

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

**fNIRS-Neurofeedback-Training bei adulten ADHS-
Patienten: Eine Untersuchung der Auswirkungen
auf Aufmerksamkeit und Impulsinhibition**

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Sönnichsen, Astrid

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Joos

Tag der Disputation: 26.07.2017

1. EINLEITUNG	6
1.1. ADHS im Erwachsenenalter	6
1.1.1. Prävalenz, Klinik, Diagnostik	6
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese	8
1.1.3. Therapie	12
1.2. fNIRS-Neurofeedback	14
1.2.1. Neurofeedback, Anwendung und Technik	14
1.2.2. Zur funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS)	16
1.2.3. fNIRS-Neurofeedback	20
1.2.4. Go/NoGo Paradigma in der fNIRS	22
1.3. Zielsetzung	23
2. MATERIAL UND METHODEN	25
2.1. Allgemeiner Studienaufbau, Vorgehen	25
2.2. Rekrutierung, Screening, Diagnostik	25
2.3. Versuchsaufbau – Material	28
2.3.1. Allgemeiner Versuchsablauf	28
2.3.2. Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS)	29
2.3.3. Fragebogen ADHS-SB	39
2.4. Analyse	40
2.4.1. Einteilung und Erhebung der Daten	40
2.4.2. Aufbereitung der Daten, Studiendesign und statistische Analyse	40
3. ERGEBNISSE	44
3.1. Stichprobe	44
3.2. Trainingseffekte auf Symptomebene (ADHS-SB)	44
3.3. Trainingseffekte auf Verhaltensdaten (Go/NoGo-Paradigma)	49
3.4. Behandlungseffekte in den funktionellen Daten (fNIRS)	53
3.5. Korrelationen	61
3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse	64

4. DISKUSSION	65
4.1. Ausgangspunkt und Ziele der Arbeit	65
4.2. Behandlungseffekte	67
4.3. Limitationen	74
4.4. Ausblick	75
4.5. Fazit	76
4.6. Zusammenfassung	76
5. ANHANG	79
Anhang 1: ADHS-Diagnostik (ICD-10, DSM-5, Wender-Utah-Kriterien)	
Anhang 2: Demographischer Fragebogen, Telefoninterview	
Anhang 3: Diagnostische Tests, Übersicht	
Anhang 4: Verlaufsübersicht Diagnostik und Training	
Anhang 5: Protokollbogen Pausentraining	
Anhang 6: ADHS-Selbstbeurteilungsskala	
Anhang 7: Fragebogen Konsum und Gemütszustand	
Anhang 8: Checkliste Lebensstil	
6. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	96
7. DANK	97
8. LITERATURVERZEICHNIS	98

Abkürzungsverzeichnis:

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADHS-SB	ADHS-Selbstbeurteilung (Fragebogen)
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar
BSL-23	Borderline Screening List
CFT-20-R	Grundintelligenztest Skala 2, revidierte Fassung

D2	Aufmerksamkeitsbelastungstest
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalografie
FEA-AFB	Fremdbeurteilungsfragebogen zur Erfassung adulter ADHS
HHb	Desoxygeniertes Hämoglobin
Hb-tot	Gesamt-Hämoglobin
MRT	Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie
NF	Neurofeedback
O ₂ Hb	Oxygeniertes Hämoglobin
PC	Personal Computer
PFC	Präfrontaler Kortex
ROI	Region of interest
RZ	Reaktionszeit
SMR-Training	Training des Sensomotorischen Rhythmus (EEG-NF)
SCP-Training	Training der Slow Cortical Potentials (EEG-NF)
STAI-S/T	State Trait Anxiety Inventory
TCP/IP	Transmission Control Protocol/Internet Protocol
WRI	Wender-Reimherr-Interview
WURS-K	Wender Utah Rating Scale Kurzform

1. EINLEITUNG

1.1. ADHS im Erwachsenenalter

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, kurz ADHS, ist eine häufig diagnostizierte Erkrankung mit einem breiten Spektrum an Symptomen, vor allem aber verminderter Aufmerksamkeit, gesteigerter Impulsivität oder Hyperaktivität (APA, 2013a; Blanz, 2005). Lange Zeit betrachtete man ADHS vor allem als Erkrankung des Kindes- und Jugendalters. Inzwischen weiß man, dass die Erkrankung bei mehr als der Hälfte der jungen Patienten ins Erwachsenenalter persistiert (Hausotter, 2012) und dort zwar meist subtilere Symptome aufweist (Ebert, Philipsen, & Heßlinger, 2012), jedoch vermehrt mit psychiatrischen Komorbiditäten einhergeht (Spencer, Biederman, & Mick, 2007).

1.1.1. Prävalenz, Klinik, Diagnostik

Prävalenz: ADHS galt bisher vor allem als eine Erkrankung des Kindesalters, 5-12% der Kinder weltweit gelten als betroffen (Biederman & Faraone, 2005; Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007). ADHS im Erwachsenenalter ist weniger verbreitet, mit einer Prävalenz von 2-4% (Barkley, 1997; Philipsen, 2008) jedoch immer noch relativ häufig. Die ADHS beginnt definitionsgemäß immer vor dem 7. Lebensjahr (Saß, 2003) (nach DSM-5 Kriterien vor dem 12. Lebensjahr) und persistiert bei bis zu 60% der Patienten ins Erwachsenenalter. Bei 10% dieser Patienten persistiert die Erkrankung vollständig, ca. 35% zeigen Symptome, ohne die Diagnosekriterien vollständig zu erfüllen und ca. 80% zeigen lediglich eine leichte Restsymptomatik (Hausotter, 2012). Insgesamt scheinen – zumindest in klinischen Studien – im Kindesalter Jungen sehr viel häufiger betroffen als Mädchen. Bei Erwachsenen liegt das Verhältnis Männer zu Frauen jedoch nur noch bei 2:1 (Wilens, Biederman, & Spencer, 2002). Man vermutet daher, dass die ADHS bei Mädchen oft nicht erkannt wird, da diese niedrigere Raten an Verhaltensstörungen und oppositionellem Verhalten aufweisen (Adler, 2008; Wilens et al., 2002) und zudem eher unter ADS,

der Aufmerksamkeitsdefizitstörung – ohne Hyperaktivität – leiden (Spencer et al., 2007).

Klinik: Die Klinik der ADHS im Erwachsenenalter ist sehr variabel und tritt oft subtiler in Erscheinung als im Kindesalter. Unaufmerksamkeit und Konzentrationschwäche, Desorganisation, Impulsivität oder emotionale Instabilität zählen zu den Symptomen. Die motorische Hyperaktivität tritt dagegen eher in den Hintergrund und wird zur „inneren Unruhe“ (Hausotter, 2012). Ob und wie therapiebedürftig die Erkrankung ist, hängt vom Ausprägungsgrad der Symptomatik sowie den daraus folgenden psychischen und sozialen Beeinträchtigungen ab (Ebert, Krause, & Roth-Sackenheim, 2003). So muss nicht unbedingt jede ADHS im Erwachsenenalter als Krankheit empfunden werden. Neben den störungsspezifischen Defiziten können ADHS-Patienten nämlich auch über spezifische Ressourcen verfügen, die sie je nach Beruf und Lebensumständen positiv einsetzen können. Dazu zählen die Fähigkeit zur Hyperfokussierung, eine erhöhte Risikobereitschaft und Begeisterungsfähigkeit, außerdem haben sie oft mehr Energie, Phantasie, Leidenschaft und Kreativität als Gesunde (Jacob, Philipsen, Ebert, & Deckert, 2008). Da ADHS jedoch als hoher Risikofaktor für andere psychische Störungen gilt (Ebert et al., 2012), sollte eine Therapie durchaus erwogen werden.

Diagnostik: Die Diagnose einer ADHS ist eine klinische Diagnose. Neben der Erhebung des aktuellen psychopathologischen Befunds sowie einer Anamnese bezüglich Symptomen und Verlauf werden ergänzend Fragebögen zur Dokumentation sowie testpsychologische Untersuchungen empfohlen (Ebert et al., 2003). Zur Diagnosestellung werden die Kriterien nach ICD-10 (WHO) oder DSM-IV bzw. 5 (American Psychiatric Association) verwendet (s. Anhang 1: ADHS-Diagnostik nach ICD-10, DSM-IV und Wender-Utah-Kriterien). Diese enthalten keine spezifischen Kriterien für die adulte Form, sondern beziehen sich vor allem auf die Symptomatik im Kindesalter, wobei DSM-5 inzwischen verstärkt auf die adulte ADHS eingeht. Für die Diagnosestellung der ADHS im Erwachsenenalter wurden daher zusätzlich die Wender-UTAH-Kriterien entwickelt, die beispielsweise Stimmungsschwankungen, aber auch die veränderte

Symptomatik stärker berücksichtigen (Philipsen, 2008). Für die Diagnosestellung einer adulten ADHS müssen die diagnostischen Kriterien sowohl im Erwachsenenalter (seit mindestens 6 Monaten bestehend) als auch bereits in der Kindheit (Beginn vor dem 7. (ICD-10) bzw. 12. Lebensjahr (DSM-5), ggf. fremdanamnestisch erhoben) erfüllt sein (APA, 2013a; Blanz, 2005; Ebert et al., 2003; Saß, 2003). Zudem gilt es zu berücksichtigen, dass die Patienten häufig unter Komorbiditäten wie Verhaltensstörungen, Depression, Bipolaren Störungen oder Abhängigkeitserkrankungen leiden (Spencer et al., 2007; Wilens et al., 2002). Die ICD-10 Klassifikation der WHO ist in Deutschland präsenter als die DSM-IV Klassifikation der American Psychiatric Association, beide definieren aber in Hinblick auf ADHS gleichermaßen eine Gruppe von Störungsbildern mit den Kernsymptomen Unaufmerksamkeit, motorischer Unruhe und Impulsivität. ICD-10 unterscheidet jedoch zwischen klinischen und Forschungskriterien. Da letztere strenger definiert sind als die DSM-IV Kriterien, ergeben sich bei Diagnosestellung nach DSM-IV doppelt so hohe Prävalenzraten (Philipsen, 2008).

1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Trotz ausgeprägter Forschung zu der Entstehung der ADHS sind genaue Ätiologie und Pathogenese immer noch weitestgehend unverstanden. Es gibt zahlreiche Thesen – nicht zuletzt bedingt durch unterschiedliche pathologische Korrelate, welche bei ADHS-Patienten gefunden wurden: Neuroanatomische, genetische, neurochemische oder neuropsychologische Auffälligkeiten wurden beschrieben. Mittlerweile geht man davon aus, dass keine singuläre Theorie alleine alle ADHS Symptome und Ausprägungen erklären kann. Vielmehr nimmt man an, dass unterschiedliche Ursachen die ADHS auslösen und dass diese unterschiedlichen Ursachen auch die Grundlage für die Heterogenität an Auffälligkeiten und Symptomen im Rahmen einer ADHS sind (Biederman & Faraone, 2005; Faraone & Biederman, 1998; Sonuga-Barke, 2005).

