Gambling-Task) (Bechara et al. 1994).

Die Barratt-Impulsivitätsskala (Barratt 1959) (aktuell Version 11) ist eine etablierte Methode um motorische und kognitive Impulsivität mittels eines Fragebogens zu messen (Patton JH J Clin Psychol 1995). Der Fragebogen besteht aus 30 Punkten, die in drei Kategorien eingeteilt werden: Unaufmerksamkeit und kognitive Impulsivität (schnelle Entscheidungen treffen), Motorimpulsivität (Handeln ohne Nachdenken, fehlende Ausdauer) sowie die Unfähigkeit längerfristig zu planen und Vorauszudenken (Patton JH J Clin Psychol 1995; Stanford et al. 2009). Wegen ihrer unkomplizierten und einfachen Anwendung findet die Barratt-Impulsivitätsskala in vielen Studien über Persönlichkeitsstörungen oder Suchtverhalten Verwendung (Swann et al. 2004; Moeller et al. 2004).

Klinisch gesunde Hochimpulsive haben eher Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen (Reynolds et al. 2019; Hayashi et al. 2017), die teilweise mit denen von ADHS-Erkrankten vergleichbar sind (Herrmann et al. 2009; Dimoska and Johnstone 2007; Ide et al. 2017). Es konnte gezeigt werden, dass hochimpulsive Probanden durch ein verstärktes Inhibitionssignal ihren Nachteil durch zu schnelle, unüberlegte Antworten teilweise ausgleichen können, sodass sie in Go-/NoGo-Tasks vergleichbare Ergebnisse zu niedrigimpulsiven Probanden erreichen (Dimoska and Johnstone 2007). Die Unterteilung klinisch gesunder Probanden in „hochimpulsiv“ oder „niedrigimpulsiv“ kann anhand der Summe der erreichten Punktzahl im Barratt-Fragebogen erfolgen. Ab einem Wert von 72 Punkten gilt die Person als hochimpulsiv. Es konnte gezeigt werden, dass Personen, die mehr als 72 Punkte erreicht haben, öfter geringfügige Diebstähle begangen haben und mehr zur Selbstverletzung neigen (Stanford et al. 2009). Wird andererseits eine Punktzahl kleiner als 52 erreicht, so spricht das für eine ausgeprägte Selbstkontrolle und Niedrigimpulsivität (Knyazev and Slobodskaya 2006). Diese Personen handeln eher überlegt und planen langfristig.

In dieser Studie wurde eine hinsichtlich ADHS und anderer psychischen Erkrankungen klinisch gesunde hochimpulsive Gruppe mit einer niedrigimpulsiven Kontrollgruppe verglichen. Beide Gruppen durchliefen an zwei Tagen eine randomisierte doppelverblindete non-invasive Gehirnstimulation (NIBS) mittels tDCS und rTMS um anschließend am Computer eine Flankeraufgabe zu bearbeiten. Veränderungen der Hämoglobinoxygenierung im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) wurde mit der Nahinfrarotspektroskopie aufgezeichnet. Ziel der Studie war es, herauszufinden ob durch die NIBS die veränderten Aktivierungsmuster umschriebener Gehirnareale der hochimpulsiven Probanden annähernd an die niedrigimpulsive Gruppe normalisiert werden können. Die relevanten Hintergründe werden in den folgenden Kapiteln näher erörtert.

1.2. Neurologische und anatomische Korrelate von ADHS und Impulsivität

Seit bereits mehreren Jahren nimmt die Neuropsychologie eine zentrale Rolle in der ADHS-Forschung ein, um Veränderungen und Vorgänge im menschlichen Gehirn zu analysieren. Die örtliche Lokalisierung und zeitliche Auflösung von kognitiven Funktionen und Dysfunktionen ist durch technische Fortschritte immer genauer geworden. Studien, die sich mit der neurologischen Ursache der ADHS befassen, fanden verschiedene zerebrale Auffälligkeiten im Vergleich zu Gesunden, deren Bedeutung für die Krankheitsentwicklung noch Gegenstand aktueller Forschung ist. Durch Untersuchungen an Patienten mit Gehirnläsionen, sowie durch Neuroimaging konnte herausgefunden werden, dass verschiedene neurale Systeme und Funktionen zum Attribut der Impulsivität beitragen (Aron, Robbins, and Poldrack 2004; Pattij and Vanderschuren 2008).

Beim Vergleich von ADHS-Erkrankten mit Gesunden fanden sich morphologische Veränderungen des Gehirnes hinsichtlich des Volumens und der Kortexdicke, unter anderem präfrontal (Makris et al. 2007). Das gesamte Gehirnvolumen war bei Kindern mit ADHS 4,7% kleiner als bei klinisch gesunden Kindern (Castellanos et al. 1996). Es wurden sowohl ein geringeres Volumen als auch geringere Konzentrationen von Neurometaboliten im rechten dorsolateralen frontalen Kortex gefunden als auf der Gegenseite (Yeo et al. 2003). Weitere Studien mit MRT-basierter

Volumenmesstechnik und Messungen der kortikalen Dicke haben Veränderungen des DLPFC, des fronto-orbitalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex ergeben (Seidman et al. 2006; Makris et al. 2007; Valera et al. 2007).

Neben radiologisch erkennbaren strukturellen Veränderungen des Gehirns, gibt es funktionelle Veränderungen des Gehirns, die sich in abweichenden Aktivierungsmustern klinisch äußern. Um der Ursache für ADHS näher zu kommen versuchte man sich auf Veränderungen in Gehirnarealen zu konzentrieren, die normalerweise bei Aufmerksamkeit, kognitiven und exekutiven Funktionen, Motorkontrolle, Antwortinhibition und Gedächtnis eine Rolle spielen (Bush 2011).

Es wurden verschiedene Gehirnregionen beschrieben, in denen Auffälligkeiten identifiziert wurden, welche im Zusammenhang mit klinischen Symptomen der ADHS stehen könnten (Seidman, Valera, and Bush 2004; Seidman, Valera, and Makris 2005). Bei mit Impulsivität assoziierten Entscheidungsprozessen und Mechanismen wurde eine erhöhte Aktivität in Arealen des präfrontalen Kortex gefunden (Bechara, Damasio, and Damasio 2000; Asahi et al. 2004; King et al. 2003; Dalley et al. 2004). Der ventromediale präfrontale Kortex wird als Hauptareal der kognitiven Impulsivität angenommen (Bechara 2002). Es konnte gezeigt werden, dass die Hypoaktivierung des fronto-striatalen Netzwerkes bei ADHS-Patienten mit Defiziten in der Antwortinhibition („response inhibition“) verbunden ist (Hart et al. 2013; Morein-Zamir et al. 2014). Studien zeigten, dass eine verminderte Aktivität des Frontallappens zusammen mit einer verminderten präsynaptischen serotonergen Funktion typisch für impulsive Störungen ist (Hollander and Wong 1995).

Bei ADHS-Patienten wurde in Bereichen, welche mit Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen assoziiert werden, Auffälligkeiten gefunden (Makris et al. 2009). Konvergente Daten aus verschiedenen Studien belegen unter anderem die Beteiligung des DLPFC und des dorsoanterioren cingulären Kortex (dACC) (Seidman, Valera, and Bush 2004; Seidman, Valera, and Makris 2005). In fronto-subkortikalen Regionen können neuronale Schaltkreise der Motorsteuerung somit nicht fehlerfrei funktionieren (Alexander, DeLong, and Strick 1986).

ADHS wird zudem in Verbindung mit einer unterdurchschnittlichen Aktivierung der präfrontalen Systeme gebracht, denen die Verantwortung für die höhere Motorkontrolle zugeschrieben werden (Rubia et al. 1999; Nigg 1999). In der Studie von

Rubia et al. zeigten hyperaktive Erwachsenen eine schlechtere Antwort im rechten mesialen präfrontalen, im rechten inferioren präfrontalen und im linken Nucleus caudatus.

Im Lobus frontalis des Gehirns, der durch den Sulcus centralis vom Lobus parietalis getrennt wird, befindet sich rostral der motorischen Zentren der präfrontale Kortex. Dieser ist neben der Kontrolle von Emotionen und des Sozialverhaltens auch für weitere höhere kognitive Funktionen von Bedeutung. Hier wird vermutlich die Entscheidung getroffen, ob beispielsweise Affekte wie Angst und Wut offen gezeigt werden oder nicht (Aumüller and Wurzinger 2010). Der DLPFC befindet sich im Brodmann-Areal 9 und 46 (Abbildung 1). Er spielt eine wichtige Rolle bei der Ausführung von exekutiven Funktionen. Darunter fallen Aufmerksamkeit und Konzentration, die Fähigkeit sich nicht stören zu lassen, die Organisation von Handlungsabläufen, zeitliche Planungen und die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses. Im fronto-orbitalen Kortex läuft die Bewertung emotionaler und motivationaler Aspekte einer Entscheidung ab. Diese Funktionen sind untereinander eng verknüpft und beeinflussen sich gegenseitig (Leyh 2017).

Die Erforschung der Veränderungen, die zum klinischen Bild der ADHS führen, fokussiert vor allem auf funktionelle und molekulargenetische Ursachen. Veränderte Aktivierungsmuster in spezifischen Gehirnarealen, die zum Beispiel durch fehlerhafte Abläufe der Signalwege von katecholaminergen Neurotransmittern initiiert werden können, gelten als hauptverantwortlich (Faraone et al. 2005; Makris et al. 2009; Fallgatter et al. 2005; Ehlis et al. 2008). Bisher ist der Goldstandard zur Therapie der Symptome der Erkrankung die Unterstützung dieser Signalwege mit stimulierenden Pharmaka (siehe 1.1.1.) (Habel et al. 2011). Zusammenfassend kommt in der ADHS eine Dysregulation des Neurotransmittersystems zustande. Rezeptorpolymorphismen, welche eine verringerte Aktivität der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin verursachen, werden als mögliche Ursachen von impulsiven Verhaltensmustern genannt (Winstanley et al. 2005; Hennig, Netter, and Munk 2020). Die Krankheit äußert sich einerseits durch dopaminerge und noradrenerge Dysregulation (Arnsten et al. 1997; Arnsten 1997; Biederman and Spencer 1999) und andererseits durch strukturelle und funktionelle Einschränkungen des kortiko-kortikalen und fronto-subkortikalen Pathways (Biederman 2005).

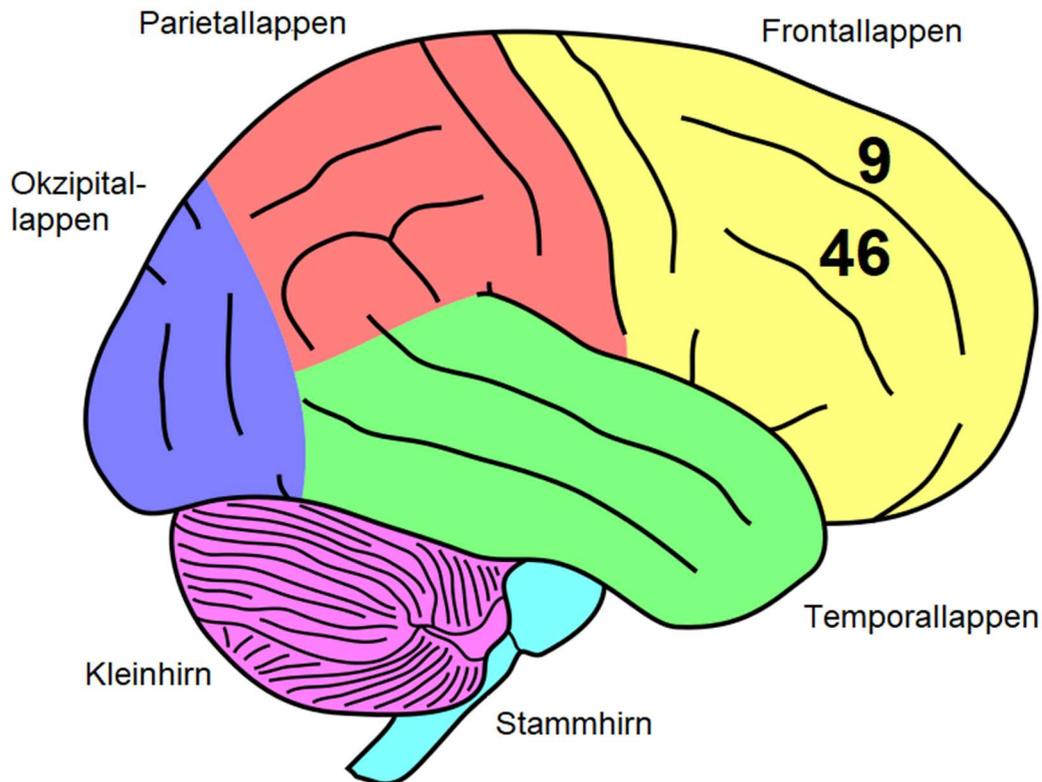


Abbildung 1. Brodmann-Areale 9 und 46

(https://de.wikipedia.org/wiki/Gehirn#/media/Datei:Gehirn,_lateral_-_Lobi_+_Stammhirn_+_Cerebellum_deu.svg, 07.02.2020, 15:39)

Der DLPFC, der ventro-lateral präfrontale Kortex und der dorsoanteriore cinguläre Kortex bilden zusammen die Hauptareale des cingulo-fronto-parietalen kognitiven Aufmerksamkeitsnetzwerks (Ehlis et al. 2008; Makris et al. 2009; Bush 2011; Fallgatter et al. 2005; Fallgatter, Ehlis, Seifert, et al. 2004). In geringerem Ausmaß gehört hier auch der parietale Kortex dazu (Bush 2011). Molekulargenetische Studien vermuten eine Verbindung zwischen ADHS und Genvarianten bestimmter Dopaminrezeptoren, welche katecholaminerge Neurotransmitter zur Signalübertragung nutzen (Faraone et al. 2005). Beispielsweise sind Adrenalin und Dopamin Agonisten des Dopamin DRD4 Transporters (Lanau et al. 1997), welcher in subkortikalen neuronalen Netzwerken des Frontalhirns eine Rolle bei Informationsübertragung spielt (Faraone and Biederman 1998). Die katecholaminergen Neurotransmitter Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin bekleiden eine sehr wichtige Aufgabe bei der reibungslosen Übermittlung von Informationen auf Signalwegen zwischen zentralem Nervensystem und der Peripherie

(Lanau et al. 1997) und auch im DLPFC (Arnsten 1997). Liegt eine Störung im Ablauf der Übertragungswege vor, so könnte hieraus die Pathophysiologie der ADHS entstehen (Arnsten 1997; Arnsten et al. 1997). Durch mangelhafte Übertragung in den Schaltkreisen entstehen eine fehlerbehaftete Motorsteuerung, Exekutivfunktionen werden gestört, das Verhalten wird enthemmt und die Modulation von Belohnungswegen aberriert (Alexander, DeLong, and Strick 1986). Die Erkrankten leiden unter einer Hypoaktivität neuronaler inhibitorischer Schaltkreise (Dickstein et al. 2006; Rubia et al. 1999). In entsprechenden Tasks, bei denen die exekutive Kontrolle getestet wird, schneiden ADHS-Patienten schlechter ab, als gesunde Kontrollprobanden (Rubia et al. 1999). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass fast die Hälfte der teilnehmenden Kinder mit ADHS bei einer Aufgabe nach einer Falschantwort Schwierigkeiten hatten, ihr Verhalten für die folgenden Durchläufe anzupassen (Yordanova et al. 2011). Es resultierte eine erhöhte Fehlerquote und eine verlangsamte Antwortzeit bei den nächsten Durchläufen. Bei der gesunden Kontrollgruppe behielten 82% der Probanden ihre Antwortgeschwindigkeit bei.

Es gibt mehrere Studien über hemisphärisches Ungleichgewicht in den Gehirnarealen. Anhand dieser Studien ließ sich ein Areal eingrenzen, das mittels einer non-invasiven Hirnstimulation (s. 1.3.) kortikal mit dem Ziel stimuliert werden sollte, eine annähernde Normalisierung der Aktivierungsmuster zu erreichen. Ein Experiment zeigte bei ADHS-Erkrankten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe frontal und im Bereich des Sulcus centralis im Gehirn eine Asymmetrie kortikaler Aktivität (Keune et al. 2011). Parietal konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die ADHS-Gruppe zeigte eine signifikant höhere kortikale Aktivität der linken frontalen Hemisphäre (Keune et al. 2011). Somit könnte ADHS unter anderem durch Unterschiede der Aktivität der Hemisphären zustande kommen (Keune et al. 2011). Weitere Ergebnisse sprechen dafür, dass ADHS nicht allein auf einer Hypoaktivität der rechten Hemisphäre beruht (Hale et al. 2009). Andere Arbeitsgruppen gehen davon aus, dass ADHS durch eine rechtshemisphärisches Hypoaktivität (im Sinne erhöhter Alpha-Aktivität in dem Elektroenzephalogramm (EEG)) zustande kommen könnte (Fassbender and Schweitzer 2006). ADHS-Erkrankte bilden im Gegensatz zu gesunden Probanden mit zunehmendem Alter einen relativ erhöhten Durchmesser der linken im Vergleich zur rechten Hemisphäre des frontalen Kortex aus (Shaw et al. 2009). Die betroffenen Bereiche der rechten Hemisphäre werden mit Antwortinhibition („response inhibition“) in Verbindung gebracht (Shaw et al. 2009). Experimente zur

19

Inhibitionskontrolle in ADHS-Probanden zeigten ein reduziertes Inhibitionssignal in der ADHS-Gruppe im rechten DLPFC (Liotti et al. 2007). Auch fMRI-Studien konnten eine gehemmte Aktivierung bei Inhibitionsaufgaben im DLPFC von Kindern mit ADHS nachweisen (Passarotti, Sweeney, and Pavuluri 2010; Rubia et al. 2010). Trotz der vielen Untersuchungen besteht weiterhin Forschungsbedarf auf diesem Gebiet.

Neben strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns geht man außerdem davon aus, dass das biologische Substrat und psychologische Faktoren Symptome, Verlauf und Behandlung der ADHS beeinflussen können (Whalen 2001). Genetische Heterogenität und Umweltereignisse, wie beispielsweise Alkoholgenuss während der Schwangerschaft kommen in Betracht (Makris et al. 2009). Komplexe genetische und nicht-genetische Vorgänge bringen „ADHS-Endophänotypen“ hervor (Doyle et al. 2005; Castellanos and Tannock 2002). Merkmale dieser Endophänotypen sind veränderte Frontalhirnfunktionen, insbesondere exekutive Dysfunktionen wie Inhibitionsdefizite und ein verändertes Arbeitsgedächtnis (Castellanos and Tannock 2002; Ehlis et al. 2008; Nigg 1999).

Multifaktorielle Krankheiten, wie zum Beispiel Herzerkrankungen, Diabetes mellitus oder auch ADHS auf einzelne genetische Varianten zurückzuführen ist schwierig, da die Anzahl der beteiligten Gene groß und der jeweilige Beitrag zum Entstehen der Erkrankung eher gering ist. Anstatt lediglich die Genetik der Krankheit zu untersuchen, erweiterte man die Untersuchung auf Phänotypen. Diese sind genetisch beeinflusste Parameter, die sowohl mit dem Verlauf der Krankheit und als auch mit der Entstehung der Krankheit verknüpft werden können (Kronenberg and Heid 2007). Auch bei der ADHS gilt die Annahme, dass unterschiedliche Mechanismen beteiligt sind, die den Phänotyp einer ADHS vom kombinierten Typ auslösen.

Eine bekannte Theorie ist das „Dual Pathway“-Modell von Sonuga-Barke (Sonuga-Barke 2002) (Abbildung 2). Hierbei führt ein Pfad zur verringerten Inhibitionskontrolle, aus der die Dysregulation von Gedanken und Handlungen entsteht (DTAP, „dysregulation of thought and action pathway“). Der andere Pfad wird mit einer Veränderung des Belohnungsverhaltens in Verbindung gebracht, die durch eine in der Kindheit entstandene Abneigung gegenüber Wartezeit induziert wird (MSP, „motivational style pathway“). Die Symptome der Pfade sind unterschiedlich stark ausgeprägt. Es wird unterteilt nach entwicklungsbedingten Verhaltensweisen, wie Verhaltenssymptome (Impulsivität, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität) und der

Fähigkeit konzentriert Aufgaben zu lösen. Die entwicklungsbedingten Verhaltensweisen werden von psychologischen Prozessen unterstützt. Diese werden in primäre Kerneigenschaften und sekundäre Manifestationen eingeteilt. Beispielsweise ist eine Kerneigenschaft die mangelnde Inhibitionskontrolle, sekundäre Manifestationen sind die Verhaltensdysregulation und die Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten. Die Abneigung gegenüber Warten ist eine sekundäre Manifestation des veränderten Belohnungsverhalten und Umwelteinflüssen in der Kindheit.

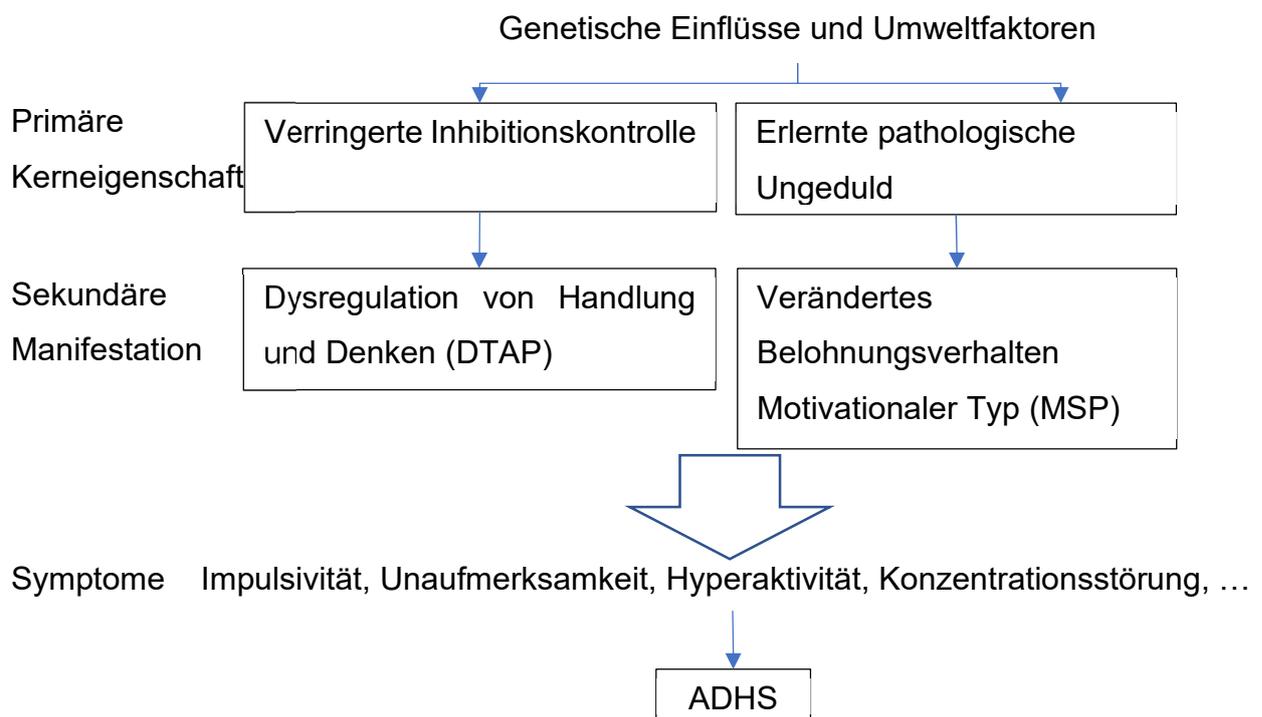


Abbildung 2. Schaubild des Dual Pathways (Sonuga-Barke 2002)

Beide Pathways resultieren in AHDS-Syndrom-Komplexen mit jeweils unterschiedlicher Ausprägung von Symptomen.

Beide „Pathways“ werden unterschiedlich beeinflusst. Dazu zählen zum einen Umwelteinflüsse wie das Elternhaus und zum anderen genetische Einflüsse. MSP-ADHS steht häufiger in enger Verbindung zu Einflüssen von außen, DTAP-ADHS ist davon öfter unabhängig, jedoch ist bei DTAP-ADHS häufiger eine zentrale Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten zu sehen (Sonuga-Barke 2002). Außerdem können beide Pathways aufgrund der Aktivität von Dopaminsystemen unterschieden werden. Beim DTAP ist eher das meso-kortikale, beim MSP ist eher das

meso- limbische System betroffen (Sonuga-Barke 2002). Gene die direkt mit dem Dual-Pathway-Modell in Verbindung gebracht werden, betreffen die Dopamin-Rezeptoren D1 und D2. Der D1 Rezeptor kommt in hoher Konzentration im präfrontalen Kortex vor. Bei eingeschränkter Funktionalität wirkt sich dies nachteilig auf Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und weitere Funktionen des präfrontalen Kortex aus, was sich bei der ADHS klinisch als Verhaltensdysregulation äußert (Arnsten 1997). Der Rezeptor D2 spielt eine Rolle im Schaltkreis des meso- limbischen Systems und ist zum Beispiel für Belohnungsverhalten verantwortlich. Eine Malfunktion dieses Rezeptors wird auch mit Substanzmissbrauch in Verbindung gebracht (Blum et al. 1995). Weitere Gene die mit ADHS in Verbindung gebracht werden betreffen den Dopaminrezeptor D4 und Dopamintransporter DAT1 (Durston et al. 2005).

Es stellt sich die Überlegung, ob es weitere Wege geben könnte, die funktionellen Unterschiede im Kortex, die unter anderem eine pathologische Impulsivität auslösen können, nicht-pharmakologisch zu behandeln. Es bestehen funktionelle Veränderungen der Gehirnstrukturen bei ADHS-Erkrankten bzw. hochimpulsiven Personen. Wäre es möglich, diese funktionellen Veränderungen beispielsweise durch non-invasive Stimulation annähernd so zu normalisieren, dass sich das Verhalten einer subklinischen Probandengruppe dem Verhalten der funktionell unauffälligen Kontrollgruppe angleichen kann? Da der DLPFC ein wichtiges Areal in der Untersuchung der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen darstellt und bei ADHS funktionelle Veränderungen zeigt, wurde er als ROI eingegrenzt (Makris et al. 2009; Arnsten 1997; Arnsten et al. 1997). Weiterführend wurde in dieser Studie der rechte DLPFC als Ort für die non-invasive Hirnstimulation (s. 1.3.) gewählt. Er soll mit dem linken DLPFC, der nicht stimuliert wurde, verglichen werden.

1.3. Kortikale Stimulation durch tDCS und rTMS

Aufgrund der Kontraindikationen und Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie und „Non-Respondern“ im Coaching und anderen etablierten Therapiemaßnahmen, ist man bestrebt, alternative Behandlungsmöglichkeiten für erwachsene ADHS-Patienten zu entwickeln. Als möglicher Ansatzpunkt bietet sich hier eine Beeinflussung der veränderten Frontalhirnfunktionen der ADHS-Patienten an. Die

Normalisierung der abnormen kortikalen Aktivität in betroffenen Gehirnarealen, wie dem rechten DLPFC, könnte zu einer Stärkung exekutiver Funktionen führen (Weissman et al. 2006; Castellanos et al. 2008; Yeo et al. 2003). Durch lokale Applikation transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) und repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) können Funktionsänderungen der stimulierten Kortexareale generiert werden (Schmidt, Lang, and Heckmann 2017). Bislang gibt es noch kein etabliertes Konzept, durch welches die ADHS spezifischen Defizite vermindert werden können. Mittels rTMS und tDCS ist es möglich, die Aktivität von kortikalen Neuronenverbänden zu beeinflussen und je nach verwendetem Protokoll ihre Erregbarkeit zu fördern oder zu hemmen (Nitsche and Paulus 2000; Wassermann and Zimmermann 2012).

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, „transcranial direct current stimulation“) ist eine non-invasive Form der Gehirnstimulation. Hierbei wird ein kontinuierlicher schwacher Gleichstrom von in der Regel 1-2 mA durch Kopfhautelektroden über dem Kortex abgegeben (Wright 2015; Schmidt, Lang, and Heckmann 2017). Bei dem Vorgang beträgt die transkortikale Stromdichte etwa die Hälfte der applizierten transkraniellen Stromdichte (Rush and Driscoll 1968). Hierbei kommt es bei der tDCS zur Verschiebung des Ruhemembranpotentials in diesem Bereich. Daraus resultiert eine Regulation der Spontanität der Aktionspotentiale kortikaler Neurone (Antal and Paulus 2008). Mittels dieser Intervention kann jedoch ebenfalls eine Aktivierung oder Inhibierung eines Gehirnareals bewirkt werden. Durch das Anlegen von anodalem Strom kann die Erregbarkeit des Cortex verstärkt, beziehungsweise aktiviert und mit kathodalem Strom gehemmt, also inhibiert werden (Nitsche and Paulus 2000).

Die tDCS erlaubt eine schmerzlose und reversible Veränderung der Kortexaktivität unter der Elektrode und hat vielversprechendes Potential für neuropsychiatrische Wissenschaft und Medizin. Es konnte gezeigt werden, dass die Effekte nach der Stimulation anhalten können (Nitsche and Paulus 2000). Nach langandauernder tDCS (13 Minuten) blieb der Kortex bis zu 90 Minuten erregt, abhängig von der Intensität der Stimulation (Nitsche and Paulus 2001). Spezielle Funktionen des Gehirns, wie visuelle Reizverarbeitung und verschiedene Lernprozesse, bleiben somit für begrenzte Zeit auch nach der tDCS-Behandlung noch beeinflusst (Nitsche and Paulus 2007). Cachoeira et al testeten doppelverblindet und Sham-kontrolliert eine Gruppe von 17

erwachsenen Probanden mit ADHS (Cachoeira et al. 2017). Die Anode wurde über dem rechten DLPFC, die Kathode über dem linken DLPFC angelegt und die Stimulation lief mit 2 mA jeweils 20 min pro Tag für insgesamt fünf zusammenhängende Tage. Die Stimulation mittels tDCS erbrachte bei den 17 Probanden mit ADHS eine Verbesserung der Symptome, die auch 4 Wochen nach der Stimulation messbar waren. Die tDCS wurde erfolgreich eingesetzt, um depressive Episoden zu behandeln (Meron et al. 2015; Shiozawa et al. 2014).

Die rTMS ist eine Option für eine non-invasive Gehirnstimulation, die von Patienten gut akzeptiert wird. Das Stimulationsverfahren der rTMS kann eine Erhöhung der kortikalen und kortikospinalen Erregbarkeit hervorbringen (Burt, Lisanby, and Sackeim 2002). Die rTMS kann ebenfalls wie die tDCS im Sitzen und beim wachen Patienten erfolgen. Sie beeinflusst über magnetisch induzierte elektrische Ströme die Auslösung von Aktionspotentialen und damit die neuronale Aktivität der unterhalb des Applikationsortes liegenden Neuronenpopulationen im Gehirn. Die Ströme werden mit einer tangential an den Kopf angelegten Magnetspule direkt über der Kopfhaut abgegeben (Daroff and Aminoff 2014; Wassermann and Zimmermann 2012). Durch die Beeinflussung der neuronalen Aktionspotentiale kann dabei auf den darunterliegenden Cortex und damit auf kognitive und motorische Funktionen eingewirkt werden (Schmidt, Lang, and Heckmann 2017). Es wurden Konzepte entwickelt, mit denen hochfrequente Stimuli abgegeben werden können (sog. theta-burst-Stimulation, TBS) (Huang et al. 2005). Dabei kommt es auf die zeitliche Abfolge der Stimuli an, ob das Protokoll aktivierend oder hemmend wirkt. Die fortlaufende theta-burst-Stimulation (continuous TBS, cTBS) verringert die kortikale Erregbarkeit, wohingegen die intermittierende theta-burst Stimulation (iTBS), die kortikale Erregbarkeit steigert. Es können hiermit Effekte in Physiologie und Verhalten für circa 60 min durch eine kurze Stimulationszeit (~4min) erbracht werden (Huang et al. 2005). Bei diesen Protokollen werden innerhalb einer sehr kurzen Zeit eine Folge von Impulsen mit anschließender Pause auf den Kortex appliziert. Die Impulse sollten etwa 80% der Stimulationsintensität der individuellen Motorschwelle haben ((Rossini et al. 2015), siehe 2.3.3.).

Die rTMS wird in neuropsychiatrischen Bereichen immer mehr eingesetzt, da sich in Studien Steigerungen einzelner Gehirnfunktionen nachweisen ließen (Dresler et al. 2009; Oliveira-Maia, Press, and Pascual-Leone 2017; Herwig et al. 2007; Speer et al.

2000). Ob die Aktivität der kortikalen Neuronenverbände gefördert oder inhibiert wird, hängt von der Art des verwendeten Protokolls ab. Reizungen durch rTMS unter 1 Hz können beispielsweise zur Hemmung von Hirnaktivität, Stimuli von 20 Hz zur Erregung von Gehirnarealen führen (Schmidt, Lang, and Heckmann 2017). Eine inhibierende Stimulation könnte sich somit bei Krankheitsbildern mit kortikaler Übererregung als therapeutisch wertvoll erweisen, wie zum Beispiel bei der fokalen Epilepsie. Außerdem erwies sich die rTMS appliziert am DLPFC als vielversprechendes Verfahren in der Therapie von Depressionen (Loo and Mitchell 2005; Kozel and George 2002). Bei Stimulationen des präfrontalen Kortex mit höherer Frequenz (5-25 Hz), konnten bei ADHS-Patienten eine gesteigerte Aufmerksamkeit (Bloch et al. 2010) und bei gesunden Probanden eine bessere Reaktionszeit und eine bessere Gedächtnisleistung erreicht werden (Pascual-Leone et al. 1993). Einige Studien konnten zeigen, dass sich nach einer Verum-TMS-Stimulation die kognitiven Fähigkeiten des DLPFC verbessern (Bloch et al. 2010; Cotelli et al. 2006). Die Applikation von hochfrequentem rTMS auf den rechten oder linken PFC konnte die Daueraufmerksamkeit (sustained attention) steigern (Hwang et al. 2010; Vanderhasselt et al. 2007; Vanderhasselt et al. 2006). Bei Hwang et al. machten die Probanden nach dem Erhalten des Stimulationsprotokolls weniger Kommissionsfehler (s. 2.3.5.), was zeigt, dass die hochfrequente rTMS die Antwortinhibition verbessern kann. Vanderhasselt et al konnte zeigen, dass bei der hochfrequenten rTMS-Applikation über dem linken DLPFC die Reaktionszeit bei kongruenten und inkongruenten Reizen (siehe 2.3.5.) signifikant verkürzt werden konnte (Vanderhasselt et al. 2006). Cao et al konnten durch ihre Studie zeigen, dass rTMS und das Medikament Atomotexin getrennt voneinander sowie in Kombination bei Patienten mit AHDS eine Verbesserung der Kernsymptome und der exekutiven Funktion erreichten (Cao et al. 2018). Die kombinierte Therapie war hier am erfolgreichsten und die alleinige Gabe von Atomotexin stellte sich als effektiver als nur die rTMS heraus. Auch die hochfrequente rTMS konnte in Studien antidepressive Effekte erreichen (Berlim et al. 2014; George et al. 1995). Im Gegensatz dazu gibt es Studien, die keine Effekte durch rTMS nachweisen konnten (Nahas et al. 2003; Herwig et al. 2007; Loo et al. 2003).

Werden tDCS und rTMS kombiniert angewendet, kann die Konditionierung der kortikospinalen Ausgangsneurone beeinflusst werden. Beide Stimulationstechniken können bidirektionale Einflüsse auf die Erregbarkeit von kortikospinalen

Ausgangsneuronen haben, abhängig von der Frequenz (rTMS) oder der Polarität (tDCS) (Nitsche et al. 2003; Touge et al. 2001; Maeda et al. 2000; Nitsche and Paulus 2001). Die tDCS kann eine polaritätsspezifische Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit verursachen. Wurden tDCS und rTMS hintereinander kombiniert angewendet, so beeinflusste die präkonditionierende tDCS tiefgreifend die Effektivität der nachfolgenden Applikation der rTMS (1 Hz). Eine zehninütige anodale Gleichstromstimulation und anschließende rTMS (1Hz) führte zu einer anhaltenden Senkung der kortikospinalen Erregbarkeit für mehr als zwanzig Minuten (Siebner et al. 2004). Wurde mit kathodalem Gleichstrom inhibierend konditioniert und nachfolgend rTMS (1Hz) genutzt, so ließ sich wiederum eine anhaltende Verstärkung der kortikospinalen Erregbarkeit für mindestens zwanzig Minuten produzieren (Siebner et al. 2004). Die Effekte der kombinierten tDCS und rTMS traten entgegengesetzt auf. Probanden, die die größte Steigerung der Erregbarkeit nach der anodalen tDCS zeigten, hatten nach der Applikation der rTMS die größte Absenkung. Nach kathodaler hemmender tDCS wurde nach der rTMS die größte Erregbarkeit gemessen (Siebner et al. 2004). Wurde die rTMS (1 Hz) mit einer Sham-tDCS kombiniert, so traten keine Veränderungen der Erregbarkeit auf. Die Autoren leiteten hieraus ab, dass ein homöostatischer Prozess die kortikospinale Erregbarkeit auf ein physiologisches Maß beschränken könnte (Siebner et al. 2004). Weitere Autoren berichteten von der Beeinflussung der kortikalen Plastizität durch die Kombination von tDCS und rTMS. Wurde der Kortex mit einem effektiven tDCS-Protokoll vorbehandelt und es folgte ein 5 Hz-rTMS-Protokoll, so wurde die kortikale Plastizität und damit die Erregbarkeit erhöht (Lang et al. 2004). Lief stattdessen vor der rTMS ein Sham-tDCS-Protokoll ab, konnten keine Folgeeffekte festgestellt werden (Lang et al. 2004). In einer Studie von Cosentino et al wurde über dem primären motorischen Kortex nach 15-minütiger anodaler oder kathodaler 1,5 mA tDCS eine 5-Hz rTMS mit einer Intensität von 120% der Motorschwelle durchgeführt und die Generation von muskelevozierten Potentialen (MEP) gemessen (Cosentino et al. 2012). Sowohl bei kathodaler als auch ohne tDCS-Stimulation wurde eine Steigerung der MEP festgestellt. Dieses war bei anodaler tDCS-Stimulation nicht der Fall. Die aufeinanderfolgende Stimulation von tDCS und rTMS könnte somit ein wichtiges Werkzeug bieten, um die neuronale Plastizität und die Kortexerregbarkeit zu beeinflussen (Cosentino et al. 2012).

Für beide Stimulationsverfahren gilt, dass in Studien mit Untersuchung gesunder Probanden geringere Effekte erzielt werden konnten, welches auf Deckeneffekte

(„ceiling effects“) im Sinne einer nicht mehr verbesserungsfähigen Funktionalität zurückgeführt werden könnte (Fregni and Pascual-Leone 2007).

Diese Studie untersuchte die Effektivität von rTMS und tDCS bezüglich der Normalisierung kortikaler Aktivierungsmuster im präfrontalen Kortex. Hierzu sollte bei subklinisch hochimpulsiven Probanden und einer niedrigimpulsiven Kontrollgruppe überprüft werden, ob NIBS einen neurokognitiven Effekt auf die umschriebenen Hirnareale hat.

1.4. Die Nahinfrarotspektroskopie

Um die Effekte der kombinierten tDCS-rTMS-Stimulation auf die kortikale Aktivität aufzuzeichnen, wurde eine geeignete bildgebende Methode benötigt. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist eine optische Methode und wird seit 1985 in verschiedenen Feldern der Humanmedizin eingesetzt (Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004). Sie eignet sich, um die aktivitätsabhängige Veränderung der Konzentration von sauerstoffgesättigtem Hämoglobin in Kortexregionen zu messen. Sie hilft Aufschluss über die zerebralen Aktivierungsmuster bei psychisch Kranken zu geben oder die kortikalen Funktionen von psychisch erkrankten Patienten zu erforschen (vgl. Abbildung 3) (Ehlis et al. 2014). Auch in der Neonatologie wird NIRS beispielsweise zum Monitoring zerebraler Hämodynamik eingesetzt (Fahnenstich 1993). Bisher reicht die räumliche Auflösung noch nicht an diejenige von alternativen Messverfahren wie beispielsweise dem BOLD fMRI heran (Dunn et al. 1998; Dunn and Swartz 1997; Scarapicchia et al. 2017). Die räumliche Auflösung der NIRS wird durch neue technische Innovationen stetig verbessert (Torricelli et al. 2014).