Ätiologie: Generell wird eine multifaktorielle Genese diskutiert, wobei die ADHS wohl zu einem großen Teil (80%) genetisch bedingt ist und nur ein klei-

nerer Teil der Fälle sich durch früh erworbene Hirnfunktionsstörungen erklären lässt (Ebert et al., 2012). Umwelt und psychosoziale Einflüsse wurden im Verlauf ebenso diskutiert: Nach Rutter et al. begünstigt das Zusammentreffen mehrerer negativer Umweltfaktoren (wie z.B. schwere Familienkrisen, niedriger sozialer Status, Kriminalität des Vaters, psychische Erkrankung der Mutter, Unterbringung in einer Erziehungspflegeeinrichtung) eine kindliche Psychopathologie eher als ein einzelner Umweltfaktor (Rutter, Tizard, Yule, Graham, & Whitmore, 1976). So wurden in ADHS-Familien vermehrt langanhaltende Familienkonflikte, ein geringer Familienzusammenhalt sowie elterliche (v.a. mütterliche) Psychopathologien nachgewiesen (Biederman et al., 1995). Nach Spencer et al. sind solche Faktoren jedoch nicht als spezifische Prädiktoren für eine ADHS zu werten, sondern eher als unspezifische Trigger, die eine ADHS bei vorhandener Prädisposition begünstigen oder den Verlauf der Erkrankung beeinflussen können (Spencer et al., 2007).

Pathogenese: Es gilt als wahrscheinlich, dass die ADHS ein Syndrom mit verschiedenen Ursachen ist. Bei einem Teil der Patienten finden sich neurochemische Pathologien des Katecholaminsystems (Faraone & Biederman, 1998; Krause, Dresel, Krause, Kung, & Tatsch, 2000; Perlov et al., 2007), bei anderen neuroanatomische Auffälligkeiten im frontostriatalen Regelkreis (Spencer et al., 2007; Todd & Botteron, 2001). Außerdem sind genetische (Manor et al., 2002; Spencer et al., 2007) sowie neuropsychologische (Doyle et al., 2005) Auffälligkeiten beschrieben, die in den folgenden Abschnitten genauer ausgeführt werden. Alle diese Veränderungen treten jedoch keineswegs konsistent auf und gelten daher eher als korrelativ denn als direkt kausal (Faraone & Biederman, 1998).

Neuropsychologische Pathologien (Exekutivfunktionen): Neurowissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass ADHS-Patienten Funktionsstörungen in neuropsychologischen Domänen zeigen, die eine beeinträchtigte Frontalhirnfunktionen vermuten lassen (Doyle et al., 2005). Diese Frontalhirnfunktionen werden auch als Exekutivfunktionen bezeichnet und beinhalten neben Aufmerksamkeitsleistung und Funktionen des Arbeitsgedächtnisses auch die Fä-

higkeit zur Selbstregulation, zur Verhaltensplanung, zur Ablaufsteuerung und zur Impulsinhibition (Pennington & Ozonoff, 1996; Tannock, 1998). Nach Barkley ist eines der zentralen Defizite bei ADHS eine Beeinträchtigung der Reaktionsinhibition, während Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit eher als Folgen dieser mangelhaften Impulskontrolle entstehen (Barkley, 1997). Vergleichende Studien, bei denen ADHS-Patienten Inhibitionstests durchführten, bestätigten Barkleys vermutete Störung der Inhibition: Bei Rapport et al. führten ADHS-Patienten und gesunde Kontrollen den Stroop Color Word Test durch. Die Ergebnisse zeigten spezifische Defizite in der Antwortinhibition bei den ADHS-Patienten – bei gleichzeitig intakten Fähigkeiten anderer kognitiver Domänen wie Initiation, Denken oder Arbeitsgedächtnis (Rapport, Van Voorhis, Tzelepis, & Friedman, 2001). Da die Funktionen im Frontallappenkortex stark katecholaminesteuert sind, ist eine Störung der Exekutivfunktionen gut vereinbar mit einem gestörten Katecholaminstoffwechsel, wie er im folgenden Absatz beschrieben wird:

Neurochemische Pathologien (Katecholaminstoffwechsel): Mehrere Studien zeigten bei ADHS-Patienten Auffälligkeiten im Katecholaminstoffwechsel, vor allem im dopaminergen und noradrenergen Anteil: Tierstudien zeigten ein Ungleichgewicht zwischen Norepinephrin (Noradrenalin) und Dopamin im präfrontalen Kortex mit verringerter inhibitorischer Dopaminwirkung sowie erhöhter Epinephrinwirkung (Biederman & Spencer, 1999). Außerdem konnte bei ADHS-Patienten eine erhöhte Dichte an Dopamin-Transportern mit beschleunigtem Dopaminabbau festgestellt werden (Dougherty et al., 1999; Krause et al., 2000). Wiederum andere Studien gaben Hinweise auf Störungen in adrenergen oder serotonergen Genen: So scheint beispielsweise das Dopamin-D4-Rezeptorgen (DRD4) assoziiert mit Funktionen der Aufmerksamkeit und des Kurzzeitgedächtnisses (Manor et al., 2002) sowie den exekutiven Funktionen (Seidman, Biederman, Weber, Hatch, & Faraone, 1998). Da für einzelne Gene eine konstante Korrelation zu ADHS nicht nachgewiesen werden konnte, vermutet man Polymorphismen in verschiedenen Genen, die das Risiko für ADHS aber wiederum erst durch Wechselwirkungen – untereinander oder zwischen genetischen und exogenen Faktoren – erhöhen (Blanz, 2005).

Für eine Störung des Katecholaminstoffwechsels spricht weiterhin das gute klinische Ansprechen von ADHS-Patienten auf dopaminerg und noradrenerg wirksame Medikamente wie Methylphenidat (Searight, 2013) und Atomoxetin (Gaillez, Sorbara, & Perrin, 2007). Diese hemmen die Dopamin- und Noradrenalin-Transporter und erhöhen so die synaptische Verfügbarkeit der genannten Neurotransmitter (Biederman & Faraone, 2005; Volkow et al., 2001).

Neurophysiologische und neuroanatomische Pathologien (Frontostriataler Regelkreis): Funktionelle bildgebende Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (fMRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigten bei Kindern mit ADHS eine reduzierte Durchblutung vor allem des präfrontalen Kortex sowie des Striatums während der Bearbeitung von Aufgaben zu Aufmerksamkeit und Reaktionsinhibition (Thapar, O'Donovan, & Owen, 2005). Auch bei Messungen mit funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) wurde bei ADHS-Patienten eine veränderte Aktivierung im lateralen präfrontalen Kortex nachgewiesen (Ehlis, Bahne, Jacob, Herrmann, & Fallgatter, 2008). Weitere Studien zeigten eine Hypoaktivierung in der fNIRS bei Durchführung von Aufgaben wie dem Verbal fluency Test (VFT) (Schecklmann et al., 2008) oder dem Go/NoGo Paradigma (Inoue et al., 2012).

Neben funktionellen zeigten sich auch strukturelle Auffälligkeiten: Kleinere Volumina von Basalganglien (Nucleus caudatus, Globus pallidus) und präfrontalem Kortex (v.a. rechtshemisphärisch) sowie anteriorem zingulären Kortex sprechen für eine Störung des frontostriatalen Regelkreises (Biederman & Faraone, 2002; Castellanos et al., 2002; Ebert et al., 2012; Spencer et al., 2007), der wiederum eine wichtige Rolle bei der Ausübung der exekutiven Funktionen spielt und hauptsächlich durch Katecholamine (v.a. Dopamin) gesteuert wird. Die beschriebenen Volumenminderungen könnten also beispielsweise als Folge reduzierter katecholaminerger oder energiemetabolischer Wachstumsstimulation auftreten (Todd & Botteron, 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei ADHS-Patienten multiple Auffälligkeiten – strukturell, biochemisch, neuropsychologisch wie auch genetisch – gefunden wurden, die nicht konsistent auftreten und vermutlich für das breite

Spektrum an Symptomen und die unterschiedlichen Ausprägungen („Typen“) der ADHS ursächlich sind. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf der oben beschriebenen Störung der Exekutivfunktionen, besonders die Fähigkeit der Inhibition wurde untersucht.

1.1.3. Therapie

ADHS wird zum einen mit Psychopharmaka, zum anderen mit Verhaltenstherapie behandelt, wobei in Deutschland gegenwärtig eine Kombinationstherapie empfohlen wird (Ebert et al., 2003).

Psychopharmaka: Zur medikamentösen Therapie werden vor allem stimulierenden Substanzen wie Methylphenidat oder Amphetamine verwendet, die mit Responderaten von 70-80% als sehr effektiv gelten (Spencer, Biederman, & Wilens, 2005). Bei Nichtansprechen auf Stimulanzien oder starken Nebenwirkungen verwendet man nicht-stimulierende Substanzen wie Atomoxetin, die allerdings weniger effektiv sind (Kolar et al., 2008). Stimulantien mit dem Wirkstoff **Methylphenidat** sind in Deutschland nach den Leitlinien von 2003 Therapie der ersten Wahl bei Kindern mit ADHS (Ebert et al., 2003) und seit 2011 auch zur Therapie der adulten ADHS zugelassen. Der Wirkmechanismus dieser Substanz ist noch nicht im Detail verstanden, man nimmt aber an, dass es die synaptische Verfügbarkeit der Neurotransmitter Dopamin und Norepinephrin erhöht, indem es deren Transporter und damit den Abbau am synaptischen Spalt hemmt (Biederman & Faraone, 2005; Volkow et al., 2001). Nebenwirkungen sind dosisabhängig und betreffen vor allem das vegetative Nervensystem mit Symptomen wie Hypertonie, Tachykardie, Schlaf- und Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust etc. (Kolar et al., 2008). Weitere Nachteile von Stimulantien sind die kurze Halbwertszeit, rasches Anfluten, ein unklarer Wirkmechanismus, ein häufiger Rebound-Effekt nach Absetzen sowie ein gewisses Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential (Franke, Konrad, Lieb, & Huss, 2012). Aufgrund der Nebenwirkungen und Nachteile von Stimulantien beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss 2010 in Deutschland, dass eine Stimulantientherapie erst dann eingeleitet werden soll, „wenn andere nicht-pharmakologische Maßnah-

men allein sich als unzureichend erwiesen haben“ (G-BA, 2010). Nicht-stimulierende Substanzen werden vor allem zur second-line Therapie verwandt: **Atomoxetin** (Strattera), eigentlich ein Antidepressivum, ist eines der wenigen in Deutschland zur Therapie der ADHS zugelassenen Nicht-Stimulantien und hier auch nur zur Behandlung der kindlichen ADHS bzw. bei Fortführung einer Therapie ins Erwachsenenalter (Bundesärztekammer, 2010). Es ist ein selektiver Inhibitor des präsynaptischen Norepinephrin-Transporters (Bymaster et al., 2002), hat kein Abhängigkeitspotential und führt weniger zu Rebound-Effekten als Stimulantien (Kolar et al., 2008). Ein anderes, seit Anfang 2016 ebenfalls in Deutschland zur Therapie der ADHS zugelassenes Nicht-Stimulans ist **Guanfacine** (Intuniv), ein selektiver α 2A-Adrenoceptor Agonist, der in Studien gute Wirksamkeit in der Behandlung der ADHS-Symptomatik zeigte (Biederman et al., 2008; Faraone & Glatt, 2010). Des Weiteren werden in anderen Ländern (bzw. off-label) **Trizyklische Antidepressiva** (v.a. Imipramin), das Antidepressivum **Bupropion** oder **Clonidin** – ebenfalls ein α 2-adrenerger Rezeptoragonist – zur Therapie der ADHS eingesetzt (Kolar et al., 2008).