Abbildung 3. NIRS in der Psychiatrie (Ehlis et al. 2014)

Kognitive Prozesse beeinflussen durch neuronale Aktivität den zerebralen Blutkreislauf. Der Sauerstoffgehalt des Blutes und das Blutvolumen selbst können sich ändern. Diesen Mechanismus macht sich die NIRS für die Bildgebung zunutze (Cui et al. 2011). Mit der NIRS lässt sich non-invasiv die zerebrale Oxygenierung und Desoxygenierung des Blutes in ausgewählten Teilen des Gehirns während kognitiver Stimulation messen (Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004). Aufgrund der unterschiedlichen Absorptionsspektren von den beiden Chromophoren von oxygeniertem (O_2Hb) und desoxygeniertem (HHb) Hämoglobin ist es möglich, die jeweiligen Konzentrationen an Sauerstoff im lebenden Gewebe zu bestimmen (Fallgatter, Muller, and Strik 1998; Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004; Haeussinger et al. 2011). Für nahinfrarotes Licht der Wellenlängen 700 bis 1000nm ist Gewebe gut durchlässig und Absorption und Streuung sind gering (Fahnenstich 1993). Dieser Wellenlängenabschnitt wird als optisches Fenster bezeichnet (Butti et al. 2006). Mittlerweile ist es sehr gut möglich über eine Zeitspanne Konzentrationsveränderungen von O_2Hb und HHb in Ruhe und kognitiver Aktivierung im intraindividuellen Vergleich darzustellen (Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004). Das Licht wird durch eine Optode, die über eine Haube oder ein Gummiband am Kopf befestigt ist, auf das darunterliegende Gewebe ausgesendet. Alle Optoden sind durch

flexible, elektrooptische Kabel mit der NIRS-Steuerungseinheit verbunden. Das emittierte Licht dringt in das Gewebe ein und wird dort teilweise absorbiert (Abbildung 4). Das nicht-absorbierte reflektierte Licht wird von einer Lichtdetektor-Optode einige Zentimeter weiter wieder aufgenommen. Durch das elektrooptische Kabel gelangt es wieder zur Steuerungseinheit (Obrig et al. 2000; Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004; Butti et al. 2006). Alle Oberflächen sind prinzipiell in der Lage Licht zu absorbieren oder zu reflektieren. Haare und insbesondere dunkle Haare sind dafür bekannt, das Signal zu stören (Wallois et al. 2010; Sawan et al. 2012).

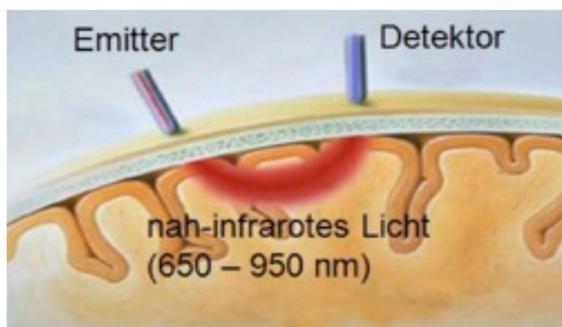


Abbildung 4. Prinzip der NIRS (Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004).

Der Emitter sendet Nah-Infrarot-Licht ca. 2-3cm weit unter die Kopfhaut in den Kortex, wo es größtenteils absorbiert wird. Das reflektierte Licht wird vom Detektor erfasst.

Die Grundlage der NIRS besteht aus dem Prinzip der neurovaskulären Koppelung. Da zum Beispiel durch eine kognitive Aufgabe an einer bestimmten Stelle am Kortex vermehrt Neurone aktiv sind, kommt es lokal infolge vermehrten Sauerstoffbedarfs zu einer Abnahme der O₂Hb-Konzentration und die HHb-Konzentration nimmt zu. Damit es nicht zu einer Unterversorgung von Sauerstoff im Gehirn kommt, kommt es innerhalb von wenigen Sekunden nach diesem initialen Sauerstoffverbrauch zur Vasodilatation mit regional ansteigendem und länger anhaltendem Blutfluss („perfusion overshoot“). Folglich steigt die O₂Hb-Konzentration und die HHb-Konzentration sinkt (Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004). Gemessen wird die reflektorische Mehrversorgung mit oxygeniertem Hämoglobin nach kortikalem Sauerstoffverbrauch mit Bezug auf den Stimulus als beta-Koeffizient (Plichta et al. 2007).

Die NIRS wurde bereits in mehreren Studien herangezogen, die sich mit ADHS und Antwortinhibition („response inhibition“) auseinandersetzen (Inoue et al. 2012). Die Aktivierung von kortikalen Bereichen während der Durchführung eines Go/NoGo-Tasks zeigte einen steigenden O₂Hb und einen sinkenden HHb (Herrmann et al. 2005).

1.5. Der Eriksen-Flanker-Task

Um eine Modifizierung der kortikalen Aktivität mit der NIRS messen zu können erfordert es eine geeignete Aufgabe, die der Proband während der Messung mit der NIRS ausführt. Die Aufgabe soll das zuvor (Verum- oder Sham-)stimulierte Kortexareal fordern, damit Veränderungen der Erregbarkeit und somit der O₂-Gehalt im entsprechenden Areal sichtbar werden. Im Experiment wurde der Eriksen-Flanker-Task in modifizierter Form verwendet (siehe 2.3.5) (Yordanova et al. 2011; Ehlis, Deppermann, and Fallgatter 2018). Der Eriksen-Flanker-Task (Eriksen and Eriksen 1974) dient der Analyse von Aufmerksamkeits- und Kontrollprozessen. In einer Aufgabe werden Zielstimuli präsentiert, die von einem oder mehreren Distraktorreizen („noise letters“) begleitet werden (Davelaar and Stevens 2009). Die Versuchsperson soll die Zielstimuli so schnell und richtig wie möglich bearbeiten. Es gibt kongruente Stimuli (compatible-noise condition), bei denen die gleiche Reaktion wie beim zentralen Zielstimulus erwartet wird und inkongruente Stimuli (incompatible-noise condition), bei denen sich die Reaktion vom Zielstimulus unterscheidet (Eriksen and Eriksen 1974).

Eriksen und Eriksen nutzten als Stimuli die Buchstaben H und K sowie S und C. In der Aufgabe sollte H mit K und S mit C assoziiert werden. Bei H und K sollte die gleiche Reaktion erfolgen, bei S und C eine andere Reaktion. Die Reaktionszeiten waren schneller und enthielten weniger Fehler, wenn mit kongruenten Flankern (z. B. HHHKHHH, KKKHKKK, SSSCSSS) anstatt mit inkongruenten Flankern (z. B. KKKS KKK, CCCHCCC, SSSHSSS) gereizt wurde. Dieser Effekt könnte dadurch erklärt werden, dass durch die inkongruenten Stimuli konkurrierende Antwortimpulse gleichzeitig aktiviert werden und sich dann gegenseitig hemmen (Eriksen and Schultz 1979). Neben Buchstaben können auch Bilder, Zahlen, Farbpunkte oder Symbole genutzt werden (Bermeitinger 2017).

Eine sehr gute Variante, Aktions- und Inhibitionsvermögen zu testen, ist der Go-/No-Go-Task. Sein Aufbau ist simpel und er kann sowohl verbale als auch non-verbale Stimuli nutzen (Arce and Santisteban 2006). Unterschiedliche Versionen des Go-/NoGo-Tasks wurden bereits in verschiedenen Settings genutzt (Spinella 2004; Langley et al. 2004; Matthews et al. 2005). Die Beantwortung der Tasks wird in der Regel nach richtig (Correct) und falsch (Error) eingeteilt, wobei je nach Task es mehrere Möglichkeiten gibt einen Error zu begehen (Yordanova et al. 2011). Bei Go-Tasks ist nur die Rückgabe der korrekten Antwort innerhalb des definierten Zeitfensters als richtig zu werten (Correct). Falsche Antworten oder zu langsame Antwortzeit enden in einem Error. Bei NoGo-Tasks ist nur die Rückgabe keiner Antwort innerhalb des definierten Zeitfensters als Correct zu bewerten. Die Rückgabe einer Antwort ist demnach als Error zu klassifizieren. Nach Bezdjian et. al kommen NoGo-Fehler durch eine verringerte Inhibitionsfähigkeit zustande, was für eine Hyperaktivität und erhöhte Impulsivität spricht (Bezdjian et al. 2009). Kommen vermehrt Go-Fehler zustande, so wird von einer verringerten Aufmerksamkeit ausgegangen (Bezdjian et al. 2009). Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass non-invasive Stimulationsverfahren (tDCS) einen positiven Einfluss auf die Inhibitionskontrolle haben kann. Beispielsweise erbrachte kathodale Stimulation des linken DLPFC mit tDCS die signifikante Verbesserung der Inhibitionskontrolle im Flankertest (Soltaninejad, Nejati, and Ekhtiari 2019). Frühere Studien konnten nachweisen, dass ADHS-erkrankte Kinder bei Go/NoGo-Tasks in präfrontalen Regionen eine geringere Änderung des O₂Hb aufwiesen als die gesunde Kontrollgruppe (Inoue et al. 2012). Bei der Beantwortung von NoGo-Tasks zeigten verschiedene Hirnregionen erhöhte Aktivierung, wie der rechte anteriorlaterale orbitofrontale Kortex, der mediale präfrontale Kortex, der DLPFC und posteriore Regionen, welche dem paralimbischen System zugerechnet werden (Horn et al. 2003).

1.6. Hypothesen der Dissertation

Diese Studie untersuchte, ob durch eine NIBS bei gesunden, hoch- versus niedrigimpulsiven Probanden eine lokale Erhöhung der Oxygenierung des Hämoglobins im rechten DLPFC erzielt werden kann (Tabelle 1). Hierzu wurde in einem Sham-kontrollierten Versuchsaufbau eine tDCS- und exzitatorische iTBS-Stimulation des rechten DLPFC durchgeführt. Die Oxygenierung des Hämoglobins im Bereich des rechten und linken DLPFC zum Seitenvergleich wurde mittels NIRS während des gleichzeitigen LöSENS eines modifizierten Eriksen-Flanker-Tests (vgl. 2.3.5 (Yordanova et al. 2011)) gemessen. Die Experimente sollen den Weg für weitere Studien ebnen, deren Ergebnis ein zum Goldstandard alternatives, individualisiertes Therapiekonzept für ADHS-Erkrankte beinhaltet. Beispielsweise könnten durch NIBS und Neurofeedbacktraining in Kombination Erfolge erzielt werden, die klinischen Symptome der Impulsivität der ADHS zu minimieren und die medikamentöse Therapie zu reduzieren oder zu ersetzen.

Wir erwarteten eine relative Erhöhung der Hämoglobinoxygenierung im rechten DLPFC gegenüber dem linken DLPFC infolge der Verum-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation (Hypothese 1) (Cosentino et al. 2012). Dies sollte unabhängig von der Impulsivität (hoch/niedrig), der Aufgabe (Go/NoGo) und der Antwort (Correct/Error) der Probanden zutreffen.

In der Gruppe der Hochimpulsiven (HI) erwarteten wir einen niedrigeren beta-Koeffizienten in den DLPFC beidseits als in der Gruppe der Niedrigimpulsiven (NI) (Hypothese 2.1) (Herrmann et al. 2009; Dimoska and Johnstone 2007; Ide et al. 2017; Inoue et al. 2012). Dieser Unterschied sollte bei Sham-Stimulation am größten sein und sich durch Verum-Stimulation verringern oder sogar aufheben (Hypothese 2.2) (Fregni and Pascual-Leone 2007). Dies sollte unabhängig von der Aufgabe (Go/NoGo) und der Antwort (Correct/Error) der Probanden sein.

Für korrekt beantwortete Tasks erwarteten wir einen höheren beta-Koeffizienten als für falsch beantwortete Tasks (Hypothese 3). Eine höhere Oxygenierung der DLPFC wird bei erhöhter Aktivierung der dortigen Hirnareale gemessen (Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004), welche bereits durch den Go/NoGo-Task selbst erfolgen kann

(Herrmann et al. 2005). Eine niedrigere Aktivität der DLPFC wurde im Zusammenhang mit Defiziten in Go/NoGo-Tasks beobachtet (Bezdjian et al. 2009; Inoue et al. 2012).

Tabelle 1. Zusammenfassung der Hypothesen

Hypothese 1	Nach Verum-Stimulation sollte die Oxygenierung des Hämoglobins (beta-Koeffizient) im rechten DLPFC höher sein als im linken DLPFC und höher als nach Sham-Stimulation.
Hypothese 2.1 Hypothese 2.2	Die Oxygenierung (beta-Koeffizient) in beiden DLPFC in der HI-Gruppe sollte niedriger sein als in der NI-Gruppe. Nach Verum-Stimulation sollte sich dieser Unterschied nivellieren.
Hypothese 3	Korrekt gelöste Tasks sollten mit einer erhöhten Oxygenierung (beta-Koeffizient) einhergehen.

Im Folgenden wird der methodische Aufbau dieser Untersuchung dargestellt.

2. Material und Methoden

Die Experimente wurden zwischen September 2014 und Mai 2016 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen in der Abteilung Psychophysiologie und Optische Bildgebung durchgeführt. Die Studie wurde vor der Durchführung von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen geprüft (146/2013BO1) und steht im Einklang mit der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki.

Es folgt die Beschreibung der verwendeten Materialien und durchgeführten Methoden.

2.1. Versuchspersonen

Für die Studie wurden n=30 hochimpulsive und n=30 niedrigimpulsive gesunde Probanden rekrutiert. Eine Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie wird in Tabelle 2 gegeben.

Tabelle 2. Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Uneingeschränkter Visus oder ausgleichbarer Visus (Brille bzw. Kontaktlinsen)	Mangelnde Einwilligungsfähigkeit IQ <81
Informierte, schriftliche Einwilligung	Akute oder chronische Erkrankung, die den Hirnstoffwechsel beeinflussen kann
Alter: 20-60 Jahre	Akute Eigen- oder Fremdgefährdung
Fremdkörperfrei oder kleinere Metallfremdkörper (Retainer, Implantate, Piercing)	Schwangerschaft Herzschrittmacher, andere elektronisch gesteuerte Hilfsmittel am/im Körper

Die Rekrutierung erfolgte per E-Mail-Rundschreiben über den Verteiler der Universität Tübingen. Potenzielle Teilnehmer wurden dazu aufgefordert, einen Onlinefragebogen mit den Einschlusskriterien zu bearbeiten. Demographische Daten wie Geschlecht,

Alter, Bildungsstatus, etc. wurden zunächst erfasst. Die Abfrage der Einschlusskriterien sowie die Einstufung in hoch-, mittel-, oder niedrigimpulsiv erfolgte in der anschließenden Onlinebefragung.

Jeder Teilnehmer wurde auf die Freiwilligkeit zur Teilnahme an der Studie hingewiesen. Es bestand jederzeit und ohne Begründung die Möglichkeit das Experiment abzubrechen. Nach der ausführlichen Aufklärung über Art und Umfang des Experiments lag von jedem Teilnehmer die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme mit Angabe der Kontaktdaten vor. Zur Wahrung der Anonymität der Teilnehmer wurde jedem Probanden eine Buchstaben-Zahlen-Kombination für die Messungen zugewiesen. Die wissenschaftlichen Untersuchungen fanden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen statt.

2.2. Einstufung der Impulsivität

Die Einstufung der Impulsivität erfolgte über die Addition der erreichten Punktzahlen in den hierfür ausgefüllten Fragebögen. Der folgenden Tabelle sind die Punktzahlen zu entnehmen, die von den Teilnehmern erreicht werden mussten, um als niedrig-, normal- oder hochimpulsiv eingestuft zu werden. Oberste Priorität hatte der Barratt-Fragebogen (Barratt 1959). Wurde der Teilnehmer durch ihn als niedrig- oder hochimpulsiv eingestuft, wurde überprüft, ob in allen anderen Fragebögen (ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB), Adult ADHD Self-Report-Scale (ASRS deutsch), Wender-Utah-Rating-Skala Kurzversion (WURS-K) und Borderline Symptom List (BSL)) die entsprechenden Kriterien ebenfalls erfüllt wurden (vgl. Tabelle 3). Falls dies bei einem oder mehreren Fragebögen nicht der Fall war, wurde der potenzielle Proband von der Studie ausgeschlossen. Eine nähere Erläuterung der Fragebögen findet sich in den nachfolgenden Kapiteln.

Tabelle 3. Einstufung der Impulsivität nach Punktwert

Fragebogen	Niedrigimpulsiv	Hochimpulsiv
ADHS-SB	<18	≥18
ASRS deutsch	<15	≥15
WURS-K	<30	<30
BSL	<47	<47
Barratt	≤55	≥70 (≥72)*

**Regulierung der Barratt-Skala während der Probandenrekrutierung von 72 auf 70 (vgl. 2.2.1.)*

2.2.1. Barratt-Skala

Für den theoretischen Hintergrund wird auf Kapitel 1.1.2. verwiesen. Initial wurden Probanden mit einem Wert von ≤55 für die Eignung von „Niedrigimpulsiv“ (NI) und bei ≥72 auf die Kriterien von „Hochimpulsiv“ (HI) geprüft. Bei der Rekrutierung der Probanden zeigte sich, dass die Begrenzung der Barratt-Skala mit ≥72 Punkten für HI nicht realisierbar war. Es wurden zu wenige Probanden gefunden, die 72 oder mehr Barratt-Punkte erreichten, die Kriterien der restlichen Fragebögen erfüllten, sowie keine Komorbiditäten hatten. Deswegen wurde im Laufe der Rekrutierungsphase entschieden, den Grenzwert von ≥72 auf ≥70 Punkte abzusenken, um ausreichend Probanden für HI zu finden.

2.2.2. ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB)

Dieser Fragebogen ist für Erwachsene konzipiert, mit Hauptanwendungsgebiet im Screening und in der Verlaufsdokumentation und dessen Fragen basieren auf den 18 Diagnosekriterien von DSM und ICD 10 (Rosler et al. 2004). Die Einzelmerkmale werden in Anlehnung an das AMDP-System (*Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie 2016 – Das AMDP-System 2016*) gewichtet. Der Proband bewertet im Fragebogen Aussagen auf einer Skala von 0 bis 3 zu

Konzentrationsvermögen, Bewegungsbedürfnis und Nervosität nach seinem gewöhnlichen alltäglichen Empfinden (Rosler et al. 2004) (Tabelle 4).

Tabelle 4. Bewertungsskala des ADHS-SB

Punktzahl	Subjektives Empfinden
0	trifft nicht zu (kommt nie vor)
1	leicht ausgeprägt (kommt gelegentlich vor)
2	mittel ausgeprägt (kommt oft vor)
3	schwer ausgeprägt (kommt nahezu immer vor)

Zur Auswertung erfolgt die Addition der erreichten Punktzahl (Tabelle 4). Untersuchungen ergaben bei einem Cut-Off-Wert von 18 eine Spezifität von 92% bei einer Sensitivität von 65%, dass ADHS vorlag (Rosler et al. 2004).

2.2.3. Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)

Der ASRS ist ein kurzer Screening-Fragebogen, dessen Fragen ebenfalls die DSM-IV Kriterien für ADHS abfragen (Reuter, Kirsch, and Hennig 2006). Es gibt eine kurze mit 6 und eine lange Version mit 18 Fragen. Man soll beantworten, wie oft ein bestimmtes Symptom über die letzten 6 Monate auftrat. Die Antwortmöglichkeiten bewegen sich auf einer Skala von 0-4 (Kessler, Adler, Ames, Demler, et al. 2005) (Tabelle 5).

Tabelle 5. Antwortmöglichkeiten beim Adult Self Report Scale

Punktzahl	Subjektives Empfinden
0	Nie
1	Selten
2	Manchmal
3	Oft
4	Sehr oft

Die deutsche Übersetzung des ASRS aus dem Englischen wurde von Kessler et al durchgeführt (Kessler, Adler, Ames, Demler, et al. 2005). Auch hier werden die

Punktzahlen addiert. Bei einer Summe <17 gilt ADHS als unwahrscheinlich, 17-23 Punkte bedeuten eine hohe Wahrscheinlichkeit und >23 Punkte zeigen eine sehr wahrscheinliche Erkrankung an (Reuter et al. 2006). Bei vier oder mehr Einzelwerten von „2“ oder höher, ist das Risiko an ADHS erkrankt zu sein besonders hoch.

2.2.4. Wender-Utah-Rating-Skala Kurzversion (WURS-k)

Die WURS ist ein Fragebogen zur retrospektiven klinischen Einschätzung von Krankheitssymptomen einer ADHS im Kindesalter bei Erwachsenen. Wurde die Diagnose einer ADHS im Kindesalter nicht gestellt und behandelt, kann dies die Entwicklung von psychischen Störungen oder Verhaltensauffälligkeiten im Erwachsenenalter begünstigen (Wender 1998; Whalen 2001). Die WURS hilft bei der Beurteilung ob ADHS die Ursache der Störungen sein kann (Retz-Junginger et al. 2002; Ward, Wender, and Reimherr 1993). Die WURS besteht aus 61 Punkten, mit deren Hilfe Erwachsene ihr kindliches Verhalten einschätzen können (Ward, Wender, and Reimherr 1993).

In der deutschen Kurzfassung (WURS-k) besteht der Fragebogen aus 25 Punkten mit vier Kontrollfragen, was die Bearbeitungszeit erheblich verkürzt. Die Kontrollfragensumme dient der Überprüfung des Antwortverhaltens und fließt nicht in die eigentliche Summenbildung mit ein (Retz-Junginger et al. 2002). Der Grenzwert beträgt hier sowohl bei Frauen als auch bei Männern 30. Bei Frauen ist die Sensitivität und die Spezifität (93% und 92%) höher als bei Männern (85% und 76%) (Retz-Junginger et al. 2002; Retz-Junginger et al. 2007). Mit der Durchführung des WURS-k lässt sich keine adulte ADHS diagnostizieren. Sie liefert nur einen Verdacht, dass in Kindheit oder Jugend entsprechende Symptome einer ADHS vorgelegen haben könnten (Retz-Junginger et al. 2002).

Der Proband sollte im Fragebogen Aussagen bewerten, inwieweit diese für ihn in seiner Kindheit im Alter zwischen 8 und 10 Jahren am ehesten zuträfen. Die Antwortmöglichkeiten bewegen sich zwischen 0 und 4 (Tabelle 6).

Tabelle 6. Bewertungsskala der WURS-k

Antwortmöglichkeit	Verrechnungspunktzahl für den Gesamtscore	Verrechnungspunktzahl für den Kontrollscore
0 (trifft nicht zu)	0	4
1 (gering ausgeprägt)	1	3
2 (mäßig ausgeprägt)	2	2
3 (deutlich ausgeprägt)	3	1
4 (stark ausgeprägt)	4	0

Die Summe des WURS-k-Gesamtscores und der Kontrollscores sollten als Beweis für eine gewissenhafte Bearbeitung des Fragebogens negativ miteinander korrelieren, um eine zufällige Beantwortung auszuschließen (Retz-Junginger et al. 2002).

2.2.5. Screening und Borderline Symptom List (BSL)

Die BSL ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, um Borderline-spezifische Symptomatik quantitativ zu erfassen. Charakteristisch beim Borderline Syndrom sind emotionale Instabilität, schwer kontrollierbare Impulse und Schwierigkeiten bei zwischenmenschlichen Beziehungen sowie in der Selbstwahrnehmung (Bohus et al. 2007; Wolf et al. 2009). Beim für die Studie benutzten Fragebogen handelte es sich um die auf 23 Items reduzierte Kurzform der BSL. Es wurde das subjektive Stressempfinden in den letzten sieben Tagen abgefragt. Der Proband konnte auf einer fünfgliedrigen Likert-Skala von 0-4 („überhaupt nicht“ bis „sehr stark“) antworten (Bohus et al. 2001). Zusätzlich wurde zum Ausschluss von psychischen Erkrankungen ein Screening in Form von freien Fragen an den Probanden gestellt.

Erreichte ein Teilnehmer in der BSL einen Wert ≥ 30 oder beantwortete Screeningfragen mit „ja“, so wurde bei Verdacht auf Borderline-Syndrom ein psychologisches Gespräch mit professionellen Psychotherapeuten aus dem Studienteam vereinbart und die Person wurde aus der Studie ausgeschlossen.

2.3. Der Versuchsablauf

Pro Probanden fanden zwei Messtage statt. Jeder Messtag war zweigeteilt. Im Stimulationsteil erfolgte die Verum- oder Sham-Stimulation mittels tDCS und rTMS. Im zweiten Teil wurde durch eine kombinierte Messung mit NIRS und EEG die kortikale Aktivität während einer Eriksen-Flanker-Aufgabe aufgezeichnet. Die Tabelle 7 stellt den zeitlichen Ablauf des Experiments dar, der im Folgenden genauer erläutert wird.

Tabelle 7. Zeitliche Übersicht der Experimente¹

Schritt	Dauer	Dauer ges.
<i>Begrüßung, Aufklärung, Überprüfung der Einschlusskriterien, Instruktion und Einverständnis</i>	<i>10 min</i>	<i>10 min</i>
<i>Vorbereitung der tDCS-Stimulation</i>	<i>10 min</i>	<i>20 min</i>
tDCS-Stimulation	15 min	35 min
Motorschwelle suchen und Proband einweisen	ca. 5 min	40 min
rTMS-Stimulation	ca. 3-5 min	45 min
Fragebögen Experiment 1 (BDI II ² , Impulsivität I7 ² , MWT-B ² , STAI-G X1 ²) oder Fragebögen Experiment 2 (BDI II ² , STAI-G X1 ²) Vorbereitung Kombi-Messung (Peeling, Übung, Optoden stecken/überprüfen, ggf. Nachpeeling u. erneuter Test)	ca. 20-30 min	75 min
1. Flankertest	20 min	95 min
Pause (optional)	ca. 5 min	100 min
2. Flankertest (Verlängerung optional)	20 min	120 min
<i>Fragebögen Experiment 1 und 2 (PANAS², STAI-G X2²)</i>	<i>ca. 5 min</i>	<i>125 min</i>
<i>Haare waschen und föhnen</i>	<i>ca. 20 min</i>	<i>145 min</i>

¹ Der abgegrenzten Schritte von tDCS-Stimulation bis 2. Flankertest bilden den Stimulations- und Messzeitraum ab. Dieser dauerte im Idealfall ca. 85 min.

² Erläuterungen der Fragebögen vgl. 2.3.4.

Die NIRS und EEG wurden kombiniert, um Aufschluss über die elektrische Aktivität von Neuronen und den damit verbundenen Sauerstoffverbrauch des Gehirns zu erhalten. Der Sauerstoffgehalt benötigt aufgrund der neurovaskulären Koppelung einige Sekunden, um sich dem Verbrauchsbedarf des Gehirns anzupassen (s. 1.4.). Dies bedeutet, dass die NIRS auch erst um diese kleine Zeitspanne versetzt eine Veränderung messen kann. Der Vorteil des EEG wiederum ist, dass es die informationsverarbeitenden Vorgänge im Gehirn, welche im Millisekundenbereich ablaufen, fast sofort darstellen kann (Schmidt, Lang, and Heckmann 2017). Im Folgenden wird ausschließlich auf die Datenaufzeichnung mit der NIRS eingegangen. Die EEG wird im Methodenteil nur dort erwähnt, wo sie für den Versuchsaufbau relevant ist.

2.3.1. Vorbereitung

HI und NI wurden zu je zwei Messungen einbestellt. An einem Messtag erfolgte die Stimulation durch ein Verum-Protokoll, am anderen Messtag wurde eine Sham-Stimulation eingesetzt. Die Messungen sollten pro Versuchsteilnehmer innerhalb von zwei Wochen abgeschlossen sein, da sich die Lebensumstände und der Stressfaktor der Probanden so wenig wie möglich ändern sollten. Eine Messung dauerte ca. zwei bis zweieinhalb Stunden. Im Rahmen des doppelblinden Cross-over-designs erfolgte die Verteilung der Stimulationsprotokolle über die erste und zweite Messung zufällig.

Die Verum-Stimulation beinhaltete eine inhibitorische (kathodale) tDCS (Nitsche and Paulus 2000) und ein exzitatorisches iTBS-Protokoll (Huang et al. 2005). Bei der Sham-tDCS fand keine Reizung statt. Bei der Sham-Stimulation wurden durch die rTMS-Placebospule nur die direkt darunter liegenden Hautafferenzen gereizt.

Zu Beginn musste jeder Teilnehmer einen kurzen Fragebogen ausfüllen, in dem nochmals nach Medikamenteneinnahme, Händigkeit und nach Nikotin-, Koffein- sowie Alkoholkonsum gefragt wurde. Es wurde anhand des 10-20-System nach Jasper eine Kopfvermessung durchgeführt für die Anbringung der beiden tDCS-Elektroden, der Spule der rTMS (siehe 2.3.2.; 2.3.3.), sowie für die Platzierung der EEG-Elektroden (Jasper 1958).

2.3.2. Die Stimulation mit tDCS

Zur Stimulation wurde das Gerät neuroConn DC-Stimulator Plus (neuroCare Group, München, Deutschland) verwendet. Die inhibitorische kathodale Stimulation zur Präkonditionierung des rechten DLPFC erfolgte mit 1 mA. In den Vorbereitungen zur Studie wurde die Stimulation mit 1,5 mA und 1 mA innerhalb der eigenen Arbeitsgruppe getestet. Es stellte sich heraus, dass bei der Stimulation mit 1 mA der Unterschied von Verum zu Placebo am wenigsten zu erkennen war.

Im Bereich von Fp1 und F4 wurden die Hautareale gründlich gesäubert (Alkohol, Peeling-Paste). Die tDCS-Elektroden wurden mit einer leitfähigen Paste (ten-20) bestrichen und auf den entsprechenden Punkten nach Jasper angebracht (Jasper 1958). Die kathodale Elektrode wurde an F4, im Areal des rechten DLPFC, befestigt. Die anodale Elektrode, wurde an Fp1, dem Hautareal, das dem orbitofrontalen Kortex zugeordnet wird, fixiert. Zur Sicherung der beiden Elektroden wurde eine Mullbinde um den Kopf des Teilnehmers gewickelt und befestigt. Der Proband sollte sich in eine bequeme Sitzposition begeben und sich während des Protokolls entspannen. Sowohl bei der Placebo- als auch bei der Verum-Stimulation erfolgte in den ersten 30 Sekunden ein Anstieg der Stromstärke auf die festgelegten 1 mA. Anschließend wurde nur bei der Verum-Stimulation 15 Minuten lang mit elektrischem Gleichstrom stimuliert. Bei Erhalt der Placebo-Version erfolgten keine Stromflüsse. Parallel zum tDCS-Protokoll wurde die Kombinationshaube mit den EEG-Elektroden vorbereitet, damit später bei der weiteren Vorbereitung des Probanden Zeit gespart werden konnte.

2.3.3. Die Stimulation mit rTMS

Direkt im Anschluss wurde mit der rTMS fortgefahren. Die Behandlung des rechten DLPFC (10-20-System: F4 (Herwig, Satrapi, and Schonfeldt-Lecuona 2003)) wurde mit dem MagPro X100 Stimulator (Firma MagVenture) durchgeführt. Hierzu wurde ein exzitatorisches iTBS Protokoll verwendet (Huang et al. 2005; Huang and Rothwell 2004), um kortikale Neuronen aktivieren zu können.

Um die Stärke der rTMS-Spule richtig einzustellen musste zuerst die individuelle Motorschwelle (MS) bestimmt werden (Rossini et al. 2015). Dies erfolgte mit

Einzelimpulsen, durch die eine kurzfristige starke Erregung erzeugt wurde. Diese äußerte sich durch unwillkürliche Zuckung eines Muskels, welche durch die Erregung des zugehörigen primären motorischen Kortexareals ausgelöst wurde (Schmidt, Lang, and Heckmann 2017). In der zweiten Messung eines Probanden wurde die MS nochmals bestimmt, da diese nicht nur von der Dicke der Schädelkalotte oder Körperfülle des Probanden abhängt, sondern auch tagesabhängig variieren und sich zu der letzten Messung unterscheiden könnte.

Zur Bestimmung der MS wurden die Probanden aufgefordert, sich bequem und entspannt auf den Stuhl zu setzen und die Beine im 90°-Winkel aufzustellen. Die Hände sollten mit dem Handrücken auf die Oberschenkel gelegt und entspannt werden. Mit der Brillenspule wurde die Motorschwelle an der rechten Seite an der Kopfhaut bestimmt. Das Areal des primären motorischen Kortex rechts befindet sich zwischen Cz und C4. Die Brillenspule wurde im 45°-Winkel zur Sagittalen direkt auf die Kopfhaut gehalten. Die Definition für die Festlegung der Motorschwelle war, dass der Daumen der linken Hand bei zehn abgegebenen Stimuli fünfmal zucken sollte (motorisch evoziertes Potential). Die Stimuli wurden alle fünf Sekunden abgegeben. Um auszuschließen, dass der falsche Punkt auf der Schädelkalotte zur Bestimmung der MS gewählt wurde, wurde das umliegende Areal systematisch mit der Spule getestet.

Für die rTMS-Stimulation wurden zwei Elektroden auf dem Hautareal F4 (Jasper 1958) angeklebt. Dann wurde die rTMS-Spule an F4 über der Kopfhaut, ebenfalls im 45°-Winkel zur Sagittalen, platziert. Es folgte die rTMS-Applikation mit einer Frequenz von 50 Hz nach Vorbild des iTBS-Protokolls von Huang (Huang et al. 2005). Der Proband erhielt eine standardisierte Stimulationsintensität von 80% der vorher ermittelten individuellen MS. Es wurden Pulsserien von 3 Stimuli über eine Dauer von 2 Sekunden appliziert. Danach erfolgte eine Pause von 8 Sekunden, sodass alle 10 Sekunden eine neue Pulsserie startete. Innerhalb der 2 Sekunden Stimulation wurden die Stimuli in einem Intervall von 200 ms wiederholt. Über die Gesamtdauer von 190 Sekunden wurden insgesamt 600 Stimuli appliziert.

Das Placebo-Protokoll sollte lediglich zu Reizungen der Hautafferenzen unterhalb der Spule führen. Hierdurch sollte der Proband möglichst nicht zwischen den Protokollen unterscheiden können (Wassermann and Lisanby 2001). Während der rTMS-

Applikation wurde der Kopf des Probanden vom Versuchsleiter und die Spule durch die Apparatur sicher fixiert.

2.3.4. Vorbereitung von NIRS und EEG

Nachdem die Stimulation erfolgt war, wurde der Proband für die Kombinationsmessung mit einem Standard-EEG nach dem 10-20-System (Jasper 1958) und der NIRS vorbereitet. Danach wurde am Computer das neurokognitive Paradigma gestartet. Im Experiment wurde für die NIRS das Mehrkanal-Gerät ETG-4000 Optical Topography System der Hitachi Medical Co., Tokyo, Japan eingesetzt. Es wurde eine NIRS-EEG-Kombinationshaube (verschiedene Größen: 54, 56, 58, Easycap GmbH, München, Deutschland) mit in situ befindlichen EEG-Elektroden orientiert nach den Punkten Cz und Fpz angebracht. Die NIRS-Optoden wurden auf ein 3x5 Probeset-Raster links und rechts fronto-temporo-parietal über beiden Hemisphären installiert (Abbildung 5).

Wird eine Kombinationshaube (s. Abbildung 6, Easycap GmbH, München, Deutschland) verwendet, so können sowohl EEG-Elektroden als auch die NIRS-Optoden gleichzeitig auf der Haube angebracht werden.

Die NIRS-Probesets 1 (links) und 2 (rechts) beinhalteten zwei separate Kanalfelder mit jeweils insgesamt 22 Kanälen. Jedes Probeset bestand aus acht Emitter-Optoden und sieben Detektor-Optoden. Benachbarte Optoden hatten einen Abstand von 30 mm. Somit wurden die Signale der hämodynamischen Aktivität der entsprechenden kortikalen Areale aus 44 Kanälen von 30 Optoden aufgezeichnet. Die Optoden wurden in der Kombinationshaube über der linken und rechten Hemisphäre im frontalen, temporalen und parietalen Bereich angebracht (s. Abbildung 6).

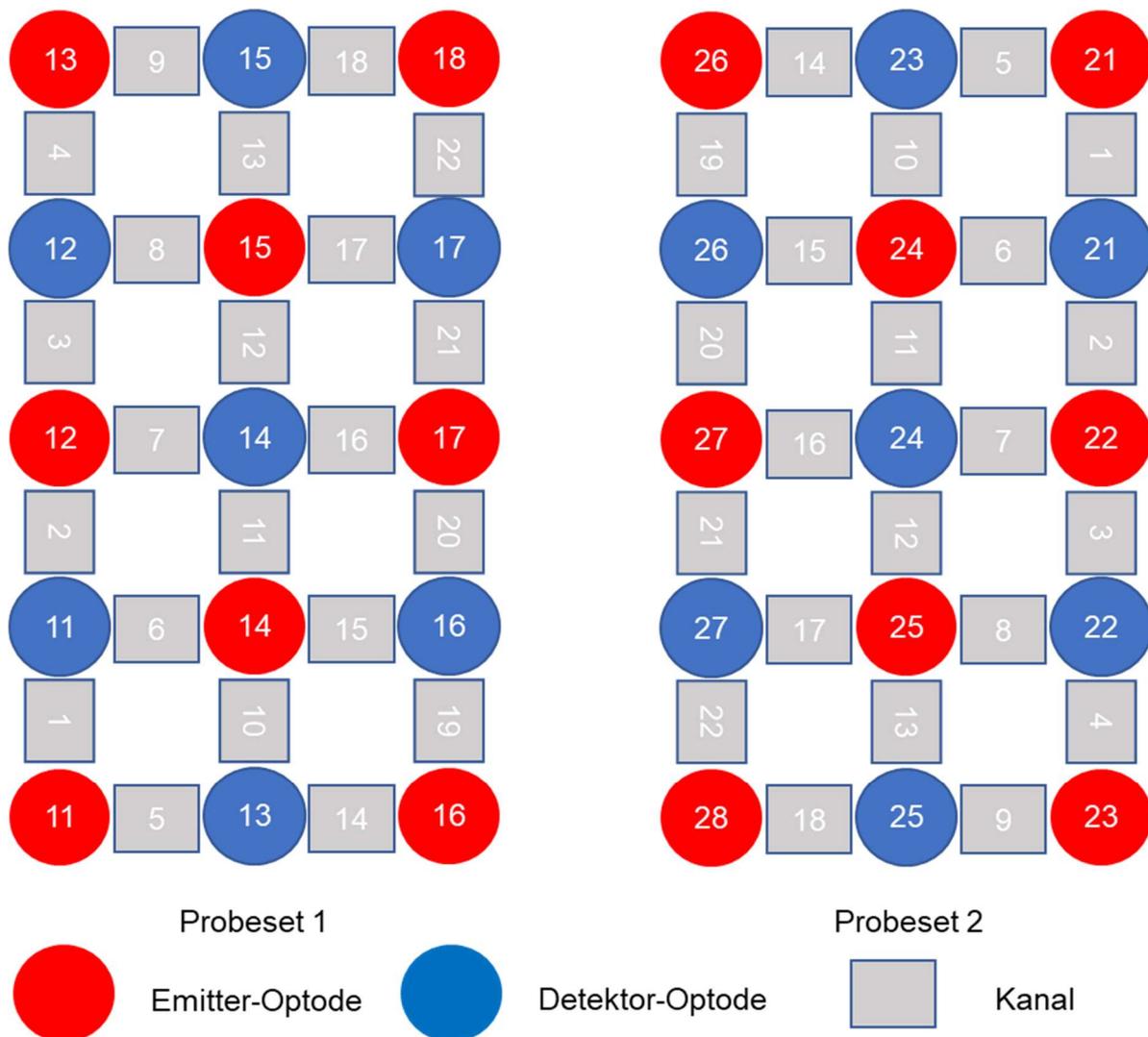
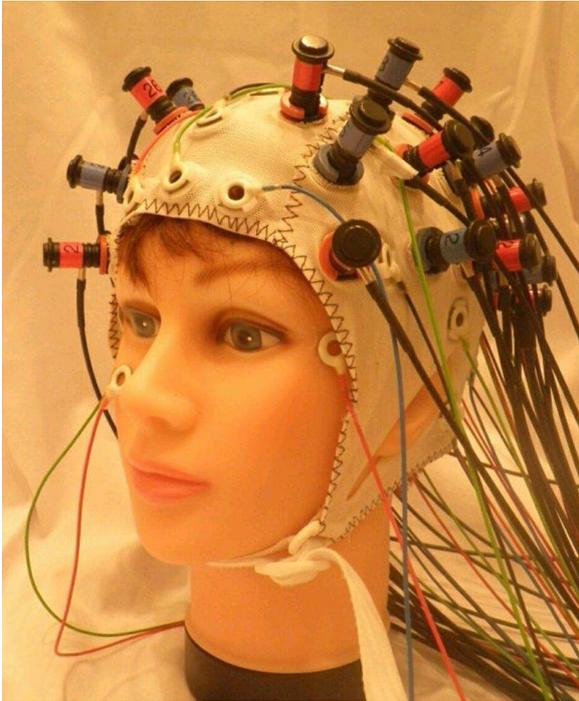


Abbildung 5. 3x5 Probesets für die linke und die rechte Hemisphäre

Der Teilnehmer wurde sitzend vor dem Computer so platziert, dass die Tastatur entspannt mit den Händen bedient werden konnte. Damit sollte verhindert werden, dass sich der Teilnehmer mit seinem Stuhl bei angeschlossenem EEG und NIRS-Optoden bewegen musste. Die bereits vorbereiteten EEG-Elektroden sollten nach dem Peeling einen Widerstand unter 5 k Ω haben. Zur Korrektur von Augenartefakten wurden jeweils zwei Elektroden links und rechts neben dem Auge angebracht. Eine weitere Elektrode wurde unterhalb des rechten Auges befestigt, um vertikale Augenartefakte aufzuzeichnen und später im EEG korrigieren zu können. Die EEG-Daten wurden mit einem 64-Kanal DC-Verstärker aufgezeichnet (Vision Recorder, Brain Products, München, Deutschland). Nach der Überprüfung des EEG-Signals, bei

der sich der Proband nicht bewegen durfte und die Kiefermuskulatur entspannen sollte, durchlief der Proband eine kurze Übungseinheit der modifizierten Eriksen-Flanker-Aufgabe, um sich hier ergebende Unklarheiten vor dem Experiment beseitigen zu können. Danach wurden die NIRS-Optoden installiert.



*Abbildung 6. Kombinationshaube mit NIRS-Optoden und EEG-Elektroden
Emitter-Optoden rot, Detektor-Optoden blau mit schwarzen Kabeln, EEG-
Elektroden weiß mit bunten Kabeln (Schmidt 2019)*

Parallel zur Vorbereitung der Kombinationsmessung beantwortete der Proband Fragebögen zum allgemeinen Befinden und zur verbalen Intelligenz.

Handelte es sich um den ersten Messtag, bekam der Proband vor der Kombinationsmessung folgende Fragebögen vorgelegt:

1. Beck-Depressions-Inventar II (BDI II) (Beck, Steer, and Brown 1996)
Der Fragebogen erfasst mittels 21 Aussagen die Ausprägung von depressiver Symptomatik über die vergangenen zwei Wochen. Die Antwortmöglichkeit bewegt sich auf einer Skala von 0 bis 3. Erreicht der Proband ein Ergebnis unter

13 Punkte, so kann man ihn nach der S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression als nicht depressiv bzw. klinisch unauffällig einstufen (Cox et al. 2014).

2. Impulsivitätsfragebogen I7 (Eysenck et al. 1990).

In diesem Fragebogen muss sich der Proband anhand von 54 Fragen in Bezug auf Impulsivität, Waghalsigkeit und Empathie selbst einschätzen.

Beispiel: „Würde Ihnen Fallschirmspringen Spaß machen? Kommt es vor, dass Sie Dinge spontan kaufen?“

Ein hoher Punktwert spricht für eine hohe Impulsivität.

3. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (Lehrl 2005)

Die MWT-Versionen sind Tests, um die verbale Intelligenz zu überprüfen. Beim MWT-B wird eine Gruppe von fünf Wörtern präsentiert, von denen nur ein Wort in der deutschen Sprache existiert. Dieses gilt es zu erkennen und durchzustreichen. Insgesamt gibt es 37 Wortgruppen, deren Schwierigkeitsgrad bis zur letzten Gruppe ansteigt.

Beispiel: Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion

Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium

4. State-Trait-Angst-Inventar (STAI) (Laux et al. 1981; Spielberger, Gorsuch, and Lushene 1970)

Das STAI soll die Angst in diesem Moment („State“, STAI-G X1) und die allgemeine Angst („Trait“, STAI-G X2) erfassen. Auf zwei separaten Fragebögen befinden sich jeweils 20 Aussagen, die mit einer Antwortskala von 1 bis 4 bewertet werden können. Vor der Kombinationsmessung wurde dem Probanden der STAI-G X1 vorgelegt.

Beispiel STAI-G X1: „[]...[Geben] Sie [an, wie Sie] sich jetzt, d. h. in diesem Moment fühlen!“

Nach der Kombinationsmessung an Messtag 1 mussten weitere zwei Fragebögen beantwortet werden:

1. Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Watson, Clark, and Tellegen 1988; Krohne et al. 1996)

Mit diesem Fragebogen wird die momentane emotionale Befindlichkeit erfasst. Zwanzig Adjektive beschreiben unterschiedliche Gefühle und emotionale Zustände, jeweils 10 beinhalten positive (aktiv, interessiert, freudig erregt etc.) und 10 beschreiben negative (bekümmert, verärgert, schuldig etc.) Emotionen.

Der Proband soll die Adjektive seiner Befindlichkeit nach bewerten. Der Zeitraum, der bewertet werden soll, kann variieren. In unserem Fragebogen wurde gefragt, wie man sich im Moment fühle. Die Antwortmöglichkeiten bewegen sich auf einer Skala von 1 bis 5.

2. STAI-G X2 (s.o.)

Am zweiten Messtag wurden vor der Kombinationsmessung der BDI II und STAI-G X1 beantwortet sowie nach der Messung nochmals der PANAS.

Um das Verrutschen der Haube während des Experiments zu verhindern, wurde die linke und rechte Kinnlasche der Kombinationshaube an einem Brustgurt befestigt. Der Proband wurde aufgeklärt, wie er sich während der Kombinationsmessung zu verhalten hatte, um die Generation von Artefakten möglichst zu vermeiden. Der Raum wurde abgedunkelt und Mobiltelefone in den Flugmodus gestellt, um das Signal der NIRS-Optoden nicht zu stören. Das restliche Experiment fand im Dunkeln statt, die einzige Lichtquelle war der PC-Bildschirm. Vor dem Start der Messung wurde nochmals überprüft, ob die Optoden optimal am Kopf saßen und die Signalqualität zufriedenstellend war.

2.3.5. Modifizierter Eriksen-Flanker-Task (Go/NoGo-Task)

In dieser Studie wurde ein modifizierter Eriksen-Flanker-Task (Eriksen and Eriksen 1974) (siehe 1.5.) basierend auf der Version von Yordanova et al zur Fehlerverarbeitung verwendet (Yordanova et al. 2011). Diese beinhaltete ursprünglich die vertikale Anordnung von Dreiecken übereinander. Der Zielstimulus (zentrales Dreieck) wurde von zwei weiteren Dreiecken flankiert, die entweder kongruent oder inkongruent zum Zielstimulus ausgerichtet waren. Diese Version von Yordanova et al. wurde für diese Studie nochmals modifiziert (Ehlig, Deppermann, and Fallgatter 2018; Ehlig et al. 2011). Anstatt der vertikalen Anordnung wurde eine horizontale Anordnung von jeweils fünf Dreiecken oder Pfeilen gewählt. Der Zielreiz war entweder ein Pfeil oder ein Dreieck, nach links oder rechts zeigend, zentral auf einem weißen Computerbildschirm präsentiert. Diese Zielreize wurden von links und rechts von je zwei weiteren inkongruenten oder teilweise inkongruenten Stimuli der gleichen Sorte (Pfeile oder Dreiecke) auf jeder Seite begleitet. Bei der inkongruenten

Darstellungsweise zeigten alle vier flankierenden Reize in die entgegengesetzte Richtung des Zielstimulus. Bei der teilweise inkongruenten Anordnung zeigten nur die beiden äußeren Reize in die gleiche Richtung wie der Zielstimulus. Die acht möglichen Flankerkombinationen wurden dem Probanden in zufälliger Reihenfolge präsentiert (Presentation Software von Neurobehavioural Systems Inc.). Der Zielstimulus war zentral angeordnet, die Distraktorreize links und rechts daneben. Der Proband wurde so platziert, dass dieser zentral direkt vor dem Zielstimulus saß. Der Computerbildschirm hatte einen Abstand von 50 cm zum Probanden. Der Proband hatte vor Beginn des Experiments Zeit sich die Anforderungen der Aufgabe in Ruhe durchzulesen, Fragen zu stellen und wurde genauestens über den Ablauf in Kenntnis gesetzt.

Die Aufgabe bestand darin, so schnell und korrekt wie möglich auf die gezeigten Stimuli zu reagieren. Der rechten oder linken Hand wurde die Art des Zielstimulus (Dreieck oder Pfeil) zugeordnet. Der linken Hand wurden für Zeige- und Mittelfinger die Tasten Y und X, den Fingern der rechten Hand die Tasten N und M zugeordnet. Zeigte nun der Zielstimulus nach links (Pfeil oder Dreieck), so sollte je nach Symbolzuordnung pro Hand die Taste Y oder N gedrückt werden. Für den Fall, dass der Zielstimulus nach rechts zeigte, sollten abhängig vom Symbol die Tasten X oder M gedrückt werden. Zusätzlich wurde eine „Go/NoGo“-Modifizierung integriert. Alle Stimuli wurden entweder in den Farben Blau oder Rot angezeigt. Es sollte nur auf eine Farbe mit Tastendruck reagiert werden („Go-Task“). Wurden die Stimuli in der jeweils anderen Farbe gezeigt, sollte keine Reaktion von der Seite des Probanden erfolgen („NoGo-Task“).

Die Aufgabe bestand aus zwei Experimental-Blöcken, die jeweils mindestens 20 Minuten dauerten (Tabelle 8, Abbildung 7). Die Zuordnung von „Go“ und „NoGo“ zu Farbe und Symbol (Pfeil oder Dreieck) zur rechten oder linken Hand wechselten nach dem ersten Block. Die Reihenfolge wurde zufällig über die Probanden verteilt.

Die folgende Tabelle 8 zeigt einen Beispielablauf der Flankeraufgabe.

Tabelle 8. Beispielablauf einer Flankeraufgabe

1. Block (20 min)	<i>Pause</i>	2. Block (20 min)
Pfeil: rechte Hand Dreieck: linke Hand	<i>(ca. 5 min)</i>	Pfeil: linke Hand Dreieck: rechte Hand
Tastendruck X oder M, wenn Zielstimulus nach rechts schaut; Tastendruck Y oder N, wenn Zielstimulus nach links schaut		Tastendruck X oder M, wenn Zielstimulus nach rechts schaut; Tastendruck Y oder N, wenn Zielstimulus nach links schaut
Tastendruck nur bei Farbe: blau		Tastendruck nur bei Farbe: rot

Die Symbole wurden für 125 ms präsentiert. In den folgenden 1.000 ms konnte der Proband via Tastendruck antworten. In einem Übungsdurchlauf vor Beginn der Experimentalblöcke des jeweiligen Messtages wurden dem Probanden 40 Tasks präsentiert. Für die hier richtig beantworteten Go-Tasks wurde die durchschnittliche individuelle Reaktionszeit (RT) berechnet. Die Reaktionszeit (RT) begann mit der Anzeige des Stimulus auf dem Bildschirm und dauerte bis zur Antwort des Probanden über Tastendruck. Da von einer kurzen Gewöhnungsphase ausgegangen wurde, ermittelten wir die jeweilige durchschnittliche RT nur aus korrekt beantworteten Go-Tasks der letzten 30 Reizreaktionen. Wenn hier eine durchschnittliche RT von 500 ms überschritten wurde, wurde ein Zeitlimit von 500 ms für korrekt beantwortete Go-Tasks in den Experimentalblöcken gesetzt. Das Zeitlimit für NoGo-Tasks im Experimentalblock betrug generell 1000 ms nach Reizpräsentation.

Im Anschluss an die Reaktion (oder ausbleibende Reaktion für 1000 ms) erschien für 500 ms ein leerer weißer Bildschirm. Darauf folgte für 500 ms ein visuelles Feedback in Form eines „+“ (richtige Antwort), eines „-“ (falsche Antwort), eines „!“ (richtige Antwort, aber Reaktionszeit zu lange) oder „keine Antwort“ (keine Reaktion, wenn Reaktion gefordert war).

Das Inter-Trial-Intervall zwischen den Flankerstimuli betrug 4-7 Sekunden. Während dieser Zeit maß die NIRS die neurovaskuläre Kopplung. Durch die relativ lang gewählten Intervalle konnte die neurovaskuläre Kopplung in ihrem gesamten Verlauf aufgezeichnet werden.

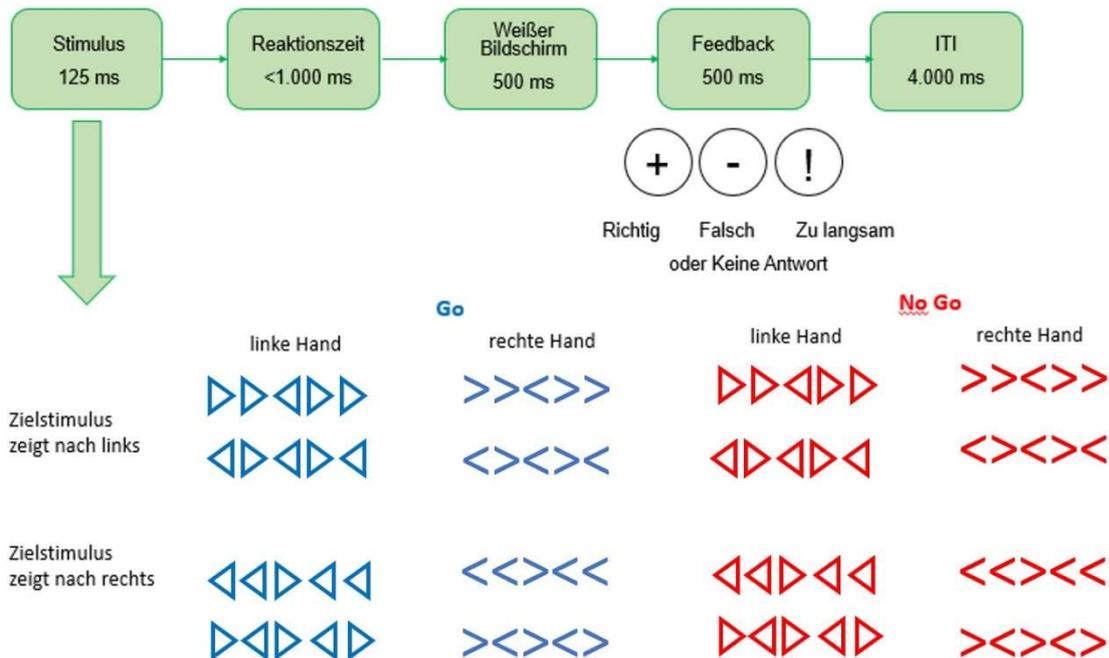


Abbildung 7. Flanker-Task (Ehlis, Deppermann, and Fallgatter 2018; Yordanova et al. 2011)

Oben: Ablauf eines Flanker-Trials. Unten: Flanker-Stimuli mit Instruktion ob linke oder rechte Hand (Beispiel: Pfeil = linke Hand; Dreieck = rechte Hand), mit der linken Hand Taste Y wenn Reizstimulus nach links und X wenn Reizstimulus nach rechts. Mit der rechten Hand Taste N wenn Reizstimulus nach links und M wenn Reizstimulus nach rechts. Reaktion („Go“ oder „NoGo“) erfolgt abhängig von Farbe (im Beispiel Blau = „Go“ vs. Rot = „NoGo“; Go = Tastendruck vs. NoGo = Hemmung der motorischen Antwort). Nach dem ersten Block wurde die Instruktion „Hand“ und „Farbe“ getauscht. Im Beispiel wird im zweiten Block beim Dreieck die rechte Hand, beim Pfeil die linke Hand zum Tastendruck genommen, „Go“ bei Rot und „NoGo“-Task bei Blau.

Vor dem Start des Experimentalblocks wurde die Kombinationsmessung gestartet. Für 15 Sekunden lief die Baseline-Messung ab, bei der die individuelle Oxy- und Desoxyhämoglobinkonzentration gemessen werden. Die Probanden durften weder sprechen, noch schlucken oder sich bewegen. Direkt danach startete der Flanker-

Task. Der Flanker-Task setzte sich aus zwei Teilblöcken zusammen. In jedem Teilblock wurden 200 Reize gezeigt. Die Bearbeitung eines Teilblocks dauerte insgesamt 20 Minuten. Nach den ersten 20 Minuten war eine kurze Pause möglich. Es bestand die Möglichkeit zum Abnehmen aller oder einzelner unangenehm drückender Optoden für einige Minuten. Im zweiten Teil der Flankeraufgabe wechselte das Signal für Go oder NoGo-Task (Farbe der Stimuli, vgl. Abb. 7) und Zuordnung der Form der Stimuli (Dreieck oder Pfeil) zur rechten oder linken Hand (Tabelle 8.). In beiden Teilblöcken zusammen wurden insgesamt 400 Reize auf dem Bildschirm gezeigt. Sollte ein Proband weniger als 10 Fehler in jeweils Go- oder NoGo-Tasks gemacht haben, wurde der zweite Teilblock verlängert. Er wurde beendet, in dem entweder mehr als zehn Fehler vom Probanden gemacht wurden oder eine maximale Anzahl von 600 Reizen erreicht wurde.

Nachdem das Experiment abgelaufen war, beantwortete der Proband Fragebögen zu seinem aktuellen Befinden (STAI-G X2, PANAS). Elektroden und Optoden wurden abgenommen. Am Ende gab jeder Proband eine eigene Einschätzung der Wahrscheinlichkeit in Prozent ab, welche Form der Stimulation (Verum oder Placebo) er seiner Überzeugung nach in der jeweiligen Sitzung erhalten hatte.

2.4. Datenanalyse

2.4.1. Region Of Interest

Die Region Of Interest (ROI, siehe 1.2.) der Studie ist der rechte DLPFC. Der DLPFC befindet sich in Brodmann-Area (BA) 9 und BA 46 (Liotti et al. 2007; Passarotti, Sweeney, and Pavuluri 2010; Rubia et al. 2010; Shaw et al. 2009; Keune et al. 2011). Für die Datenanalyse wurden deshalb für die linke Seite (Probeset 1) die NIRS-Kanäle CH17, CH18, CH21 und CH22 (BA 9), sowie CH4 und CH13 (BA 46) und für die rechte Seite (Probeset 2) CH19 (BA 9) und CH5 und CH14 (BA 46) ausgewählt (Abbildung 8). Die übrigen Kanäle wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

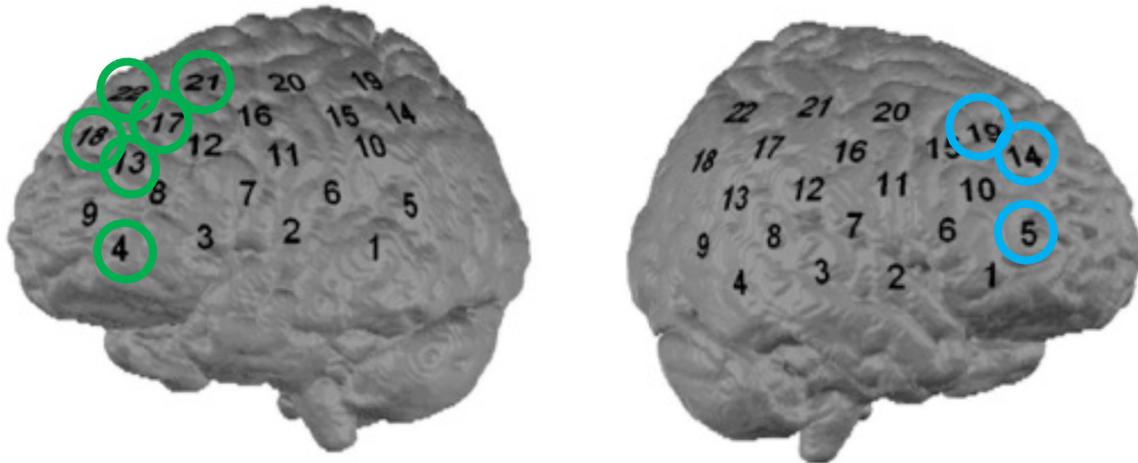


Abbildung 8. Die linke (Probeset 1) und rechte (Probeset 2) Hemisphäre mit der Projektion der Kanäle auf den Kortex (Sönnichsen 2017), adaptiert

Bei einigen Versuchspersonen musste aufgrund von Messungenauigkeiten im Probeset1 CH4 und im Probeset2 CH19 bei der ersten oder zweiten Messung aus den umliegenden Kanälen interpoliert werden (Tabelle 9).

Tabelle 9. Erforderliche Interpolierung von CH4 (p1) und CH19 (p2)

Probeset	Interpolation erforderlich bei Versuchsprobanden-Nr.:
Probeset1 CH4	3, 4, 6, 11, 16, 19-21, 26, 28, 37, 38, 40, 45, 46, 48, 49, 52-54, 56, 57, 59
Probeset2 CH19	5, 10, 13, 15, 17, 23, 39, 60

2.4.2. Datenvorverarbeitung und Statistische Analyse

Das NIRS-Gerät ETG-4000 von Hitachi Medical Co., Japan, arbeitet mit zwei verschiedenen Wellenlängen (695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm) mit $4,0 \pm 0,2$ mW für jede Wellenlänge an jeder Optode. Die räumliche Auflösung beträgt 3 cm, die zeitliche 10 Hz. Mit dem Programm ETG 4000 wurden die NIRS-Rohdaten exportiert. Mit einem modifizierten Lambert-Beer-Gesetz können aus dem Verhältnis von ausgestrahltem

und reflektiertem Licht der verschiedenen Wellenlängen die Konzentrationen von O₂Hb und HHb berechnet werden (Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004).

Die Datenvorverarbeitung erfolgte mit der Software Matlab Version R2017a der Firma MathWorks und bestand aus den folgenden Schritten. Es wurde ein Bandpassfilter von 0,001-0,1 Hz verwendet, basierend auf einer diskreten Kosinus-Transformation. Es erfolgte die Korrektur von Bewegungsartefakten durch „correlation based signal improvement“ (CBSI) nach Cui et al. (Cui, Bray, and Reiss 2010) und eine unabhängige Komponentenanalyse (ICA) basierend auf der Reduktion muskulären Artefakten und extrazerebralem Blutfluss (Virtanen, Noponen, and Merilainen 2009). Weiterhin erfolgte die Korrektur globaler Signaländerungen durch einen Gauss'schen PCA-basierten Kernel-Filter (Zhang, Noah, and Hirsch 2016).

Danach erfolgte eine visuelle Inspektion der Kurvenverläufe der Kanäle. Kanalsignale, die trotz Vorverarbeitung noch durch Artefakte verzerrt waren und stark vom durchschnittlichen Kurvenverlauf der parallel gemessenen Ableitungen abwichen, wurden ausgeschlossen. Die dadurch ausgeschlossenen Kanäle wurden mit den bis zu vier umliegenden Kanälen interpoliert.

Bei den Daten handelte es sich um die Messung der hämodynamischen Antwort nach kortikaler Erregung im Sinne der Veränderung des lokalen Verhältnisses von oxygeniertem zu nicht-oxygeniertem Hämoglobin. Dies wurde als beta-Koeffizient angegeben. Die Messung und Auswertung dieser Daten erfolgte anhand der Methode von Plichta et al (Plichta et al. 2007).

Wurden insgesamt weniger als 10 Fehler in Go- oder NoGo-Tasks innerhalb eines Experimentaltages gemacht, so wurde kein mittelwertiger beta-Koeffizient angegeben, da bei einer geringeren Fallzahl nicht von einem repräsentativen Wert ausgegangen wurde. Im Rahmen der Experimente begingen 34 der 60 Probanden in einem oder beiden der Experimente nicht genügend Fehler in NoGo-Tasks, um valide Durchschnittswerte des beta-Koeffizienten generieren zu können. Zur Auswertung des gesamten Datensatzes sind deshalb multiple Vergleiche vonnöten gewesen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 25, Microsoft Windows, IBM Corp., Armonk, New York, USA). Als Grenzwert für die Signifikanzprüfung wurde $p \leq 0,05$ gewählt. Aufgrund der Notwendigkeit multipler ANOVA zur Auswertung wurde hier eine Benjamini-Hochberg-Korrektur des Signifikanzniveaus gerechnet anhand von $\alpha = 0,05$.

Mit den beta-Koeffizienten der Kanäle der ROI wurden für jeden Probanden Mittelwerte gebildet. Pro Probanden wurden die jeweiligen Mittelwerte der zwei Experimente (b1; b2) unterteilt anhand der zwei Probesets (p1; p2) für die verschiedenen Antwortmöglichkeiten Go-Correct, Go-Error, NoGo-Correct und NoGo-Error gebildet (s. Tabelle 10). Die Auflösung der Verblindung, in welchem Experiment Verum- oder Sham-Stimulation appliziert wurde, erfolgte aus Objektivitätsgründen erst nach der Datenaufbereitung.

Tabelle 10. Antwortmöglichkeiten des Probanden bei Go- und NoGo-Tasks.

Antwortmöglichkeit	<i>Aufgabe</i> Aktion des Probanden
Go Correct	<i>Eine Taste sollte gedrückt werden</i> Richtige Taste wurde gedrückt
NoGo Correct	<i>Keine Taste sollte gedrückt werden</i> Keine Taste wurde gedrückt
Go Error	<i>Eine Taste sollte gedrückt werden</i> Falsche/keine Taste wurde gedrückt
NoGo Error	<i>Keine Taste sollte gedrückt werden</i> Falsche Taste wurde gedrückt

Beide Gruppen wurden hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Händigkeit, der Muttersprache, sowie des höchsten Schulabschlusses anhand Chi-Quadrat-Test, Mann-Whitney-Test, Likelihood-Quotienten und t-Test verglichen. Die Werte der Impulsivitätsfragebögen (Barratt-Skala, ADHS-SB, ASRS, WURS-k und BSL) zur Auswahl der HI- und NI-Probanden wurden anhand einer MANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Impulsivität ausgewertet.

Die Auswertung der NIRS beschränkte sich auf die Kanäle des rechten und linken DLPFC. Die NIRS-Auswertung erfolgte „event-related“ nach Aufgabenpräsentation für das Zeitintervall zwischen den Flankeraufgaben (s. 2.3.5). Zur orientierenden Bewertung potenzieller Einflussfaktoren erfolgte zunächst die Erstellung einer deskriptiven Statistik für die gemittelten beta-Koeffizienten der funktionellen O₂Hb-NIRS-Daten anhand der Faktoren Impulsivität (HI/NI), Stimulation (Verum/Sham), Probeset (rechts/links), Antwort (Correct/Error), Task (Go/NoGo). Die Abhängigkeit

des beta-Koeffizienten von den Faktoren Impulsivität, Stimulation, Probeset, Task und Antwort wurde aufgrund invalider beta-Koeffizient-Werte in der Kondition NoGo-Error bei 34 Probanden (14 HI, 20 NI) wurde durch 5 mehrfaktorielle Varianzanalysen mit wiederholten Messungen (repeated measures ANOVA) untersucht. Aufgrund dessen erfolgte die Anpassung des Signifikanzniveaus anhand der Benjamin-Hochberg-Korrektur. Eine Verletzung des Mauchly-Tests auf Sphärizität wurde jeweils ausgeschlossen. Für die jeweiligen Faktoren und Interaktionen wurde das partielle Eta-Quadrat (η^2) als Effektstärkemaß angegeben. Das partielle Eta-Quadrat unterteilt nach Cohen einen kleinen ($>0,01$), mittleren ($>0,06$) und einen großen ($>0,14$) Effekt (Cohen 1988). Bei signifikanten Interaktionen erfolgten post-hoc Tests im Sinne von t-tests.

Es erfolgte eine $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measures ANOVA mit den Faktoren Task (Go/NoGo), Probeset (links, rechts), Stimulation (Verum, Sham) und Impulsivität (hoch, niedrig) von allen 60 Probanden für die korrekt ausgeführten Tasks. Daran schloss sich eine $2 \times 2 \times 2 \times 2$ -repeated measures ANOVA mit den Faktoren Task (Go/NoGo), Probeset (links, rechts), Stimulation (Verum, Sham) und Impulsivität (hoch, niedrig) von den 26 Probanden mit validen beta-Koeffizientwerten in der Kondition NoGoError für die inkorrekt ausgeführten Tasks. Weiterhin wurden alle Faktoren mittels einer $2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2$ -repeated measures ANOVA mit den Faktoren Probeset (links, rechts), Task (Go/NoGo), Antwort (Correct/Error) und Stimulation (Verum, Sham) und der Impulsivität (hoch, niedrig) von den 26 Probanden mit validen beta-Koeffizientwerten in der Kondition NoGoError verglichen. Für Go-Tasks erfolgte eine separate $2 \times 2 \times 2 \times 2$ -repeated measures ANOVA mit den Faktoren Probeset (links, rechts), Antwort (Correct/Error) und Stimulation (Verum, Sham) und der Impulsivität (hoch, niedrig) von 60 Probanden verglichen. Für NoGo-Tasks wurde ebenfalls eine separate $2 \times 2 \times 2 \times 2$ -repeated measures ANOVA mit den Faktoren Probeset (links, rechts), Antwort (Correct/Error) und Stimulation (Verum, Sham) und der Impulsivität (hoch, niedrig) von den 26 Probanden mit validen beta-Koeffizientwerten in der Kondition NoGoError verglichen.

Das Auftreten fehlender Werte für NoGo-Error-Tasks während der Verum- und Sham-Stimulation wurde mit den Pearson-Chi-Square- und Phi-Test untersucht.

2.4.3. Weiterführende Daten außerhalb des Umfangs dieser Dissertation

Die Auswertung der Flanker-Test Performance, ob beispielsweise bei den hoch- oder niedrigimpulsiven Probanden weniger falsche und mehr korrekte Antworten nach der Verum-Stimulation gegeben wurden und umgekehrt am Placebo-Tag mehr falsche Klicks erfolgten, ist nicht Teil dieser Arbeit und erfolgte in der Gesamtstudie.

Die Fragebögen (Beck-Depressions-Inventar II (Beck, Steer, and Brown 1996); Impulsivitätsfragebogen I7 (Eysenck et al. 1990); Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (Lehrl 2005); State-Trait-Angst-Inventar (Laux et al. 1981; Spielberger, Gorsuch, and Lushene 1970); Positive and Negative Affect Schedule (Watson, Clark, and Tellegen 1988; Krohne et al. 1996)), die direkt an den Messtagen von den Probanden bearbeitet wurden, wurden nicht im Rahmen dieser Dissertation ausgewertet.

Die Auswertung der EEG-Daten erfolgte in der Dissertation von Martina Horakh (Horakh 2019).

Für die tDCS wurde vorab getestet, dass bei 1 mA die Unterscheidung von Verum- zu Sham-Stimulation für die Probanden zufällig war. Somit sollte eine unzureichende Verblindung möglichst klein gehalten werden (Wassermann and Lisanby 2001). Am Ende eines jeden Versuchstages wurden die Probanden befragt, ob sie im heutigen Experiment eine Placebo- oder Verum-Stimulation erhalten hätten. Die Auswertung dieses Studienteils war nicht Teil dieser Arbeit.

Die NIRS-Daten zur Desoxygenierung wurden im Rahmen dieser Dissertation nicht ausgewertet, da diese den Umfang der Arbeit übersteigen. Es wurden hier nur die Daten zur kortikalen Oxygenierung bei der hämodynamischen Antwort untersucht.

Der nächste Abschnitt beinhaltet die Darstellung der Ergebnisse des Experiments.

3. Ergebnisse

Dieses Kapitel beinhalten die Untersuchungen der Oxygenierung der ROI, die durch die NIRS während der Eriksen-Flanker-Aufgabe nach Verum- oder Sham-Stimulation mit tDCS/rTMS aufgezeichnet wurden. Zusätzlich wurden die Daten zur Studienpopulation und die Fragebögen zur Rekrutierung der hoch- und niedrigimpulsiven Probanden ausgewertet.

3.1. Analyse der NIRS-Daten

3.1.1. Deskriptive Statistik

Es erfolgt die Darstellung der Mittelwerte der beta-Koeffizienten der hoch- und niedrigimpulsiven Versuchsgruppe aufgeteilt nach Verum- und Sham-Stimulation, Kopfseite (p1 oder p2) und Task (Go Correct/Error; NoGo Correct/Error).

Für den Gesamtüberblick werden alle Werte (HI und NI, Tabelle 11) der beta-Koeffizienten zusammengefasst: Das Minimum lag bei -0,1105, das Maximum bei 0,1468. Der Gesamtmittelwert lag bei 0,00070269 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,02626417$.

Tabelle 111. Mittelwerte der beta-Koeffizienten der Hoch- und Niedrigimpulsiven

Mittelwert Hochimpulsiv Beta-Koeffizient	Probanden mit gültigen Werten	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Links Verum GoCorrect	30	-0,0138	0,0965	0,0093	$\pm 0,0215$
Links Sham GoCorrect	30	-0,0551	0,0444	0,0017	$\pm 0,0164$
Rechts Verum GoCorrect	30	-0,0419	0,0405	0,0078	$\pm 0,0163$

Rechts Sham GoCorrect	30	-0,0684	0,0645	0,0036	±0,0208
Links Verum GoError	30	-0,0080	0,0304	0,0040	±0,0089
Links Sham GoError	30	-0,0240	0,0204	0,0006	±0,0085
Rechts Verum GoError	30	-0,0328	0,0155	0,0031	±0,0098
Rechts Sham GoError	30	-0,0359	0,0285	0,0013	±0,0105
Links Verum NoGoCorrect	30	-0,0721	0,0695	0,0017	±0,0318
Links Sham NoGoCorrect	30	-0,0725	0,0662	-0,0083	±0,0343
Rechts Verum NoGoCorrect	30	-0,1105	0,0872	-0,0118	±0,0379
Rechts Sham NoGoCorrect	30	-0,0805	0,0698	-0,0170	±0,0382
Links Verum NoGoError	21	-0,0132	0,0120	-0,0004	±0,0063
Links Sham NoGoError	22	-0,0112	0,0170	-0,0009	±0,0072
Rechts Verum NoGoError	21	-0,0199	0,0265	-0,0024	±0,0096
Rechts Sham NoGoError	22	-0,0125	0,0135	-0,0032	±0,0062
Gesamt	16	16 HI mit validen NoGoError Werten in beiden Sitzungen			

Mittelwert Niedrigimpulsiv	Probanden mit gültigen Werten	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Beta-Koeffizient					
Links Verum GoCorrect	30	-0,1003	0,0844	0,0039	±0,0273
Links Sham GoCorrect	30	-0,0649	0,1118	0,0120	±0,0292
Rechts Verum GoCorrect	30	-0,1053	0,0401	0,0034	±0,0239
Rechts Sham GoCorrect	30	-0,0440	0,1279	0,0134	±0,0310
Links Verum GoError	30	-0,0530	0,0650	0,0023	±0,0167

Links Sham GoError	30	-0,0227	0,0573	0,0060	±0,0141
Rechts Verum GoError	30	-0,0555	0,0284	0,0013	±0,0134
Rechts Sham GoError	30	-0,0154	0,0656	0,0059	±0,0160
Links Verum NoGoCorrect	30	-0,0638	0,0562	-0,0027	±0,0346
Links Sham NoGoCorrect	30	-0,0694	0,1443	0,0031	±0,0495
Rechts Verum NoGoCorrect	30	-0,0996	0,0797	-0,0092	±0,0397
Rechts Sham NoGoCorrect	30	-0,0806	0,1468	-0,0045	±0,0539
Links Verum NoGoError	16	-0,0126	0,0079	-0,0029	±0,0062
Links Sham NoGoError	14	-0,0108	0,0080	-0,0013	±0,0063
Rechts Verum NoGoError	16	-0,0244	0,0074	-0,0049	±0,0085
Rechts Sham NoGoError	14	-0,0179	0,0101	-0,0021	±0,0079
Gesamt	10	10 NI mit validen NoGoError Werten in beiden Sitzungen			

Der Task NoGo Error wird in der nachfolgenden Beschreibung der mittelwertigen beta-Koeffizienten ausgeschlossen, da nicht für alle 60 Versuchspersonen vollständig valide Werte vorlagen. Minimum, Maximum und Mittelwert der beta-Koeffizienten NoGo-Error, sowie die Anzahl der Probanden mit validen Werten je Sitzung und insgesamt, sind der Tabelle 11 zu entnehmen.

Bei der Gegenüberstellung von hochimpulsiven und niedrigimpulsiven Versuchspersonen (Tasks: Go/NoGo Correct, Go Error) lag bei den HI das Minimum bei -0,1105, das Maximum bei 0,0965 und der Mittelwert bei -0,00033333 mit einer Standardabweichung von ±0,00758027 (Abbildung 9). Die NI erreichten ein Minimum von -0,1053, ein Maximum von 0,1468 und einen Mittelwert von 0,00290833 mit einer Standardabweichung von ±0,00611289.

Bei Sham-Stimulation erreichten die HI im rechten DLPFC ein Minimum von -0,0805 (links -0,0725), ein Maximum von 0,0698 (links 0,0118) und einen Mittelwert von -0,00403333 (links -0,002) mit einer Standardabweichung von ±0,00921677 (links

Der NoGo-Error-Task ist separat in Abbildung 10 dargestellt.

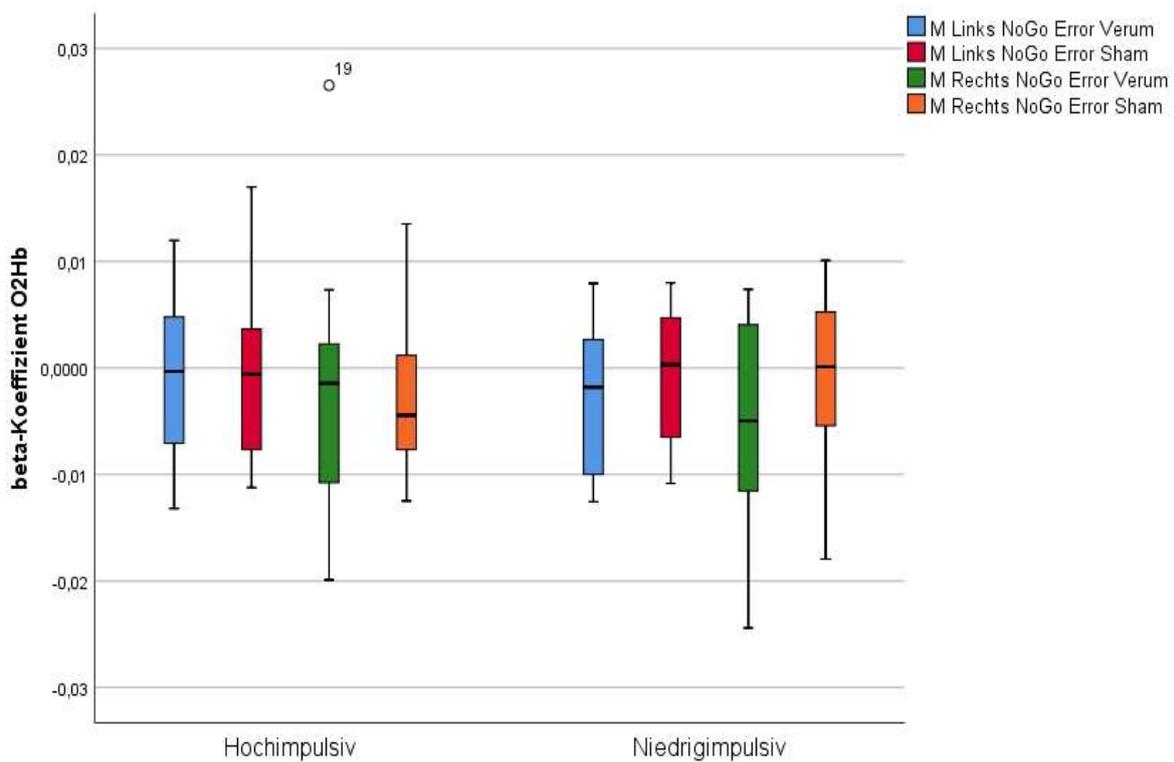


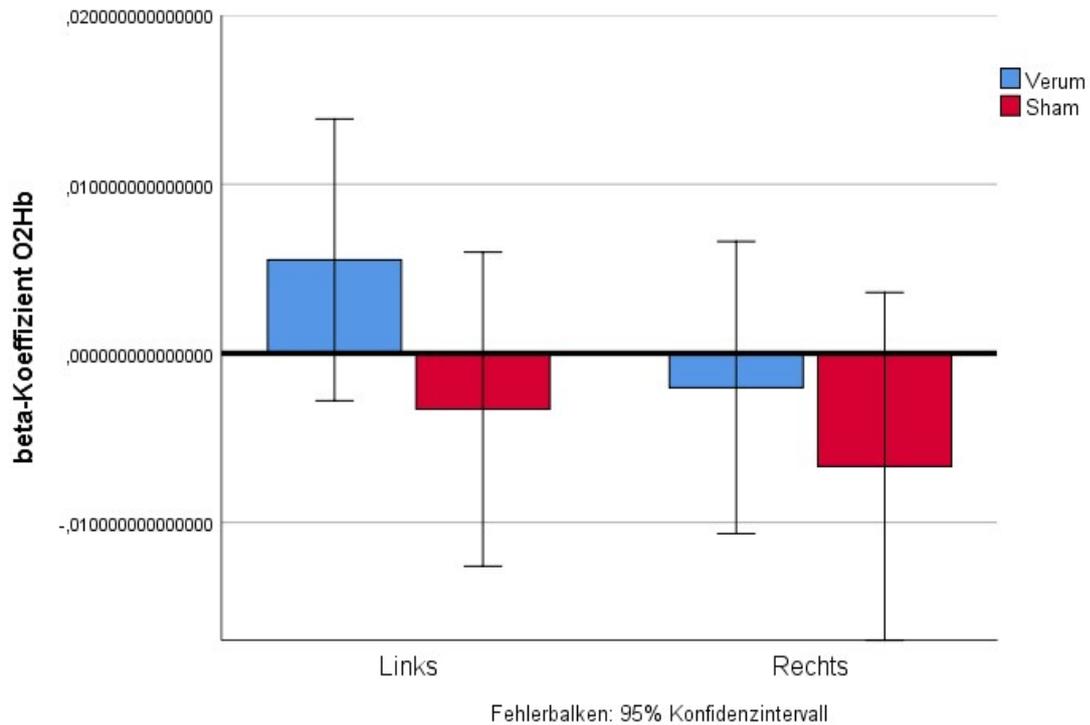
Abbildung 10. Boxplot der Beta-Koeffizienten NoGo Error¹ aufgeteilt nach HI und NI (16 Hoch- und 10 Niedrigimpulsive Probanden).

¹ Kein Ausschluss von Extremwerten erfolgt.

3.1.2. Hypothesen 1 und 2: Mehrfaktorielle Varianzanalyse mit wiederholten Messwerten für korrekt ausgeführte Tasks

Eine 2x2x2-repeated measures ANOVA mit den Faktoren Task (Go/NoGo), Probeset (links, rechts), Stimulation (Verum, Sham) und Impulsivität (hoch, niedrig) für die korrekt ausgeführten Tasks zeigte keinen signifikanten Unterschied abhängig von der Interaktion zwischen Stimulation und Probeset (Hypothese 1: $F(1,58) = 0,667$, $p = 0,417$, $\eta^2 = 0,011$) (Abbildungen 11 und 12), sowie von dem Faktor Impulsivität (Hypothese 2.1: $F(1, 58) = 1,173$, $p = 0,283$, $\eta^2 = 0,020$) (Abbildung 13).