Psychotherapie: Nach den Leitlinien von 2003 hat die Psychotherapie zur Behandlung einer ADHS zwar nur Evidenzstufe III, trotzdem wird für die Therapie der adulten ADHS eine Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie empfohlen, da einzelne Symptome mehr auf eine Pharmakotherapie (z.B. Aufmerksamkeit, emotionale Instabilität), andere eher auf eine Psychotherapie (z.B. Organisationsverhalten, Verhalten in Beziehungen) ansprechen (Ebert et al., 2003). Zudem gibt es Studien, die zeigen, dass Verhaltenstherapien eine ähnliche Wirksamkeit haben wie niedrig dosierte Stimulantien (Pelham et al., 2005). Untersuchung zur Wirksamkeit von nicht-pharmakologischen Therapien bei Kindern mit ADHS ergaben, dass kognitive Verhaltenstherapie und Neurofeedback am wirksamsten sind (Hodgson, Hutchinson, & Denson, 2012).

1.2. fNIRS-Neurofeedback

1.2.1. Neurofeedback, Anwendung und Technik

Neurofeedback ist eine Technik zum Erlernen von Selbstkontrolle über bestimmte, unbewusst ablaufende, physiologische Prozesse des Gehirns, um auf diese Weise beispielsweise die Symptomatik einer Störung situativ zu verringern oder auszuschalten (Strehl, 2013). Neurofeedback ist eine Spezialform des Biofeedback, in der Signale aus dem Zentralnervensystem aufgezeichnet und dem Patienten visuell oder akustisch rückgemeldet werden. Dies geschieht zum Beispiel, indem auf einem Bildschirm für den Trainierenden sichtbar ein Symbol erscheint, das sich entsprechend des ungefähr zeitgleich gemessenen physiologischen Signals auf- oder abwärts bewegen lässt. Durch diese Rückmeldung werden die Korrelate gezielt steuer- und somit erlernbar. Der Lernprozess erfolgt hauptsächlich durch operante Konditionierung (trial and error mit positiver oder negativer Rückmeldung). Anfangs geschieht die Steuerung durch den Patienten willentlich, später erfolgt die Kontrolle automatisch. Dabei dient eine Transfer-Aufgabe – bei der während der Durchführung kein Feedback gegeben wird – als Übergang dazu, die erworbenen Fähigkeiten auf andere Situationen und letztlich in den Alltag zu übertragen (Strehl, 2013).

Anwendung: Als Therapieoption bei Kindern mit ADHS wurde Neurofeedback mittels Elektroenzephalografie (EEG) bereits in den 1970er Jahren angewandt (Lubar & Shouse, 1976), regelmäßig und in Studien erprobt jedoch erst seit den 1990er Jahren. EEG-Neurofeedback wird außerdem bei Autismus-Spektrum-Störungen, zur Selbstregulation von Tics, bei Migräne, Epilepsie oder schweren Hirnschädigungen eingesetzt (Strehl, 2013). Ziel des Neurofeedback-Trainings bei ADHS ist es, bestimmte Korrelate der Aufmerksamkeitsregulation durch Training schrittweise zu modifizieren (Holtmann et al., 2004). Neurofeedback-Trainingsprotokolle basieren dabei vor allem auf den neurophysiologischen Pathologien, die den Symptomen zugrunde zu liegen scheinen und beispielsweise im Ruhe-EEG von ADHS-Patienten detektiert wurden: Kinder mit ADHS zeigen im EEG eine Verlangsamung in präfrontalen Regionen, beim EEG-Neurofeedback wird daher versucht, EEG-Muster zu normalisieren indem die Teilnehmer

belohnt werden, wenn sie es schaffen, den sensomotorischen Rhythmus in motorischen Hirnregionen zu steigern und Thetafrequenzen zu reduzieren (Strehl et al., 2006). Etwas allgemeiner lässt sich sagen, dass in zahlreichen Studien bei ADHS-Patienten vor allem mangelnde Aktivität (Hypoarousal) im Bereich des frontalen und zentralen Kortex gefunden wurde (Monastra et al., 2005). Verschiedene Studien weisen auf eine Wirksamkeit von EEG-Neurofeedback auf Verhaltenskontrolle und Selbstregulation bei Kindern mit ADHS hin (Duric, Assmus, Gundersen, & Elgen, 2012; Gevensleben, Holl, et al., 2010; Holtmann et al., 2004; Strehl et al., 2006), erwähnen jedoch auch den Bedarf an weiterer Forschung. Nach einer Metaanalyse von 2013 wurde Neurofeedback als „effektiv und spezifisch“ für die Behandlung der ADHS bezeichnet – besonders wirksam in Bezug auf die Symptome Unaufmerksamkeit und Impulsivität (Arns & Strehl, 2013). Eine aktuellere Metaanalyse von Cortese et. al. jedoch kommt zu dem Schluss, dass die Effekte von Neurofeedback auf ADHS-Symptome nicht sehr so überzeugend sind: Die meisten der bisher durchgeführten Studien sind unverblindet und Aussagen zur Evidenz daher schwierig. Die Autoren betonen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen in gut kontrollierten, ggf. verblindeten Studien, bevor Neurofeedback die höchste Evidenz zur Therapie der ADHS zugeschrieben wird. Sie fordern die Implementierung von Standards für Neurofeedback-Protokolle, um Lerneffekte zu verbessern und den Transfer von der Forschung in den klinischen Gebrauch verbessern (Cortese et al., 2016; Holtmann, Sonuga-Barke, Cortese, & Brandeis, 2014)). Ein Großteil der Studien zur Wirkung von Neurofeedback bei ADHS wurden bisher bei Kindern und mit dem EEG durchgeführt. Die Verwendung anderer funktioneller Verfahren wie fMRT (Lee, Kim, & Yoo, 2012) oder funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie (Marx et al., 2014) in Kombination mit Neurofeedback zur Therapie der ADHS ist bisher wenig untersucht, ebenso Studien zur Wirksamkeit von Neurofeedback bei adulten ADHS-Patienten (Butnik, 2005).

Wirkung: Wichtig für die Wirksamkeit des Neurofeedback-Trainings ist zum einen die Automatisierung mit kontinuierlichen Wiederholungen und regelmäßig stattfindenden Sitzungen. Zum anderen spielen individuelle Faktoren wie Motivation, Durchhaltevermögen und Lebenssituation eine entscheidende Rolle

beim Therapieerfolg (Strehl, 2013). Zur Wirkung auf die ADHS-Pathologie gibt es verschiedene Thesen: So beschreibt Serman in einer hypothetischen neurobiologischen Modellvorstellung die Effekte von EEG-Neurofeedback als Wirkung auf die kortikale Plastizität durch anhaltende Steigerung synaptischer Übertragungseffizienz sowie funktioneller Kopplung verschiedener Hirnareale (Serman, 1996). Nach Holtmann ist jedoch auch ein Placebo-Effekt durch den Trainingskontext – mit einer regelmäßigen und strukturierten Lernsituation über einen langen Zeitraum – denkbar (Holtmann et al., 2004).

Technik: Zum Neurofeedback-Training wurde bisher vor allem das EEG mit verschiedenen Trainingsprotokollen eingesetzt, in welchen die Amplitudenstärke bestimmter Frequenzen trainiert wird (Theta/Beta-, sensomotorischer Rhythmus- oder slow cortical potentials-Training). Relativ neu sind Messung und Feedback mittels funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie, bei der die Durchblutung (bzw. Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin) im Gehirn als neurobiologisches Korrelat der Aktivierung bestimmter Areale dient (Marx et al., 2014).

1.2.2. Zur funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS)

Die funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) ist eine nicht-invasive Methode zur funktionellen Bildgebung, die mittels Nah-Infrarotlicht Veränderungen in der Konzentration von oxygeniertem (O_2Hb) und nicht-oxygeniertem (HHb) Hämoglobin in lebendem Hirngewebe misst (Ehlis et al., 2008). Dazu wird Nah-Infrarotlicht (ca. 650 bis 900 nm) von Laserdioden im fNIRS-Gerät produziert und über ein elektrooptisches Kabel zum Kopf des Patienten geleitet. Dort wird es von emittierenden Optoden (Emitterkanal) ausgesendet, durchdringt Kopfhaut, Schädelknochen und mindestens 2-3 mm des darunterliegenden Kortex (Firbank, Okada, & Delpy, 1998) und wird schließlich größtenteils von den Chromophoren O_2Hb und HHb absorbiert. Ein Teil des Lichtes wird reflektiert und an der Hautoberfläche von Detektor-Optoden registriert (s. Abb. 1) (Fallgatter & Strik, 1998). Emitter- und Detektor-Optoden sind hierzu kappenartig in Anordnung von zwei Probesets über einer zuvor definierten „Region of

Interess“ (ROI, detaillierte Beschreibung s. unten) rechts und links auf dem Kopf befestigt (s. Abb. 2 - 4).

Da sich O₂Hb und HHb in ihren Absorptionsspektren unterscheiden, kann man aus der Menge des absorbierten Lichtes mit Hilfe des modifizierten Lambert-Beer'schen Gesetzes relative Konzentrationsveränderungen von O₂Hb und HHb im Hirngewebe berechnen (Fallgatter, Ehli, Wagener, Michel, & Herrmann, 2004). Dies gibt Aufschluss über die Durchblutung und damit über die Aktivierung im untersuchten Hirnareal, da nach dem Prinzip der „neurovaskulären Kopplung“ eine räumliche und zeitliche Korrelation zwischen neuronaler Aktivität und vaskulärer Antwort besteht (Strangman, Boas, & Sutton, 2002).

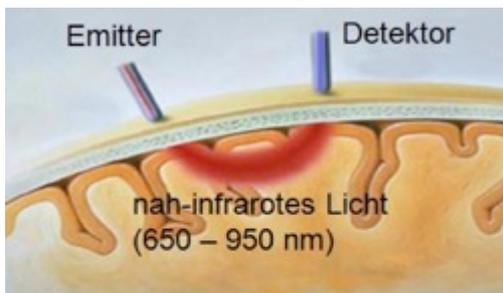


Abbildung 1: Prinzip der funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS). Nah-Infrarotlicht wird an der Kopfhaut ausgesendet, durchdringt ca. 2-3 cm des Kortex und wird dort größtenteils absorbiert. Der reflektierte Teil des Lichtes wird mittels Detektoren erfasst und lässt Rückschlüsse über die Veränderungen der Durchblutung zu; Quelle: Fallgatter et al., 2004.