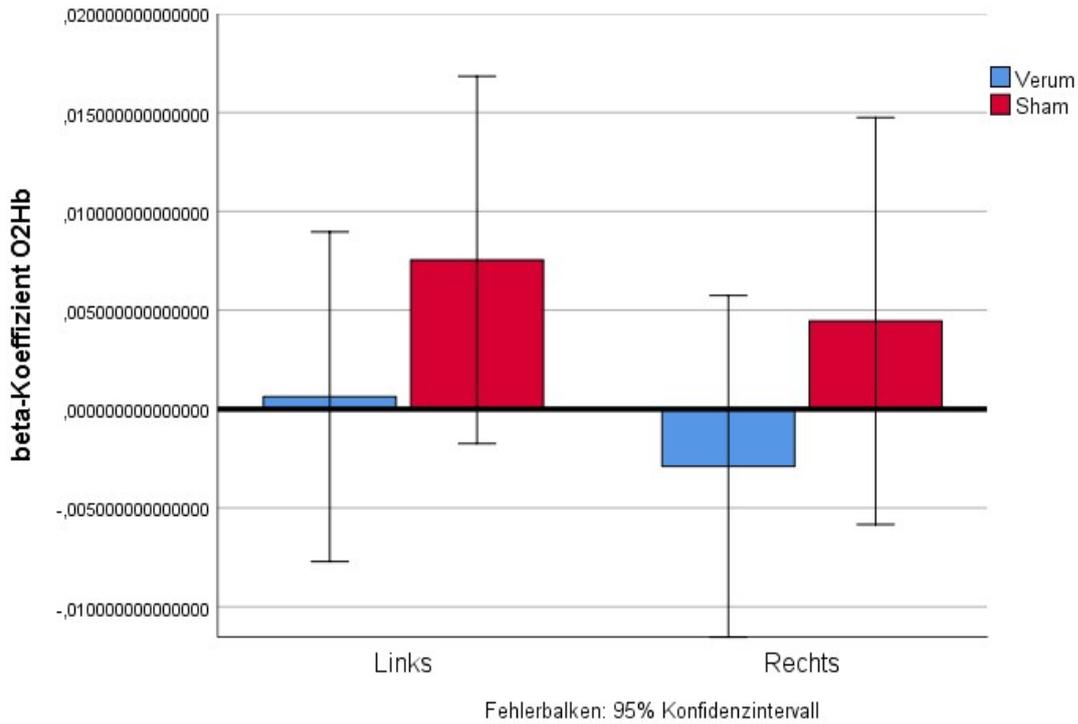
Analyse Go/NoGo-Correct: beta-Koeffizient abhängig von Stimulation und Probeset in HI



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	0,005528787922075	-0,002025430155567
Sham-Stimulation	-0,003300862761868	-0,006685032155778

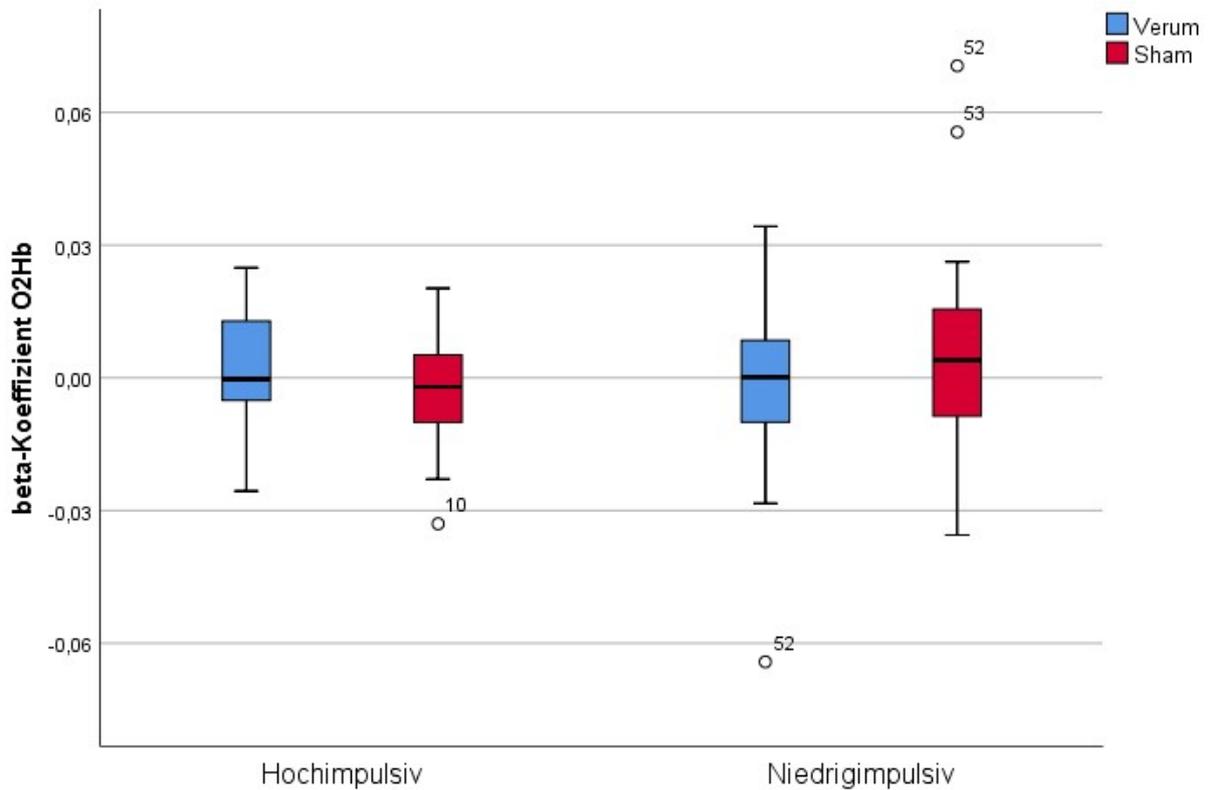
Abbildung 11. Richtig beantwortete Go/NoGo-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

Analyse Go/NoGo-Correct: beta-Koeffizient abhängig von Stimulation und Probeset in NI



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	0,000623453942337	-0,002895846627552
Sham-Stimulation	0,007541604526877	0,004452636884438

Abbildung 12. Richtig beantwortete Go/NoGo-Tasks der niedrigimpulsivenff Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

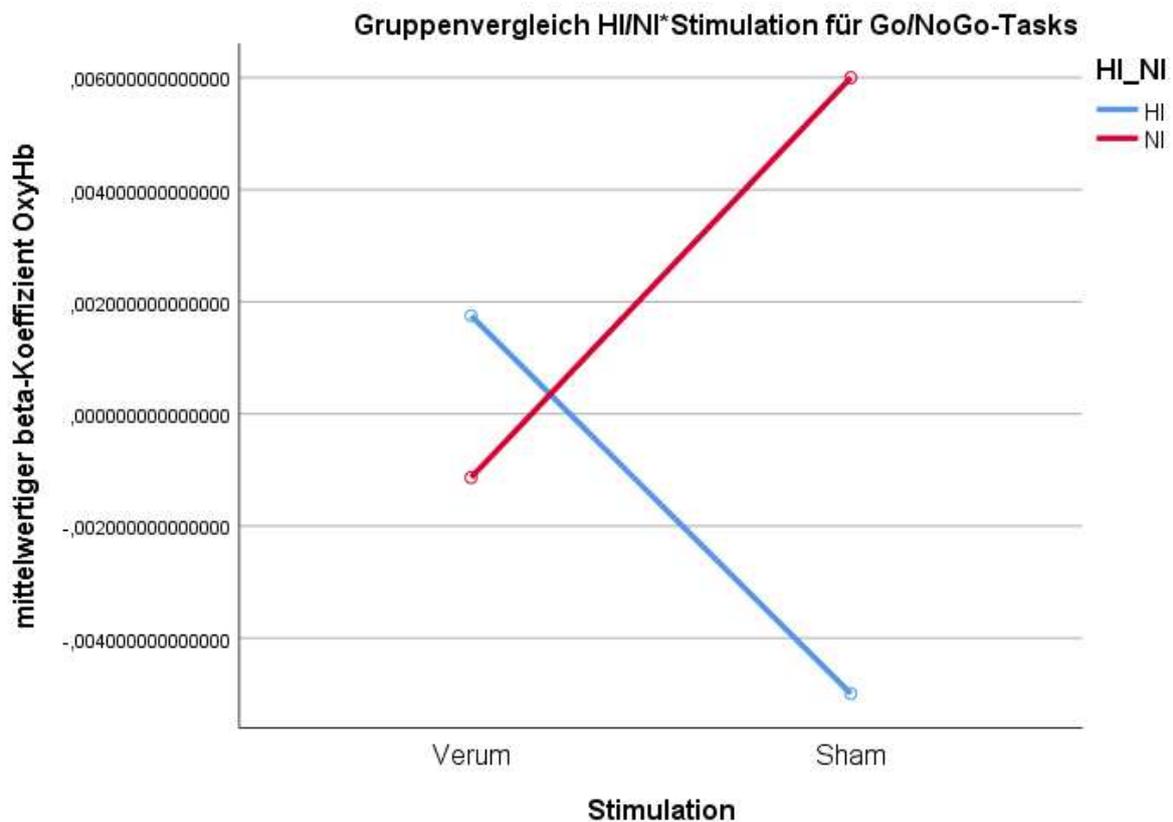


Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	HI	NI
Verum-Stimulation	0,001913483	-0,000541459
Sham-Stimulation	-0,003157282	0,005024436

Abbildung 13. Die Mittelwerte der Verum- und Sham-Stimulation bei HI und NI

Auch konnte zwischen Stimulation und Impulsivität keine signifikante Interaktion nachgewiesen werden (Hypothese 2.2: $F(1, 58) = 2,042$, $p = 0,158$, $\eta^2 = 0,034$). Die Hypothesen 1 und 2 ließen sich nicht bestätigen.

Bei der Verum-Stimulation für HI zeigte sich deskriptiv ein höherer beta-Koeffizient als bei der Sham-Stimulation analog zu Hypothese 1, bei NI verhielt sich der beta-Koeffizient gegensätzlich (s. Abbildung 14). Bei der Sham-Stimulation war der deskriptive beta-Koeffizient von HI entsprechend Hypothese 2.1 niedriger als bei NI. Deskriptiv verringerte sich der Unterschied beider Gruppen durch Verum-Stimulation, wie von Hypothese 2.2 erwartet wurde.



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	HI	NI
Verum-Stimulation	0,001751678883254	-0,001136196342608
Sham-Stimulation	-0,004992947458823	0,005997120705658

Abbildung 14. Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für Go/NoGo-Tasks bei korrekt beantworteten Tasks

Die Grafik zeigt den mittelwertigen beta-Koeffizienten des O₂Hb in Beziehung mit Impulsivität und Stimulation für Go/NoGo-Tasks (60 valide Probanden, nur richtige Antworten).

Die Analyse ergab, dass für Go-Tasks (M = 0,0069, SD = 0,01642) der beta-Koeffizient signifikant höher war als für NoGo -Tasks (M = -0,0061, SD = 0,02738) (F(1, 58) = 8,344, p = 0,005, η^2 = 0,126). Weiterhin zeigte sich, dass links (M = 0,0026, SD =

0,01508) ein signifikant höherer beta-Koeffizient gemessen wurde als rechts ($M = -0,0018$, $SD = 0,01629$) (Probeset $F(1, 58) = 8,001$, $p = 0,006$, $\eta^2 = 0,121$).

Es fand sich keine Abhängigkeit des beta-Koeffizienten von dem Faktor Stimulation ($F(1, 58) = 0,002$, $p = 0,968$, $\eta^2 < 0,001$).

Es wurde eine signifikante Interaktion zwischen Go/NoGo und Probeset gefunden (Go/NoGo*Probeset: $F(1, 58) = 17,356$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,230$). Eine post-hoc Analyse der Interaktion erfolgte mittels abhängiger t-tests. Es zeigte sich kein signifikanter Seitenunterschied (P1 vs. P2) für den Task Go (alle $p \geq 0,215$). Für die NoGo-Tasks wurden links ($M = -0,0015$, $SD = 0,02737$) signifikant höhere beta-Koeffizienten gemessen als rechts ($M = -0,0107$, $SD = 0,03063$) (Verum: $t(59) = 3,172$, $p = 0,002$, Sham: $t(59) = 2,363$, $p = 0,021$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den korrekt beantworteten Go- und NoGo-Tasks auf der linken Seite (alle $p \geq 0,118$). Es zeigte sich auf der rechten Seite ein signifikanter Unterschied zwischen den korrekt beantworteten Go- ($M = 0,0071$; $SD = 0,01637$) und NoGo-Tasks ($M = -0,0107$; $SD = 0,03063$) (Verum: $t(59) = 3,131$, $p = 0,003$, Sham: $t(59) = 2,968$, $p = 0,004$).

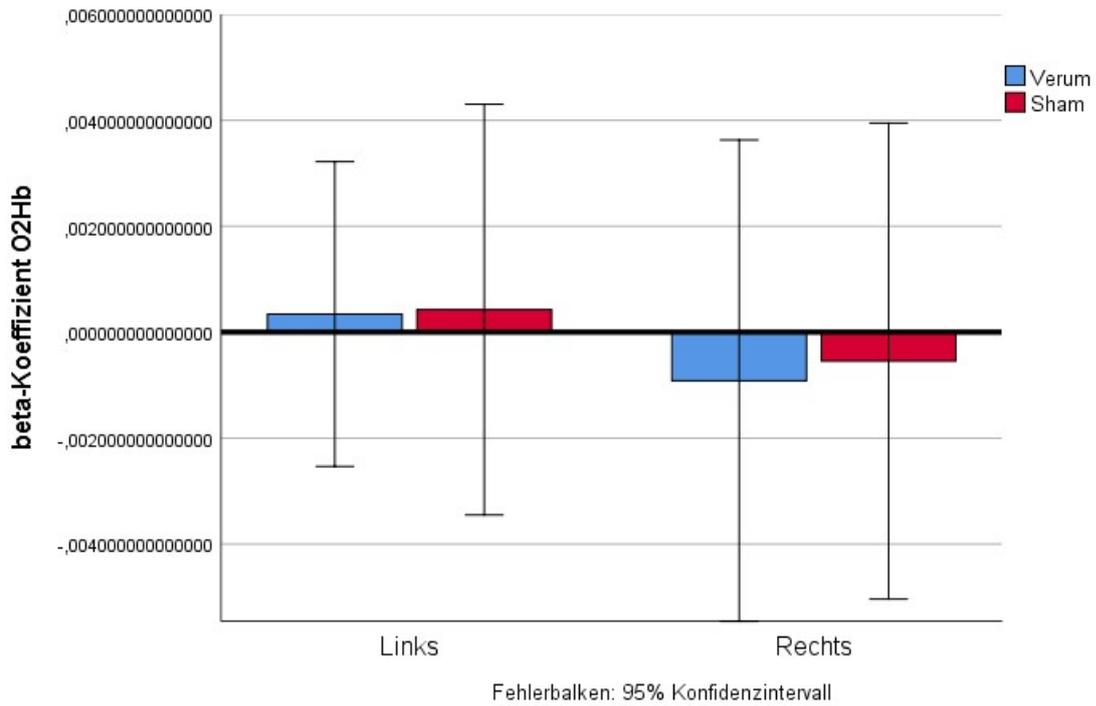
Es gab keine weiteren signifikanten Interaktionen zwischen den Inner- und Zwischensubjektfaktoren (alle $p \geq 0,158$).

3.1.3. Hypothesen 1 und 2: Mehrfaktorielle Varianzanalyse mit wiederholten Messwerten für falsch ausgeführte Tasks

Es wurde eine $2 \times 2 \times 2 \times 2$ -repeated measures ANOVA mit den Faktoren Task (Go/NoGo), Probeset (links, rechts), Stimulation (Verum, Sham) und Impulsivität (hoch, niedrig) für die inkorrekt ausgeführten Tasks (Error) berechnet. Nur bei 16 von 30 hoch- und bei 10 von 30 niedrigimpulsiven Probanden lagen für Go- sowie NoGo-Tasks während beiden Sitzungen valide beta-Koeffizienten vor. Die hier aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf diese 26 Probanden mit kompletten Werten.

Es gab keinen signifikanten Effekt der Interaktion zwischen Stimulation und Probeset (Hypothese 1: $F(1,24) = 0,804$, $p = 0,379$, $\eta^2 = 0,032$) (Abbildung 15 und 16).

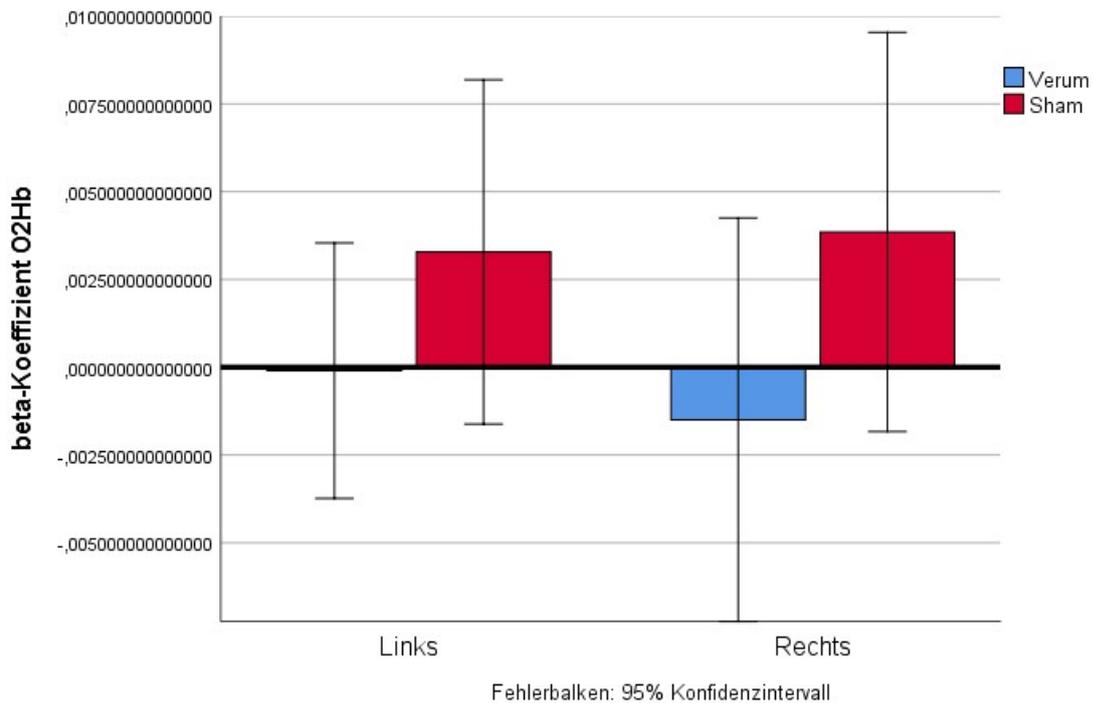
Analyse Go/NoGo-Error: beta-Koeffizient abhängig von Stimulation und Probeset in HI



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	0,000341488672831	-0,000915193038368
Sham-Stimulation	0,000425055503075	-0,000545356716437

Abbildung 15. Falsch beantwortete Go/NoGo-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

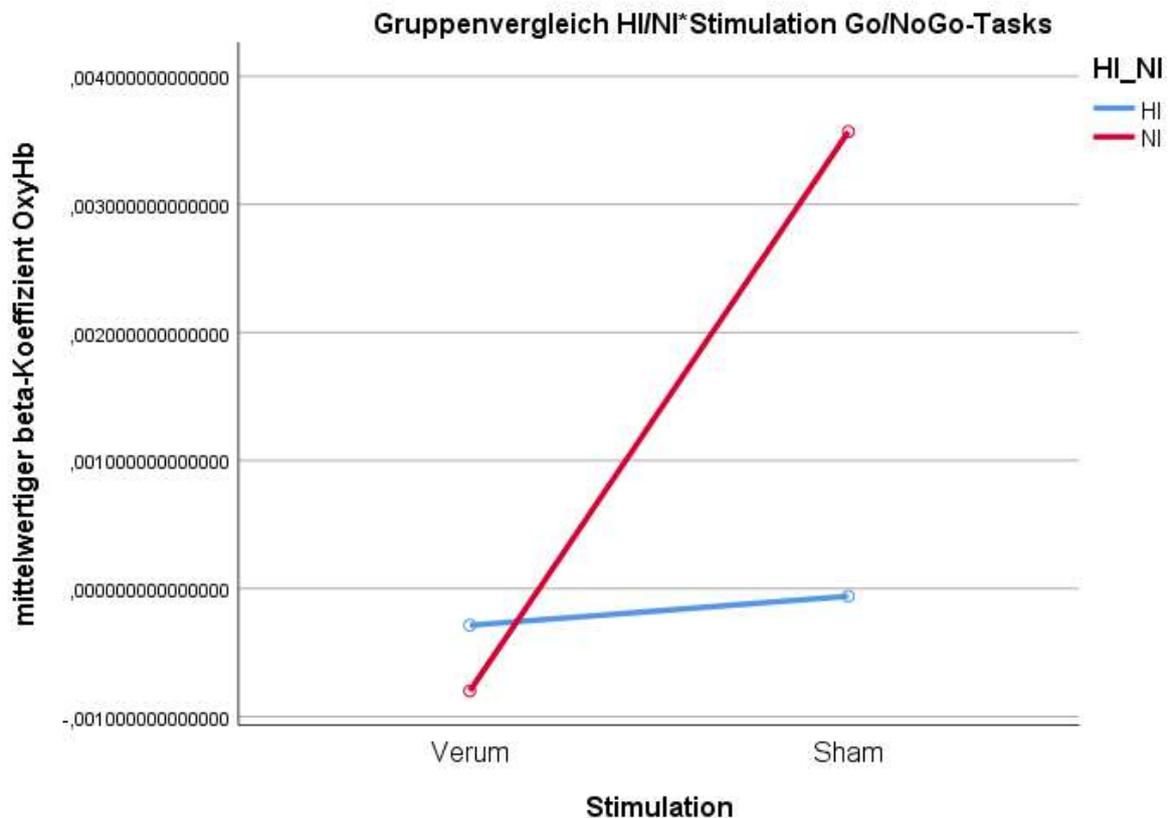
Analyse Go/NoGo-Error: beta-Koeffizient abhängig von Stimulation und Probeset in NI



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	-0,000101863860479	-0,001498120994857
Sham-Stimulation	0,003283413268232	0,003850885497546

Abbildung 16. Falsch beantwortete Go/NoGo-Tasks der niedrigimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

Auch fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Hoch- und Niedrigimpulsivität (Hypothese 2.1: $F(1,24) = 0,626$, $p = 0,437$, $\eta^2 = 0,025$). Zwischen Stimulation und Impulsivität fanden keine signifikanten Interaktionen statt (Hypothese 2.2: $F(1,24) = 0,840$, $p = 0,369$, $\eta^2 = 0,034$), die Hypothesen 1 und 2 ließen sich nicht bestätigen (Abbildung 17). Nach der Verum-Stimulation trat in keiner Gruppe eine Erhöhung des beta-Koeffizienten ein, anders als nach Hypothese 1 zu erwarten gewesen wäre. In der Sham-Sitzung war der beta-Koeffizient der Gruppe HI niedriger als bei NI (entsprechend Hypothese 2.1). Entsprechend der Hypothese 2.2 näherten sich die beta-Koeffizienten beider Gruppen bei der Verum-Stimulation einander an.



Mittelwertiger beta-Koeffizient O₂Hb

HI

NI

Verum-Stimulation

-0,00028852182769

-0,000799992427668

Sham-Stimulation

-0,000060150606681

0,003567149382889

Abbildung 17. Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für Go/NoGo-Tasks bei falsch beantworteten Tasks

Die Grafik zeigt den mittelwertigen beta-Koeffizienten des O₂Hb in Beziehung mit Impulsivität und Stimulation für Go/NoGo-Tasks (26 valide Probanden, nur falsche Antworten).

Das Ergebnis bei fehlerhaft ausgeführten Tasks zeigte, dass für Go-Tasks (M = 0,0028 SD = 0,00836) der beta-Koeffizient signifikant höher war als für NoGo-Tasks (M = -0,0020, SD = 0,00543) (Go/NoGo: F(1, 24) = 6,692, p = 0,016, η² = 0,218).

Weiterhin gab es keinen signifikanten Effekt abhängig von Verum- und Sham-Stimulation ($F(1,24) = 1,033$, $p = 0,319$, $\eta^2 = 0,041$) oder den verschiedenen Probesets ($F(1,24) = 1,416$, $p = 0,246$, $\eta^2 = 0,056$). Ebenso gab es keine weiteren signifikanten Interaktionen zwischen den Inner- und Zwischensubjektfaktoren (alle $p \geq 0,246$).

Wie bei den korrekt ausgeführten Tasks auch, wurde bei den inkorrekt ausgeführten Tasks eine signifikante Interaktion zwischen Go/NoGo und Probeset gefunden (Go/NoGo*Probeset: $F(1, 24) = 7,615$, $p = 0,011$, $\eta^2 = 0,241$).

Eine post-hoc Analyse der Interaktion erfolgte mittels abhängiger t-tests. Es zeigte sich kein signifikanter Seitenunterschied (P1 vs. P2) für die falsch beantworteten Go- und NoGo-Tasks (alle $p \geq 0,057$).

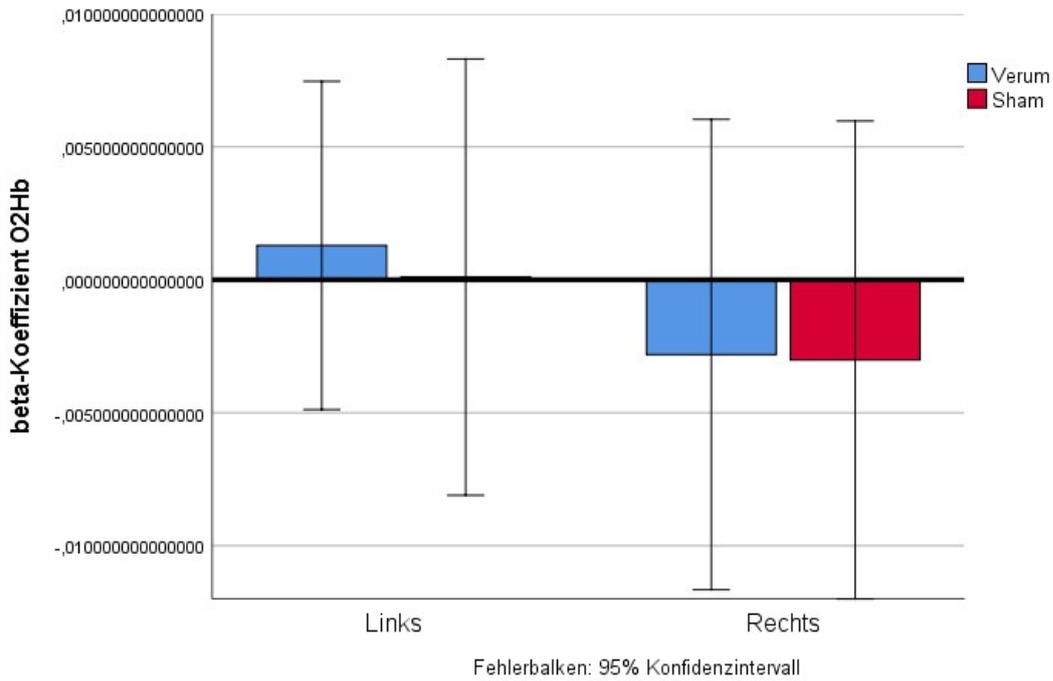
Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den falsch beantworteten Go- versus NoGo-Tasks auf der linken Seite (alle $p \geq 0,069$). Es zeigte sich auf der rechten Seite ein signifikanter Unterschied zwischen den falsch beantworteten Go- ($M = 0,003$; $SD = 0,00963$) versus NoGo-Tasks ($M = -0,003$; $SD = 0,00636$) (Verum: $t(25) = 2,252$, $p = 0,033$, Sham: $t(25) = 2,190$, $p = 0,038$).

Ein t-Test bei verbundenen Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied des beta-Koeffizienten zwischen korrekt und falsch beantworteten Tasks im Flankertest ($t(59) = -0,533$, $p = 0,596$).

3.1.4. Hypothesen 1, 2 und 3: Vergleich von Correct- und Error-Tasks

Eine 2x2x2x2x2-repeated measures ANOVA mit den Faktoren Probeset (links, rechts), Task (Go/NoGo), Antwort (Correct/Error) und Stimulation (Verum, Sham) und der Impulsivität (hoch, niedrig) als Zwischensubjektfaktor zeigte keine Signifikanz der Interaktion zwischen Stimulation und Probeset (Hypothese 1: $F(1,24) = 1,406$, $p = 0,247$, $\eta^2 = 0,055$) (Abbildung 18 und 19).

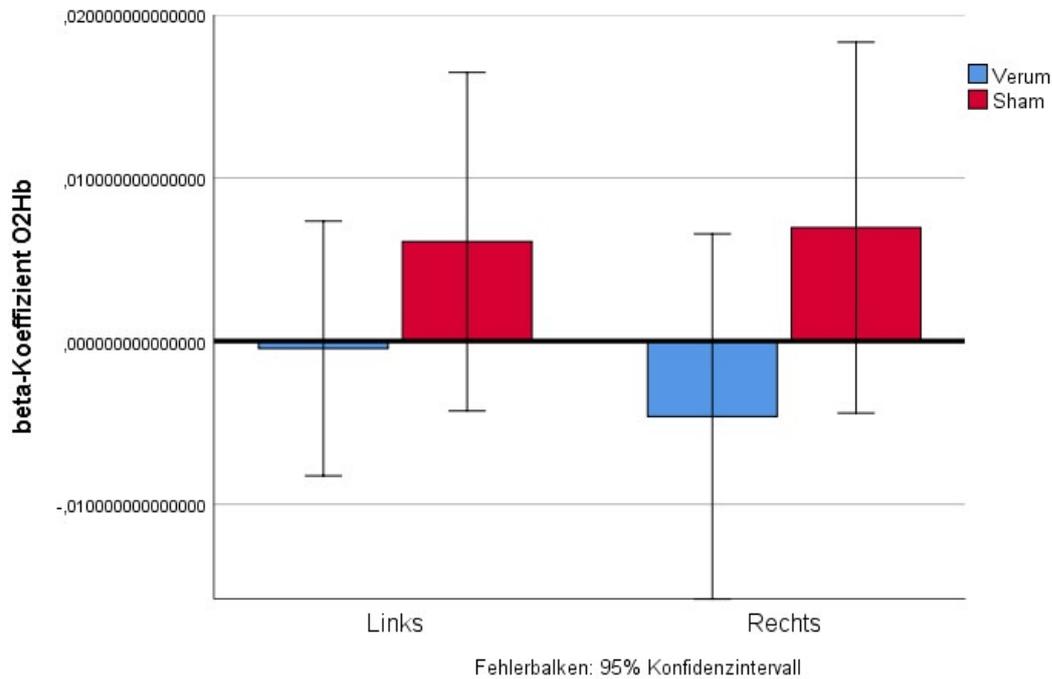
Analyse Go/NoGo-Correct/Error: beta-Koeffizient abhängig von Stimulation und Probeset in HI



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	0,001292434164733	-0,002810140581541
Sham-Stimulation	0,000102235775769	-0,003016652229846

Abbildung 18. Richtig und falsch beantwortete Go/NoGo-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

Analyse Go/NoGo-Correct/Error: beta-Koeffizient abhängig von Stimulation und Probeset in NI



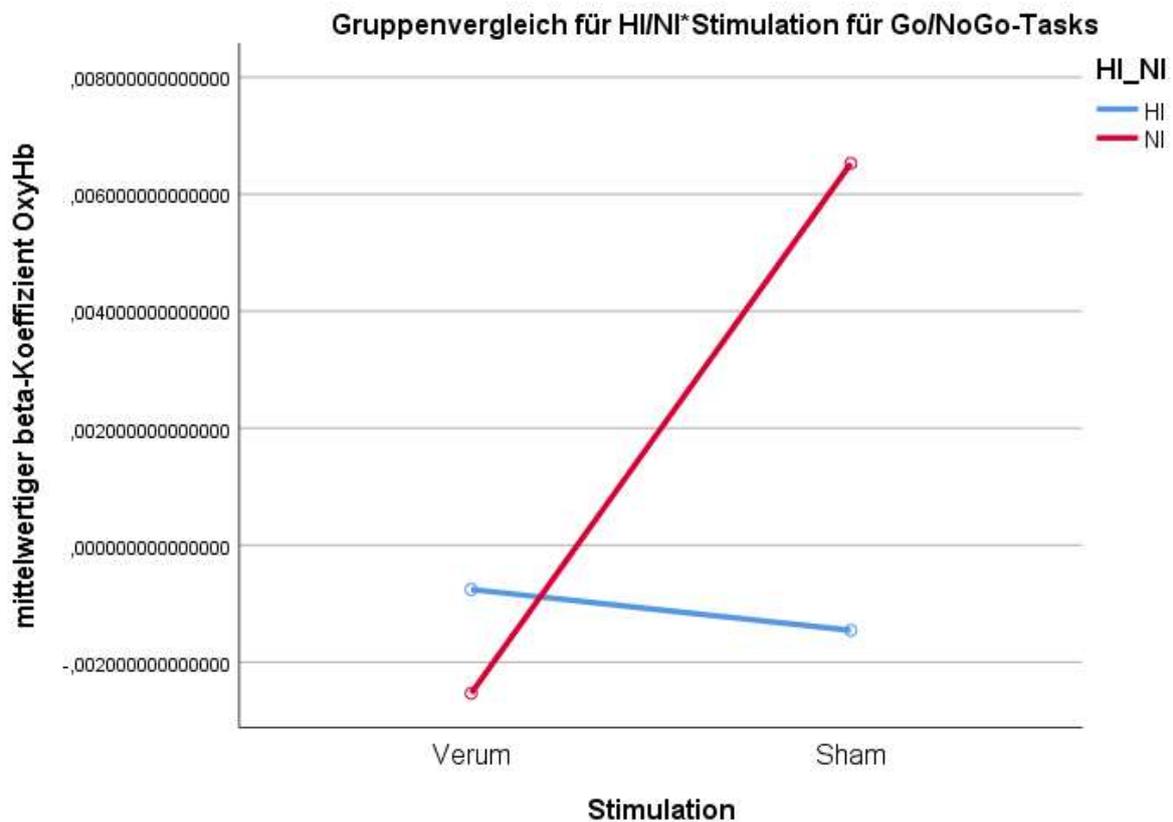
Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	-0,000450363788243	-0,004617579721849
Sham-Stimulation	0,006096770694662	0,006955825380386

Abbildung 19. Richtig und falsch beantwortete Go/NoGo-Tasks der niedrigimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

Weiterhin fand sich keine Signifikanz des Faktors Impulsivität (Hypothese 2.1: $F(1, 24) = 0,677$, $p = 0,419$, $\eta^2 = 0,027$). Weiterhin konnte keine signifikante Interaktion zwischen Impulsivität und Stimulation gefunden werden (Hypothese 2.2: ($F(1,24) = 1,054$, $p = 0,315$, $\eta^2 = 0,042$) (Abbildung 20). Die Hypothesen 1 und 2 konnten nicht bestätigt werden.

Die Abbildung 20 zeigt die Abhängigkeit des beta-Koeffizienten von Impulsivität und Stimulation. Bei Betrachtung der Graphen anhand von Hypothese 1 hatte die Gruppe HI bei der Verum-Stimulation einen leicht höheren beta-Koeffizienten als bei der Sham-Stimulation, die Gruppe NI verhielt sich stark gegensätzlich dazu. In der Sham-Sitzung verhielten sich die beta-Koeffizienten der Gruppen entsprechend der

Hypothese 2.1 mit höheren Werten in der NI-Gruppe. Nach der Verum-Stimulation ist der Unterschied der Werte der beiden Gruppen kleiner geworden (Hypothese 2.2).



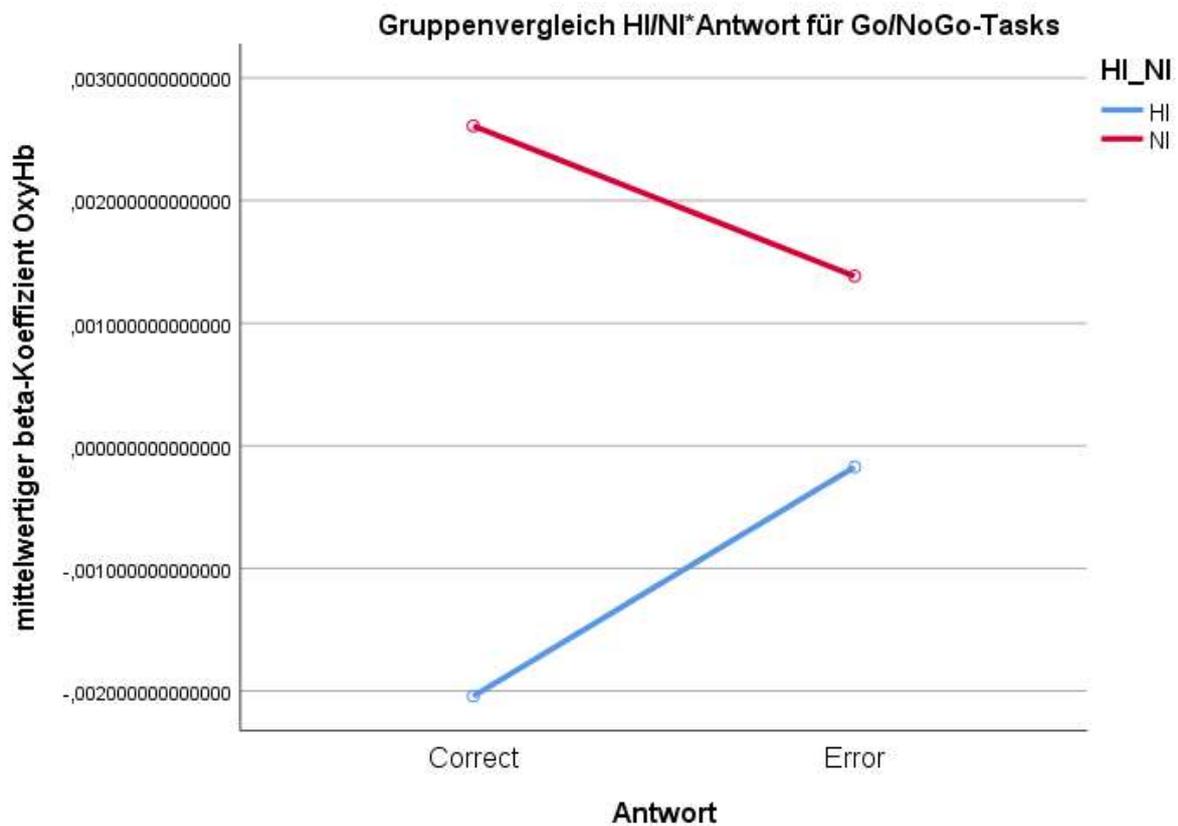
Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	HI	NI
Verum-Stimulation	-0,000758853208404	-0,002533971755046
Sham-Stimulation	-0,001457208227038	0,006526298037524

Abbildung 20. Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für Go/NoGo-Tasks bei korrekt und falsch beantworteten Tasks

Die Grafik zeigt den mittelwertigen beta-Koeffizienten des O₂Hb in Beziehung mit Impulsivität und Stimulation für Go-Tasks (26 valide Probanden, richtige und falsche Antworten).

In der Analyse fanden sich keine signifikant unterschiedlichen beta-Koeffizienten zwischen korrekt und falsch beantworteten Tasks (Hypothese 3: (F(1,24) = 0,018, p =

0,893, $\eta^2 = 0,001$). Der beta-Koeffizient war nicht abhängig von Verum- oder Sham-Stimulation ($F(1, 24) = 0,774$, $p = 0,388$, $\eta^2 = 0,031$). Zwischen Antwort und Impulsivität konnte keine signifikante Interaktion festgestellt werden ($F(1,24) = 0,424$, $p = 0,521$, $\eta^2 = 0,017$). Abbildung 21 zeigt die Abhängigkeit des beta-Koeffizienten von Antwort und Impulsivität. NI verhielt sich entsprechend der Hypothese 3 mit höheren Werten für korrekt ausgeführte Tasks. HI verhielt sich gegensätzlich dazu.



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	HI	NI
Correct	-0,002042560040718	0,002608747804868
Error	-0,000173501394725	0,001383578477610

Abbildung 21. Gruppenvergleich HI/NI*Antwort für Go/NoGo-Tasks

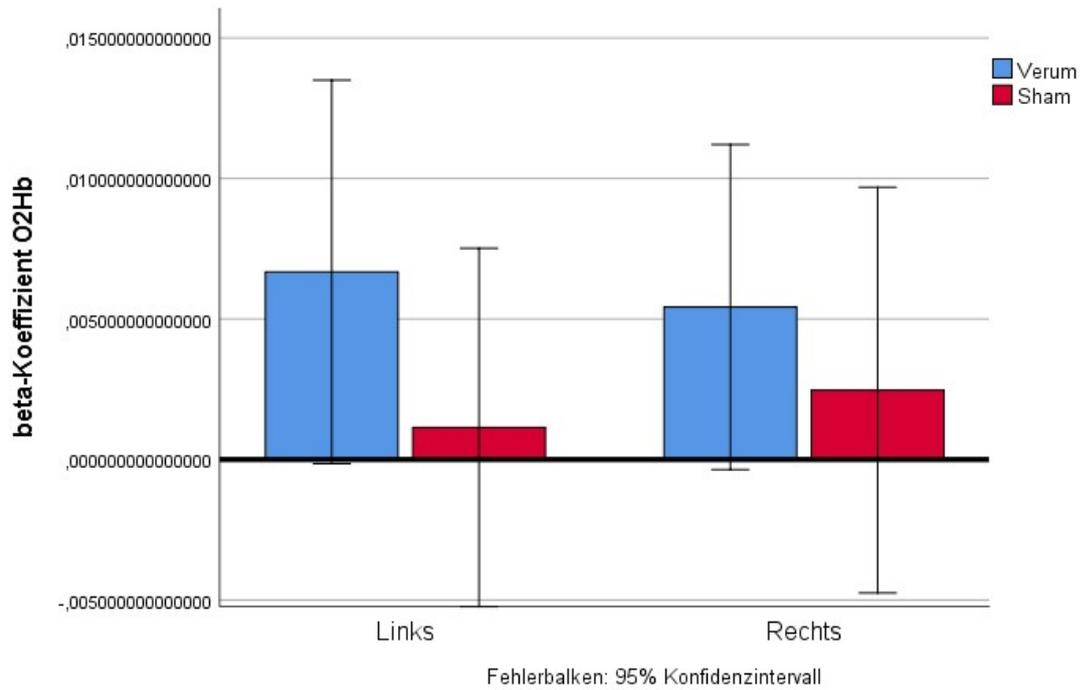
Die Grafik zeigt den mittelwertigen beta-Koeffizienten des O₂Hb in Beziehung mit Impulsivität und Antwort (Correct/Error) für Go-Tasks (26 valide Probanden).

Es konnten signifikante Interaktionen der Faktoren Antwort (Correct/Error) und Probeset (links/rechts), ($F(1,24) = 5,463$, $p = 0,028$, $\eta^2 = 0,185$) sowie der Faktoren Antwort (Correct/Error), Probeset (links/rechts) und Task (Go/NoGo), ($F(1,24) = 11,263$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,319$) festgestellt werden. Wie weiter oben bereits beschrieben konnte auch in dieser repeated measures ANOVA eine Signifikanz von Task Go/NoGo ($F(1,24) = 5,850$, $p = 0,024$, $\eta^2 = 0,196$) sowie der Interaktion der Faktoren Probeset (links/rechts) und Task (Go/NoGo) ($F(1,24) = 13,556$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,361$) bestätigt werden.

Aufgrund der für die Messung von NoGo Error fehlenden Messwerte, konnten lediglich 16 aus der HI und 10 aus der NI-Population verglichen werden. Bei der geringen Fallzahl wurde auf eine weitergehende post-hoc Analyse der Interaktionen verzichtet. Die weiteren Faktoren und Interaktionen waren nicht signifikant ($p \geq 0,062$).

Eine 2x2x2x2-repeated measures ANOVA mit den Faktoren Probeset (links, rechts), Antwort (Correct/Error) und Stimulation (Verum, SHAM) und der Impulsivität (hoch, niedrig) als Zwischensubjektfaktor für die Go-Tasks zeigte bezüglich der Hypothesen 1 und 2 keine Signifikanz der Interaktion von Stimulation mit Probeset (Hypothese 1: $F(1,58) = 1,465$, $p = 0,231$, $\eta^2 = 0,025$) (Abbildung 22 und 23).

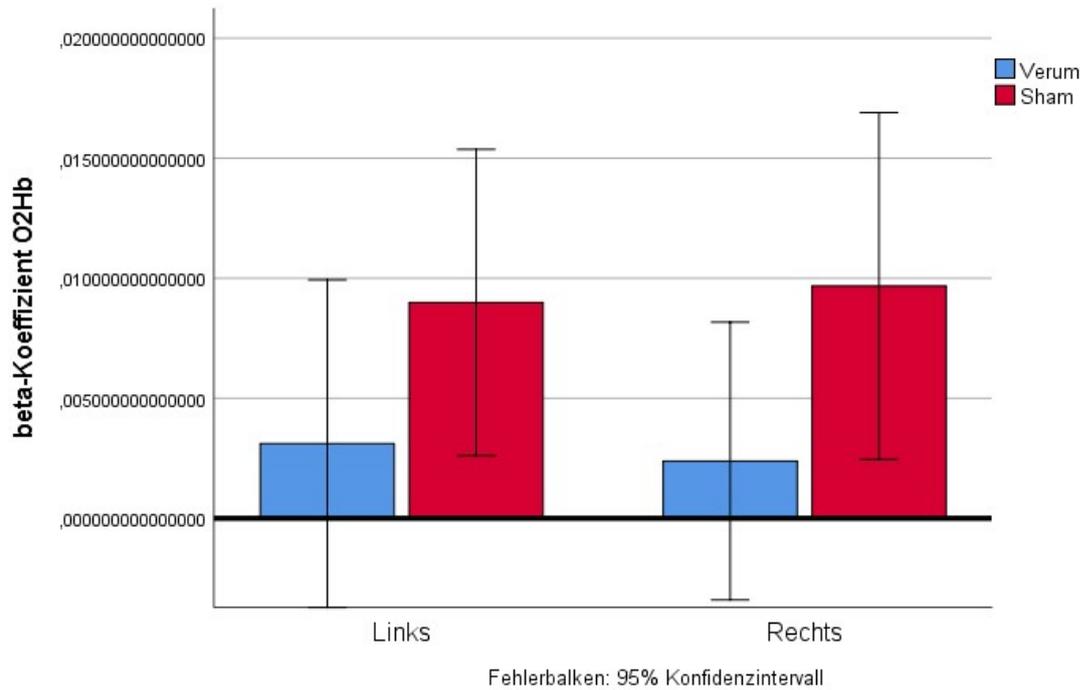
Analyse Go-Correct/Error: beta-Koeffizient abhängig von Stimulation und Probeset in HI



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	0,006672746269354	0,005423243648234
Sham-Stimulation	-0,001457208227038	0,002467154801858

Abbildung 22. Richtig und falsch beantwortete Go-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

Analyse Go-Correct/Error: beta-Koeffizient abhängig von Stimulation und Probeset in NI



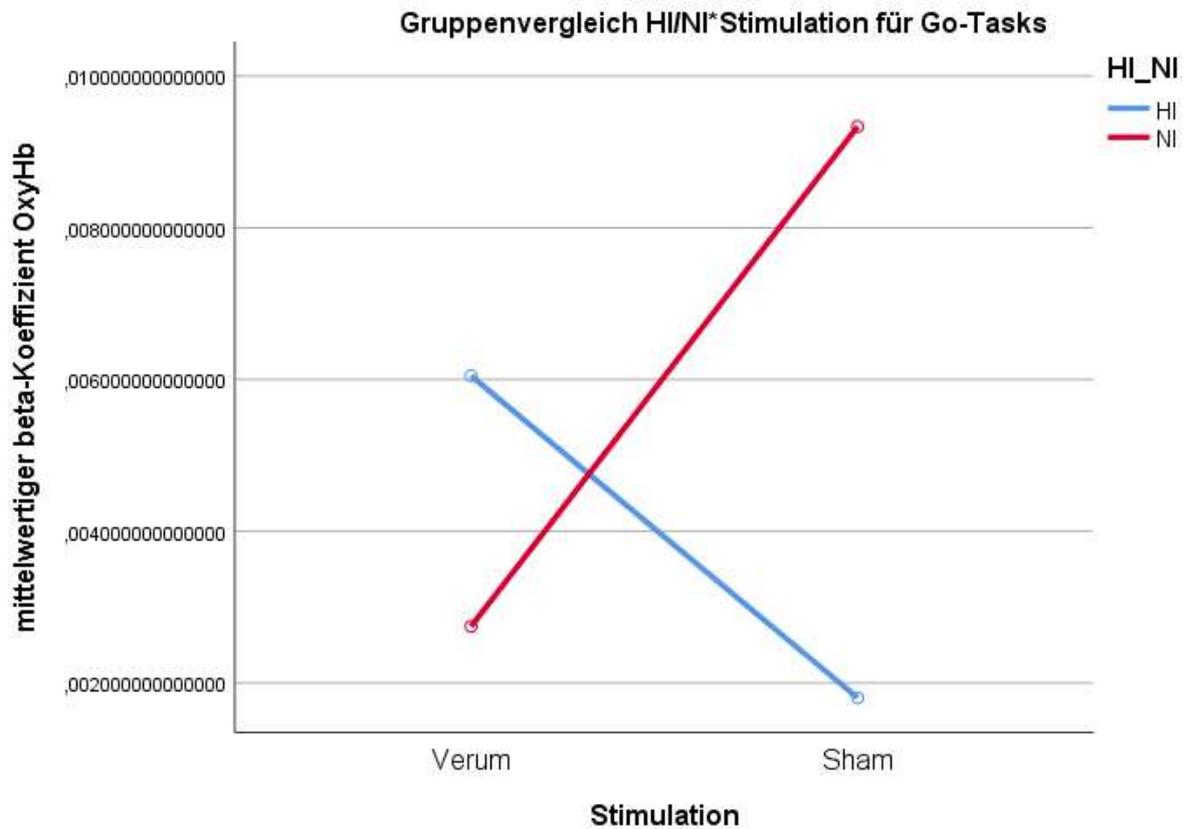
Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	0,003106475341116	0,002383393319990
Sham-Stimulation	0,008989282971304	0,009679607493304

Abbildung 23. Richtig und falsch beantwortete Go-Tasks der niedrigimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

Es fand sich keine Abhängigkeit des beta-Koeffizienten von der Impulsivität (Hypothese 2.1: $F(1, 58) = 0,434$, $p = 0,513$, $\eta^2 = 0,007$).

Außerdem konnte keine signifikante Interaktion zwischen Impulsivität und Stimulation festgestellt werden (Hypothese 2.2: $F(1, 58) = 2,951$, $p = 0,091$, $\eta^2 = 0,048$). In der Abbildung 24 ist zu sehen, dass die Gruppe HI in der Verum-Stimulation einen höheren beta-Koeffizienten aufwies (entsprechend Hypothese 1), als nach der Sham-Stimulation. Die NI verhielten sich gegensätzlich dazu. In der Sham-Sitzung verhielten sich die beta-Koeffizienten der Gruppen entsprechend der Hypothese 2.1 mit höheren

Werten in der NI-Gruppe. Nach der Verum-Stimulation ist der Unterschied der Werte der beiden Gruppen kleiner geworden (Hypothese 2.2).



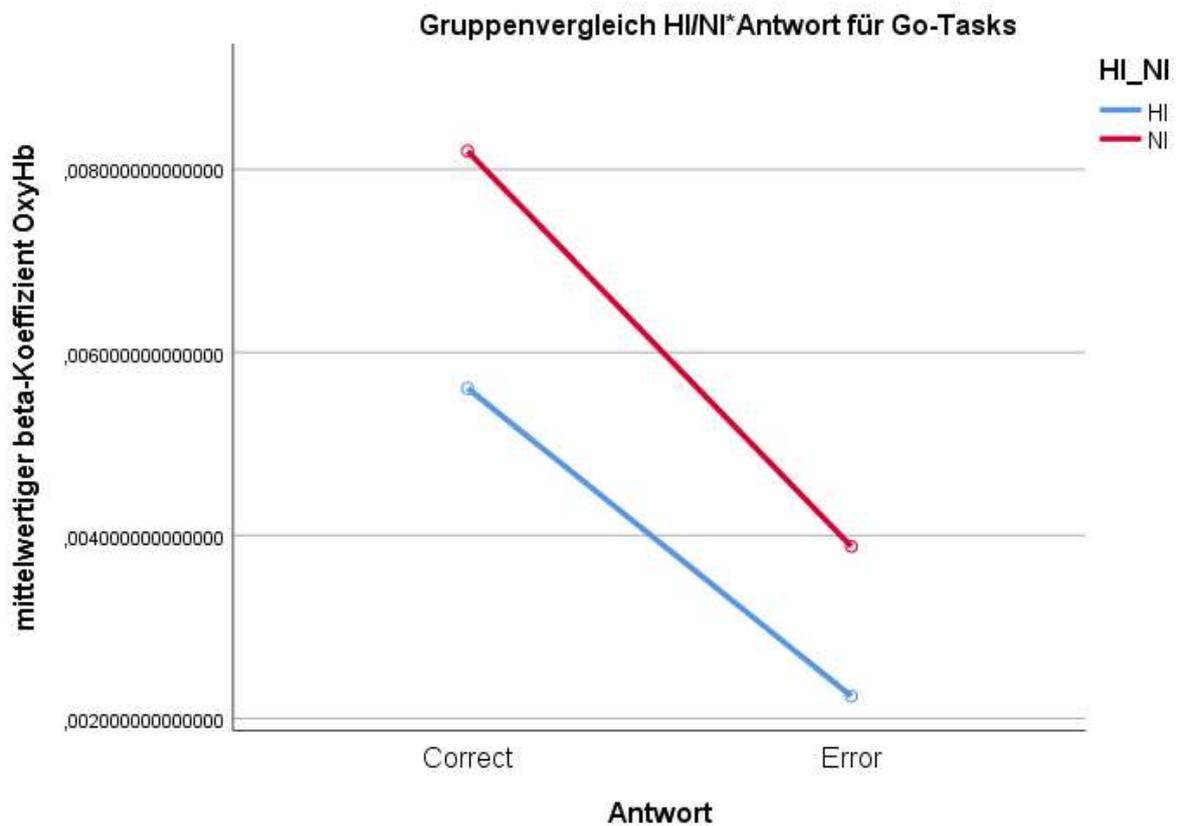
Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	HI	NI
Verum-Stimulation	0,006047994958794	0,002744934330553
Sham-Stimulation	0,001802739514342	0,009334445232304

Abbildung 24. Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für Go-Tasks bei korrekt und falsch beantworteten Tasks

Die Grafik zeigt den mittelwertigen beta-Koeffizienten des O₂Hb in Beziehung mit Impulsivität und Stimulation für Go-Tasks (60 valide Probanden, richtige und falsche Antworten).

Es ergab sich, dass analog zur Hypothese 3 für korrekt beantwortete Tasks (M = 0,0069, SD = 0,01642) ein signifikant höherer beta-Koeffizient gemessen wurde als für

falsch beantwortete Tasks ($M = 0,0031$, $SD = 0,00885$) (Hypothese 3: $F(1,58) = 10,520$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,154$). Die Interaktion von Impulsivität und Antwort ergab keine signifikanten Effekte ($F(1,58) = 0,163$, $p = 0,688$, $\eta^2 = 0,003$). Die Abbildung 25 zeigt, dass die beta-Koeffizienten bei richtig beantworteten Tasks höher waren als bei falsch beantworteten Tasks. Die Gruppe NI hatte sowohl bei richtigen als auch bei falschen Tasks höhere Werte erreicht.



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	HI	NI
Correct	0,005607748531203	0,008199983374255
Error	0,002242985941934	0,003879396188602

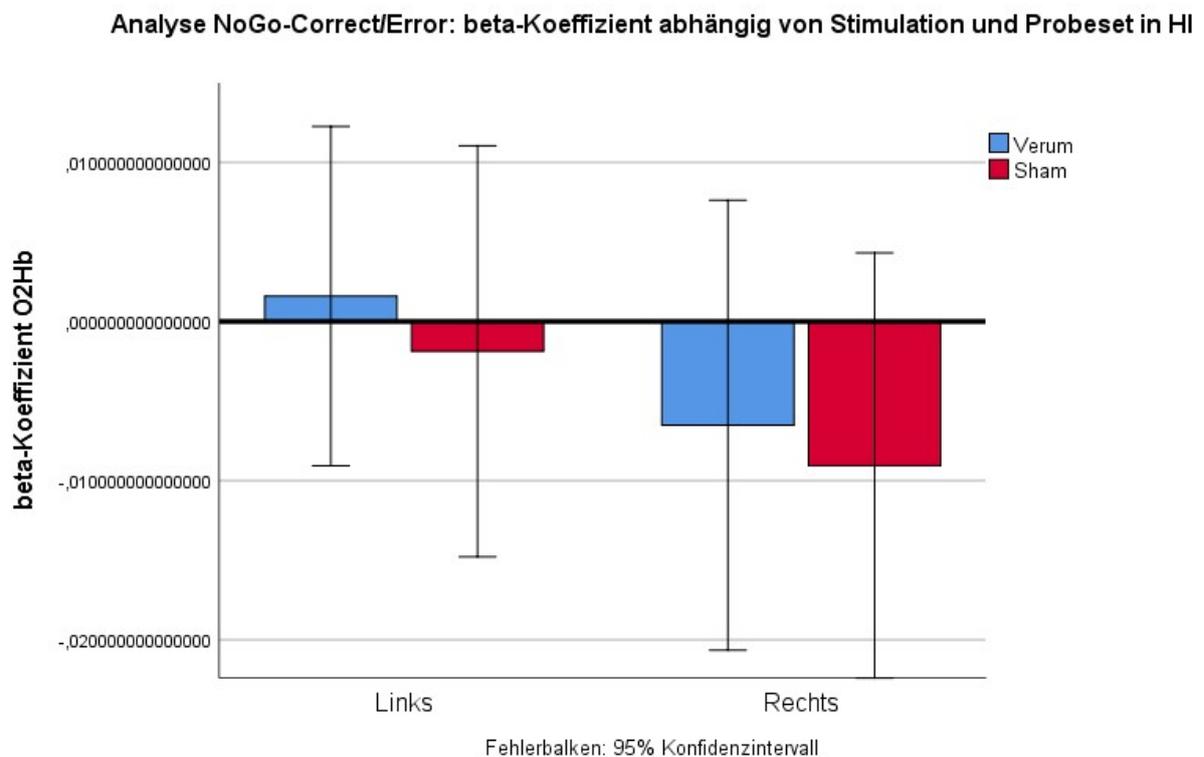
Abbildung 25. Gruppenvergleich HI/NI*Antwort für Go-Tasks

Die Grafik zeigt den mittelwertigen beta-Koeffizienten des O₂Hb in Beziehung mit Impulsivität und Antwort für Go-Tasks (60 valide Probanden, richtige und falsche Antworten).

Der Faktor Stimulation war nicht signifikant ($F(1, 58) = 0,138, p = 0,711, \eta^2 = 0,002$).

Für den Vergleich mit den Go-Tasks waren die Datensätze aller Probanden valide (30 HI, 30 NI). Andere Faktoren und Interaktionen waren nicht signifikant ($p \geq 0,064$).

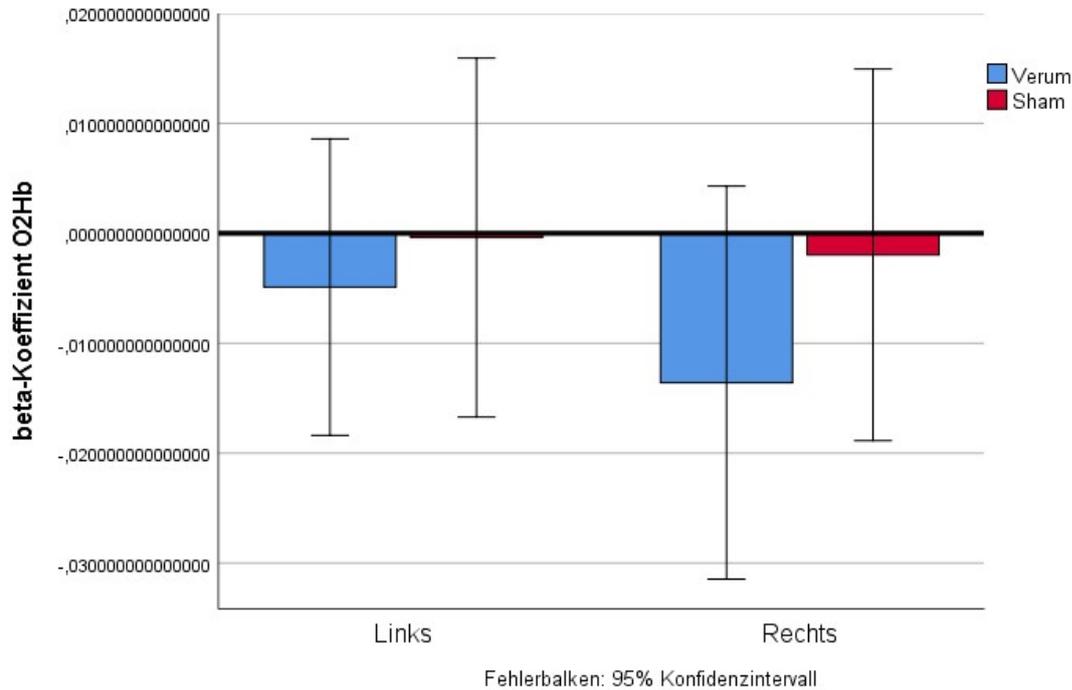
Eine 2x2x2-repeated measures ANOVA mit den Faktoren Probeset (links, rechts), Antwort (Correct/Error) und Stimulation (Verum, SHAM) und der Impulsivität (hoch, niedrig) als Zwischensubjektfaktor für die No-Go-Tasks erbrachte keinen signifikanten Effekt der Interaktion von Stimulation und Probeset (Hypothese 1: $F(1,24) = 0,995, p = 0,328, \eta^2 = 0,040$) (Abbildung 26 und 27).



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	0,001594508622941	-0,006518645124378
Sham-Stimulation	-0,001874113952939	-0,009048745914148

Abbildung 26. Richtig und falsch beantwortete NoGo-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

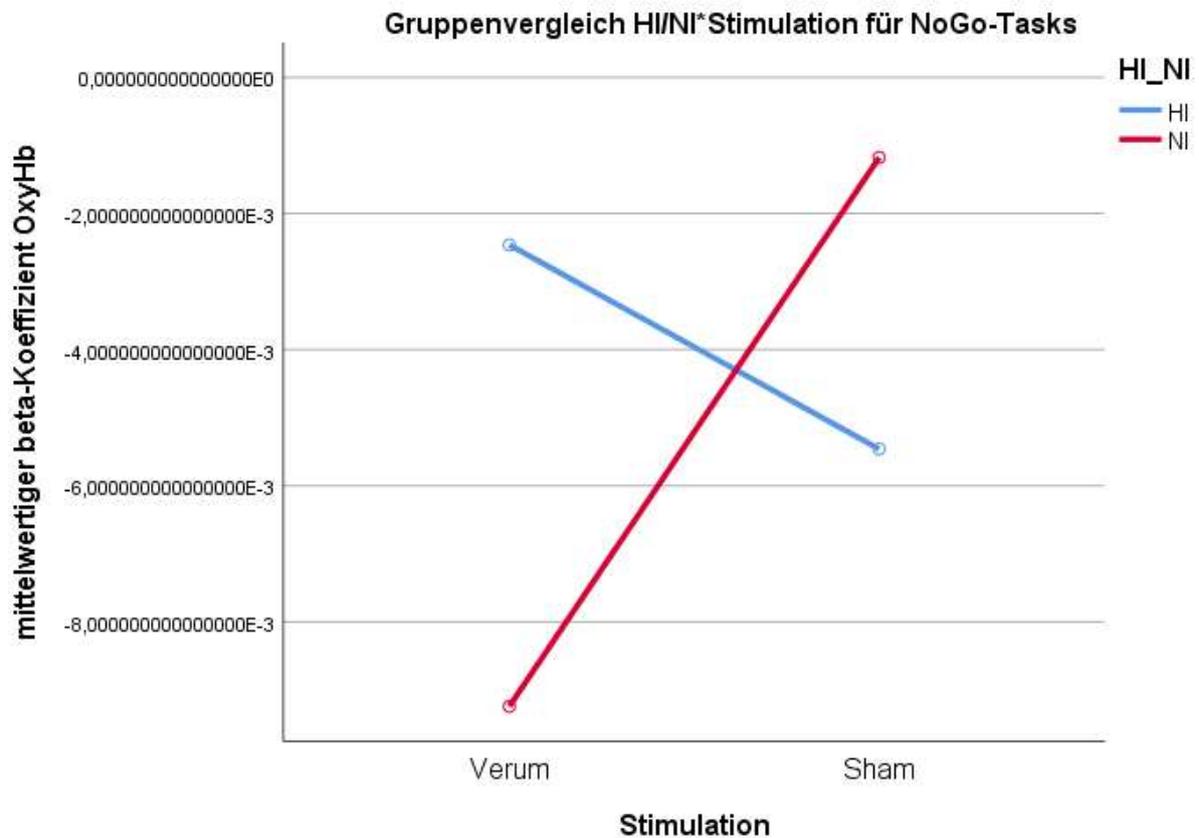
Analyse NoGo-Correct/Error: beta-Koeffizient abhängig von Stimulation und Probeset in NI



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	Links	Rechts
Verum-Stimulation	-0,004899611936819	-0,013588031164804
Sham-Stimulation	-0,000389745530525	-0,001963628302169

Abbildung 27. Richtig und falsch beantwortete NoGo-Tasks der niedrigimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset

Weiterhin war der Faktor Impulsivität nicht signifikant (Hypothese 2.1: $F(1,24) = 0,936$, $p = 0,852$, $\eta^2 = 0,001$). Es gab keine signifikante Interaktion zwischen Impulsivität und Stimulation (Hypothesen 2.2: ($F(1,24) = 0,645$, $p = 0,430$, $\eta^2 = 0,026$)). Die Abbildung 28 zeigt, dass die Gruppe HI in der Verum-Stimulation einen höheren beta-Koeffizienten aufwies (entsprechend Hypothese 1), als nach der Sham-Stimulation. Die NI verhielten sich gegensätzlich dazu. In der Sham-Sitzung waren die beta-Koeffizienten der Gruppen entsprechend zur Hypothese 2.1 höher in der NI-Gruppe. Nach der Verum-Stimulation war der Unterschied der Werte der beiden Gruppen entgegen der Erwartung nach Hypothese 2.2 größer geworden.



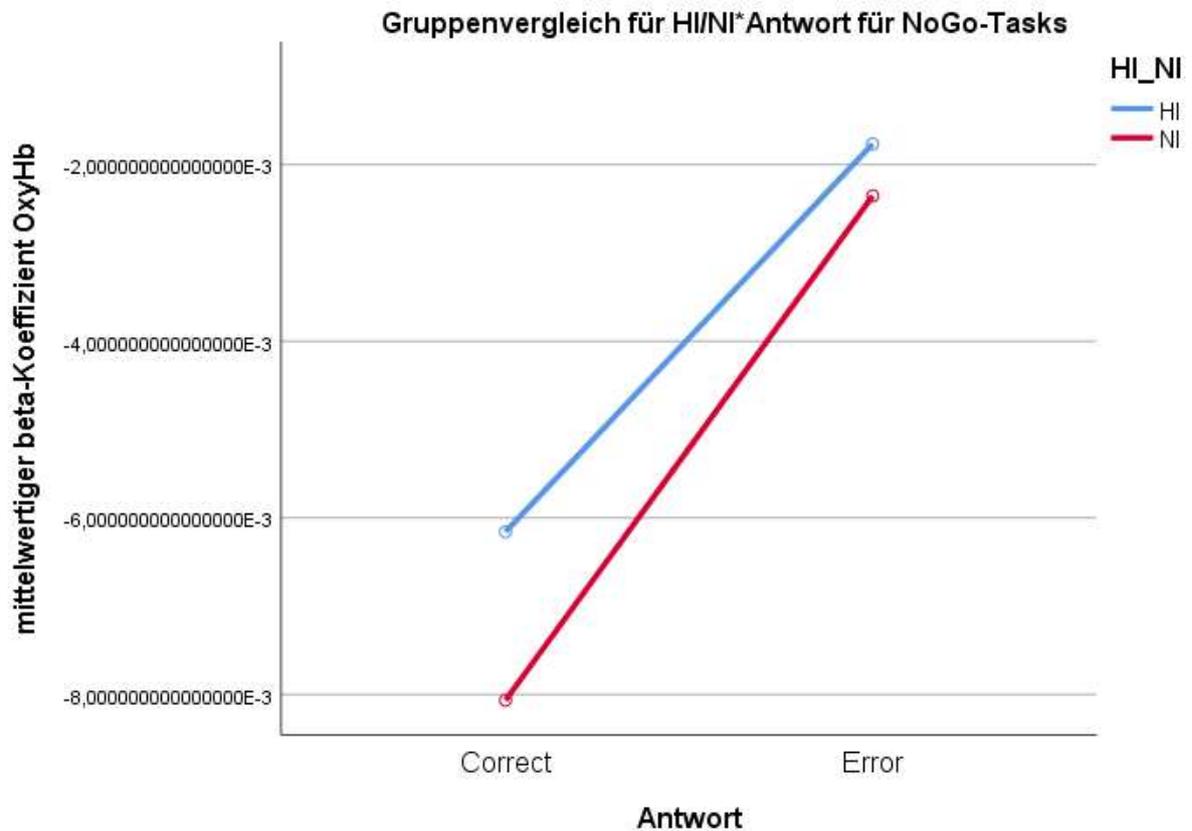
Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	HI	NI
Verum-Stimulation	-0,002462068250718	-0,009243821550811
Sham-Stimulation	-0,005461429933543	-0,001176686916347

Abbildung 28: Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für NoGo-Tasks bei korrekt und falsch beantworteten Tasks

Die Grafik zeigt den mittelwertigen beta-Koeffizienten des O₂Hb in Beziehung mit Impulsivität und Stimulation für NoGo-Tasks (26 valide Probanden, richtige und falsche Antworten).

Es wurde kein signifikanter Unterschied des beta-Koeffizienten zwischen korrekt und falsch beantworteten Tasks festgestellt (Hypothese 3: (F(1,24) = 1,193, p = 0,286, η² = 0,047)). Zwischen Impulsivität und Antwort traten keine signifikanten Interaktionen auf (F(1,24) = 0,020, p = 0,888, η² = 0,001). Die Abbildung 29 zeigt, dass die beta-Koeffizienten bei richtig beantworteten Tasks niedriger als bei falsch beantworteten

Tasks waren. Die Gruppe NI hatte sowohl bei richtigen als auch bei falschen Tasks niedrigere Werte erreicht.



Mittelwertiger beta-Koeffizient O ₂ Hb	HI	NI
Correct	-0,006157748217116	-0,008066582138392
Error	-0,001765749967146	-0,002353926328766

Abbildung 29. Gruppenvergleich HI/NI*Antwort für NoGo-Tasks

Die Grafik zeigt den mittelwertigen beta-Koeffizienten des O₂Hb in Beziehung mit Impulsivität und Antwort für NoGo-Tasks (26 valide Probanden, richtige und falsche Antworten).

Der Faktor Stimulation war nicht signifikant ($F(1,24) = 0,135$, $p = 0,716$, $\eta^2 = 0,006$). Es konnte eine signifikante Interaktion der Faktoren Probeset (rechts/links) und Antwort (Correct/Error) ($F(1,24) = 8,167$, $p = 0,009$, $\eta^2 = 0,254$) nachgewiesen werden.

Auch in dieser repeated measures ANOVA konnte eine Signifikanz von Probeset (links/rechts) ($F(1,24) = 7,967, p = 0,009, \eta^2 = 0,249$) nachgewiesen werden.

Aufgrund der für die Messung von NoGo-Error fehlenden Messwerte, konnten lediglich 16 aus der HI- und 10 aus der NI-Population verglichen werden. Bei der geringen Fallzahl wurde auf die weitergehende post-hoc Analyse der nicht Hypothesen-relevanten Interaktionen verzichtet. Andere Faktoren und Interaktionen waren nicht signifikant ($p \geq 0,271$).

3.1.5. NoGo-Error-Tasks bei Verum- und Sham-Stimulation

Die Mehrzahl der Probanden hatte nicht für beide Sitzungen valide NoGo-Error beta-Koeffizienten aufgrund von „Fehlerfreiheit“ (weniger als 10 Fehler in einem Experiment, s. 2.3.5.). In diesem Abschnitt wurde die Häufigkeit fehlender NoGo-Error-Werte von Probanden aus HI und NI im Vergleich zu Verum- und Sham-Stimulation untersucht (Tabelle 12).

Tabelle 12. Häufigkeit eines NoGo Errors bei HI und NI über Verum- und Sham-Sitzung

Verum NoGo Error	Fehlerfrei ¹	Fehler gemacht ²	Prozent %	
HI	9	21	30	70
NI	14	16	46,7	53,3
Sham	Fehlerfrei	Fehler gemacht	Prozent %	
HI	8	22	26,7	73,3
NI	16	14	53,3	46,7
	Fehlerfrei in mind. 1 Sitzung	Fehler in beiden Sitzungen	Prozent %	
HI	14	16	46,7	53,3
NI	20	10	66,6	33,3

¹ Weniger als 10 Fehler in NoGo-Tasks in einem Experiment.

² Mehr als 10 Fehler in NoGo-Tasks in einem Experiment.

Deskriptiv gesehen machten mehr HI Fehler in einer der beiden oder beiden Sitzungen. In der Verum-Kondition gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen HI und NI (Pearson-Chi-Square $X^2(1)=1,763$, $p=0,184$). In der Sham-Kondition waren NI signifikant höher „fehlerfrei“ als HI (Pearson-Chi-Square $X^2(1)=4,444$, $p=0,035$). Die Effektstärke war jedoch gering ($\Phi = 0,272$). NI hatten deskriptiv häufiger Fehler in der Verum- als in der Sham-Kondition begangen, die HI jedoch deskriptiv weniger. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den jeweiligen Gruppen zwischen den beiden Sitzungen (Pearson-Chi-Square, alle $p \geq 0,063$). Probanden beider Gruppen begingen signifikant häufiger Fehler in der zweiten Sitzung, wenn in der ersten Sitzung Fehler gemacht wurden (Pearson-Chi-Square, $X^2(1) = 4,242$, $p = 0,039$). Die Effektstärke war gering ausgeprägt ($\Phi=0,266$).

3.2. Studienpopulation

Insgesamt nahmen $n=33$ niedrigimpulsive und $n=31$ hochimpulsive Probanden am Experiment teil. Aufgrund von Messfehlern oder Verstoß gegen Einschlusskriterien ermittelt durch die Fragebögen am Messtag mussten drei niedrigimpulsive und ein hochimpulsiver Proband von der Auswertung ausgeschlossen werden. Somit belief sich die Anzahl der ausgewerteten Probanden in jeder Gruppe auf $n=30$ (insgesamt $n=60$ Probanden).

HI und NI unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Geschlechts (männlich/weiblich, Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 0,341$, $p = 0,559$), Bildungsabschluss (Realschulabschluss/Abitur /Studium, Mann-Whitney-Test (HI Mdn = 1 (Abitur), NI Mdn = 1 (Abitur)), $U = 387$, $z = -1,266$, $p = 0,206$), Händigkeit (rechts/links/beidhändig, Likelihood-Quotient: $L\chi^2(2) = 0,323$, $p = 0,851$) und Muttersprache (deutsch/andere, Likelihood-Quotient: $L\chi^2(1) = 2,842$, $p = 0,092$). Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigte, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Alters nicht signifikant ($t(58) = -0,503$, $p = 0,617$) unterschieden (Tabelle 13).

Tabelle 133. Soziodemografische Daten der Probanden HI und NI

	HI	NI	Gruppenvergleichende Statistik
Altersdurchschnitt	25,27 (\pm 7,952) ¹	26,20 (\pm 6,316) 1	t(58) = -0,503, p = 0,617
Altersspanne	20-58	20-50	
Geschlecht	7 Männer	9 Männer	χ^2 (1) = 0,341, p = 0,559
	23 Frauen	21 Frauen	
Händigkeit	27 rechts	27 rechts	L χ^2 (2) = 0,323, p = 0,851
	1 links	2 links	
	1 beidseits	1 beidseits	
	1 unbekannt		
Höchster Abschluss	3 Studium	9 Studium	U = 387, z = -1,266, p = 0,206
	27 Abitur	19 Abitur	
		2 Realschule	
Muttersprache	23 Deutsch	28 Deutsch	L χ^2 (1) = 2,842, p = 0,092
	1 Französisch		
	5 bilingual ²	2 bilingual ²	
	1 bilingual ³		

¹ Mittelwert (Standardabweichung)

² Eine Sprache davon Deutsch

³ Nicht Deutsch

3.3. Auswertung der Impulsivitätsfragebögen

Im Folgenden findet sich die Auswertung der Fragebögen (Barratt-Skala, ADHS-SB, ASRS, WURS-k und BSL) zur Bestimmung der Impulsivität der Probanden.

Die folgende Tabelle 14 zeigt die Werte der Impulsivitätsfragebögen. Die hochimpulsiven Probanden erreichten auf der Barratt-Skala Werte von 70 bis 87 mit einem Mittelwert von 77,13 (\pm 5,198). Die niedrigimpulsiven Teilnehmer bewegten sich

auf der Barratt-Skala zwischen 38 und 55 Punkten mit einem Mittelwert von 48,57 ($\pm 4,423$).

Tabelle 144. Impulsivitätsmessungen der hoch- und niedrigimpulsiven Probanden

Hochimpulsiv				
Score	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Barratt	70	87	77,13	$\pm 5,198$
ADHS-SB	10	39	21,67	$\pm 6,748$
ASRS	19	42	32,40	$\pm 6,961$
WURS-K	5	29	17,77	$\pm 7,001$
BSL	1	43	16,30	$\pm 10,927$
Niedrigimpulsiv				
Score	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Barratt	38	55	48,57	$\pm 4,423$
ADHS-SB	1	12	4,20	$\pm 3,221$
ASRS	3	14	9,87	$\pm 2,543$
WURS-K	0	20	6,53	$\pm 4,539$
BSL	0	18	3,90	$\pm 4,054$

In Abbildung 30 werden die erreichten Werte der Impulsivitätsfragebögen in einem Boxplot anhand der Impulsivität dargestellt.

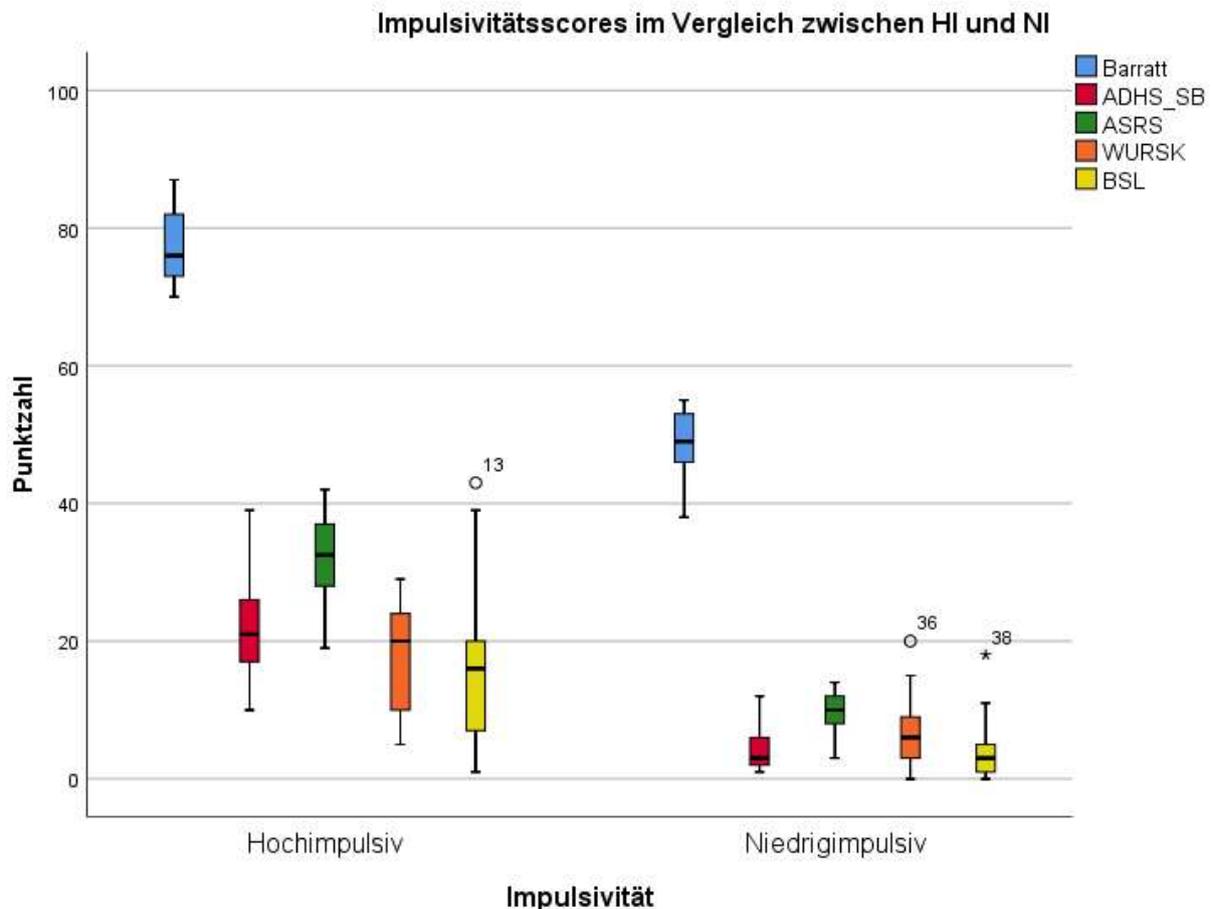


Abbildung 30. Vergleich der Ergebnisse der Impulsivitätsfragebögen zwischen Hoch- und Niedrigimpulsiv

Eine MANOVA Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen für alle gemessenen Impulsivitätswerte (Impulsivität: $F(5, 54) = 193,740$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,947$). Die Gruppe der Hochimpulsiven erreichte signifikant höhere Werte im Barratt (Impulsivität: $F(1, 58) = 525,577$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,901$), ADHS-SB (Impulsivität: $F(1, 58) = 163,693$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,738$), ASRS (Impulsivität: $F(1, 58) = 277,361$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,827$), WURSK (Impulsivität: $F(1, 58) = 54,380$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,484$) und BSL (Impulsivität: $F(1, 58) = 33,961$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,369$). Hiermit zeigt sich für alle Fragebögen eine große Effektstärke nach Cohen (Cohen 1988).