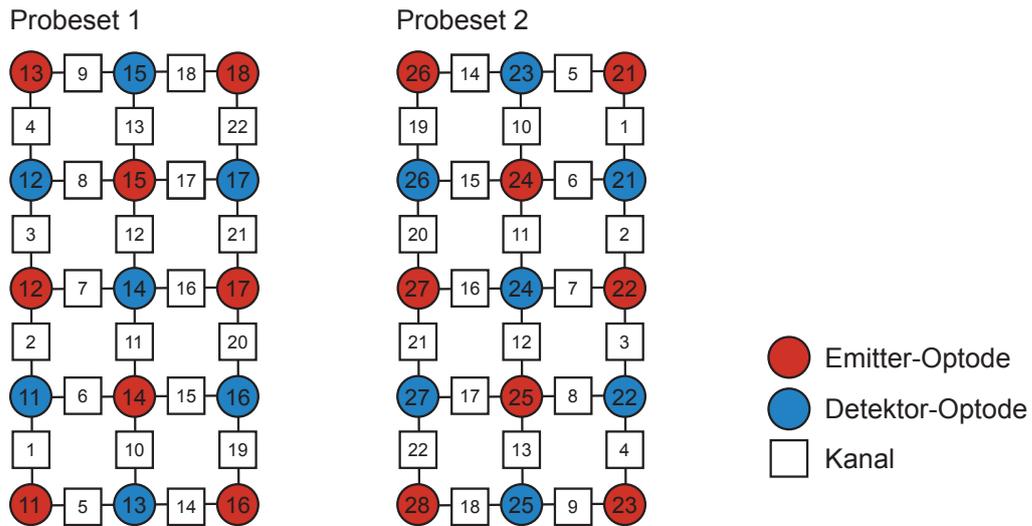


Abbildung 2: Anordnung der Optoden. Zwei Probesets mit je 15 Optoden ermöglichen die Aufzeichnung der Signale von insgesamt 44 Kanälen, wobei ausgewählte Kanäle über einer definierten „Region of interest“ (ROI) liegen und deren Aktivität widerspiegeln.

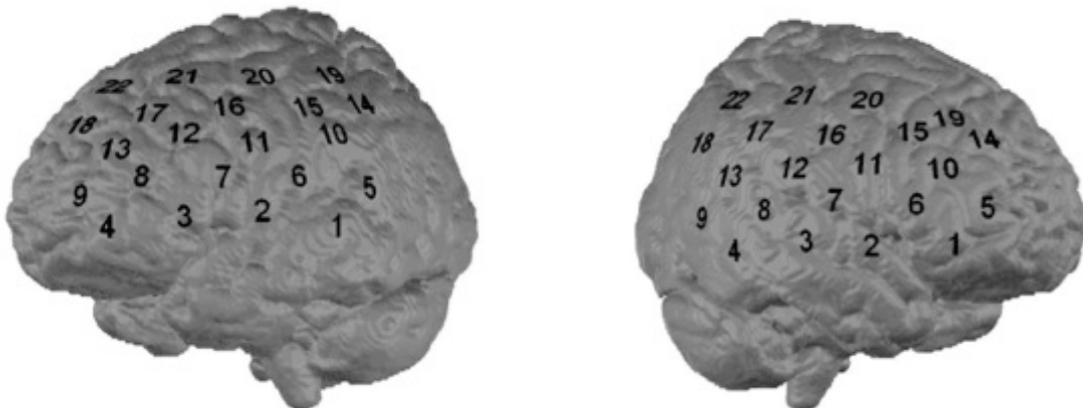


Abbildung 3: Projektion der Kanäle auf das Gehirn. Entsprechend der Anordnung in Probeset 1 und 2 sowie der Positionierung dieses Probesets auf dem Kopf, lassen sich die gemessenen Kanäle auf die rechte und linke Hemisphäre des Gehirns projizieren.



Abbildung 4: Probesets in Position. Um die beiden Probesets mit ihren jeweils 15 Optoden an der gewünschten Position (hier: rechter und linker dorsolateraler präfrontaler Kortex) zu halten, werden sie kappenartig am Kopf befestigt.

Pathologische Korrelate und Region of Interest (ROI) im fNIRS bei ADHS-

Patienten: Unter Durchführung von Tests zur Untersuchung der Exekutivfunktionen, insbesondere Inhibitionstests (Go/NoGo-, Stopp-Signal-Paradigma, Stroop-Color-Word-Test), zeigt sich nah-infrarot spektroskopisch eine gesteigerte Aktivität, also erhöhte Beanspruchung des präfrontalen Kortex (Boecker, Buecheler, Schroeter, & Gauggel, 2007; Herrmann, Plichta, Ehlis, & Fallgatter, 2005). ADHS-Patienten weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen in verschiedenen fNIRS-Studien eine verminderte hämodynamische Aktivität des präfrontalen Kortex während Testung der Exekutivfunktionen auf (Ehlis et al., 2008; Inoue et al., 2012). Das unterstreicht einerseits die Wichtigkeit des präfrontalen Kortex für Exekutivfunktionsaufgaben wie die Impulsinhibition, die nach Barkley ja eine entscheidende Rolle bei der ADHS-Symptomatik spielt (Barkley, 1997). Zugleich zeigt es, dass fNIRS geeignet ist, präfrontale Aktivierung funktionell darzustellen und verminderte oder erhöhte Aktivität nachzuweisen. fNIRS scheint daher zur Verwendung für Neurofeedback prinzipiell geeignet. Zur Definition einer ROI, die für die Aussagekraft der fNIRS von entscheidender Wichtigkeit ist (Ehlis et al., 2008), schlüsselten Marx et al. für ihre Pilotstudie zum fNIRS-Neurofeedback (Marx et al., 2014) die beschriebenen Veränderungen im präfrontalen Kortex genauer auf: Einige fNIRS-Studien wiesen eine reduzierte präfrontale Aktivität bei von ADHS betroffenen Kindern (Inoue et al., 2012) so-

wie Erwachsenen (Ehlis et al., 2008) nach. Einzelne Studien vermuteten eine stärkere Beteiligung des rechten lateralen präfrontalen Kortex (Xiao et al., 2012; Yasumura et al., 2014), die meisten jedoch gingen von keiner spezifischen Lateralisierung oder sogar bilateralen Defiziten aus (Ehlis et al., 2008; Inoue et al., 2012). Aufgrund dieser Ergebnisse schlugen Marx et al. den linken sowie rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (DPFC) als ROI für ihr Neurofeedback-Training bei ADHS vor (s. Abb. 5).

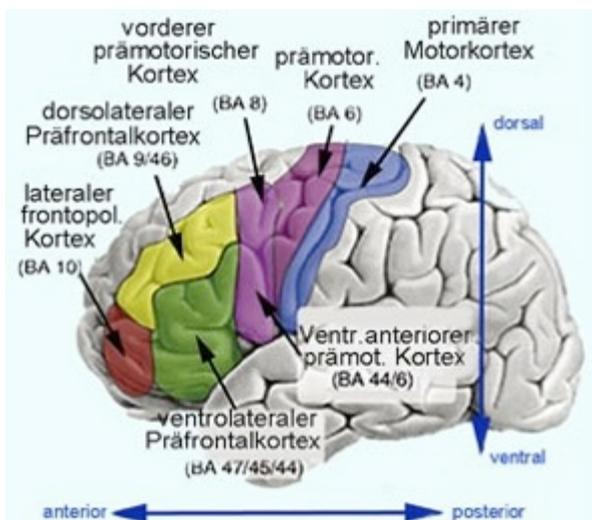


Abbildung 5: Schematische Verortung des dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) links. Als Region of Interest (ROI) wurde der DLPFC gewählt, da seine Aktivität die Exekutivfunktionen repräsentiert, die im Rahmen einer ADHS häufig gestört sind. Bildquelle: Trends in Cognitive Sciences, http://mindblog.dericbownds.net/2008_05_01_archive.html (abgerufen am 26.11.2015).

1.2.3. fNIRS-Neurofeedback

Der Trainierende erhält beim Neurofeedback in Echtzeit Rückmeldung über die Veränderung des gemessenen physiologischen Signals. Im Falle des fNIRS-Neurofeedback erhält er Feedback über die Konzentrationsveränderungen der Oxygenierung im untersuchten Hirnareal (in dieser Studie des präfrontalen Kortex rechts und links, s. Abb. 6). Der genaue Versuchsaufbau des fNIRS-Neurofeedback ist im Teil Material und Methoden (6.1.) beschrieben.

Vor- und Nachteile des fNIRS-Neurofeedbacks: Während das EEG vor allem zeitlich genaue Messdaten erhebt, liefert das fNIRS eine bessere räumliche Auflösung. Zeitlich tritt das fNIRS-Signal immer einige Sekunden verzögert auf, da das Maximum der vaskulären Antwort verzögert eintritt (Strangman et al., 2002). Im Vergleich zur eher teuren und messaufwendigen fMRT ist die räumliche Auflösung des fNIRS jedoch wieder gering. Zudem können beim fNIRS nur die obersten Schichten des Kortex analysiert werden. Gegenüber EEG und fMRT besticht das fNIRS durch relativ einfache Anwendung: Unkompliziertes Aufsetzen des Optoden-Probesets, weniger Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten und ein insgesamt „patientenfreundliches“ Setting – ohne enge Röhre wie beim MRT. Jedoch ist auch die Messung mit dem fNIRS störanfällig: Zum einen ist die exakte Positionierung der Probesets von entscheidender Bedeutung, denn sie bestimmt, welche Areale und damit Funktionen überhaupt dargestellt werden (Ehlis et al., 2008). Außerdem muss die Untersuchung im abgedunkelten Raum erfolgen, um Artefakte durch eventuell einfallendes Raumlicht zu vermeiden. Verglichen mit dem EEG-Neurofeedback, bei dem bis zu 30 Sitzungen notwendig sind, um eine nachweisliche Verbesserung zu erzielen, könnte das fNIRS-Neurofeedback evtl. schneller eine Veränderung bewirken und so mit weniger Sitzungen zu Symptomverbesserung führen (Marx et al., 2014). Birbaumer et al. erklären dies damit, dass das Gehirn zwar Informationen aus seinem eigenen vaskulären System verarbeitet, für die eigenen neuroelektrischen Informationen hat es jedoch keine Sensoren: Veränderungen der Blutoxygenierung, des Blutflusses und des Blutdrucks werden daher vom Gehirn schneller wahrgenommen und verarbeitet, sodass auch schneller eine adäquate Antwort durch Feedback und Belohnung erlernt werden kann (Birbaumer, Ruiz, & Sitaram, 2013).