Die Ergebnisse werden im nächsten Kapitel diskutiert und in den Kontext eingeordnet.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde der Effekt einer nicht-invasiven Hirnstimulation auf exekutive Funktionen und Inhibitionskontrolle erforscht. Es wurde eine kombinierte tDCS- und rTMS-Stimulation des rechten DLPFC durchgeführt. Hierbei wurde eine Gruppe von hochimpulsiven mit einer Gruppe von niedrigimpulsiven Probanden verglichen. Die Stimulationseffekte wurden mittels einer kombinierten NIRS-/EEG-Messung während eines modifizierten Eriksen-Flanker-Tasks gemessen.

4.1. Hypothese 1: Einfluss der Verumstimulation auf den beta-Koeffizienten des rechten DLPFC im Seitenvergleich und im Vergleich zur Sham-Stimulation

Die erste Hypothese besagte, dass nach der Verum-Stimulation mittels tDCS- und rTMS die durch NIRS gemessene Oxygenierung des Hämoglobins in der Region des rechten DLPFC höher sein sollte als auf der linken Seite und höher als nach der Sham-Stimulation.

Diese Studie fand keinen Unterschied der beta-Koeffizienten im Bereich des rechten DLPFC zum linken DLPFC nach Verum-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation (s. 3.1.2.-3.1.4.). In diesem Experiment ließ sich durch Verum-tDCS- und rTMS-Stimulation des rechten DLPFC keine Erhöhung der kortikalen Aktivität im Sinne eines erhöhten beta-Koeffizienten nachweisen, wenn diese Kombination bei einer niedrigimpulsiven Kontrollgruppe und einer hochimpulsiven Modellpopulation für ADHS über dem rechten DLPFC eingesetzt wird. Es lässt sich jedoch nicht ausschließen, dass verschiedene konfundierende Variablen das Ergebnis dieser Studie beeinflusst haben (s. unten, s. 4.4.). Die Verwendung von tDCS und rTMS sowie die Kombination beider non-invasiven Hirnstimulationsverfahren bringt andere Vor- und Nachteile mit sich als alternative Verfahren. Insbesondere die Nachteile könnten sich negativ auf die Effektivität der Stimulation ausgewirkt haben und damit die Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der Hypothesen allgemein beeinflusst haben.

In der bisherigen Literatur wurde beschrieben, dass die rTMS eine Erhöhung der kortikalen und kortikospinalen Erregbarkeit hervorbringen kann (Burt, Lisanby, and Sackeim 2002; Siebner et al. 2004; Lang et al. 2004; Huang et al. 2005). Es gab Studien in denen sich die rTMS als vielversprechendes Stimulationsverfahren und als neuartiges Verfahren in der Therapie von Depressionen gezeigt hatte (Kozel and George 2002; Loo and Mitchell 2005). Auch die tDCS hatte signifikante positive Stimulationseffekte gezeigt (Nitsche and Paulus 2000). Kathodale Stimulation des linken DLPFC mit tDCS erbrachte signifikante Verbesserung der Inhibitionskontrolle im Flankertest (Soltaninejad, Nejati, and Ekhtiari 2019). Das Aufeinanderfolgen von tDCS und rTMS kann eine kortikospinale Plastizität und Erregbarkeit motorischer Netzwerke erreichen (Cosentino et al. 2012). Andere Forschungsgruppen fanden keine solche Effekte. In mehreren Experimenten konnten keine positiven Auswirkungen einer Verum-rTMS im Vergleich zu einer Sham-rTMS nachgewiesen werden. Bei der Studie von Loo et al wurde der linke und rechte DLPFC mit rTMS behandelt und es wurden keine signifikanten neuropsychologischen Effekte der rTMS hinsichtlich Depressionen sichtbar (Loo et al. 2003). Zwei weitere Studien konnten ebenfalls keine Effekte nach Stimulation des linken DLPFC nachweisen (Nahas et al. 2003; Herwig et al. 2007).

Insgesamt bleibt die non-invasive Hirnstimulation mittels rTMS oder tDCS oder einer Kombination beider Verfahren ein vielversprechendes Forschungsgebiet, mit größtenteils positiven Effekten auf höhere Hirnfunktionen (Brevet-Aeby et al. 2016).

Eine Erklärung für den nicht signifikanten Stimulationseffekt dieser Studie könnte die zeitliche Länge des gesamten Experiments darstellen (Tabelle 7). Durch die lange Latenz zwischen Stimulation des rechten DLPFC mit tDCS und rTMS und dem Flankertest könnte der positive Effekt der Verumstimulation abgeklungen sein (Tabelle 7). Der Stimulations- und Messteil des Experiments dauerte ca. 85 min im Rahmen der ca. 2-2,5 Stunden des gesamten Experimentes. Betrachtet man die Zeitfenster der ermittelten Stimulationseffekte bisheriger Studienprotokolle, so ergibt sich folgendes Bild. In unserem Experiment lief zunächst eine inhibitorische tDCS und danach ein exzitatorisches iTBS-Protokoll ab. Die aufeinanderfolgende Kombination von tDCS und rTMS kann die homöostatische Plastizität und die Kortexerregbarkeit beeinflussen (Cosentino et al. 2012; Siebner et al. 2004; Lang et al. 2004). Es konnte nachgewiesen werden, dass nach 13-minütiger tDCS-Stimulation der Kortex bis zu 90

min erregt sein kann (Nitsche and Paulus 2001). Für die iTBS wurde nach ca. 4 min Stimulation ein Fortdauern des Effektes für 60 Minuten beschrieben (Huang et al. 2005). Für die Kombination von tDCS und rTMS wurde über eine Effektivität über mindestens 20 Minuten berichtet (Siebner et al. 2004). Für das in dieser Studie verwendete Stimulationsprotokoll wurde bislang keine detaillierte Studie zum Zeitfenster des Stimulationseffektes durchgeführt. In unserem Versuchsablauf war es das Ziel, so schnell wie möglich nach Stimulationsende unter Beachtung der Qualitätsrichtlinien die modifizierte Flanker-Aufgabe anzuschließen.

Wie Tabelle 7 zu entnehmen ist, fand die erste Flanker-Aufgabe ca. 30 Minuten nach Beendigung der rTMS statt, später als die bestätigte Effektivität der Kombination von tDCS mit rTMS gesichert wurde (Siebner et al. 2004). Zumindest die erste Flanker-Aufgabe würde innerhalb des von Huang beschriebene 60-Minuten-Intervall für die isolierte iTBS-Stimulation liegen, sofern man von Ende der rTMS rechnet (Huang et al. 2005). Der zweite Flankertest würde im Optimalfall noch im 90-minütigen Zeitfenster liegen, das Nitsche und Paulus für die isolierte Anwendung von einer 13-minütigen tDCS identifizierten (Nitsche and Paulus 2001). Eventuell könnte unsere tDCS-Stimulation länger als das Intervall zwischen Stimulation und letzter Testung angehalten haben, da 15 min stimuliert wurde. Bei notwendiger Verlängerung der zweiten Flanker-Aufgabe (s. 2.3.5.), Verzögerungen bei der Installation der Kombinationshaube oder bei notwendiger Pause wurden die 90 Minuten jedoch überschritten. Aufgrund der hohen „Fehlerfreiheit“ im NoGo-Task war dies bei über der Hälfte der Probanden der Fall. Eine weitere Straffung der einzelnen Abläufe ist schwierig, da dies im Rahmen der aktuellen technischen Möglichkeiten in unserer Studie ausgereizt wurde. Beispielsweise wurde die Kombinationshaube mit den EEG-Elektroden bereits vorbereitet, während der Proband die tDCS-Stimulation durchlief.

Insgesamt ist der Versuchsaufbau hinsichtlich der zeitlichen Limitationen der Stimulationseffektivität im Optimalfall ausreichend. Eine signifikante Effektivität der Stimulation konnte jedoch nicht ermittelt werden. Das lange Stimulations-Testungs-Intervall kommt somit als mögliche Erklärung für die Ablehnung der Hypothesen 1 und 2.1/2.2 in Betracht. Das Studiendesign ließ aufgrund des aufwändigen Aufbaus kein kürzeres Intervall zwischen Stimulation und Testung zu. Zukünftige Studien sollten ein stringentes Design mit schneller Abfolge von Testung nach Stimulation wählen, oder

Stimulationsprotokolle mit länger anhaltender Wirkung nutzen, um dieses Problem zu vermeiden.

Im Vergleich zu anderen Studien, welche eine tDCS mit 2 mA zur Stimulation verwendeten, ist die Stimulationsstärke von 1 mA in dieser Studie niedriger angesiedelt (Wright 2015; Schmidt, Lang, and Heckmann 2017; Cachoeira et al. 2017). Bei Erhöhung der Stimulationsstärke ist die Verblindung der Probanden hinsichtlich der Verum- und Sham-Stimulation der tDCS schwieriger. Dies wurde bei der Festlegung der Stimulationsstärke innerhalb dieser Studie im Vorhinein innerhalb der Arbeitsgruppe getestet. Aufgrund dieser Erfahrungen hatten wir eine Stromstärke von 1 mA gewählt, welche in der bisherigen Literatur ebenfalls effektiv war (Meron et al. 2015; Shiozawa et al. 2014). Eine Erhöhung der Intensität der tDCS auf 2 mA könnte eine signifikante Steigerung der Effektivität der Stimulation und gegebenenfalls der darauffolgenden iTBS erzielen. Eine Replikation dieser Studie mit einer höheren Stromstärke der tDCS könnte diese Frage klären.

Als Alternativen zur Erhöhung der Erregbarkeit des Kortex durch tDCS könnte die tACS (transcranial Alternating Current Stimulation) herangezogen werden (Moliadze, Antal, and Paulus 2010; Lefaucheur et al. 2017). Studien zeigten, dass Effekte die durch tACS (140 Hz, 1mA, 10 min) erreicht wurden, mit denen einer anodalen tDCS vergleichbar waren (Moliadze, Antal, and Paulus 2010; Nitsche and Paulus 2001). tACS (140 Hz) zeigte im Vergleich zu tDCS oder rTMS einen besseren Verblindungseffekt (blinding effect) bei kontrollierten Studien (Terney et al. 2008; Moliadze, Antal, and Paulus 2010)). Bei tRNS und tACS zeigten sich signifikante Effekte der Hochfrequenzstimulation auf die kortikale Erregbarkeit (Terney et al. 2008). Letztendlich war die Verblindung in unserer Studie nicht problematisch. Bei Erhöhung der Stimulationsstärke der tDCS hätte dies gegebenenfalls zu einer schlechteren Verblindung führen können, in welchem Fall eine tACS eine mögliche Alternative geboten hätte.

Von den Probanden wurde in unserer Studie die tDCS jedoch gut toleriert. Bis auf ein leichtes Kribbeln auf der Haut unter den Elektroden beim Einschalten des Gerätes, gab es keine Auffälligkeiten. Die tDCS eignete sich bislang sehr gut für Studien, bei der auch Placebo-Stimulationen genutzt wurden. Zu Beginn der Stimulation wird hier ein leichtes Kribbeln unter der Elektrode ausgelöst, welches dann sowohl bei Verum-

wie Placebo-Stimulation abnimmt (Antal and Paulus 2008). Das Erkennen der Verum-Stimulation durch den Probanden ist dadurch erschwert.

Analog zur tDCS ist ein Vorteil der rTMS die non-invasive Stimulation und einfache Handhabung. Die Stimulation wurde in dieser Studie von fast allen Probanden gut toleriert, manche störte lediglich das klopfende Gefühl der Spule. Generell sind als Nebenwirkungen nur zeitnahe leichte selbstlimitierte Kopfschmerzen bekannt (Eschweiler et al. 2000). Einschränkend könnte sein, dass Probanden auch bei Placebo-Stimulation vermehrt eine Intervention vermuten, da das sperrige Aussehen und Geräusche des Geräts das subjektive Gefühl des Probanden beeinflussen kann (Wassermann and Lisanby 2001). Studien konnten jedoch nachweisen, dass die aktive rTMS dem Sham-rTMS überlegen war und kein signifikanter Placebo-Effekt auftrat (Eschweiler et al. 2000). Um dieses Problem zu lösen, sollte bei der Placebo-Stimulation eine Spule genutzt werden, die die gleichen Empfindungen an der Kopfhaut und ähnliche Geräusche verursacht wie die Verum-Stimulations-Spule, um eine Verblindung zu gewährleisten (Wassermann and Lisanby 2001). In unserer Studie wurde eine solche Placebo-Spule bei der rTMS benutzt.

In dieser Arbeit wurde nicht ausgewertet, wie die Probanden selbst einschätzten, ob ein Verum- oder Placebo-Stimulationsprotokoll angewendet worden war. Die Wahrscheinlichkeit, dass Probanden die Verum- von der Sham-Stimulation in unserem Versuchsaufbau erkennen konnten ist unwahrscheinlich. Bei der rTMS-Spule könnte durch das sperrige Aussehen vermehrt die subjektive Erwartung einer Stimulation die Messergebnisse beeinflusst haben (Wassermann and Lisanby 2001). Sowohl bei der tDCS, als auch bei der rTMS wurde für die Sham-Stimulation entsprechende Maßnahmen zur Verblindung eingesetzt. In den Testversuchen vor dieser Studie war bei der Stromstärke von 1 mA durch die Probanden die Unterscheidung zwischen Verum- und Placebostimulation nicht möglich gewesen.

Es könnte sein, dass bei der Sham-tDCS ein Placebo-Effekt stattgefunden hat, welcher die Effekte der eigentlichen Verum-Stimulation insbesondere bei der relativ niedrigen Stromstärke von 1 mA kaschiert haben könnte. Dass ein Modalitätswechsel von tDCS zu tACS eine sinnvolle Alternative gewesen wäre, lässt sich aufgrund unserer Erfahrungen hieraus jedoch nicht ableiten. Zukünftige Studien sollten auch die subjektive Einschätzung der Probanden auswerten, um dies zu untersuchen.

Cachoeira et al verwendeten erfolgreich ein 20-minütiges 2mA tDCS-Protokoll, welches 5 Tage hintereinander wiederholt wurde (Cachoeira et al. 2017). Dies führte zu einer messbaren Symptomverbesserung bei ADHS-Patienten bis 4 Wochen nach Ende der Stimulationstage. In unserem Studiendesign war die wiederholte Stimulation an aufeinanderfolgenden Tagen nicht zu integrieren. Dies wäre aber im Rahmen eines NIBS-Therapieregimes für ADHS durchaus praktikabel (vgl. 1.1.1.). Weitergehende Untersuchungen mit wiederholter NIBS sollten hierfür durchgeführt werden.

In weiterführenden Studien könnten Stimulationsintensität und -intervall verändert werden, um zu testen, ob so ein länger anhaltender und signifikanter Stimulationseffekt erreicht werden könnte.

Die Verwendung der NIRS zur Messung kortikaler Aktivierungsmuster birgt intrinsische Vor- und Nachteile, welche sich von denen alternativer Verfahren unterscheiden. Insbesondere die NIRS-spezifischen Nachteile könnten sich negativ auf die Messgenauigkeit ausgewirkt haben und damit die Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der Hypothesen allgemein beeinflusst haben.

In unserem Versuchsaufbau war die Installation der NIRS im Rahmen der kombinierten NIRS-EEG-Messung relativ komplikationsarm, was sich im Hinblick auf den Umfang des gesamten Versuchsaufbaus und insbesondere für die Reduktion des Stimulations-Messungs-Intervalls als vorteilhaft erwies. Generell ist die NIRS eine unkompliziert handzuhabende Apparatur, die nicht in einem Raum fest installiert sein muss, sondern auch zum Patienten gebracht werden kann. Als großer Vorteil der NIRS wird die hohe ökologische Validität aufgeführt, die Übertragbarkeit auf andere Personen und Situationen (Rosenbaum et al. 2016). Darunter versteht sich die schnelle Vorbereitungszeit, der einfache Umgang mit der Apparatur und die gute Reproduzierbarkeit des Versuchsaufbaus. Eine Messung ist relativ kostengünstig und auch am Patientenbett durchführbar. Mit der NIRS-Apparatur können auch psychisch erkrankte Patienten einfach untersucht werden, sofern sie in der Lage sind eine Zeit lang ruhig zu sitzen. Die relative Unempfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten eröffnet viele Möglichkeiten für die Messung kognitiver Stimulationsparadigmen (Obrig et al. 2000; Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004).

Nachteilig erwies sich, dass über dem linken und rechten DLPFC bei mehreren Probanden einzelne Kanäle störanfällig waren und deshalb bei mehreren Messungen

unbrauchbare Signale lieferten und mit den umliegenden Kanälen interpoliert werden mussten (s. 2.4.1.). Hierdurch könnte eine Verzerrung der Ergebnisse entstanden sein.

In unserem Experiment wurde bevor die kombinierte NIRS-EEG-Messung mit modifizierter Flanker-Aufgabe startete, das Signal jeder einzelnen NIRS-Optode auf die Qualität überprüft. Auffällig war, dass insbesondere bei Probanden mit dunklen, dichten Haaren allgemein häufiger Signalstörungen an mehreren Optoden beim Anbringen auftraten. Bei Probanden mit heller Haarfarbe oder wenigen Haaren war die Signalqualität weniger fehleranfällig und korrekturbedürftig. Dies wurde in der bisherigen Literatur bereits häufig beobachtet (Wallois et al. 2010; Sawan et al. 2012).

Womöglich waren die Areale der interpolierten Optoden in Kombination mit dem zeitlichen Intervall bis zur Messung zu weit von dem Zentrum der Stimulation entfernt, um noch von der vorangehenden Stimulation beeinflusst zu sein. Effektivere und großflächigere Stimulationsprotokolle könnten Erhöhungen der beta-Koeffizienten im umliegenden Gebiet der ROI nachweisbar machen. Ob sich durch die Stimulation anderer Hirnareale außerhalb der ROI jedoch ein Benefit für exekutive Funktionen ergibt, bleibt fraglich und erfordert weitere Studien. Probanden allein aufgrund von Signalstörungen im Bereich der ROI aus der Studie auszuschließen ist unserer Meinung nach nicht sinnvoll (vgl. 4.2.). Technologische Verbesserungen der NIRS könnten zu einer zuverlässigeren Signalableitung führen (Torricelli et al. 2014). Mehr Untersuchungen darüber, wie lokalisiert die neurovaskuläre Kopplung sich im Bereich der DLPFC bei einer Flankeraufgabe abspielt, sind nötig, um zu beurteilen, inwiefern die Interpolation von Kanälen einen konfundierenden Effekt auf das Ergebnis gehabt haben könnte.

Je nach Lage der ROI ist NIRS besser oder weniger geeignet zur Messung neuronaler Aktivierungen. Dies ist in der relativ geringen Eindringtiefe des Lichtes durch Schädelknochen und darunterliegenden Geweben von ungefähr 2 bis 3 cm begründet (Haeussinger et al. 2011; Cui et al. 2011). Es besteht damit nur die Möglichkeit äußere Gehirnregionen, wie den Kortex zu messen. Die Messung von weit zentral liegenden Gehirnabschnitten ist bislang nicht umsetzbar. Für die Messung des beta-Koeffizienten über dem rechten und linken DLPFC war die NIRS somit gut geeignet.

Es ist theoretisch möglich, dass die Auflösung der NIRS in der ROI zu gering war, um einen Stimulationseffekt bei unserer Stichprobenzahl nachzuweisen. In diesem Fall

könnte es sein, dass das von einer Optode gemessene Gehirnareal insgesamt zu groß war, um einen signifikanten Unterschied des beta-Koeffizienten zu zeigen. Die im DLPFC stimulierten im Flankertest aktiven neuronalen Netzwerke könnten selektiv einen erhöhten Sauerstoffverbrauch haben, welcher durch einen niedrigeren Sauerstoffverbrauch unbeteiligter unmittelbar benachbarter Netzwerke kaschiert werden könnten. Dies könnte wiederum in einer besseren Leistung im Flankertest resultieren, ohne dass dies mit unserem Messverfahren durch einen erhöhte beta-Koeffizienten nachweisbar wäre. Eine solch selektive Aktivierung bestimmter neuronaler Netzwerke in der ROI durch das verwendete Stimulationsprotokoll kann mit unserem Versuchsaufbau nicht nachgewiesen werden und ist bislang auch nicht beschrieben worden. Als mögliche Erklärung für den ausbleibenden Effekt unserer Stimulation gilt dieser Ansatz somit als unwahrscheinlich. Anstatt der NIRS könnten auch weitere Messverfahren der kortikalen Erregung angewendet werden, die sich in der bereits bestehenden Literatur als erfolgsversprechend erwiesen hatten. Eine Alternative zur NIRS könnte BOLD fMRI darstellen (Dunn et al. 1998; Dunn and Swartz 1997; Scarapicchia et al. 2017). Vorteile dieser Messmethode sind eine sehr genaue räumliche Auflösung, jedoch zu Lasten eines deutlich anspruchsvolleren Versuchsaufbaus, potenziell verbunden mit einer höheren Belastung des Probanden aufgrund der räumlichen Enge. Dies könnte zusätzliche konfundierende Einflüsse auf die generierten Messdaten mit sich bringen und ist unserer Meinung nach nicht zwingend die bessere Alternative. Die regionale Auflösung der NIRS im Bereich des DLPFC könnte durch neuere technologische Fortschritte verbessert werden (Torricelli et al. 2014). Weitere Untersuchungen hierzu könnten diese Frage klären.

Nachteilig erwies sich bislang auch das ungünstige Signal-Rausch-Verhältnis und die geringe räumliche und zeitliche Auflösung der NIRS (Cui et al. 2011; Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004). Ein ungünstiges Signal-Rausch-Verhältnis könnte dazu geführt haben, dass die tDCS-/rTMS-Stimulationseffekte nicht abzubilden waren. Neuerungen in der NIRS-Technik könnten zu einer besseren Tiefenauflösung der Aktivierung führen, beispielsweise mittels Zeitdomänen-Analysen („Time Domain NIRS“) (Torricelli et al. 2014). Weitere Verbesserungen der NIRS könnten neue Einsatzgebiete ermöglichen. Eine Replikation dieser Studie mit in dieser Weise verbesserter NIRS-Technik könnte die Effektivität eines Protokolls aus kathodaler transkranieller Gleichstromstimulation und intermittierender theta-burst-Magnetstimulation genauer untersuchen.

Die NIRS wurde von unseren Probanden aufgrund der Sicherheit des Verfahrens größtenteils gut toleriert. Es bestehen allgemein keine Kontraindikationen gegen eine NIRS-Messung (Rosenbaum et al. 2016). Physische Schäden sind unwahrscheinlich, da das Licht eine zu geringe Energie hat, um Schäden am Auge hervorzurufen (Fahnenstich 1993) und auch thermisch ist sie bei Einhaltung der Expositionszeiten und Intensitäten unbedenklich (Fallgatter, Ehli, Wagener, et al. 2004). Durch den festen Sitz der Optoden auf der Kopfschwarte wurden bei manchen Probanden in unserer Studie leichte Druck- und Kopfschmerzen ausgelöst, welche Unterbrechungen im Versuchsablauf nötig machten. Bei einer Versuchsperson musste das Experiment wenige Minuten vor Ende abgebrochen werden, da die Kopfschmerzen zu stark wurden. Bei keinem Versuchsteilnehmer hielten die leichten Kopfschmerzen nach Versuchsende an. Um Fehler oder Konzentrationsstörungen durch leichten Kopfschmerz zu vermeiden, boten wir an zwischen den beiden Blocks der Flankeraufgabe eine kurze Pause einzulegen, bei der einzelne oder alle Optoden abgenommen werden konnten. Zwar konnten dadurch die Kopfschmerzen verringert werden, jedoch zögerte sich der zweite Block der Flankeraufgabe hinaus. Zuerst erfolgte eine mehrminütige Pause, dann mussten die Optoden wieder korrekt angebracht werden und anschließend eine erneute Baseline-Messung mit Kalibrierung durchgeführt werden. Somit stieg die Gefahr, dass die kombinierte Wirkung der tDCS und rTMS auf den rechten DLPFC weiter nachließ, bevor das Experiment beendet war.

Die NIRS ermöglicht neben der Messung von oxygeniertem Hämoglobin auch die parallele Messung von desoxygeniertem Hämoglobin (vgl. 1.4. und 2.4.3.) (Fallgatter, Ehli, Wagener, et al. 2004; Plichta et al. 2007). Die Auswertung der HHb-Messungen war außerhalb des Rahmens dieser Arbeit. Im Ruhezustand ist das Verhältnis von OxyHb zu HHb stabil. Bei vermehrter Aktivierung des gemessenen Hirnareals sinkt die Menge an OxyHb idealisiert antiproportional zur Menge an HHb. Die physiologische Reaktion auf diese Veränderung ist der „perfusion overshoot“, welcher das neue Ungleichgewicht zwischen OxyHb und HHb ausgleicht. Die entsprechenden HHb-Messdaten der Optoden könnten somit im Zusammenblick mit den hier analysierten OxyHb-Daten eine genauere zeitliche und quantitative Auflösung der hämodynamischen Antwort ermöglichen (Herrmann et al. 2005).

Neben der NIRS wurde während dem Flanker-Task ein EEG aufgezeichnet (Horak 2019). Auch wenn sich keine erhöhte kortikale Erregung in der NIRS-Messung zeigt

hat, könnte es sein, dass in den parallelen EEG-Ableitungen ein signifikanter Effekt zwischen Verum- und Sham-Stimulation sichtbar wäre. Die kombinierte NIRS-EEG-Messung bietet gegenüber einem einzelnen Messverfahren den entscheidenden Vorteil beide Datensätze kombiniert auswerten zu können und hieraus zusätzliche Einsicht in die neurophysiologischen Prozesse zu gewinnen. Diese Arbeit enthält nur die Betrachtung der mittels NIRS gemessenen Daten über den DLPFC beidseits. Die Betrachtung der EEG und NIRS Messungen insgesamt könnte weitere Informationen bezüglich der kognitiven Verarbeitung und Stimulationseffekte erbringen. Die Verbindung der im Vergleich schnellen EEG-Signalveränderungen mit der folgenden NIRS-gemessenen hämodynamischen Antwort erlaubt die Untersuchung einer Korrelation der Stärke dieser Signale im Zusammenhang mit einer vorgeschalteten Stimulation. Im Rahmen der Gesamtstudie werden die Datensätze der kombinierten NIRS-EEG-Messung zusammen ausgewertet (s. 2.4.3.). Dies könnte zu aufschlussreicheren Ergebnissen führen als die isolierte Auswertung der NIRS-Daten in dieser Arbeit.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass obwohl bei der Verum-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation kein erhöhter beta-Koeffizient gemessen wurde, trotzdem ein verbessertes Ergebnis im Flankertest erzielt wurde (s. 2.4.3.). Dafür sollte überprüft werden, ob sich die Ergebnisse der Flankertests zwischen den Versuchstagen unterscheiden haben und diese mit den EEG-Ableitungen sowie den NIRS-Daten kombiniert verglichen werden.

4.2. Hypothese 2: Einfluss der Impulsivität auf den beta-Koeffizienten und Effekt der Verumstimulation auf Gruppenunterschiede

Die zweite Hypothese sagte aus, dass die niedrigimpulsive Gruppe einen höheren beta-Koeffizienten in den DLPFC aufweisen sollte als die hochimpulsiven Probanden (Hypothese 2.1). Dieser Unterschied sollte in der Sham-Stimulation am größten sein und sich durch die Verum-Stimulation nivellieren (Hypothese 2.2).

In dieser Studie fand sich kein Unterschied des beta-Koeffizienten hinsichtlich der Impulsivität der Probanden. Hypothese 2.1 konnte somit nicht bestätigt werden. Bei Untersuchung der Verum- versus Sham-Stimulation fand sich kein Unterschied des

beta-Koeffizienten zwischen den hoch- und niedrigimpulsiven Probanden. Hypothese 2.2 konnte hiermit nicht bestätigt werden.

In der bisherigen Literatur wurden diverse Unterschiede von hochimpulsiven Menschen zu normal- oder niedrigimpulsiven Menschen beschrieben. Neben Verhaltensauffälligkeiten bei Hochimpulsiven, wie die Fehleinschätzung langfristiger Konsequenzen von Handlungen und schnelle und unüberlegte Reaktionen, wurden bei ihnen auch Defizite hinsichtlich der Inhibitionskontrolle festgestellt (Herrmann et al. 2009; Ide et al. 2017; Dimoska and Johnstone 2007). Hochimpulsive Probanden können jedoch durch ein verstärktes Inhibitionssignal die Fehleranfälligkeit durch impulsive Antworten teilweise ausgleichen, um in Go-/NoGo-Tasks ähnlich gut abzuschneiden wie niedrigimpulsive Probanden (Dimoska and Johnstone 2007). Solche Auffälligkeiten finden sich ebenfalls bei ADHS-Erkrankten, welche jedoch zusätzliche Verhaltens- und neurophysiologische Pathologien aufweisen können (Moeller et al. 2001; Patton JH J Clin Psychol 1995; Stanford et al. 2009). NI galt als Kontrollgruppe mit unbeeinträchtigter exekutiver Funktion und guter Inhibitionskontrolle, während HI als Stellvertreter für ADHS-Erkrankte ähnliche Defizite in der exekutiven Funktion Inhibitionskontrolle zeigen sollte. Es konnten Hinweise gefunden werden, dass gesunde Probanden mit hohem ASRS bei einem Flankertest ähnliche Defizite in der Fehlerbewertung wie ADHS-Erkrankte haben (Herrmann et al. 2009). Andere Studien konnten zeigen, dass bei hochimpulsiven Probanden eine adäquate Fehlerbewertung mit einer verbesserten Leistung im Flankertest einhergeht (Roos et al. 2015). Hochimpulsive Probanden waren bei Aufmerksamkeitstests anfälliger für Distraktoren (Ide et al. 2017).

Anhand dessen wäre zu erwarten gewesen, dass NI ohne Intervention in Form der Verum-Stimulation durchschnittlich höhere beta-Koeffizienten bei exekutiven Funktionen insbesondere im Bereich des DLPFC zeigen würde (Fassbender and Schweitzer 2006).

Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Einfluss der Impulsivität auf die Aktivität des DLPFC könnte in einem „ceiling effect“ und homöostatischen Prozessen begründet sein (Fregni and Pascual-Leone 2007; Siebner et al. 2004). NI würde im Gegensatz zu HI demnach durch eine Stimulation weniger oder gar nicht profitieren. Der Effekt der Stimulation auf HI wäre jedoch zeitabhängig. Mit mehr vergangener Zeit gleicht sich die Aktivität des DLPFC wieder dem Ausgangswert („baseline“) an. Bei

einem größeren Effekt auf HI würde eine stärkere Abweichung von dem Ausgangswert erzielt werden können als bei NI. Diese größere Auslenkung in HI könnte eine verstärkte homöostatische Gegenregulation hervorrufen, welches womöglich zu einem schnelleren Abfall des Stimulationseffekts in HI als in NI führen könnte. Somit könnte durch die lange Latenz zwischen Stimulation und dem Flankertest der positive Effekt auf die kortikale Aktivierung insbesondere der HI abgeklungen sein. Es wäre hier nach unserer Hypothese jedoch zu erwarten, dass die Gruppe der HI dann in beiden Sitzungen geringere beta-Koeffizienten erreichen würde. Unsere Ergebnisse konnten dies nicht bestätigen. Zum Ausschluss könnte eine separate Auswertung der Experimentalblöcke der jeweiligen Messtage erfolgen. Problematisch wären hierbei potenzielle Lerneffekte nach dem 1. Block, die Verlängerung des 2. Blocks bei „Fehlerfreiheit“ (s. 2.3.5.) und die insgesamt geringere Anzahl an Trials, die verglichen werden können. Eine höhere Effektivität des Stimulationsprotokolls für HI lässt sich anhand der hier vorgelegten Daten und Analysen nicht belegen.

In dieser Studie erreichte die Mehrzahl der Probanden eine „Fehlerfreiheit“ (weniger als 10 Fehler, s. 2.3.5.) im NoGo-Task in einem Experimentaltag (Tabelle 12). HI und NI unterschieden sich hier nicht signifikant. In der Subanalyse der Sham-Sitzung war NI mit niedriger Effektstärke signifikant häufiger „fehlerfrei“. Nach Verum-Stimulation unterschieden sich die Gruppen nicht diesbezüglich. In dem Experiment von Liotti et al, in dem die Antwortinhibierung (response inhibition) mit einem Stopp-Task bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS und einer Kontrollgruppe getestet wurde, machten die ADHS-Gruppen ebenfalls häufiger Fehler (Liotti et al. 2007). Dieses Ergebnis könnte für Gemeinsamkeiten von HI mit ADHS-Erkrankten sprechen (Herrmann et al. 2009; Dimoska and Johnstone 2007; Ide et al. 2017). Interessanterweise begingen gegensätzlich zu HI deskriptiv gesehen mehr NI Fehler in der Verum-Sitzung als in der Sham-Sitzung. Dies war jedoch nicht signifikant. Eine verschlechterte Inhibitionskontrolle in NI durch eine vergleichbare non-invasive Hirnstimulation wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben. Eine Allgemeingültigkeit, dass niedrigimpulsive Gesunde schlechter in NoGo-Tasks abschneiden, wenn sie das hier verwendete tDCS-rTMS-Protokoll erhalten haben, sollte aufgrund der doch gering ausgeprägten Effektstärke hieraus noch nicht abgeleitet werden. Weitere Studien sollten diese Beobachtung versuchen zu replizieren, um dies zu verifizieren.

Unsere Ergebnisse konnten kein exekutives Defizit im Sinne eines erniedrigten beta-Koeffizienten bei hochimpulsiven Probanden feststellen. Möglicherweise sind subklinische hochimpulsive Gesunde in der kortikalen Aktivität während exekutiver Funktion nicht so eingeschränkt, wie bisherige Studien vermuten ließen (Herrmann et al. 2009; Ide et al. 2017; Dimoska and Johnstone 2007; Fassbender and Schweitzer 2006). Gesunde hochimpulsive Probanden waren je nach Untersuchung in der Lage, ihren Nachteil hinsichtlich impulsiver Reaktionen durch verstärkte Inhibitionssignale oder Rekrutierung höherer kortikaler Funktionen auszugleichen (Fassbender and Schweitzer 2006; Dimoska and Johnstone 2007).

Da die Probandenrekrutierung hauptsächlich aus dem Umfeld der Universität Tübingen stattfand, ist der durchschnittliche Bildungsstand der Probanden als hoch einzustufen. Bis auf zwei Versuchspersonen, die einen Realschulabschluss als höchsten Abschluss angaben, hatten alle Probanden die Hochschulreife oder ein abgeschlossenes Studium vorzuweisen. Dadurch wurde kein repräsentativer Bevölkerungsquerschnitt getestet. In der Literatur wurde über eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit, Ungeduld und Ruhelosigkeit von hochimpulsiven Gesunden berichtet (Moeller et al. 2001). Es könnte erwartet werden, dass hochimpulsive Probanden ebenfalls im Durchschnitt einen niedrigeren Bildungsstand erreichen als Niedrigimpulsive. Womöglich war durch die Selektivität der Rekrutierung eine Bias zugunsten von hochimpulsiven Gesunden getroffen worden, welche durch diverse Faktoren nicht oben aufgeführte Probleme haben. Daraus könnte eine erhöhte exekutive Funktion dieser Probanden im Vergleich zu einer repräsentativeren Stichprobe für hochimpulsive Gesunde führen. Dies könnte eine Erklärung für die Vergleichbarkeit der beta-Koeffizienten der DLPFC von HI und NI im Rahmen dieser Studie bieten. Somit könnte dies zum Ablehnen von Hypothese 2.1 und 2.2 beigetragen haben. Die Erweiterung des Rekrutierungsgebietes sowie die Nutzung zusätzlicher Rekrutierungsmethoden außerhalb der universitären Kommunikation könnte die HI-Stichprobe repräsentativer bezüglich der exekutiven Funktion und Inhibitionskontrolle gestalten.

Nach Sham-Stimulation konnte zwischen HI und NI kein signifikanter Unterschied des beta-Koeffizienten nachgewiesen werden. Während der Rekrutierung der Probanden zeigte sich, dass hochimpulsive Probanden, die nicht wegen einzelner Kriterien von der Studie ausgeschlossen werden mussten, sehr selten waren. Dadurch musste das

primäre Einschlusskriterium gelockert werden, was die Definition als „hochimpulsiv“ vom ursprünglichen Wert 72 auf der Barratt-Skala auf 70 nach unten korrigierte. Da die Rekrutierung der Probanden mit knapp zwei Jahren deutlich länger dauerte als anfangs angenommen wurde, wurden drei „hochimpulsive“ Teilnehmer mit einem Barratt-Wert von 70 oder 71 zugelassen. Somit könnte das Herabsetzen des Barratt-Grenzwertes das Ergebnis der Studie beeinflusst haben, auch wenn dies nicht sehr wahrscheinlich ist. Weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben und größerer Impulsivitätsdiskrepanz werden benötigt, um diesen Sachverhalt zu klären.

Es würde somit mehr in Frage kommen, dass sich beide Versuchsgruppen hinsichtlich der kortikalen Aktivität im Rahmen ihrer exekutiven Funktion zu ähnlich gewesen sein könnten. In der bisherigen Literatur wurde über exekutive Funktionsdefizite gesunder hochimpulsiver Probanden berichtet (Herrmann et al. 2009; Dimoska and Johnstone 2007; Ide et al. 2017). Gegebenenfalls war der Impulsivitätsunterschied zwar signifikant, aber nicht groß genug zwischen beiden Gruppen. Es wurde gezeigt, dass niedrigimpulsive Probanden mit einem Punktwert von 52 und weniger eine deutlich bessere Selbstkontrolle im Sinne von Inhibitionskontrolle besaßen (Knyazev and Slobodskaya 2006). Der Punktwert für NI in dieser Studie lag bei 55. Es könnten sich zu viele Probanden mit der Tendenz zur „Normalimpulsivität“ und dementsprechend normaler exekutiver Funktion in den Gruppen befunden haben.

Die in dieser Studie implementierte Einteilung von hoch- und niedrigimpulsiven Probanden erfolgte anhand etablierter Kriterien im Sinne von selbstkontrollierten Fragebögen. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant in den so ermittelten Testergebnissen dieser Fragebögen mit einer hohen Effektstärke nach Cohen (Cohen 1988). Die Einschätzung der Impulsivität lediglich aufgrund subjektiver Fragebögen könnte zu falscher Impulsivitätsbewertung geführt haben. Objektivere Methoden hierzu wären hilfreich, dies in zukünftigen Studien zu vermeiden. Beispielsweise könnten vor der eigentlichen Studie Ungeduld, Hyperaktivität oder andere Symptome gesunder Hochimpulsivität in Verhaltensexperimenten quantifiziert werden. Aufgrund der Variabilität in der Symptomatik, welche aufgrund des Kontinuums der Impulsivität zu erwarten ist, müsste an der Praktikabilität dieser Methode weiter geforscht werden (Moeller et al. 2001).

Die strikten Kriterien für die Auswahl der Probanden führten zu einer verlängerten Rekrutierungsphase. Zu Beginn bei der Probandenrekrutierung (Bewerber insgesamt

379) sollte die Geschlechterverteilung ausgeglichen sein, jedoch bewarben sich über den Rekrutierungszeitraum vom Herbst 2014 bis Frühjahr 2016 grundsätzlich deutlich mehr Frauen (263) als Männer (105, bei weiteren 11 Bewerbern konnte das Geschlecht nur anhand des Namens nicht eindeutig festgelegt werden). Nachdem die vollständig ausgefüllten zurückgeschickten Fragebögen ausgewertet waren, lag der Frauenanteil bei den NI bei 70% (21 Frauen), bei den HIs war er mit 76,7% (23 Frauen) sogar noch etwas höher. Obwohl die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Gruppen nicht 50/50 war, war die Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen vergleichbar. Einen möglichen konfundierenden Effekt der Geschlechterverteilung lässt sich so größtenteils ausschließen. Ein explizit geschlechterunterschiedlicher Effekt ließe sich nur mit ausgeglichenem Geschlechterverhältnis und ausreichender Stichprobenzahl ausschließen. Alter, Händigkeit und Muttersprache beider Gruppen waren in dieser Studie vergleichbar.

Es könnte trotzdem in Erwägung gezogen werden, Impulsivitätskriterien für HI und NI zu verschärfen. Jedoch könnte sich dadurch die Rekrutierung passender subklinischer Probanden über mehrere Jahre hinziehen, da selbst mit den hier gewählten Kriterien geeignete hochimpulsive Probanden selten waren. Bei Experimenten, welche über lange Zeiträume stattfinden ist es schwieriger konfundierende Variablen, wie alternde Ausrüstung und veränderte Lebensumstände auszuschließen. Zudem können wechselnde Untersucher die Ergebnisse beeinflussen. Man sollte jedoch davon Abstand nehmen, anstatt gesunder hochimpulsiver Probanden klinisch erkrankte Patienten mit hoher Impulsivität, wie z. B. ADHS-Erkrankte mit klinisch gesunden niedrigimpulsiven Probanden zu vergleichen. Hierdurch schleust man aufgrund der Komplexität dieser Krankheitsbilder weitere nichtkontrollierte Variablen ein. Es lässt damit nicht mehr allein der Effekt von Impulsivität auf neuronale Aktivität untersuchen.

Bei den Versuchsteilnehmern wurde darauf geachtet, dass gewisse Regeln im Tagesablauf der einzelnen Probanden eingehalten wurden (z. B. kein Alkoholenuss), oder dass keine Vorerkrankungen bestanden. Durch die implementierten Fragebögen sollten Risikofaktoren für psychische Erkrankungen identifiziert werden. Letztendlich kann nicht mit hundertprozentiger Sicherheit gesagt werden, dass jeder Proband alles wahrheitsgemäß beantwortete. Auch Veränderungen von Stresssituationen und Lebensumständen der Probanden zwischen den beiden Messungen ließen sich nicht ausschließen.

Bei einem Studiendesign mit Probanden ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erschwert, da sich letztendlich trotz strikter Richtlinien die Stichproben aufgrund der Individualität der einzelnen Teilnehmer unterscheiden. Dies erfordert die Überprüfung von zusätzlichen konfundierenden Variablen. Größere Stichproben können solche individuelle Unterschiede abpuffern. In folgenden Studien könnte die Auswahl von HI und NI strenger durchgeführt werden, so dass sich die Probanden in ihrer Impulsivität maximal unterscheiden.

In unserer Studie bildeten die Kriterien der Unterscheidung zwischen HI- und NI-Probanden zwei signifikant unterschiedlich impulsive Gruppen mit sonst vergleichbaren soziodemographischen Merkmalen. Zukünftige Studien sollten bedenken, dass bei zu unscharfer Trennung von HI und NI von den „Normalimpulsiven“ der Unterschied beider Gruppen zueinander geringer werden kann. Striktere Kriterien verlängern die Rekrutierungsphase. Um dies abzupuffern, empfiehlt es sich den Einzugsraum zu erweitern, um aus einem größeren und repräsentativeren Pool schöpfen zu können.

Diese Studie fand trotz der oben genannten erfüllten Impulsivitätskriterien keine signifikanten Unterschiede im beta-Koeffizienten zwischen HI und NI. Dies könnte auf eine ähnliche kortikale Aktivierung beim Flankertest bei hoch- und niedrigimpulsiven klinisch Gesunden hinweisen. Frühere Untersuchungen konnten eine Korrelation von Signaländerungen in der NIRS im Sinne einer neurovaskulären Antwort mit exekutiven Funktionen zeigen (Yasumura, Inagaki, and Hiraki 2014). Dies schließt ein mögliches exekutives Defizit bei Hochimpulsiven nicht zwangsläufig aus. Weiterhin sind die in der bisherigen Literatur unterschiedlichen Verfahren als die in dieser Studie verwendeten zur Detektion von exekutiven Defiziten, sowie zur Unterscheidung von Hoch- und Niedrigimpulsiven als mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse heranzuziehen (Herrmann et al. 2009; Ide et al. 2017; Dimoska and Johnstone 2007; Fassbender and Schweitzer 2006). Weitere NIRS-Untersuchungen zu exekutiven Funktionen insbesondere im Vergleich mit anderen Messmethoden kortikaler Aktivität sind notwendig, um auszuschließen, dass die Verlässlichkeit der NIRS in diesem Kontext nicht ausreichend ist.

Möglicherweise korrelierte der gemessene beta-Koeffizient nicht mit der exekutiven Funktion im Flankertest. Das Verhältnis von richtigen zu falschen Antworten in den Go-/NoGo-Tasks war nicht Teil dieser Arbeit. Die Auswertung dieser Daten könnte neue

Hinweise auf exekutive Defizite in HI liefern, welche sich nicht in der NIRS abbildeten (vgl. 4.1.). Sollten sich HI und NI auch in der Rate der korrekten Beantwortungen nicht unterscheiden, würde dies die für kortikale Gegenmaßnahmen zum Ausgleich der erhöhten impulsiven Reaktionen sprechen. Diskutiert werden hier verstärkte Inhibition oder das Nutzen übergeordneter kortikaler Netzwerke (Fassbender and Schweitzer 2006; Dimoska and Johnstone 2007). Auch die Auswertung der in dieser Arbeit nicht ausgewerteten EEG-Daten könnte diese Frage weiter abklären. Zukünftige Forschungen sollten die verschiedenen Messverfahren kombiniert auswerten und vergleichen, um Unsicherheiten in der Dateninterpretation zu verringern.

4.3. Hypothese 3: Unterschiede des beta-Koeffizienten in Abhängigkeit von der korrekten oder falschen Beantwortung der Tasks

Die dritte Hypothese besagte, dass für korrekt beantwortete Tasks ein höherer beta-Koeffizient erwartet wurde als für falsch beantwortete Tasks, da ein erhöhter beta-Koeffizient mit einer erhöhten Aktivierung der jeweiligen Gehirnareale einhergehen würde (Herrmann et al. 2005).

Diese Studie fand diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse. Nur bei isolierter Betrachtung der Go-Tasks wurde ein signifikanter Unterschied zwischen korrekt und falsch beantworteten Tasks gefunden. Hier konnten alle 60 Probanden in die Auswertung mit einbezogen werden, was das Ergebnis aussagekräftiger und zuverlässiger macht. Es waren keine signifikanten Interaktionen aufgetreten.

In den Auswertungen, welche NoGo-Tasks miteinschlossen, sind jeweils nur 26 Probanden (16 HI, 10 NI) mit vollständigen Datensätzen vorhanden (vgl. 2.3.5. und 4.4.1.), was die Aussagekraft der Ergebnisse herabsetzen könnte. Ebenfalls wurde aufgrund der geringen Datenlage auf die Abklärung der signifikanten Interaktionen (Antwort x Probeset, Antwort x Probeset x Task) verzichtet. Der Mittelwert aller vorhandenen beta-Koeffizienten für korrekt ausgeführte Tasks war vergleichbar mit dem Mittelwert aller falsch ausgeführten Tasks.

Nur bei isolierter Betrachtung der Go-Tasks ließ sich Hypothese 3, dass eine korrekte Beantwortung von Tasks mit einem höheren beta-Koeffizienten der ROI einhergehe, bestätigen. Möglicherweise generieren richtig beantwortete Aufgaben mit aktiven

exekutiven Reaktionen (Go-Tasks) einen signifikant höheren beta-Koeffizienten in den DLPFC, also eine erhöhte neurovaskuläre hämodynamische Antwort, während Tasks der Inhibitionskontrolle (NoGo-Tasks) dies nicht tun. Ein erhöhter beta-Koeffizient des DLPFC wurde im Zusammenhang mit einer Verbesserung der exekutiven Funktion beobachtet (Herrmann et al. 2005). Es könnte somit von einer erhöhten exekutiven Funktion bei korrekter Beantwortung von Go-Tasks ausgegangen werden. Dies galt sowohl bei hoch- als auch bei niedrigimpulsiven Teilnehmern.

Unabhängig von der richtigen oder falschen Beantwortung von Go-Tasks wurden höhere beta-Koeffizienten erreicht als bei jeweiliger Beantwortung von NoGo-Tasks. In der bisherigen Literatur wurde dieser Effekt bislang nicht beschrieben. Dies könnte auch daran liegen, dass Go-Tasks schwieriger waren als NoGo-Tasks und deswegen eine höhere Oxygenierung vorlag. Dies deckt sich ebenfalls damit, dass kein Proband in Go-Tasks „fehlerfrei“ blieb, wobei mehr als die Hälfte dies bei NoGo-Tasks in einer Sitzung erreichen konnte (s. 4.2.). Möglicherweise könnte dieser Effekt als Äquivalent für die kortikale Aktivierung bei Go-Tasks im Gegensatz zu einer kortikalen Inhibierung bei NoGo-Tasks im Bereich der DLPFC beidseits sprechen.

Die beta-Koeffizienten von HI und NI verhielten sich bei isolierter Betrachtung von richtig und falsch beantworteten Go- oder NoGo-Tasks gegenläufig (vgl. Abbildung 25 und 29). Die Vergleichbarkeit der Mittelwerte zwischen korrekt und falsch beantworteten Tasks insgesamt könnte durch eine gegenläufige hämodynamische Antwort aufgrund der unterschiedlichen Verarbeitung (exekutive Funktion versus Inhibitionsleistung) von Go- und NoGo-Tasks begründet sein. Warum bei falscher Beantwortung von NoGo-Tasks der beta-Koeffizient höher als bei korrekter Beantwortung ist, lässt sich nicht aus dieser Studie ableiten und wurde bislang auch nicht beschrieben. Eine Inhibitionsleistung im Rahmen eines korrekt beantworteten NoGo-Tasks müsste ebenfalls zu einer Erhöhung der Aktivierung in den involvierten Hirnarealen führen. Hierzu sind weitere Untersuchungen erforderlich, um diese Beobachtung einordnen zu können.

Es könnte sein, dass für Inhibitionsleistungen aktiver exekutiver Funktionen (NoGo-Tasks), unter Umständen andere Hirnareale als die DLPFC verantwortlich sein könnten. In fMRI-Studien konnten weitere Areale auch außerhalb des DLPFC mit erhöhter Aktivierung während NoGo-Tasks identifiziert werden (Horn et al. 2003). Jedoch könnte ein Teil dieser Aktivierungen (insbesondere solche im paralimbischen

System) mit der motivationalen und emotionalen Fehlerverarbeitung zusammenhängen (Horn et al. 2003). Hierüber ließen sich weitere Erkenntnisse gewinnen, wenn man explizit für NoGo-Tasks die Aktivität im orbitofrontalen Komplex, des medialen präfrontalen Kortexes und anderer Hirnareale untersuchen würde (Horn et al. 2003). Die Unterschiede der gemessenen hämodynamischen Antworten in den DLPFC in dieser Studie werfen neue Fragen über die neurophysiologischen Prozesse von Go-NoGo-Tasks auf, welche interessante Möglichkeiten für zukünftige Studien bieten.

4.4. Konfundierende Variablen

In diesem Abschnitt wird diskutiert, welche nichtkontrollierbaren Faktoren einen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse des Experiments gehabt haben könnten.

4.4.1. Fehlende valide beta-Koeffizienten für NoGo-Error

Eine wichtige Limitation ergab sich bei der Auswertung der NIRS-Datensätze. In unserem Experiment erreichte mehr als die Hälfte aller Probanden eine „Fehlerfreiheit“ in den NoGo-Tasks, also weniger als 10 Fehler innerhalb eines Experimentaltages. 20 NI und 14 HI haben in einer der beiden Experimente nicht ausreichend Fehler bei NoGo-Tasks gemacht. Für insgesamt 34 Probanden fehlten somit die jeweiligen mittelwertigen beta-Koeffizient-Werte der falsch beantworteten NoGo-Tasks von einer oder beiden Sitzungen. In den Auswertungen inklusive der NoGo-Error-beta-Koeffizienten konnten insgesamt nur die 26 Versuchspersonen (16 HI, 10 NI) mit vollständigen Daten miteinbezogen werden, was die Aussagekraft dieser Analysen herabsetzte. Die Auswertung der NoGo-Error-Ergebnisse war somit möglicherweise nicht repräsentativ für die Stichprobe. Um dennoch eine Auswertung der vorhandenen Datensätze vornehmen zu können, erfolgten insgesamt 5 mehrfaktorielle Varianzanalysen mit wiederholten Messungen (vgl. 2.4.2. und 3.1.2.-3.1.4.). Trotzdem ist die statistische Bewertung der Gesamteffekte hinsichtlich der formulierten Hypothesen in einem, wie dem hier verwendeten Studiendesign stark erschwert. In mehreren Analysen konnten nur 26 aus 60 Probandendatensätze verwendet werden, welches die statistische Aussagekraft stark beeinträchtigt.

Im Gegensatz zu den Go-Tasks, für die nur ein bestimmter Tastendruck innerhalb der RT (s. 2.3.5.) als richtige Lösung galt, war die richtige Lösung für NoGo-Tasks immer gleich, nämlich kein Tastendruck für 1000 ms. Da es keine Probanden ohne Fehler in den Go-Tasks gab, lässt sich davon ausgehen, dass der Schwierigkeitsgrad der Go-Tasks angemessen war. Bei einem höheren Schwierigkeitsgrad der NoGo-Tasks hätte das Auftreten einer „Fehlerfreiheit“ verringert und damit mehr vollständige Datensätze erreicht werden können.

Es fiel die große Verteilungsbreite der beta-Koeffizienten von NoGo-Correct im Gegensatz zu Go-Correct und -Error und NoGo-Error auf (Abbildungen 9 und 10). Die mittelwertigen beta-Koeffizienten von Go-Tasks waren unabhängig ob rechte oder linke Seite, Verum- oder Sham-Stimulation relativ kompakt verteilt. Beide DLPFC schienen sich bei Go-Tasks insgesamt über beide Gruppen hinweg ohne große Streuung der Aktivität zu verhalten. Bei NoGo-Correct hingegen gab es eine deutlich größere Streuung der Werte.

Anhand unserer ausgewerteten Daten lässt sich nicht sagen, was die unterschiedlichen hämodynamischen Antworten bei NoGo-Correct ausgelöst haben könnte. Womöglich spielten unabsichtlich richtig beantwortete NoGo-Tasks aufgrund eines zu kurzen Reaktionsfensters von 1000 ms hier eine Rolle. Andere Erklärungen sind jedoch nicht minder wahrscheinlich. Bei Go-Tasks könnte die kognitive Verarbeitung der Aufgabe bis zur Beantwortung über beide Gruppen HI und NI hinweg mit einer ähnlichen neurovaskulären hämodynamischen Antwort ablaufen. Die große Streuung bei NoGo-Correct in beiden Gruppen, könnte darauf hindeuten, dass hier individuelle Unterschiede unabhängig von Impulsivität bei der Verarbeitung des Tasks eine größere Rolle spielten.

Es könnten weitere Kanalkombinationen des DLPFC oder von umliegenden Kortexarealen getestet werden, um bei NoGo-Tasks beteiligte Regionen zu finden, welche homogenere Aktivierungsmuster zeigen. Der NoGo-Error-Boxplot zeigte in einem separaten Boxplot ein ähnliches Verteilungsmuster zu den Go-Tasks. Jedoch waren hier die Werte eher negativ und bei den Go-Tasks eher positiv. Im Gegensatz zu NoGo-Correct war bei NoGo-Error die Streuung der hämodynamischen Antwort bei beiden Gruppen ähnlich zu den Go-Tasks. Hier ist jedoch die geringe Fallzahl von lediglich 26 Probanden zu beachten. In bisherigen Studien wurde nicht über eine spezifisch auf korrekt beantwortete NoGo-Tasks begrenzte individuelle Streuung

unabhängig von untersuchten Parametern berichtet. Weitere Untersuchungen bezüglich der Ursachen einer Heterogenität der hämodynamischen Antwort bei NoGo-Correct im Vergleich zu den anderen Antworten sollten vorgenommen werden. Hierfür ist ebenfalls eine gute Differenzierungsmöglichkeit zwischen absichtlich und unabsichtlich „richtig“ beantworteten NoGo-Tasks vonnöten.

In NoGo-Tasks erfolgt die Testung der Inhibition einer exekutiven Funktion. Sollte ein Proband in dem festgelegten Zeitfenster von 1000 ms aufgrund von Langsamkeit, Unsicherheit oder Befolgen des NoGo-Tasks absichtlich oder unabsichtlich keine der definierten Tasten gedrückt haben (s. 2.3.5.), so wurde dieser Task als korrekt durchgeführt bewertet und ging lediglich in die beta-Koeffizient Wertung für NoGo-Correct ein. Diese Methode zur Testung der Inhibition exekutiver Funktionen birgt die Gefahr, dass in einer bedeutsamen Anzahl der Fälle NoGo-Tasks unabsichtlich korrekt beantwortet werden. In dieser Studie wurde bei weniger als 10 Fehlern je Task nach 400 Trials (1. Block 200, 2. Block 200) eine Verlängerung von weiteren 200 Trials vorgenommen. Sobald 10 Fehler je Task oder 600 Trials insgesamt erreicht wurden, wurde die Sitzung beendet. Da trotzdem mehr als die Hälfte der Probanden in einer der Sitzungen nicht ausreichend Fehler in NoGo-Tasks begingen, war dieser Kompensationsversuch für NoGo-Tasks hier nicht ausreichend. Gegebenenfalls müssten die Sitzungen ohne Obergrenze so lange fortgeführt werden, bis ausreichend Fehler in beiden Tasks begangen wurden. In unserer Studie wurde eine individuelle Anpassung der Reaktionszeitfenster RT für Go-Tasks anhand von Probedurchläufen vorgenommen, um das Risiko eines zu kurzen Reaktionsintervalls und der unabsichtlichen falschen Beantwortung von Go-Tasks zu minimieren. Jedoch war das Zeitfenster für NoGo-Tasks bei 1000 ms fixiert (s. 2.3.5.). Gegebenenfalls könnte das Zeitfenster für NoGo-Tasks noch weiter verlängert werden, um ein kurzfristiges Zögern vor Tastendruck zu kompensieren und den durch den Probanden möglicherweise bereits geplanten falschen Tastendruck miterfassen zu können.

Durch die Gesamtlänge des Experiments und der zusätzlichen Verlängerung bei „Fehlerfreiheit“ könnte eine Ermüdung der Probanden zu einer Verlängerung der Reaktionszeit geführt haben und somit vor allem gen Ende der Sitzung zu falsch positiven NoGo-Antworten geführt haben. Durch die Maßnahme der Verlängerung des Flanker-Tasks hätte man somit entgegen der Intention NoGo-Error produzieren zu lassen, es leichter gemacht NoGo-Tasks unabsichtlich korrekt zu beantworten bei zu

langsamer Reaktionszeit. Andere Forschungsgruppen verwendeten ebenfalls individuell variierende Reaktionszeitlimits, welche abhängig von den Mittelwerten der vorangehenden Reaktionszeiten waren (Dimoska and Johnstone 2007). Man könnte diskutieren, ob das Reaktionszeitlimit nach einer bestimmten Zeit automatisch ausgedehnt wird, um dem Ermüdungseffekt entgegenzutreten. In der Praxis ist dies jedoch nicht einfach, da aufgrund der interindividuellen Unterschiede hinsichtlich der Ermüdung oder Anstrengung bei dem modifizierten Eriksen-Flanker-Test kein pauschaler Zeitfaktor oder -bonus dem Rechnung tragen würde.

Optimal wäre eine schwerere Form von NoGo-Tasks, welche in einem Kollektiv bei einer vertretbaren Länge der Sitzung zu ausreichend Fehlern führt. Dieser Ansatz sollte für zukünftige Studien weiterverfolgt werden. Zukünftige Studien die NoGo-Tasks untersuchen sollten beachten, dass die Fehlerrate für NoGo-Tasks bei einem vergleichsweise hohen Anteil von Probanden zu niedrig liegen könnte und somit keine Messwerte für die kognitive Funktion während eines falsch beantworteten NoGo-Tasks vorliegen könnten.

4.4.2. Seitenunterschiede der DLPFC-Aktivierung zwischen Go- und NoGo-Tasks

In unserer Studie wurde der rechte DLPFC als Stimulationsareal ausgewählt. In der bisherigen Literatur wurde eine effektive NIBS häufig auch im Bereich des linken DLPFC beschrieben (Soltaninejad, Nejati, and Ekhtiari 2019; Cachoeira et al. 2017; Vanderhasselt et al. 2006). Ob der Wechsel des Stimulationsortes auf die Gegenseite unter Beibehaltung der restlichen Methodik einen signifikanten Stimulationseffekt erzielt hätte, ließe sich nur durch weitere Studien ermitteln. Die in dieser Studie auffälligen Aktivierungsunterschiede des linken und rechten DLPFC werden im Folgenden weiter diskutiert.

Bei korrekt beantworteten Go- und NoGo-Tasks wurden im linken DLPFC höhere Werte als im rechten. Hingegen waren bei falsch beantworteten Tasks die beta-Koeffizienten links und rechts vergleichbar. Auf der rechten Seite lag der beta-Koeffizient bei richtig und falsch beantworteten Go-Tasks höher als bei den jeweiligen richtig und falsch beantworteten NoGo-Tasks. Es zeigte sich, dass bei korrekt ausgeführten Tasks der beta-Koeffizient im linken DLPFC unabhängig von Go/NoGo-

Task, Stimulationsart oder Impulsivität signifikant höher war als rechts. Für hochimpulsive Menschen wird dies in der Literatur teilweise beschrieben. Bei ADHS-Erkrankten wurde eine erhöhte linksseitige Aktivität des Kortex im Bereich des DLPFC nachgewiesen (Keune et al. 2011). Andere fanden eine Hypoaktivität des rechten DLPFC bei ADHS-Patienten (Fassbender and Schweitzer 2006; Liotti et al. 2007). In unserem Experiment waren HI und NI jedoch vergleichbar. Im Unterschied zu der genannten Literatur waren beide Gruppen in unserem Experiment klinisch gesund. Bei beiden Versuchsgruppen war der rechte DLPFC weniger aktiv (geringerer beta-Koeffizient) als der Linke. Die hier gefundenen hemisphärischen Unterschiede in der Aktivität bei Go-/NoGo-Tasks zwischen Hoch- und Niedrigimpulsiven von linkem zu rechtem DLPFC, sollte mit anderen Studiendesigns überprüft werden.

Die Seitendifferenz der beta-Koeffizienten hing auch mit der Art des Tasks zusammen. Betrachtete man Go-Tasks für sich genommen, so zeigte sich keine signifikante Diskrepanz zwischen rechtem und linkem DLPFC. Bei NoGo-Tasks gab es jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den Probesets (links höher als rechts). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass links generell eine erhöhte Aktivität nachweisbar ist als rechts (Keune et al. 2011). Links waren Go- und NoGo-Correct vergleichbar, rechts hatte Go-Correct einen positiven beta-Koeffizient-Mittelwert und NoGo-Correct einen negativen. Dieser Unterschied war signifikant. Dies könnte womöglich für eine gezielte Inhibierung des rechten DLPFC bei korrekt ausgeführten NoGo-Tasks sprechen.

Anders als bei den korrekt beantworteten Tasks gab es bei den falsch beantworteten Tasks keinen signifikanten Unterschied zwischen rechtem und linkem Kortex. Das könnte daran liegen, dass es bei Error-Tasks nicht zu einer gezielten Aktivierung oder Inhibierung des rechten DLPFC im Vergleich zur linken Seite gekommen war. Da in dieser Analyse nur 26 Probandensätze ausgewertet werden konnten, ist die statistische Sicherheit dieser Aussage limitiert. Auf der rechten Seite gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beta-Koeffizienten von Go-Error-Tasks zu NoGo-Error-Tasks. Dieser Unterschied war jedoch absolut gesehen gering. Bei Go-Tasks könnte die relativ geringe positive Veränderung des beta-Koeffizienten womöglich auf eine insuffiziente Aktivierung hindeuten, welche dem Fehler zugrunde liegen könnte. Bei NoGo-Tasks war der beta-Koeffizient rechts leicht negativ, welches vielleicht ein Zeichen für eine nicht ausreichende Inhibitionsleistung sein könnte.

Aufgrund der geringen Zahl an Datensätzen in dieser Auswertung sind weitere Studien zur Klärung dieser Frage vonnöten.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der höheren Aktivierung des linken DLPFC, so könnte für zukünftige Studien eine selektive Stimulation des linken DLPFC statt des rechten DLPFC in Erwägung gezogen werden. Mehrere Forschergruppen beschrieben im linken DLPFC eine erhöhte Aktivität bei hochimpulsiven Probanden und eine gute Effektivität einer non-invasiven Hirnstimulation (Hwang et al. 2010; Vanderhasselt et al. 2007; Vanderhasselt et al. 2006; Keune et al. 2011; Cachoeira et al. 2017; Yordanova et al. 2011; Soltaninejad, Nejati, and Ekhtiari 2019).

4.5. Ausblick für zukünftige Studien und Fazit

Diese Studie diene als Vorläuferstudie, welche den Weg für einen möglichen Behandlungsansatz innerhalb einer Folgestudie mit einer ADHS-erkrankten Erwachsenengruppe ebnen sollte. Das Ziel dieser Forschung ist die Etablierung eines Therapiekonzepts für ADHS-Erkrankte basierend auf einem Neurofeedbacktraining, welches mittels eines Monitorings (z. B. NIRS) eines symptomrelevanten Hirnareals (ROI) zu Verbesserungen der Symptomatik und Defizite bei gleichzeitiger Reduktion medikamentöser Therapien führen soll. Begleitend und unterstützend zum Neurofeedbacktraining könnte der DLPFC durch NIBS dahingehend aktiviert werden, bessere oder eventuell länger anhaltende Ergebnisse zu erzielen. Diese Individualisierung der Therapie steht im Zeichen des allgemeinen Bestrebens hin zu einer personalisierten Medizin. Hierfür sollte eine ROI identifiziert werden, die im Zusammenhang mit den Zielsymptomen steht. Im Rahmen dieser Dissertation sollte anhand von NIBS einer potenziellen ROI für Impulsivität (rechter DLPFC) dieser Zusammenhang in einer hochimpulsiven gesunden Modellpopulation nachgewiesen werden. Weiterhin sollte die Vorläuferstudie den Effekt der Aktivierung der ROI auf die Symptom- oder Leistungsverbesserung bestätigen. Voraussetzungen des Neurofeedbacktrainings sind zum einen das erfolgreiche Monitoring der ROI und zum anderen die Aktivierung der ROI durch endogenes Training beeinflussen zu können.

Im Experiment wurde eine vorübergehende Aktivierung des präfrontalen Cortex durch ein exzitatorisches iTBS-Protokoll nach erfolgter kathodaler tDCS-Stimulation bei gesunden hoch- und niedrigimpulsiven Probanden durchgeführt (Huang et al. 2005). Die Erwartung war, dass die hochimpulsive Gruppe nach der Verum-Stimulation eine höhere Aktivierung des stimulierten rechten DLPFC aufweist, messbar in Form eines erhöhten beta-Koeffizienten in der NIRS. Die Relevanz des rechten DLPFC als ROI hinsichtlich der Korrelation mit Impulsivität und Empfänglichkeit für non-invasive Hirnstimulation hatte sich in der Auswertung der NIRS-Daten des Experimentes in der durchgeführten Form nicht bestätigen lassen. Das in dieser Studie verwendete Stimulationsprotokoll konnte nicht in signifikanter Weise die Aktivierung der Zielregion beeinflussen.

Hinsichtlich der Identifizierung einer passenden ROI korrespondierend zur erhöhten Impulsivität ADHS-Erkrankter für ein Neurofeedbacktraining und therapeutische NIBS sollte nach effektiveren Stimulationsprotokollen geforscht werden. Weiterhin sollte nach weiteren verantwortlichen Arealen für den Symptomkomplex der ADHS gesucht werden, um eine umfassende symptomatische nicht-medikamentöse Therapie zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Diese Studie untersuchte, ob eine non-invasive Hirnstimulation mittels elektromagnetischer Modalitäten (tDCS und rTMS) bei gesunden hoch- oder niedrigimpulsiven Probanden zu einer anhaltenden kortikalen Aktivierung während eines Tests für exekutive Funktionen und Inhibitionskontrolle führt. In zwei innerhalb von 14 Tagen aufeinanderfolgenden Sitzungen wurden im Cross-over-design einmal ein Protokoll aus kathodaler transkranieller Gleichstromstimulation und intermittierender theta-burst-Magnetstimulation und beim anderen Mal Placebo-Protokolle kombiniert im Bereich des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) eingesetzt (Nitsche and Paulus 2000; Nitsche and Paulus 2007; Huang et al. 2005). Anschließend erfolgte an beiden Tagen die Lösung einer Parallelversion einer Eriksen-Flanker-Aufgabe am Computer unter einer kombinierten EEG-/NIRS-Messung. Diese sollte dabei die kortikalen Vorgänge aufzeichnen, aus denen dann auf veränderte Aktivierungsmuster des präfrontalen Kortex geschlossen werden könnte (Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004; Obrig et al. 1996). Die Grundlage der Auswertung der vorliegenden Arbeit basierte auf dem NIRS-Datensatz der oxygenierten Hämoglobinwerte, die sowohl eine Aussage über die Aktivierung der Gehirnregion treffen können als auch Verhaltensdaten (richtig oder falsche Antwort, Go- oder NoGo-Task) enthielten.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht in Alter, Geschlecht, Händigkeit, Muttersprache oder Bildungslevel. Die Auswertung der NIRS ergab keine signifikanten Unterschiede der kortikalen Aktivität zwischen den Stimulationsprotokollen. Die Gruppen unterschieden sich nicht in der mit NIRS gemessenen hämodynamischen Antwort im Bereich der beiden DLPFC. Bei 34 von 60 Probanden fehlten valide Mittelwerte der falsch gelösten Inhibitionsaufgaben von einer oder beiden Sitzungen. Dies war aufgrund zu geringer Fehlerhäufigkeit in diesen Aufgaben.

Eine gemeinsame Auswertung der in dieser Arbeit nicht untersuchten Daten von EEG, Flanker-Task und Fragebögen ist notwendig, um eine abschließende Beurteilung der neurophysiologischen Unterschiede der Gruppen bezüglich exekutiver Funktionen und Inhibitionsleistungen, sowie der Effektivität des eingesetzten Stimulationsprotokolls treffen zu können.

Diese Studie diene als Vorarbeit zu Folgestudien, welche therapeutische Protokolle für erwachsene ADHS-Patienten mittels Neurofeedbacktraining und non-invasiver Hirnstimulation testen sollen. Dieses würde das Spektrum an nicht-medikamentösen Therapeutika der ADHS erweitern.

6. Literaturverzeichnis

- Adler, L. A., S. V. Faraone, T. J. Spencer, P. Berglund, S. Alperin, and R. C. Kessler. 2017. 'The structure of adult ADHD', *Int J Methods Psychiatr Res*, 26.
- Adler, Lenard A., Thomas J. Spencer, Mark A. Stein, and Jeffrey H. Newcorn. 2008. 'Best Practices in Adult ADHD', *CNS Spectrums*.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong, and P. L. Strick. 1986. 'Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex', *Annual review of neuroscience*, 9: 357–81.
- Antal, Andrea, and Walter Paulus. 2008. 'Transcranial direct current stimulation and visual perception', *Perception*, 37: 367–74.
- APA, American Psychiatric Association. 2013. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)." In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.
- Arce, E., and C. Santisteban. 2006. 'Impulsivity: a review', *Psicothema*, 18: 213-20.
- Arnsten, A. F. 1997. 'Catecholamine regulation of the prefrontal cortex', *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 11: 151–62.
- Arnsten, A.F.T., J. C. Steere, D. J. Jentsch, and B. M. Li. 1997. 'Noradrenergic Influences on Prefrontal Cortical Cognitive Function: Opposing Actions at Postjunctional alpha1 Versus alpha2-Adrenergic Receptors.' in (Elsevier).
- Aron, A. R., T. W. Robbins, and R. A. Poldrack. 2004. 'Inhibition and the right inferior frontal cortex', *Trends Cogn Sci*, 8: 170-7.
- Asahi, S., Y. Okamoto, G. Okada, S. Yamawaki, and N. Yokota. 2004. 'Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study', *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254: 245-51.
- Aumüller, Gerhard, and Laurenz J. Wurzinger. 2010. *Anatomie: 208 Tabellen* (Thieme: Stuttgart).
- Bachmann, Christian J., Alexandra Philipsen, and Falk Hoffmann. 2017. 'ADHD in Germany: Trends in Diagnosis and Pharmacotherapy', *Deutsches Arzteblatt international*, 114: 141–48.
- Banaschewski, Tobias, David Coghill, Paramala Santosh, Alessandro Zuddas, Philip Asherson, Jan Buitelaar, Marina Danckaerts, Manfred Dopfner, Stephen V. Faraone, Aribert Rothenberger, Joseph Sergeant, Hans-Christoph Steinhausen, Edmund J. S. Sonuga-Barke, and Eric Taylor. 2006. 'Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline', *European child & adolescent psychiatry*, 15: 476–95.
- Barbarese, W., S. Katusic, R. Colligan, A. Weaver, V. Pankratz, D. Mrazek, and S. Jacobsen. 2004. 'How common is attention-deficit/hyperactivity disorder?: Towards resolution of the controversy: results from a population-based study', *Acta Paediatrica*, 93: 55–59.
- Barkley, R. A. 1997. 'Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD', *Psychol Bull*, 121: 65-94.
- Barkley, Russell A, Kevin R Murphy, and Mariellen Fischer. 2010. *ADHD in adults: What the science says* (Guilford Press).
- Barratt, Ernest S. 1959. 'Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency', *Perceptual and motor skills*, 9: 191-98.
- Barth, Beatrix, Ute Strehl, Andreas J. Fallgatter, and Ann-Christine Ehlis. 2016. 'Near-Infrared Spectroscopy based Neurofeedback of Prefrontal Cortex Activity: A Proof-of-Concept Study', *Frontiers in human neuroscience*, 10: 633.

- Baumgaertel, A., M. L. Wolraich, and M. Dietrich. 1995. 'Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34: 629-38.
- Bechara, A. 2002. 'The neurology of social cognition', *Brain*, 125: 1673-5.
- Bechara, A., A. R. Damasio, H. Damasio, and S. W. Anderson. 1994. 'Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex', *Cognition*, 50: 7-15.
- Bechara, A., H. Damasio, and A. R. Damasio. 2000. 'Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex', *Cereb Cortex*, 10: 295-307.
- Beck, A. T., R. A. Steer, and G. K. Brown. 1996. 'Manual for the Beck Depression Inventory-II'.
- Berlim, M. T., F. van den Eynde, S. Tovar-Perdomo, and Z. J. Daskalakis. 2014. 'Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials', *Psychol Med*, 44: 225-39.
- Bermeitinger, C. 2017. 'Eriksen-Flanker-Aufgabe', Accessed 30.05.2017. <https://portal.hogrefe.com/dorsch/eriksen-flanker-aufgabe/>.
- Bezdjian, S., L. A. Baker, D. I. Lozano, and A. Raine. 2009. 'Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task', *Br J Dev Psychol*, 27: 365-83.
- Biederman, J. 2005. 'Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview', *Biol Psychiatry*, 57: 1215-20.
- Biederman, Joseph, Eric Mick, Craig Surman, Robert Doyle, Paul Hammerness, Theresa Harpold, Stephanie Dunkel, Meghan Dougherty, Megan Aleardi, and Thomas Spencer. 2006. 'A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder', *Biological psychiatry*, 59: 829–35.
- Biederman, Joseph, and Thomas Spencer. 1999. 'Attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd) as a noradrenergic disorder', *Biological psychiatry*, 46: 1234–42.
- Bloch, Y., E. V. Harel, S. Aviram, J. Govezensky, G. Ratzoni, and Y. Levkovitz. 2010. 'Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: A randomized controlled pilot study', *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11: 755–58.
- Blum, K., R. C. Wood, E. R. Braverman, T. J. Chen, and P. J. Sheridan. 1995. 'The D2 dopamine receptor gene as a predictor of compulsive disease: Bayes' theorem', *Functional neurology*, 10: 37–44.
- Bohus, M., M. F. Limberger, U. Frank, I. Sender, T. Gratwohl, and R. D. Stieglitz. 2001. 'Entwicklung der Borderline-Symptom-Liste', *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 51: 201–11.
- Bohus, Martin, Matthias F. Limberger, Ulrike Frank, Alexander L. Chapman, Thomas Kuhler, and Rolf-Dieter Stieglitz. 2007. 'Psychometric properties of the Borderline Symptom List (BSL)', *Psychopathology*, 40: 126–32.
- Brevet-Aeby, Charlotte, Jerome Brunelin, Sylvain Iceta, Catherine Padovan, and Emmanuel Poulet. 2016. 'Prefrontal cortex and impulsivity: Interest of noninvasive brain stimulation', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 71: 112-34.
- Brunner, D., and R. Hen. 1997. 'Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice', *Ann N Y Acad Sci*, 836: 81-105.

- Burt, T., S. H. Lisanby, and H. A. Sackeim. 2002. 'Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis', *Int J Neuropsychopharmacol*, 5: 73-103.
- Bush, George. 2011. 'Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder', *Biological psychiatry*, 69: 1160–67.
- Butti, Michele, Aurora Pastori, Anna Merzagora, Claudio Zucca, Anna Bianchi, Gianluigi Reni, and Sergio Cerutti. 2006. 'Multimodal analysis of a sustained attention protocol: Continuous performance test assessed with near infrared spectroscopy and EEG', *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 1: 1040–43.
- Cachoeira, C. T., D. T. Leffa, S. D. Mittelstadt, L. S. T. Mendes, A. R. Brunoni, J. V. Pinto, V. Blazius, V. Machado, C. H. D. Bau, L. A. Rohde, E. H. Grevet, and P. Schestatsky. 2017. 'Positive effects of transcranial direct current stimulation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - A pilot randomized controlled study', *Psychiatry Res*, 247: 28-32.
- Cao, P., J. Xing, Y. Cao, Q. Cheng, X. Sun, Q. Kang, L. Dai, X. Zhou, and Z. Song. 2018. 'Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder', *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14: 3231-40.
- Castellanos, F. X., J. N. Giedd, W. L. Marsh, S. D. Hamburger, A. C. Vaituzis, D. P. Dickstein, S. E. Sarfatti, Y. C. Vauss, J. W. Snell, N. Lange, D. Kaysen, A. L. Krain, G. F. Ritchie, J. C. Rajapakse, and J. L. Rapoport. 1996. 'Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder', *Archives of general psychiatry*, 53: 607–16.
- Castellanos, F. Xavier, Daniel S. Margulies, Clare Kelly, Lucina Q. Uddin, Manely Ghaffari, Andrew Kirsch, David Shaw, Zarrar Shehzad, Adriana Di Martino, Bharat Biswal, Edmund J. S. Sonuga-Barke, John Rotrosen, Lenard A. Adler, and Michael P. Milham. 2008. 'Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder', *Biological psychiatry*, 63: 332-37.
- Castellanos, F. Xavier, and Rosemary Tannock. 2002. 'Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes', *Nature reviews. Neuroscience*, 3: 617–28.
- Cohen, Jacob. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (Hillsdale, N.J.).
- Cosentino, Giuseppe, Brigida Fierro, Piera Paladino, Simona Talamanca, Simone Vigneri, Antonio Palermo, Giuseppe Giglia, and Filippo Brighina. 2012. 'Transcranial direct current stimulation preconditioning modulates the effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the human motor cortex', *The European journal of neuroscience*, 35: 119–24.
- Cotelli, M., R. Manenti, S. F. Cappa, C. Geroldi, O. Zanetti, P. M. Rossini, and C. Miniussi. 2006. 'Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease', *Arch Neurol*, 63: 1602-4.
- Cox, Roy, Ilia Korjoukov, Marieke de Boer, and Lucia M Talamini. 2014. 'Sound asleep: processing and retention of slow oscillation phase-targeted stimuli', *PLoS One*, 9: e101567.
- Cui, X., S. Bray, and A. L. Reiss. 2010. 'Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics', *Neuroimage*, 49: 3039-46.