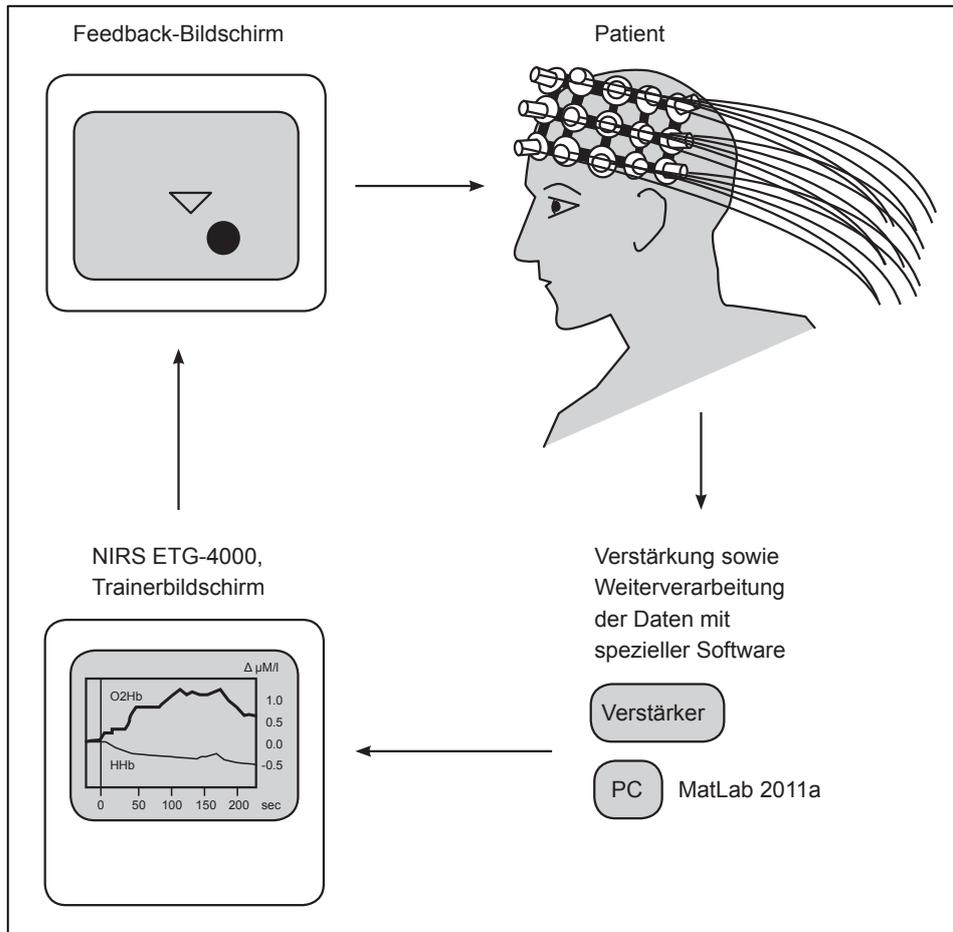


Abbildung 6: Die fNIRS-Neurofeedback Schleife: Die Hirnaktivität der Region of interest (ROI) wird mittels funktioneller (fNIRS) aufgezeichnet, anschließend verstärkt und mit spezieller Software weiterverarbeitet, sodass die Daten zum Feedback auf den Patientenmonitor weitergeleitet werden können.

1.2.4. Go/NoGo Paradigma in der fNIRS

Das Go/NoGo Paradigma dient der Messung der exekutiven Aufmerksamkeit, vor allem Impulsinhibitions- und Aufmerksamkeitsleistungen (Zimmermann & Fimm, 2002), welche im Rahmen einer ADHS häufig gestört sind (Barkley, 1997). Die Impulsinhibition wird geprüft, indem das Go/NoGo Paradigma die Fähigkeit testet, eine Antwort auf einen irrelevanten Stimulus zu unterdrücken. Dazu wird im Go-Block zunächst eine dominante Verhaltenstendenz aufgebaut, die dann im NoGo-Block unterdrückt werden muss. Ist die Fähigkeit der Impulsinhibition gestört, kommt es gehäuft zu NoGo-Fehlern – also zu Fehlern durch „Ausübung“ (im Ergebnisteil als false alarms bezeichnet), obwohl „Auslassung“

verlangt wäre. Außerdem sind dann typischerweise die Reaktionszeiten unter Go verkürzt (Halperin, Wolf, Greenblatt, & Young, 1991). Aufschluss über die Aufmerksamkeitsleistung hingegen geben Go-Fehler, also Fehler durch „Auslassung“ obwohl „Ausübung“ verlangt wäre, sowie die Variabilität der Reaktionszeit unter Go bei jedem einzelnen Patienten (Bezdjian, Baker, Lozano, & Raine, 2009). Diese wird anhand der Standardabweichungen der Reaktionszeiten bemessen und hat mehr Aussagekraft als die gemittelten Reaktionszeiten, da bei ADHS-Patienten typischerweise starke Schwankungen der Aufmerksamkeit vorkommen und kein durchgehend anhaltendes Defizit (Leth-Steensen, Elbaz, & Douglas, 2000). Vereinfacht dargestellt reflektieren NoGo-Fehler und eine verkürzte Reaktionszeit unter Go also das Symptom Impulsivität und Go-Fehler sowie eine große Variabilität der Reaktionszeit das Symptom Unaufmerksamkeit (Bezdjian et al., 2009). Das Go/NoGo Paradigma wurde bereits in zahlreichen Studien verwandt, die insbesondere eine Störung der Inhibition bei ADHS untersuchen (Nigg, 2001).

1.3. Zielsetzung

So vielfältig die Ansätze zur Erklärung der Pathophysiologie der ADHS, so vielfältig sind auch die Ansätze einer Therapie. Ob medikamentös mit Stimulanzien oder Nicht-Stimulanzien, psychotherapeutisch oder mit Coaching-Ansätzen – die Vor- und Nachteile der Therapieoptionen bei kindlicher und adulter ADHS werden nach wie vor diskutiert. Die aktuellen Leitlinien (2003) empfehlen eine Kombination aus Stimulantien und Verhaltenstherapie, um gegen die ganze Bandbreite der Symptome anzugehen. Neurofeedback hat sich hier als verhaltenstherapeutische Methode besonders hervorgetan: Bei Kindern mit ADHS ist die Wirksamkeit von Neurofeedback mittels EEG in zahlreichen Studien untersucht und zeigt dort auch teilweise gute Effekte (Arns & Strehl, 2013), zur besseren Beurteilung der Evidenz sind jedoch in jedem Fall weitere, verblindete Studien notwendig (Sonuga-Barke et al., 2013).

Auch eine Studie, die Kinder mit ADHS mittels fNIRS-Neurofeedback behandelt und untersucht, zeigt vielversprechende Ergebnisse und gibt zugleich Hinweise,

dass die fNIRS-Neurofeedback Therapie schnellere Erfolge zeigt, als das EEG-Feedback (Marx et al., 2014) – ein interessanter Aspekt in Hinblick auf Therapiedauer und damit Patientencompliance und Therapiekosten.

Diese Überlegungen führten zu der Idee, die Wirkung von fNIRS-Neurofeedback bei erwachsenen ADHS-Patienten zu untersuchen, da aus den Effekten bei Kindern nur limitierte Rückschlüsse auf Erwachsene gezogen werden können. Diese Arbeit ist Teil einer größer angelegten Studie, die drei Biofeedbackmethoden (fNIRS- und EEG-Neurofeedback sowie EMG-Biofeedback) hinsichtlich ihrer Effektivität, Effizienz und Langzeitwirkung auf Symptomatik, Physiologie und Neurokognition bei erwachsenen ADHS-Patienten vergleicht und zudem Parameter erhebt, die evtl. Vorhersagen über den Trainingserfolg liefern können. In der hier beschriebenen Arbeit wird als zentrale Frage die Wirkung von fNIRS-Neurofeedback auf Impulsinhibition und Aufmerksamkeitsleistung untersucht.

Wir erwarteten Veränderungen bei adulten ADHS-Patienten nach 15 (t1) bzw. 30 (t2) Neurofeedback-Sitzungen im Vergleich zur Vormessung (t0) vor Trainingsbeginn:

- in der **präfrontalen Aktivierung** (rechter/linker PFC, mittels fNIRS gemessen)
- in der **aktuellen Symptomatik** (mittels Fragebogen ADHS-SB erhoben)
- bei den Hauptsymptomen „**Unaufmerksamkeit**“ und „**Impulsivität**“ (mittels Fragebogen ADHS-SB erhoben)
- in der **Anzahl NoGo-Fehler** (v.a. Fehler durch „Ausübung“ = false alarms, aber auch Fehler durch „Auslassung“ = misses), als Maß für die Impulsinhibition
- in der **Anzahl Go-Fehler** (Fehler durch „Auslassung“ = misses), als Maß für die Aufmerksamkeitsleistung
- in der **Reaktionszeit unter Go**, Maß für die Impulsinhibition
- in der **Variabilität der Reaktionszeit unter Go**, u.a. Maß für Aufmerksamkeitskonstanz

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Allgemeiner Studienaufbau, Vorgehen

Die hier beschriebene Arbeit ist Teil einer Vergleichsstudie dreier unterschiedlicher Biofeedbackmethoden der Arbeitsgruppe Psychophysiologie und Optische Bildgebung der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen. Die für diese Arbeit relevanten fNIRS-Messungen sowie große Teile der Diagnostik wurden im Labor für Psychophysiologie und optische Bildgebung der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchgeführt. Das Gesamtprojekt wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Alle Patienten haben vor Trainingsbeginn eine Einverständniserklärung unterzeichnet. Um die Motivation zu erhöhen, das Training bis zum Ende durchzuführen, hinterlegten die Patienten zu Beginn der Trainings ein Pfand von 100,- Euro (in Abhängigkeit von finanziellen Mitteln auch weniger), das sie nach Abschluss der 30 Trainingseinheiten zurück erhielten. Für diese Arbeit wurden 11 erwachsene Patienten in je 30 Sitzungen mit fNIRS-Neurofeedback trainiert und in einer Vor- (t0), Zwischen- (t1), Nach- (t2) Messung unter Durchführung des Go/NoGo-Paradigmas mittels fNIRS untersucht. Zugleich wurden diese Patienten zu den gleichen Zeitpunkten (t0, t1, t2) unter anderem mit dem Fragebogen ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) hinsichtlich der aktuellen Symptomausprägung der ADHS untersucht. Der genaue Versuchsablauf ist unter 2.3.1. beschrieben.

2.2. Rekrutierung, Screening, Diagnostik

Die Patienten dieser Studie wurden mit Hilfe von Zeitungsanzeigen, durch lokale Aushänge, durch Flyer in Arztpraxen, Fitnessstudios und Sportvereinen, über den Emailverteiler der Universität Tübingen sowie über Internet Aufrufe rekrutiert. Vor Aufnahme in die Studie wurde zur Sicherung der Diagnose einer adulten ADHS sowie zum Ausschluss von psychiatrischen Komorbiditäten (z.B. eine mehr als mittelgradige Depression, Angststörung oder Borderline-Persönlich-

keitsstörung) eine umfangreiche Diagnostik durchgeführt (s. Tabelle 1). Zunächst wurde ein Telefoninterview geführt, dann wurden Fragebögen nach Hause versandt und schließlich wurden die in Frage kommenden Patienten zum Interview und weiterer Testung eingeladen.

Telefoninterview: Im ersten Schritt wurden telefonisch demographische Daten (Name, Geschlecht, Alter, Händigkeit, Ausbildungsdauer und Beruf) abgefragt. Es wurden Ausschlusskriterien wie psychiatrische oder neurologische Erkrankungen oder eine gegenwärtig stattfindende Psychotherapie erfragt. Außerdem wurden Vorerkrankungen und Medikamente wie auch eine bereits diagnostizierte ADHS Erkrankung erfasst (s. Anhang 2: Demographischer Fragebogen, Telefoninterview).

Home questionnaires: In einem zweiten Schritt erhielten die Patienten zusammen mit einer ausführlichen schriftlichen Probandeninformation zur Studie sowie einer zu unterzeichnenden Einverständniserklärung verschiedene Fragebögen (s. Anhang 3: Diagnostische Tests, Übersicht): Zu einem ersten Screening bezüglich einer ADHS Erkrankung die Fragebögen **WURS-K** (Wender Utah Rating Scale Kurzform, Teil der Homburger ADHS-Skalen) (Retz-Junginger et al., 2003), **ADHS-SB** (ADHS-Selbstbeurteilungsskala, Teil der Homburger ADHS-Skalen) (Retz-Junginger et al., 2003), sowie **FEA-FFB** und **FEA-AFB** (Fragebogen zur Erfassung von ADHS im Erwachsenenalter, frühere/aktuelle Probleme, Fremdbeurteilung) (Döpfner, Lehmkuhl, & Steinhausen, 2006). Zugleich erhielten sie zum Ausschluss von psychiatrischen Komorbiditäten die Fragebögen **BDI II** (Beck-Depressions-Inventar) (Beck et al., 2006), **STAI** (State Trait Anxiety Inventory) (Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1983) und **BSL** (Borderline Screening List) (Bohus et al., 2009). Im selben Schreiben wurde auch die Händigkeit abgefragt (**Edinburgh Handedness Inventory, EHI**) (Oldfield, 1971).