- Cui, Xu, Signe Bray, Daniel M. Bryant, Gary H. Glover, and Allan L. Reiss. 2011. 'A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks', *NeuroImage*, 54: 2808–21.
- Dalley, J. W., D. E. Theobald, P. Bouger, Y. Chudasama, R. N. Cardinal, and T. W. Robbins. 2004. 'Cortical cholinergic function and deficits in visual attentional performance in rats following 192 IgG-saporin-induced lesions of the medial prefrontal cortex', *Cereb Cortex*, 14: 922–32.
- Daroff, Robert B., and Michael J. Aminoff. 2014. *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (Elsevier Science: Burlington).
- Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde* (ed.)^(eds.). 2016. (Hogrefe: Göttingen).
- Davelaar, Eddy J., and Jennifer Stevens. 2009. 'Sequential dependencies in the Eriksen flanker task: A direct comparison of two competing accounts', *Psychonomic bulletin & review*, 16: 121–26.
- Deberdt, W., J. Thome, J. Lebec, S. Kraemer, I. Fregenal, J. A. Ramos-Quiroga, and M. Arif. 2015. 'Prevalence of ADHD in nonpsychotic adult psychiatric care (ADPSYC): A multinational cross-sectional study in Europe', *BMC Psychiatry*, 15: 242.
- Dellas, Claudia. 2014. *Kurzlehrbuch Pharmakologie* (Elsevier Urban & Fischer: München).
- Dickstein, Steven G., Katie Bannon, F. Xavier Castellanos, and Michael P. Milham. 2006. 'The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis', *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 47: 1051–62.
- Dimoska, Aneta, and Stuart J. Johnstone. 2007. 'Neural mechanisms underlying trait impulsivity in non-clinical adults: Stop-signal performance and event-related potentials', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31: 443–54.
- Dopfner, Manfred, Dieter Breuer, Nora Wille, Michael Erhart, and Ulrike Ravens-Sieberer. 2008. 'How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample--results of the BELLA study', *European child & adolescent psychiatry*, 17 Suppl 1: 59–70.
- Doyle, Alys E., Erik G. Willcutt, Larry J. Seidman, Joseph Biederman, Virginie-Anne Chouinard, Julie Silva, and Stephen V. Faraone. 2005. 'Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes', *Biological psychiatry*, 57: 1324–35.
- Dresler, Thomas, Ann-Christine Ehlig, Michael M. Plichta, Melany M. Richter, Burkhard Jabs, Klaus-Peter Lesch, and Andreas J. Fallgatter. 2009. 'Panic disorder and a possible treatment approach by means of high-frequency rTMS: A case report', *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10: 991–97.
- Dunn, J. F., and H. M. Swartz. 1997. 'Blood oxygenation. Heterogeneity of hypoxic tissues monitored using bold MR imaging', *Adv Exp Med Biol*, 428: 645–50.
- Dunn, J. F., Y. Zaim-Wadghiri, B. W. Pogue, and I. Kida. 1998. 'BOLD MRI vs. NIR spectrophotometry. Will the best technique come forward?', *Adv Exp Med Biol*, 454: 103–13.
- Durston, S., J. A. Fossella, B. J. Casey, H. E. Hulshoff Pol, A. Galvan, H. G. Schnack, M. P. Steenhuis, R. B. Minderaa, J. K. Buitelaar, R. S. Kahn, and H. van Engeland. 2005. 'Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit

- hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls', *Molecular psychiatry*, 10: 678–85.
- Ehlis, Ann-Christine, Christina G. Bahne, Christian P. Jacob, Martin J. Herrmann, and Andreas J. Fallgatter. 2008. 'Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study', *Journal of psychiatric research*, 42: 1060–67.
- Ehlis, Ann-Christine, Katharina Bauernschmitt, Thomas Dresler, Tim Hahn, Martin J. Herrmann, Christoph Roser, Marcel Romanos, Andreas Warnke, Manfred Gerlach, Klaus-Peter Lesch, Andreas J. Fallgatter, and Tobias J. Renner. 2011. 'Influence of a genetic variant of the neuronal growth associated protein Stathmin 1 on cognitive and affective control processes: An event-related potential study', *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 156B: 291–302.
- Ehlis, Ann-Christine, Saskia Deppermann, and Andreas J. Fallgatter. 2018. 'Performance monitoring and post-error adjustments in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an EEG analysis', *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 43: 396-406.
- Ehlis, Ann-Christine, Sabrina Schneider, Thomas Dresler, and Andreas J. Fallgatter. 2014. 'Application of functional near-infrared spectroscopy in psychiatry', *NeuroImage*, 85 Pt 1: 478–88.
- Eriksen, Barbara A., and Charles W. Eriksen. 1974. 'Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task', *Perception & Psychophysics*, 16: 143–49.
- Eriksen, Charles W., and Derek W. Schultz. 1979. 'Information processing in visual search: A continuous flow conception and experimental results', *Perception & Psychophysics*, 25: 249–63.
- Eschweiler, G. W., C. Wegerer, W. Schlotter, C. Spandl, A. Stevens, M. Bartels, and G. Buchkremer. 2000. 'Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression', *Psychiatry research*, 99: 161–72.
- Evenden, J. L. 1999. 'Varieties of impulsivity', *Psychopharmacology (Berl)*, 146: 348-61.
- Eysenck, S. B., I. Daum, M. M. Schugens, and J. M. Diehl. 1990. 'A cross-cultural study of impulsiveness, venturesomeness and empathy: Germany and England.', *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie.*: 209–13.
- Fahrenstich, H. 1993. 'Nahinfrarotspektroskopie--eine neue Methode zum nicht invasiven Monitoring zerebraler Haemodynamik', *Klinische Padiatrie*, 205: 398–403.
- Fallgatter, A. J., A. Ch Ehlis, A. Wagener, T. Michel, and M. J. Herrmann. 2004. 'Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie', *Der Nervenarzt*, 75: 911–16.
- Fallgatter, A. J., T. J. Muller, and W. K. Strik. 1998. 'Prefrontal hypooxygenation during language processing assessed with near-infrared spectroscopy', *Neuropsychobiology*, 37: 215–18.
- Fallgatter, Andreas J., Ann-Christine Ehlis, Michael Rosler, Werner K. Strik, Detlev Blocher, and Martin J. Herrmann. 2005. 'Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder', *Psychiatry research*, 138: 157–69.
- Fallgatter, Andreas J., Ann-Christine Ehlis, Juergen Seifert, Werner Konrad Strik, Peter Scheuerpflug, Klaus Eckard Zillessen, Martin J. Herrmann, and Andreas

- Warnke. 2004. 'Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys', *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115: 973–81.
- Faraone, Stephen V., and Joseph Biederman. 1998. 'Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder', *Biological psychiatry*, 44: 951–58.
- Faraone, Stephen V., Joseph Biederman, and Eric Mick. 2006. 'The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies', *Psychological medicine*, 36: 159–65.
- Faraone, Stephen V., Roy H. Perlis, Alysa E. Doyle, Jordan W. Smoller, Jennifer J. Goralnick, Meredith A. Holmgren, and Pamela Sklar. 2005. 'Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder', *Biological psychiatry*, 57: 1313–23.
- Faraone, SV, J Biederman, and T Spencer. 2010. 'Diagnostic efficiency of symptom items for identifying adult ADHD', *Journal of ADHD & Related Disorders*, 1: 38–48.
- Fassbender, C., and J. B. Schweitzer. 2006. 'Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature', *Clin Psychol Rev*, 26: 445-65.
- Fayyad, J., R. De Graaf, R. Kessler, J. Alonso, M. Angermeyer, K. Demyttenaere, G. De Girolamo, J. M. Haro, E. G. Karam, C. Lara, J. P. Lépine, J. Ormel, J. Posada-Villa, A. M. Zaslavsky, and R. Jin. 2007. 'Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder', *Br J Psychiatry*, 190: 402-9.
- Fregni, Felipe, and Alvaro Pascual-Leone. 2007. 'Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS', *Nature clinical practice Neurology*, 3: 383-93.
- George, M. S., E. M. Wassermann, W. A. Williams, A. Callahan, T. A. Ketter, P. Basser, M. Hallett, and R. M. Post. 1995. 'Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression', *Neuroreport*, 6: 1853–56.
- Goodman, David W., and Michael E. Thase. 2009. 'Recognizing ADHD in adults with comorbid mood disorders: implications for identification and management', *Postgraduate medicine*, 121: 20–30.
- Gustavsson, A., M. Svensson, F. Jacobi, C. Allgulander, J. Alonso, E. Beghi, R. Dodel, M. Ekman, C. Faravelli, L. Fratiglioni, B. Gannon, D. H. Jones, P. Jennum, A. Jordanova, L. Jönsson, K. Karampampa, M. Knapp, G. Kobelt, T. Kurth, R. Lieb, M. Linde, C. Ljungcrantz, A. Maercker, B. Melin, M. Moscarelli, A. Musayev, F. Norwood, M. Preisig, M. Pugliatti, J. Rehm, L. Salvador-Carulla, B. Schlehofer, R. Simon, H. C. Steinhausen, L. J. Stovner, J. M. Vallat, P. Van den Bergh, J. van Os, P. Vos, W. Xu, H. U. Wittchen, B. Jönsson, and J. Olesen. 2011. 'Cost of disorders of the brain in Europe 2010', *Eur Neuropsychopharmacol*, 21: 718-79.
- Gvion, Y., Y. Levi-Belz, G. Hadlaczky, and A. Apter. 2015. 'On the role of impulsivity and decision-making in suicidal behavior', *World J Psychiatry*, 5: 255-9.
- Habel, Laurel A., William O. Cooper, Colin M. Sox, K. Arnold Chan, Bruce H. Fireman, Patrick G. Arbogast, T. Craig Cheetham, Virginia P. Quinn, Sascha Dublin, Denise M. Boudreau, Susan E. Andrade, Pamala A. Pawloski, Marsha A. Raebel, David H. Smith, Ninah Achacoso, Connie Uratsu, Alan S. Go, Steve Sidney, Mai N. Nguyen-Huynh, Wayne A. Ray, and Joe V. Selby. 2011. 'ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults', *JAMA*, 306: 2673–83.

- Haeussinger, Florian B., Sebastian Heinzl, Tim Hahn, Martin Schecklmann, Ann-Christine Ehlis, and Andreas J. Fallgatter. 2011. 'Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: Implications for optical neuroimaging', *PloS one*, 6: e26377.
- Hale, T. S., S. K. Loo, E. Zaidel, G. Hanada, J. Macion, and S. L. Smalley. 2009. 'Rethinking a right hemisphere deficit in ADHD', *J Atten Disord*, 13: 3-17.
- Hart, Heledd, Joaquim Radua, Tomohiro Nakao, David Mataix-Cols, and Katya Rubia. 2013. 'Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects', *JAMA Psychiatry*, 70: 185-98.
- Hayashi, Yusuke, Esteban A. Rivera, James G. Modico, Anne M. Foreman, and Oliver Wirth. 2017. 'Texting while driving, executive function, and impulsivity in college students', *Accident Analysis & Prevention*, 102: 72-80.
- Hennig, Juergen, Petra Netter, and Aisha J. L. Munk. 2020. 'Interaction between serotonin and dopamine and impulsivity: A gene \times gene - interaction approach', *Personality and Individual Differences*: 110014.
- Hennissen, Leonie, Mireille J. Bakker, Tobias Banaschewski, Sara Carucci, David Coghill, Marina Danckaerts, Ralf W. Dittmann, Chris Hollis, Hanna Kovshoff, Suzanne McCarthy, Peter Nagy, Edmund Sonuga-Barke, Ian C. K. Wong, Alessandro Zuddas, Eric Rosenthal, and Jan K. Buitelaar. 2017. 'Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine', *CNS drugs*, 31: 199–215.
- Herrmann, M. J., M. M. Plichta, A. C. Ehlis, and A. J. Fallgatter. 2005. 'Optical topography during a Go-NoGo task assessed with multi-channel near-infrared spectroscopy', *Behav Brain Res*, 160: 135-40.
- Herrmann, Martin J., Claudia Saathoff, Theresa J. Schreppele, Ann-Christine Ehlis, Peter Scheuerpflug, Paul Pauli, and Andreas J. Fallgatter. 2009. 'The effect of ADHD symptoms on performance monitoring in a non-clinical population', *Psychiatry research*, 169: 144–48.
- Herwig, U., A. J. Fallgatter, J. Hoppner, G. W. Eschweiler, M. Kron, G. Hajak, F. Padberg, A. Naderi-Heiden, B. Abler, P. Eichhammer, N. Grossheinrich, B. Hay, T. Kammer, B. Langguth, C. Laske, C. Plewnia, M. M. Richter, M. Schulz, S. Unterecker, A. Zinke, M. Spitzer, and C. Schonfeldt-Lecuona. 2007. 'Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: Randomised multicentre trial', *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 191: 441–48.
- Herwig, U., P. Satrapi, and C. Schonfeldt-Lecuona. 2003. 'Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation', *Brain Topogr*, 16: 95-9.
- Hinson, J. M., T. L. Jameson, and P. Whitney. 2003. 'Impulsive decision making and working memory', *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 29: 298-306.
- Hollander, E., and J. Rosen. 2000. 'Impulsivity', *Journal of Psychopharmacology*, 14: S39-S44.
- Hollander, Eric, and Cheryl M Wong. 1995. 'Obsessive-compulsive spectrum disorders', *The Journal of clinical psychiatry*.
- Horakh, Martina. 2019. 'Einfluss der Impulsivität auf EEG-Frequenzbänder während einer modifizierten Eriksen-Flanker-Aufgabe', Universität Tübingen.

- Horn, N. R., M. Dolan, R. Elliott, J. F. Deakin, and P. W. Woodruff. 2003. 'Response inhibition and impulsivity: an fMRI study', *Neuropsychologia*, 41: 1959-66.
- Huang, Y. Z., and J. C. Rothwell. 2004. 'The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex', *Clin Neurophysiol*, 115: 1069-75.
- Huang, Ying-Zu, Mark J. Edwards, Elisabeth Rounis, Kailash P. Bhatia, and John C. Rothwell. 2005. 'Theta burst stimulation of the human motor cortex', *Neuron*, 45: 201-06.
- Hwang, J. H., S. H. Kim, C. S. Park, S. A. Bang, and S. E. Kim. 2010. 'Acute high-frequency rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex and attentional control in healthy young men', *Brain Res*, 1329: 152-8.
- Ide, Jaime S., Hsiang C. Tung, Cheng-Ta Yang, Yuan-Chi Tseng, and Chiang-Shan R. Li. 2017. 'Barratt Impulsivity in Healthy Adults Is Associated with Higher Gray Matter Concentration in the Parietal Occipital Cortex that Represents Peripheral Visual Field', *Frontiers in human neuroscience*, 11.
- Inoue, Y., K. Sakihara, A. Gunji, H. Ozawa, S. Kimiya, H. Shinoda, M. Kaga, and M. Inagaki. 2012. 'Reduced prefrontal hemodynamic response in children with ADHD during the Go/NoGo task: a NIRS study', *Neuroreport*, 23: 55-60.
- Jasper, H. H. 1958. 'Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10: 370-75.
- Jerome, Laurence, Alvin Segal, and Liat Habinski. 2006. 'What we know about ADHD and driving risk: A literature review, meta-analysis and critique', *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 15: 105-25.
- Kessler, R. C., L. A. Adler, R. Barkley, J. Biederman, C. K. Conners, S. V. Faraone, L. L. Greenhill, S. Jaeger, K. Secnik, T. Spencer, T. B. Ustün, and A. M. Zaslavsky. 2005. 'Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication', *Biol Psychiatry*, 57: 1442-51.
- Kessler, Ronald C, Lenard Adler, Minnie Ames, Olga Demler, Steve Faraone, EVA Hiripi, Mary J Howes, Robert Jin, Kristina Secnik, and Thomas Spencer. 2005. 'The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population', *Psychol Med*, 35: 245.
- Kessler, Ronald C., Lenard Adler, Minnie Ames, Russell A. Barkley, Howard Birnbaum, Paul Greenberg, Joseph A. Johnston, Thomas Spencer, and T. Bedirhan Ustun. 2005. 'The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers', *Journal of occupational and environmental medicine*, 47: 565-72.
- Keune, P. M., M. Schonenberg, S. Wyckoff, K. Mayer, S. Riemann, M. Hautzinger, and U. Strehl. 2011. 'Frontal alpha-asymmetry in adults with attention deficit hyperactivity disorder: replication and specification', *Biol Psychol*, 87: 306-10.
- King, J. A., J. Tenney, V. Rossi, L. Colamussi, and S. Burdick. 2003. 'Neural substrates underlying impulsivity', *Ann N Y Acad Sci*, 1008: 160-9.
- Knyazev, Gennady G., and Helena R. Slobodskaya. 2006. 'Personality types and behavioural activation and inhibition in adolescents', *Personality and Individual Differences*, 41: 1385-95.
- Kooij, Sandra J. J., Susanne Bejerot, Andrew Blackwell, Herve Caci, Miquel Casas-Brugue, Pieter J. Carpentier, Dan Edvinsson, John Fayyad, Karin Foeken, Michael Fitzgerald, Veronique Gaillac, Ylva Ginsberg, Chantal Henry, Johanna Krause, Michael B. Lensing, Iris Manor, Helmut Niederhofer, Carlos Nunes-

- Filipe, Martin D. Ohlmeier, Pierre Oswald, Stefano Pallanti, Artemios Pehlivanidis, Josep A. Ramos-Quiroga, Maria Rastam, Doris Ryffel-Rawak, Steven Stes, and Philip Asherson. 2010. 'European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD', *BMC psychiatry*, 10: 67.
- Kozel, F. A., and M. S. George. 2002. 'Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression', *J Psychiatr Pract*, 8: 270-5.
- Krohne, H. W., B. Egloff, C.-W. Kohlmann, and A. Tausch. 1996. 'Untersuchung mit einer deutschen Form der „Positive and Negative Affect Schedule“ (PANAS)', *Diagnostica*: 139–56.
- Kronenberg, F., and I. M. Heid. 2007. 'Genetik intermedi?: Rer Ph?notypen', *medizinische genetik*, 19: 304–08.
- Küpper, T., J. Haavik, H. Drexler, J. A. Ramos-Quiroga, D. Wermelskirchen, C. Prutz, and B. Schauble. 2012. 'The negative impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and adolescents', *Int Arch Occup Environ Health*, 85: 837-47.
- Lanau, F., M. T. Zenner, O. Civelli, and D. S. Hartman. 1997. 'Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor', *Journal of neurochemistry*, 68: 804–12.
- Lang, Nicolas, Hartwig R. Siebner, Diana Ernst, Michael A. Nitsche, Walter Paulus, Roger N. Lemon, and John C. Rothwell. 2004. 'Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects', *Biological psychiatry*, 56: 634–39.
- Langley, Kate, Lucy Marshall, Marianne van den Bree, Hollie Thomas, Michael Owen, Michael O'Donovan, and Anita Thapar. 2004. 'Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD', *American Journal of Psychiatry*, 161: 133-38.
- Laux, L., P. Glanzmann, P. Schaffner, and C. D. Spielberger. 1981. *Das State-Trait-Angstinventar (STAI) : theoretische Grundlagen und Handanweisung* (Beltz: Weinheim).
- Lefaucheur, J. P., A. Antal, S. S. Ayache, D. H. Benninger, J. Brunelin, F. Cogiamanian, M. Cotelli, D. De Ridder, R. Ferrucci, B. Langguth, P. Marangolo, V. Mylius, M. A. Nitsche, F. Padberg, U. Palm, E. Poulet, A. Priori, S. Rossi, M. Scheckmann, S. Vanneste, U. Ziemann, L. Garcia-Larrea, and W. Paulus. 2017. 'Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)', *Clin Neurophysiol*, 128: 56-92.
- Lehrl, Siegfried. 2005. *Manual zum MWT-B: [Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest]* (Spitta-Verl.: Balingen).
- Leyh, Arvid. 2017. 'Der Frontallappen', Accessed 05.07.2017. <https://www.dasgehirn.info/grundlagen/anatomie/der-frontallappen>.
- Liotti, M., S. R. Pliszka, R. Perez, 3rd, B. Luus, D. Glahn, and M. Semrud-Clikeman. 2007. 'Electrophysiological correlates of response inhibition in children and adolescents with ADHD: influence of gender, age, and previous treatment history', *Psychophysiology*, 44: 936-48.
- Loo, C. K., and P. B. Mitchell. 2005. 'A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy', *J Affect Disord*, 88: 255-67.
- Loo, C. K., P. B. Mitchell, V. M. Croker, G. S. Malhi, W. Wen, S. C. Gandevia, and P. S. Sachdev. 2003. 'Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal

- transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression', *Psychol Med*, 33: 33-40.
- Maeda, F., J. P. Keenan, J. M. Tormos, H. Topka, and A. Pascual-Leone. 2000. 'Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation', *Clin Neurophysiol*, 111: 800-5.
- Makris, Nikos, Joseph Biederman, Michael C. Monuteaux, and Larry J. Seidman. 2009. 'Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder', *Developmental neuroscience*, 31: 36-49.
- Makris, Nikos, Joseph Biederman, Eve M. Valera, George Bush, Jonathan Kaiser, David N. Kennedy, Verne S. Caviness, Stephen V. Faraone, and Larry J. Seidman. 2007. 'Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder', *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 17: 1364-75.
- Marx, Anna-Maria, Ann-Christine Ehlis, Adrian Furdea, Martin Holtmann, Tobias Banaschewski, Daniel Brandeis, Aribert Rothenberger, Holger Gevensleben, Christine M. Freitag, Yvonne Fuchsberger, Andreas J. Fallgatter, and Ute Strehl. 2014. 'Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a pilot study', *Frontiers in human neuroscience*, 8: 1038.
- Matthews, S. C., A. N. Simmons, E. Arce, and M. P. Paulus. 2005. 'Dissociation of inhibition from error processing using a parametric inhibitory task during functional magnetic resonance imaging', *Neuroreport*, 16: 755-60.
- Meron, D., N. Hedger, M. Garner, and D. S. Baldwin. 2015. 'Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability', *Neurosci Biobehav Rev*, 57: 46-62.
- Moeller, F. G., E. S. Barratt, D. M. Dougherty, J. M. Schmitz, and A. C. Swann. 2001. 'Psychiatric aspects of impulsivity', *The American journal of psychiatry*, 158: 1783-93.
- Moeller, F. G., E. S. Barratt, C. J. Fischer, D. M. Dougherty, E. L. Reilly, C. W. Mathias, and A. C. Swann. 2004. 'P300 event-related potential amplitude and impulsivity in cocaine-dependent subjects', *Neuropsychobiology*, 50: 167-73.
- Moliadze, V., A. Antal, and W. Paulus. 2010. 'Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range', *J Physiol*, 588: 4891-904.
- Morein-Zamir, S., C. Dodds, T. J. van Hartevelt, W. Schwarzkopf, B. Sahakian, U. Müller, and T. Robbins. 2014. 'Hypoactivation in right inferior frontal cortex is specifically associated with motor response inhibition in adult ADHD', *Hum Brain Mapp*, 35: 5141-52.
- Nahas, Z., F. A. Kozel, X. Li, B. Anderson, and M. S. George. 2003. 'Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy', *Bipolar Disord*, 5: 40-7.
- Nigg, J. T. 1999. 'The ADHD response-inhibition deficit as measured by the stop task: Replication with DSM-IV combined type, extension, and qualification', *Journal of abnormal child psychology*, 27: 393-402.
- Nitsche, M. A., M. S. Nitsche, C. C. Klein, F. Tergau, J. C. Rothwell, and W. Paulus. 2003. 'Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex', *Clin Neurophysiol*, 114: 600-4.
- Nitsche, M. A., and W. Paulus. 2000. 'Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation', *The Journal of Physiology*, 527: 633-39.

- Nitsche, Michael A, and Walter Paulus. 2001. 'Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans', *Neurology*, 57: 1899-901.
- Nitsche, Michael A., and Walter Paulus. 2007. 'Transkranielle Gleichstromstimulation.' in Hartwig Roman Siebner and Ulf Ziemann (eds.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg).
- Novartis. 2016. 'Beipackzettel: Ritalin LA 10 mg/- 20 mg/- 30 mg/- 40 mg', Accessed 21.06.2017. <https://klinischeforschung.novartis.de/beipackzettel-ritalin-la-10-mg-20-mg-30-mg-40-mg/>.
- Obrig, H., C. Hirth, J. G. Junge-Hulsing, C. Doge, T. Wolf, U. Dirnagl, and A. Villringer. 1996. 'Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 81: 1174–83.
- Obrig, H., R. Wenzel, M. Kohl, S. Horst, P. Wobst, J. Steinbrink, F. Thomas, and A. Villringer. 2000. 'Near-infrared spectroscopy: Does it function in functional activation studies of the adult brain?', *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 35: 125–42.
- Oliveira-Maia, Albino J., Daniel Press, and Alvaro Pascual-Leone. 2017. 'Modulation of motor cortex excitability predicts antidepressant response to prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation', *Brain stimulation*.
- Pascual-Leone, A., C. M. Houser, K. Reese, L. I. Shotland, J. Grafman, S. Sato, J. Valls-Solé, J. P. Brasil-Neto, E. M. Wassermann, L. G. Cohen, and M. Hallett. 1993. 'Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 89: 120–30.
- Passarotti, A. M., J. A. Sweeney, and M. N. Pavuluri. 2010. 'Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder', *Psychiatry Res*, 181: 36-43.
- Pattij, T., and L. J. Vanderschuren. 2008. 'The neuropharmacology of impulsive behaviour', *Trends Pharmacol Sci*, 29: 192-9.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. *J Clin Psychol* 1995. 'Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale.': 768–74.
- Plichta, Michael M, Sebastian Heinzl, A-C Ehlis, Paul Pauli, and Andreas J Fallgatter. 2007. 'Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) data: a parametric validation study', *Neuroimage*, 35: 625-34.
- Retz-Junginger, P., W. Retz, D. Blocher, H. G. Weijers, G. E. Trott, P. H. Wender, and M. Rossler. 2002. 'Wender Utah Rating Scale (WURS-k) Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen', *Der Nervenarzt*, 73: 830–38.
- Retz-Junginger, Petra, W. Retz, M. Schneider, P. Schwitzgebel, E. Steinbach, G. Henges, and M. Rösler. 2007. 'Der Einfluss des Geschlechts auf die Selbstbeschreibung kindlicher ADHS-Symptome', *Der Nervenarzt*, 78: 1046–51.
- Reuter, M., P. Kirsch, and J. Hennig. 2006. 'Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)', *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 113: 929–38.

- Reynolds, Bradley W., Michael R. Basso, Ashley K. Miller, Douglas M. Whiteside, and Dennis Combs. 2019. 'Executive function, impulsivity, and risky behaviors in young adults', *Neuropsychology*, 33: 212-21.
- Roos, Leslie E., Katherine Pears, Jacqueline Bruce, Hyoun K. Kim, and Philip A. Fisher. 2015. 'Impulsivity and the association between the feedback-related negativity and performance on an inhibitory control task in young at-risk children', *Psychophysiology*, 52: 704-13.
- Rosenbaum, David, Katja Hagen, Saskia Deppermann, Agnes M. Kroczeck, Florian B. Haeussinger, Sebastian Heinzl, Daniela Berg, Andreas J. Fallgatter, Florian G. Metzger, and Ann-Christine Ehlis. 2016. 'State-dependent altered connectivity in late-life depression: A functional near-infrared spectroscopy study', *Neurobiology of aging*, 39: 57–68.
- Rosler, M., W. Retz, P. Retz-Junginger, J. Thome, T. Supprian, T. Nissen, R-D Stieglitz, D. Blocher, G. Henges, and G. E. Trott. 2004. 'Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) und Diagnosecheckliste (ADHS-DC)', *Der Nervenarzt*, 75: 888–95.
- Rossini, P. M., D. Burke, R. Chen, L. G. Cohen, Z. Daskalakis, R. Di Iorio, V. Di Lazzaro, F. Ferreri, P. B. Fitzgerald, M. S. George, M. Hallett, J. P. Lefaucheur, B. Langguth, H. Matsumoto, C. Miniussi, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone, W. Paulus, S. Rossi, J. C. Rothwell, H. R. Siebner, Y. Ugawa, V. Walsh, and U. Ziemann. 2015. '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*, 126: 1071-107.
- Rostain, Anthony L. 2008. 'Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: evidence-based recommendations for management', *Postgraduate medicine*, 120: 27-38.
- Rostain, Anthony L., and J. Russell Ramsay. 2006. 'A combined treatment approach for adults with ADHD--results of an open study of 43 patients', *Journal of attention disorders*, 10: 150–59.
- Rubia, K., S. Overmeyer, E. Taylor, M. Brammer, S. C. Williams, A. Simmons, and E. T. Bullmore. 1999. 'Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI', *The American journal of psychiatry*, 156: 891–96.
- Rubia, Katya, Ana Cubillo, Anna B. Smith, James Woolley, Isobel Heyman, and Michael J. Brammer. 2010. 'Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive–compulsive disorder', *Human Brain Mapping*, 31: 287-99.
- Rush, S., and D. A. Driscoll. 1968. 'Current distribution in the brain from surface electrodes', *Anesthesia and analgesia*, 47: 717–23.
- Sawan, M., M. T. Salam, S. Gelinis, J. Le Lan, F. Lesage, and D. K. Nguyen. 2012. "Combined NIRS-EEG remote recordings for epilepsy and stroke real-time monitoring." In *2012 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS)*, 13-16.
- Scarapicchia, V., C. Brown, C. Mayo, and J. R. Gawryluk. 2017. 'Functional Magnetic Resonance Imaging and Functional Near-Infrared Spectroscopy: Insights from Combined Recording Studies', *Front Hum Neurosci*, 11: 419.
- Schmidt, J. 2019. 'Geschlechtseffekte auf die neurovaskuläre Kopplung bei Älteren während Aktivierung im präfrontalen und motorischen Kortex – eine simultane fNIRS-EEG-Untersuchung', Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

- Schmidt, Robert F., Florian Lang, and Manfred Heckmann (ed.)^(eds.). 2017. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie : mit Online-Repetitorium* (Springer: Berlin).
- Schubiner, H., A. Tzelepis, S. Milberger, N. Lockhart, M. Kruger, B. J. Kelley, and E. P. Schoener. 2000. 'Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers', *The Journal of clinical psychiatry*, 61: 244–51.
- Seidman, L. J., E. M. Valera, N. Makris, M. C. Monuteaux, D. L. Boriel, K. Kelkar, D. N. Kennedy, V. S. Caviness, G. Bush, M. Aleari, S. V. Faraone, and J. Biederman. 2006. 'Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging', *Biol Psychiatry*, 60: 1071-80.
- Seidman, Larry J., Eve M. Valera, and George Bush. 2004. 'Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder', *The Psychiatric clinics of North America*, 27: 323–47.
- Seidman, Larry J., Eve M. Valera, and Nikos Makris. 2005. 'Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder', *Biological psychiatry*, 57: 1263–72.
- Shaw, P., F. Lalonde, C. Lepage, C. Rabin, K. Eckstrand, W. Sharp, D. Greenstein, A. Evans, J. N. Giedd, and J. Rapoport. 2009. 'Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention-deficit/hyperactivity disorder', *Arch Gen Psychiatry*, 66: 888-96.
- Shiozawa, P., F. Fregni, I. M. Benseñor, P. A. Lotufo, M. T. Berlim, J. Z. Daskalakis, Q. Cordeiro, and A. R. Brunoni. 2014. 'Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis', *Int J Neuropsychopharmacol*, 17: 1443-52.
- Sibley, Margaret H., John T. Mitchell, and Stephen P. Becker. 2016. 'Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: A systematic review of longitudinal studies', *The Lancet Psychiatry*, 3: 1157–65.
- Siebner, Hartwig R., Nicolas Lang, Vincenzo Rizzo, Michael A. Nitsche, Walter Paulus, Roger N. Lemon, and John C. Rothwell. 2004. 'Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: Evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex', *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24: 3379–85.
- Soltaninejad, Zahra, Vahid Nejati, and Hamed Ekhtiari. 2019. 'Effect of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation on DLPFC on modulation of inhibitory control in ADHD', *J Atten Disord*, 23: 325-32.
- Sönnichsen, Astrid. 2017. 'fNIRS-Neurofeedback-Training bei adulten ADHSPatienten: Eine Untersuchung der Auswirkungen auf Aufmerksamkeit und Impulsinhibition', Tübingen.
- Sonuga-Barke, Edmund J.S. 2002. 'Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition', *Behavioural Brain Research*, 130: 29–36.
- Speer, Andrew M., Timothy A. Kimbrell, Eric M. Wassermann, Jennifer D. Repella, Mark W. Willis, Peter Herscovitch, and Robert M. Post. 2000. 'Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients', *Biological psychiatry*, 48: 1133–41.
- Spencer, Thomas, Joseph Biederman, Timothy Wilens, Robert Doyle, Craig Surman, Jefferson Prince, Eric Mick, Megan Aleari, Kathleen Herzig, and Stephen Faraone. 2005. 'A large, double-blind, randomized clinical trial of

- methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder', *Biological psychiatry*, 57: 456–63.
- Spielberger, C. D., R. L. Gorsuch, and R.E Lushene. 1970. 'State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory', *Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press*.
- Spinella, Marcello. 2004. 'Neurobehavioral correlates of impulsivity: evidence of prefrontal involvement', *International Journal of Neuroscience*, 114: 95-104.
- Stanford, Matthew S., Charles W. Mathias, Donald M. Dougherty, Sarah L. Lake, Nathaniel E. Anderson, and Jim H. Patton. 2009. 'Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review', *Personality and Individual Differences*, 47: 385–95.
- Swann, A. C., D. M. Dougherty, P. J. Pazzaglia, M. Pham, and F. G. Moeller. 2004. 'Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse', *Bipolar Disord*, 6: 204-12.
- Tannock, Rosemary, Russell J. Schachar, Robert P. Carr, Diane Chajczyk, and Gordon D. Logan. 1989. 'Effects of methylphenidate on inhibitory control in hyperactive children', *Journal of abnormal child psychology*, 17: 473–91.
- Terney, D., L. Chaieb, V. Moliadze, A. Antal, and W. Paulus. 2008. 'Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation', *J Neurosci*, 28: 14147-55.
- Torricelli, Alessandro, Davide Contini, Antonio Pifferi, Matteo Caffini, Rebecca Re, Lucia Zucchelli, and Lorenzo Spinelli. 2014. 'Time domain functional NIRS imaging for human brain mapping', *Neuroimage*, 85: 28-50.
- Touge, T., W. Gerschlager, P. Brown, and J. C. Rothwell. 2001. 'Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses?', *Clin Neurophysiol*, 112: 2138-45.
- Valera, E. M., S. V. Faraone, K. E. Murray, and L. J. Seidman. 2007. 'Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder', *Biol Psychiatry*, 61: 1361-9.
- Vanderhasselt, M. A., R. De Raedt, C. Baeken, L. Leyman, P. Clerinx, and H. D'Haenen. 2007. 'The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on top-down attentional processes', *Brain Res*, 1137: 111-6.
- Vanderhasselt, M. A., R. De Raedt, C. Baeken, L. Leyman, and H. D'Haenen. 2006. 'The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance', *Exp Brain Res*, 169: 279-82.
- Virtanen, J., T. Noponen, and P. Merilainen. 2009. 'Comparison of principal and independent component analysis in removing extracerebral interference from near-infrared spectroscopy signals', *J Biomed Opt*, 14: 054032.
- Wallois, F., A. Patil, C. Héberlé, and R. Grebe. 2010. 'EEG-NIRS in epilepsy in children and neonates', *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 40: 281-92.
- Ward, M. F., P. H. Wender, and F. W. Reimherr. 1993. 'The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder', *The American journal of psychiatry*, 150: 885–90.
- Wassermann, E. M., and S. H. Lisanby. 2001. 'Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: A review', *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112: 1367–77.
- Wassermann, Eric M., and Trelawny Zimmermann. 2012. 'Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps', *Pharmacology & therapeutics*, 133: 98–107.

- Watson, D., L. A. Clark, and A. Tellegen. 1988. 'Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales', *Journal of personality and social psychology*, 54: 1063–70.
- Weissman, D. H., K. C. Roberts, K. M. Visscher, and M. G. Woldorff. 2006. 'The neural bases of momentary lapses in attention', *Nature Neuroscience*, 9: 971-78.
- Wender, Paul H. 1998. 'Attention-deficit hyperactivity disorder in adults', *Psychiatric Clinics of North America*, 21: 761-74.
- Wender, Paul H, Lorraine E Wolf, and Jeanette Wasserstein. 2001. 'Adults with ADHD: An overview', *Annals of the New York academy of sciences*, 931: 1-16.
- Wenthur, C. J. 2016. 'Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate', *ACS Chem Neurosci*, 7: 1030-40.
- Whalen, C. K. 2001. 'Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).' in, *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* (Elsevier).
- Winstanley, C. A., D. E. Theobald, J. W. Dalley, and T. W. Robbins. 2005. 'Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders', *Neuropsychopharmacology*, 30: 669-82.
- Wolf, Martina, Matthias F. Limberger, Nikolaus Kleindienst, Rolf-Dieter Stieglitz, Melanie Domsalla, Alexandra Philipsen, Regina Steil, and Martin Bohus. 2009. 'Kurzversion der Borderline-Symptom-Liste (BSL-23): Entwicklung und Überprüfung der psychometrischen Eigenschaften', *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 59: 321–24.
- Wright, James D. (ed.)^(eds.). 2015. *International encyclopedia of the social & behavioral sciences* (Elsevier: Amsterdam).
- Yasumura, Akira, Masumi Inagaki, and Kazuo Hiraki. 2014. 'Relationship between neural activity and executive function: an NIRS study', *ISRN neuroscience*, 2014.
- Yeo, Ronald A., Dina E. Hill, Richard A. Campbell, Janet Vigil, Helen Petropoulos, Blaine Hart, Leona Zamora, and William M. Brooks. 2003. 'Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Investigation of the Right Frontal Lobe in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder', *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42: 303-10.
- Yordanova, Juliana, Vasil Kolev, Bjorn Albrecht, Henrik Uebel, Tobias Banaschewski, and Aribert Rothenberger. 2011. 'May posterror performance be a critical factor for behavioral deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder?', *Biological psychiatry*, 70: 246–54.
- Zeiner, P., G. Bryhn, C. Bjercke, K. Truyen, and G. Strand. 1999. 'Response to methylphenidate in boys with attention-deficit hyperactivity disorder', *Acta Paediatrica*, 88: 298–303.
- Zhang, X., J. A. Noah, and J. Hirsch. 2016. 'Separation of the global and local components in functional near-infrared spectroscopy signals using principal component spatial filtering', *Neurophotonics*, 3: 015004.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Zusammenfassung der Hypothesen	33
Tabelle 2. Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	34
Tabelle 3. Einstufung der Impulsivität nach Punktwert	36
Tabelle 4. Bewertungsskala des ADHS-SB	37
Tabelle 5. Antwortmöglichkeiten beim Adult Self Report Scale	37
Tabelle 6. Bewertungsskala der WURS-k.....	39
Tabelle 7. Zeitliche Übersicht der Experimente ¹	40
Tabelle 8. Beispielablauf einer Flankeraufgabe.....	50
Tabelle 9. Erforderliche Interpolierung von CH4 (p1) und CH19 (p2).....	53
Tabelle 10. Antwortmöglichkeiten des Probanden bei Go- und NoGo-Tasks.	55
Tabelle 11. Mittelwerte der beta-Koeffizienten der Hoch- und Niedrigimpulsiven.....	58
Tabelle 12. Häufigkeit eines NoGo Errors bei HI und NI über Verum- und Sham-Sitzung	85
Tabelle 13. Soziodemografische Daten der Probanden HI und NI	87
Tabelle 14. Impulsivitätsmessungen der hoch- und niedrigimpulsiven Probanden...	88

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Brodmann-Areale 9 und 46.....	18
Abbildung 2. Schaubild des Dual Pathways (Sonuga-Barke 2002)	21
Abbildung 3. NIRS in der Psychiatrie (Ehlis et al. 2014).....	28
Abbildung 4. Prinzip der NIRS (Fallgatter, Ehlis, Wagener, et al. 2004).....	29
Abbildung 5. 3x5 Probesets für die linke und die rechte Hemisphäre.....	45
Abbildung 6. Kombinationshaube mit NIRS-Optoden und EEG-Elektroden	46
Abbildung 7. Flanker-Task (Ehlis, Deppermann, and Fallgatter 2018; Yordanova et al. 2011)	51
Abbildung 8. Die linke (Probeset 1) und rechte (Probeset 2) Hemisphäre mit der Projektion der Kanäle auf den Kortex (Sönnichsen 2017), adaptiert	53
Abbildung 9. Boxplot der Beta-Koeffizienten aufgeteilt nach HI und NI. ¹	61
Abbildung 10. Boxplot der Beta-Koeffizienten NoGo Error ¹ aufgeteilt nach HI und NI (16 Hoch- und 10 Niedrigimpulsive Probanden).	62
Abbildung 11. Richtig beantwortete Go/NoGo-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	63
Abbildung 12. Richtig beantwortete Go/NoGo-Tasks der niedrigimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	64
Abbildung 13. Die Mittelwerte der Verum- und Sham-Stimulation bei HI und NI	65
Abbildung 14. Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für Go/NoGo-Tasks bei korrekt beantworteten Tasks	66
Abbildung 15. Falsch beantwortete Go/NoGo-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	68
Abbildung 16. Falsch beantwortete Go/NoGo-Tasks der niedrigimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	69
Abbildung 17. Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für Go/NoGo-Tasks bei falsch beantworteten Tasks	70
Abbildung 18. Richtig und falsch beantwortete Go/NoGo-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	72
Abbildung 19. Richtig und falsch beantwortete Go/NoGo-Tasks der niedrigimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	73
Abbildung 20. Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für Go/NoGo-Tasks bei korrekt und falsch beantworteten Tasks	74

Abbildung 21. Gruppenvergleich HI/NI*Antwort für Go/NoGo-Tasks.....	75
Abbildung 22. Richtig und falsch beantwortete Go-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	77
Abbildung 23. Richtig und falsch beantwortete Go-Tasks der niedrigimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	78
Abbildung 24. Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für Go-Tasks bei korrekt und falsch beantworteten Tasks	79
Abbildung 25. Gruppenvergleich HI/NI*Antwort für Go-Tasks	80
Abbildung 26. Richtig und falsch beantwortete NoGo-Tasks der hochimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	81
Abbildung 27. Richtig und falsch beantwortete NoGo-Tasks der niedrigimpulsiven Gruppe abhängig von Stimulation und Probeset	82
Abbildung 28: Gruppenvergleich HI/NI*Stimulation für NoGo-Tasks bei korrekt und falsch beantworteten Tasks	83
Abbildung 29. Gruppenvergleich HI/NI*Antwort für NoGo-Tasks.....	84
Abbildung 30. Vergleich der Ergebnisse der Impulsivitätsfragebögen zwischen Hoch- und Niedrigimpulsiv	89

9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

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

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

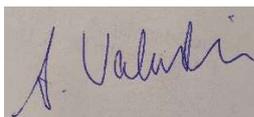
Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Mitglieder der Arbeitsgruppe (Dr. Saskia Deppermann und Ramona Täglich) von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Martina Horakh (Doktorandin) durchgeführt. Insgesamt wurden 64 Probanden in einer kombinierten NIRS-EEG-Messung untersucht, davon wurden 32 Probanden von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

Die Auswertung der EEG-Daten erfolgte durch Dr. Martina Horakh, die Auswertung der NIRS-Daten erfolgte durch mich.

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

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

Tübingen, den 30.01.2021



Ann-Cathrin Lisa Valentin

10. Danksagung

Mein großer Dank gilt allen, die es mir ermöglicht haben, diese Dissertation anzufertigen und mir auf dem Weg dorthin zur Seite standen.

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

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Saskia Deppermann, die mich auf dem Weg Doktorarbeit von Anfang an bis Ende begleitete. Auf ihre Motivation und Geduld konnte ich mich bei allen Fragen, die sich auftaten, verlassen. Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. David Rosenbaum für die weitere Betreuung und für die Beratung bezüglich der statistischen Auswertung bedanken. Auch gilt mein Dank Dr. Ann-Christine Ehlis für die unterstützende Betreuung. Bei der praktischen Durchführung der Experimente und darüber hinaus standen mir Ramona Täglich und Betti Schopp bei technischen und theoretischen Fragen zur Seite, wofür ich mich ebenfalls ausdrücklich bedanken möchte.

Durch meine Freundin und ehemalige Kommilitonin Dr. Martina Horakh kam ich in die Arbeitsgruppe und habe die Messung des zweiten Teils der Probanden übernommen. Vielen Dank für Deine Anregung, Zuverlässigkeit und Motivation.

Vielen Dank für das Interesse der Probanden an unserer Studie, durch welche die Sammlung der Datensätze erst möglich wurde.

Mein größter Dank gilt meinem Ehemann Dr. Anthony Valentin, der mich die ganze Zeit über motiviert und animiert hat alles bis zum Ende durchzuziehen. Eine große Stütze waren mir dabei auch meine Familie und meine Freunde.