Interview: In einem dritten Schritt, dem Interview, wurden die zuvor positiv gescreenten Patienten weiter getestet: Neben dem Aufmerksamkeitsbelastungstest **d2** (Brickenkamp, 2002) wurden das **WRI** (Wender-Reimherr-Interview, Teil der Homburger ADHS-Skalen) (Retz-Junginger et al., 2003) zur Erfassung der

Wender-Utah-Kriterien und zur Diagnostik der besonderen ADHS-Psychopathologie im Erwachsenenalter sowie das strukturierte klinische Interview nach DSM IV (**SKID I und SKID II**) (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) zum Ausschluss weiterer Komorbiditäten durchgeführt. Zusätzlich wurde u.a. bei der ersten fNIRS-Messung (t0) der Grundintelligenztest **CFT-R 20** (Weiß, 2008) zur Ermittlung des IQ durchgeführt.

In den Zwischen- und Nachmessungen (t1 und t2) wurden wiederholt Fragebögen zur aktuellen Symptomatik sowie dem Verlauf eventueller Komorbiditäten ausgefüllt (s. Anhang 4: Verlaufsübersicht Diagnostik und Training): Bei der fNIRS- und EEG t1-Messung die Fragebögen BDI-II, BSL-23, STAI-S und STAI-T, ADHS-SB sowie FEA-AFB. Bei der fNIRS- und EEG t2-Messung die Fragebögen BDI-II, BSL-23, STAI-S und STAI-T, ADHS-SB, FEA-AFB, CFT-20-R, WRI, D2.

Tabelle 1: Einschlusskriterien in die Studie

Test	Cut-off
ADHS-SB	>18
WURS-K	≥ 30
BDI-II	<28
BSL-23	<47
STAI	<57
IQ (CFT-20)	>80
Psychotherapie	gegenwärtig keine
Psychische Erkrankungen	keine, außer: - bis mittelgradige Depression - Phobien, sofern nicht vorwiegendes Problem

2.3. Versuchsaufbau – Material

2.3.1. Allgemeiner Versuchsablauf

Das Trainingsprotokoll (s. Abb. 7) wurde von Forschern der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Psychologie entwickelt: Jeder Patient musste insgesamt 33 Neurofeedback-Trainingsitzungen durchführen. Die Patienten sollten regelmäßig und mindestens zweimal pro Woche zum Training kommen. Vor der 1., nach der 15. sowie nach der 30. Sitzung wurden jeweils fNIRS-Daten unter Durchführung des Go/NoGo-Paradigmas erhoben sowie Fragebögen zur aktuellen ADHS-Symptomatik und zum Verlauf möglicher Komorbiditäten ausgefüllt.

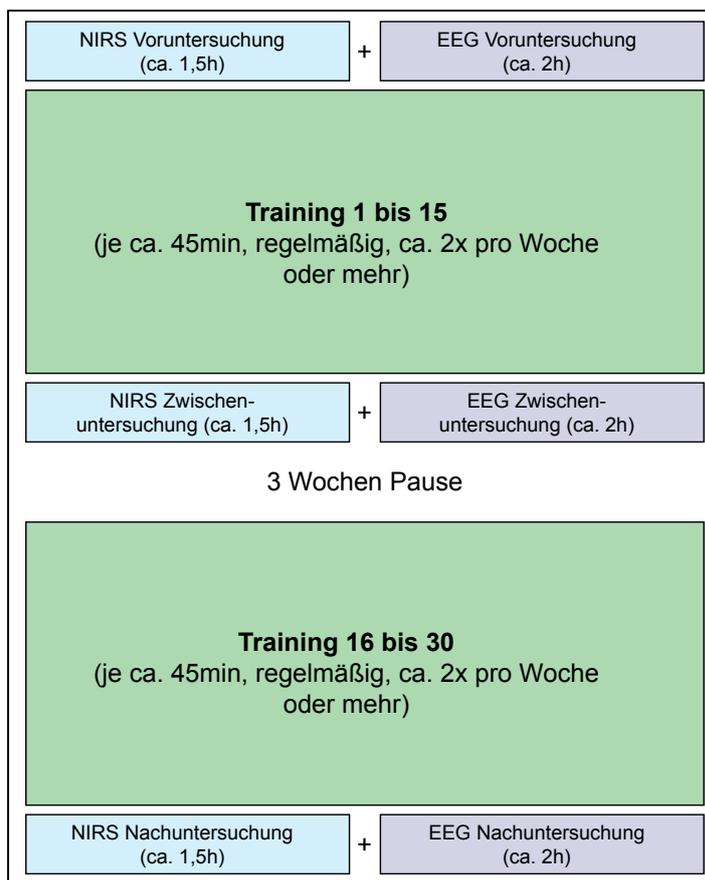


Abbildung 7: Trainingsprotokoll. Die Patienten wurden in zwei Blöcken mit je 15 Sitzungen Neurofeedback trainiert. Es gab eine Voruntersuchung (t0), eine Zwischenuntersuchung nach 15 Sitzungen (t1) und eine Nachuntersuchung nach 30 Sitzungen (t2), bei denen u.a. Daten mit dem Fragebogen ADHS-SB erhoben und fNIRS-Untersuchungen unter Durchführung des Go/NoGo-Paradigmas durchgeführt wurden.

Nach der 15. Sitzung wurde eine dreiwöchige Pause veranschlagt, in der die Patienten zuhause regelmäßig die erlernten Strategien üben sollten. Ob und wieviel in dieser Pause geübt wurde, konnte in einem Protokollbogen dokumentiert werden (s. Anhang 5: Protokollbogen Pausentraining). Im Rahmen der Gesamtstudie erfolgte nach der 30. Sitzung eine sechsmonatige Pause und anschließend eine Follow-up Messung (t3) zur Untersuchung der Langzeitwirkung. Diese Follow-up Messungen sind in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da sie zum Zeitpunkt der Niederschrift größtenteils noch nicht erfolgt waren.

2.3.2. Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS)

In dieser Studie wurde ein Neurofeedback-Training mit dem THERA PRAX[®]-Gerät der Firma neuroConn GmbH (Deutschland) in Kombination einem Multi-Kanal-NIRS-System (ETG-4000, Hitachi Medical Co., Japan) durchgeführt. Die funktionellen Daten wurden mittels Multi-Kanal-NIRS-System ETG-4000 (Hitachi Medical Co., Japan) erhoben. Dieses arbeitet mit einem continuous wave System mit definierten Wellenlängen von 695 ± 20 und 830 ± 20 nm. Die zeitliche Auflösung betrug 10 Hz. Mit dem ETG-4000 werden relative Veränderungen von absorbiertem Nah-Infrarotlicht aufgezeichnet und mittels abgewandeltem Lambert-Beer-Gesetz in Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem und desoxygeniertes Hämoglobin umgerechnet. Abhängige Variablen waren also die Chromophoren oxygeniertes Hämoglobin (O_2Hb), desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) sowie Gesamt-Hämoglobin (Hb-tot). Insgesamt 30 Optoden (in 3 x 5 Anordnung verteilt auf zwei Probesets, Optodenabstand: 3 cm) stellten 44 NIRS-Kanäle dar. Maßeinheit für die erhobenen Daten ist dabei die Hämoglobinmenge in $mmol\cdot mm$, da alle Konzentrationsveränderungen des Hämoglobins von der Pfadlänge des Nah-Infrarotlichtes abhängen (Ehlig et al., 2008), welche jedoch mit dem continuous wave System nicht erhoben wird. Das THERA PRAX[®]-System (bestehend aus einem Verstärker, einem PC mit 15" Farbmonitor sowie Software für Neurofeedback und Auswertung) wurde über einen zwischengeschalteten PC (mit dem Programm MatLab 2011a) mit dem Multi-Kanal-NIRS-System verbunden (s. Abb. 8). So konnten die Daten, die mit dem

ETG-4000 erhoben wurden, in Echtzeit via TCP/IP auf den PC überspielt und mittels selbstprogrammierter MatLab Routine in ein für den Verstärker und das THERA PRAX[®] lesbares Format konvertiert werden. Dieses Signal diente als Input für das THERA PRAX[®] und wurde in Echtzeit als Feedbacksignal auf dem Patientenmonitor visualisiert. Zur Generierung eines Feedbacksignals bei möglichst geringen hämodynamischen Artefakten (z.B. durch gesteigerte Hautdurchblutung, Atem- oder Kopfbewegungen), wurden die Signale der einzelnen erhobenen Kanäle wie folgt behandelt: Zunächst wurde zu jedem Messzeitpunkt (alle 100ms) der Mittelwert von je 4 fNIRS-Kanälen (ROIs) über dem rechten sowie linken DLPFC berechnet. Von diesen zwei Werten wurde anschließend der Mittelwert aller 22 Kanäle des jeweiligen Probesets abgezogen (= common average reference). Die zwei verbliebenen Signalwerte wurden dann gemittelt und als Feedbacksignal verwendet.

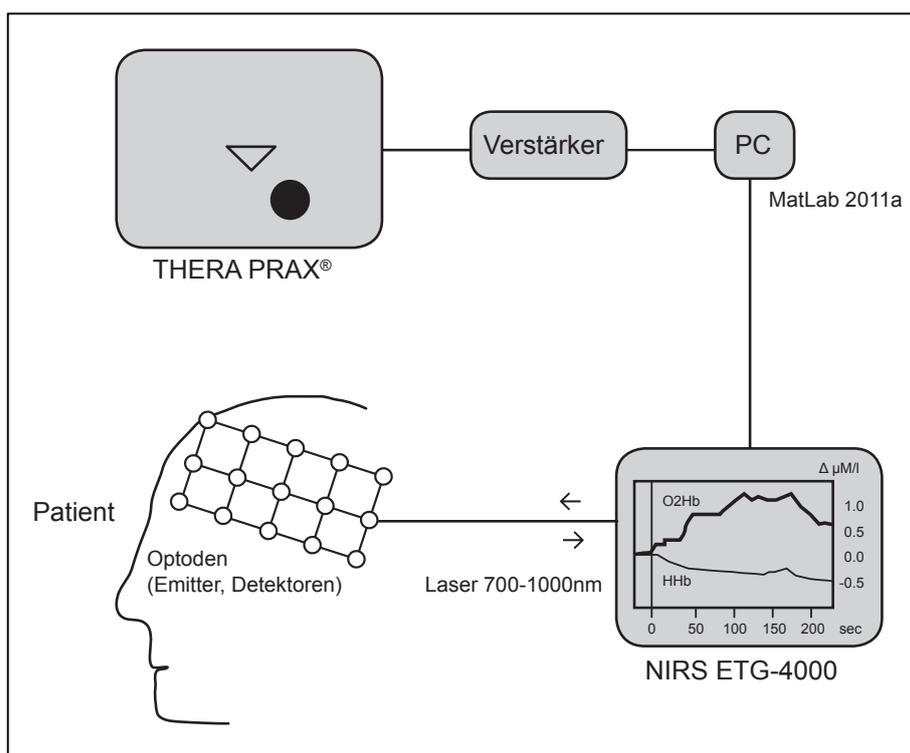


Abbildung 8: Versuchsaufbau der Geräte. Das THERA PRAX[®]-System (PC, Monitor, Verstärker, Software) wurde über einen weiteren PC mit dem Multi-Kanal-NIRS-System (ETG-4000) verbunden. So konnte das mittels Optoden am Patienten aufgezeichnete fNIRS-Signal in Echtzeit auf dem THERA PRAX[®]-Patientenmonitor visualisiert werden.

Positionierung der Optoden über der ROI: Sowohl bei den t0-, t1- und t2-Messungen unter dem Go/NoGo-Paradigma als auch bei den Neurofeedback-Sitzungen selbst wurden zur fNIRS-Messung zwei Multi-Kanal-Probesets mit jeweils 15 Optoden auf dem Kopf des Patienten über dem Areal des präfrontalen Kortex (PFC) rechts sowie links positioniert. So konnte rechts wie links das Signal von jeweils 22 Kanälen aufgezeichnet werden. Definierte ROI (ROI 1) für das Neurofeedback-Training waren dabei im Probeset 1 (links) die Kanäle 8, 12, 13 und 17. Im Probeset 2 (rechts) die Kanäle 6, 10, 11 und 15. In der Analyse der neurophysiologischen Messungen t0, t1 und t2 wurden die den dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) repräsentierenden Kanäle verwendet (ROI 2). Diese wurden mittels fMRT und eines Neuronavigationsprogramms (Neuronavi) anhand der Daten einer repräsentativen Person ermittelt und waren in Probeset 1 (links) die Kanäle 4, 13, 17, 18, 21 und 22, in Probeset 2 (rechts) die Kanäle 1, 5, 14 und 19 (s. Abb. 9).

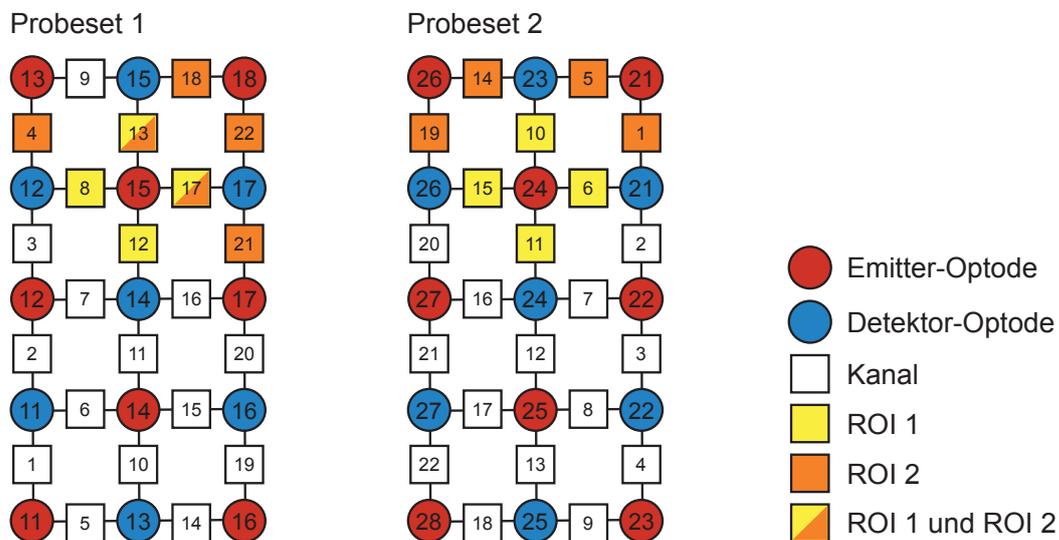


Abbildung 9: Anordnung von Optoden und Kanälen, ROI. Von insgesamt 44 Kanälen wurden als ROI bestimmte Kanäle für das Neurofeedback-Training selbst (ROI 1) und andere, den DLPFC repräsentierende Kanäle für die Datenanalyse (ROI 2) verwendet.

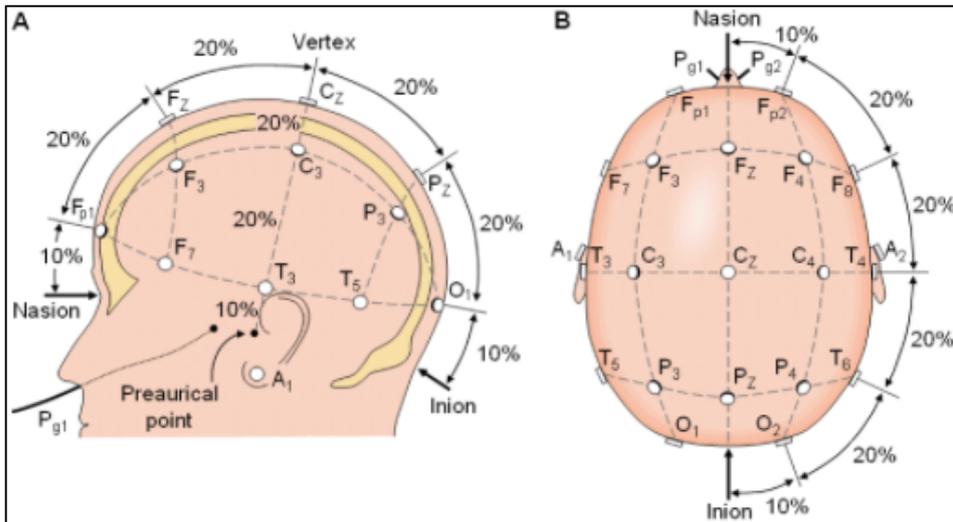


Abbildung 10: 10-20 System. Anhand des 10-20 Systems erfolgte die Positionierung der fNIRS-Probesets über der ROI. Quelle: http://www.bci2000.org/wiki/index.php/User_Tutorial:EEG_Measurement_Setup (abgerufen am 29.11.2015).

Zur Positionierung der Optoden wurden – orientiert am 10-20 System (Klem, Luders, Jasper, & Elger, 1999) für EEG-Messungen (s. Abb. 10) – bei jedem Patienten der Nasion-Inion-Abstand sowie der Kopfumfang vermessen. Es wurden dann drei Markierungen zur Positionierung der Probesets eingezeichnet: Eine bei 10% der Nasion-Inion-Strecke über dem Nasion (Fpz) und je eine links (T3) und rechts (T4) bei 25% des Kopfumfangs, ausgehend von der ersten Markierung (s. Abb. 11). Beim Aufsetzen des fNIRS-Probesets wurde nun an der Markierung T3 der Kanal 1 (zwischen Optode 11 und 11) und T4 der Kanal 4 positioniert.

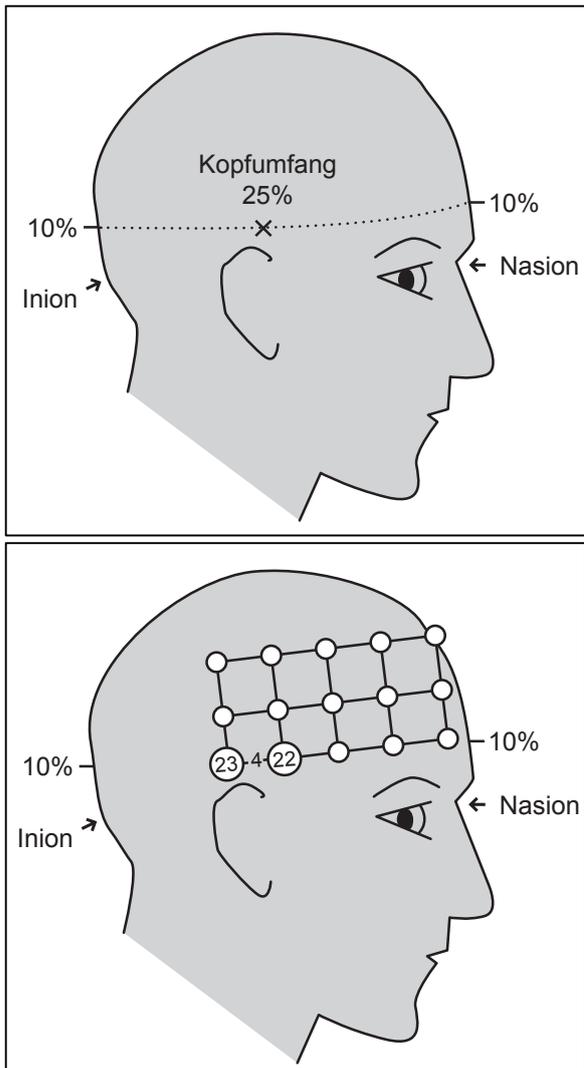


Abbildung 11: Positionierung der fNIRS-Probesets. Anhand des 10-20 Systems wurde der fNIRS-Kanal 1 des linken Probesets an Position T3 und der fNIRS-Kanal 4 des rechten Probesets an Position T4 gesetzt (bei je 25% des Kopfumfangs, 10% über der Nasion-Inion-Linie).

Ablauf einer fNIRS-Neurofeedback-Sitzung: Eine NIRS-Neurofeedback-Sitzung dauerte ca. 45 Minuten, die Vorbereitung inklusive jeweiliger Fragebögen zu Medikamenten-, Kaffee- und Nikotinkonsum sowie Lebensumständen, Schlaf und Therapieerwartung nochmals ca. 15-30 Minuten. Patienten, die unter medikamentöser ADHS-Therapie (z.B. Methylphenidat) standen, wurden angewiesen, ihre Medikation entweder konstant über die gesamte Trainingszeit weiter einzunehmen oder sie in diesem Zeitraum gar nicht einzunehmen. Von den 11 Studienteilnehmern nahmen im Zeitraum des Neurofeedback-Trainings

4 Patienten Methylphenidat ein. Zwei Patienten setzten das Medikament jeweils 24 Stunden vor einer Trainingssitzung ab, zwei Patienten nahmen das Medikament kontinuierlich weiter ein. Vor Beginn jeder Neurofeedback-Sitzung wurde jeder Patient gebeten, einen kurzen Fragebogen zur aktuellen Stimmung sowie zu Koffein- oder Medikamentenkonsum auszufüllen (s. Anhang 7: Fragebogen Konsum und Gemütszustand). Bei Sitzung 1, 5, 10, 15, 20, 25 und 30 füllten die Patienten diesen nicht aus, sondern stattdessen eine Checkliste zu allgemeinen Veränderungen im Lebensstil (s. Anhang 8: Checkliste Lebensstil). Bei den Sitzungen 5, 10, 15, 20, 25 und 30 füllten sie zusätzlich den Fragebogen zur Erfassung relevanter Therapiebedingungen (FERT) (Vollmann, 2010) aus. Bei den Sitzungen 15 und 30 wurden sie aufgefordert, den Fragebogen FEA-AFB (aktuell) (Döpfner et al., 2006) durch eine dritte Person (Familienmitglied, Freund/in o.ä.) ausfüllen zu lassen (s. hierzu auch Anhang 4: Verlaufsdagnostik und Training). Nach Positionierung des Probesets wurde im abgedunkelten Raum die Funktion der fNIRS-Optoden, die Signalqualität und der Sitz auf der Kopfhaut überprüft und ggf. korrigiert, z.B. durch Herstellung eines direkteren Kontakts der Optode zur Kopfhaut. Vor jedem Messblock erfolgte eine 10-sekündige Baselinemessung in Ruhe, um einen Vergleichswert für die im Training folgenden Aktivierungsänderungen zu haben. Ein Neurofeedback-Durchgang bestand aus 32 Aufgaben, die auf 3 Blöcke verteilt waren und dauerte ca. 32 Minuten (s. Abb. 12). Eine Aufgabe dauerte 30 Sekunden und war gefolgt von 30 Sekunden Pause.

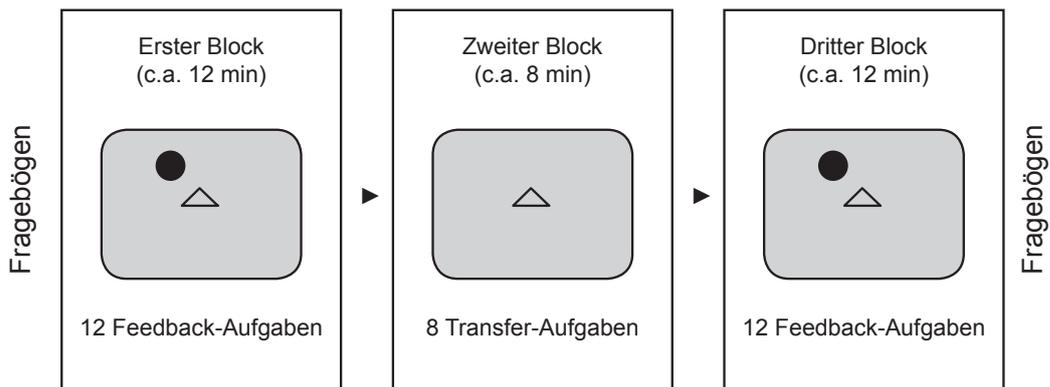


Abbildung 12: Sitzungsablauf Neurofeedback. Im ersten Block waren 12 Feedback-Aufgaben durchzuführen, im zweiten Block 8 Transfer-Aufgaben (d.h. ohne Feedbacksymbol), im dritten Block wiederum 12 Feedback-Aufgaben.

Zunächst wählte der Patient ein Feedback-Symbol (s. Abb. 13). In jeder Feedback-Aufgabe erhielt der Patient nun die Anweisung, dieses Symbol zu steuern, wobei es zwei Aufgabentypen gab: Aufwärts (Pfeil nach oben) = kognitive Aktivierung und abwärts (Pfeil nach unten) = kognitive Deaktivierung (s. Abb. 14), wobei Aktivierung über die Zunahme und Deaktivierung über die Abnahme der Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin über präfrontalen Arealen erreicht werden konnte.

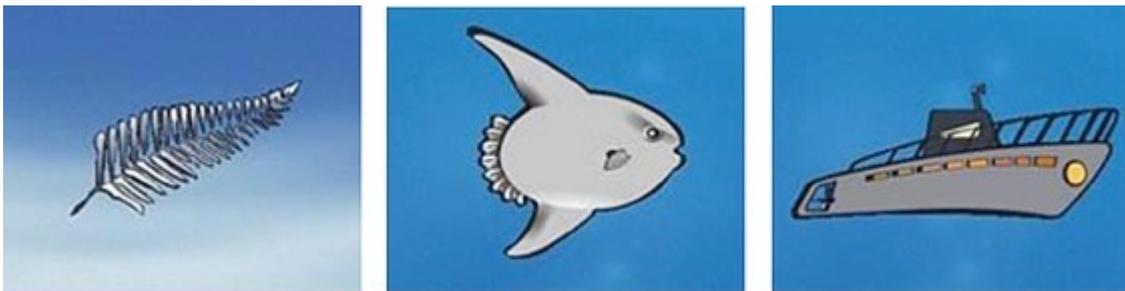


Abbildung 13: Feedbacksymbole. Für die Neurofeedback-Sitzung wählte der Patient ein Symbol, das er im Training aufwärts (Pfeil nach oben) oder abwärts (Pfeil nach unten) steuern sollte. Screenshots: neuroConn, Ilmenau.



Abbildung 14: Aktivierungs- und Deaktivierungs-Aufgabe. In der Aktivierungsaufgabe (Pfeil nach oben) sollte das Feedbacksymbol über die Mittellinie gesteuert werden. Dies gelang durch kognitive Aktivierung in Bereichen der ROI. In der Deaktivierungsaufgabe (Pfeil nach unten) sollte das Symbol unter die Mittellinie gesteuert werden, was durch kognitive Deaktivierung im entsprechenden Areal (PFC) gelang. Screenshots: neuroConn, Ilmenau.

Zwischen zwei Blöcken mit je 12 Feedback-Aufgaben musste der Patient einen Block à 8 Transfer-Aufgaben durchführen, bei denen die gleiche Anweisung gegeben wurde (Pfeil hoch/ runter) – jedoch ohne Darstellung des auf- oder absteigenden Symbols (s. Abb. 15). Nach jeder erfolgreich absolvierten Aufgabe (sowohl beim Feedback als auch beim Transfer) erhielt der Patient Rückmeldung zur positiven Verstärkung – zum einen durch verbales Feedback des Trainingsleiters, zum anderen in Form eines positiven Computersignals (Sonne) (s. Abb. 16).



Abbildung 15: Transfer-Aufgabe. In der Transferaufgabe erhielt der Patient mittels Pfeil die Anweisung zur Aktivierung oder Deaktivierung – allerdings erschien während der Aufgabe kein Feedbacksymbol zur Kontrolle. **Abbildung 16: Positives Feedbacksignal.** Bei erfolgreicher Absolvierung einer Aufgabe – sowohl beim Feedback (mit Symbol), als auch in der Transferaufgabe (ohne Symbol) – erschien nach dem Ende der Aufgabe eine Sonne zur positiven Verstärkung, Screenshots: neuroConn, Ilmenau.

fNIRS-Messung mit dem Go/NoGo-Paradigma (t0, t1, t2): Die Patienten absolvierten also 30 fNIRS-Neurofeedback-Sitzungen, in denen die Exekutiv- und Frontalhirnfunktionen trainiert werden sollten. An den Messzeitpunkten t0 (vor Trainingsbeginn), t1 (nach 15 Neurofeedback-Sitzungen) und t2 (nach 30 Neurofeedback-Sitzungen) wurden bei den Patienten verschiedene Tests und Aufgaben zur Untersuchung der Exekutivfunktionen sowie der Frontalhirnaktivierung durchgeführt, um mögliche Veränderungen durch das Training nachzuweisen. Eine dieser Aufgaben war das Go/NoGo-Paradigma, während dessen Durchführung die Frontalhirnaktivierung mittels fNIRS gemessen wurde. Beim Go/NoGo-Paradigma musste der Patient auf rasch hintereinander aufblinkende weiße Buchstaben auf schwarzem Grund reagieren. Es wurden dem Patienten in 30-sekündigen Blöcken abwechselnd nur Go-Stimuli („Go-Block“), dann Go- und NoGo-Stimuli („NoGo-Block“) in unregelmäßiger Abfolge präsentiert (s. Abb. 17). Im Go-Block erschienen die Buchstaben „A“, „B“, „C“, „D“, „E“, „F“, „G“, „H“, (...) im NoGo-Block zusätzlich der Buchstabe „N“. Außerdem gab es ein Fixationskreuz. Zwischen den Blöcken war jeweils eine 30-sekündige Pause, in deren letzten 10 Sekunden eine Text-Anweisung erschien, welche Aufgabe als nächstes auszuführen sei. In den Go-Blöcken sollte durch möglichst rasches Drücken der Leertaste auf jeden Buchstaben reagiert werden (Textanweisung: „Drücken Sie die Leertaste nach jedem Buchstaben“), in den NoGo-Blöcken hingegen sollte zwar weiterhin mit der Leertaste auf die Buchstaben reagiert werden, jedoch nicht wenn der Buchstabe „N“ auf dem Bildschirm erschien (Textanweisung: „Drücken Sie die Leertaste nach jedem Buchstaben außer dem Buchstaben N.“).

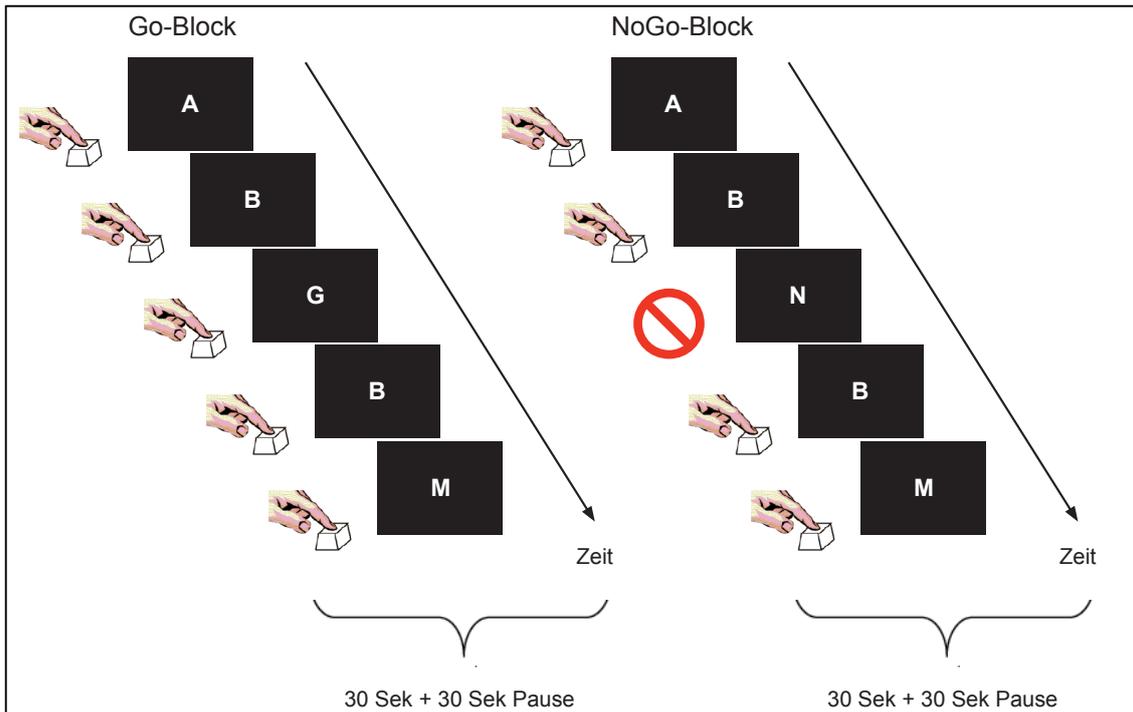


Abbildung 17: Go/NoGo-Paradigma. Bei Go/NoGo-Aufgabe musste der Patient möglichst rasch auf hintereinander aufblinkende Buchstaben reagieren. Im Go-Block sollte durch Drücken der Leertaste auf jeden Buchstaben reagiert werden, im NoGo-Block auf jeden Buchstaben, außer auf den Buchstaben „N“. Jeder Block dauerte 30 Sekunden.

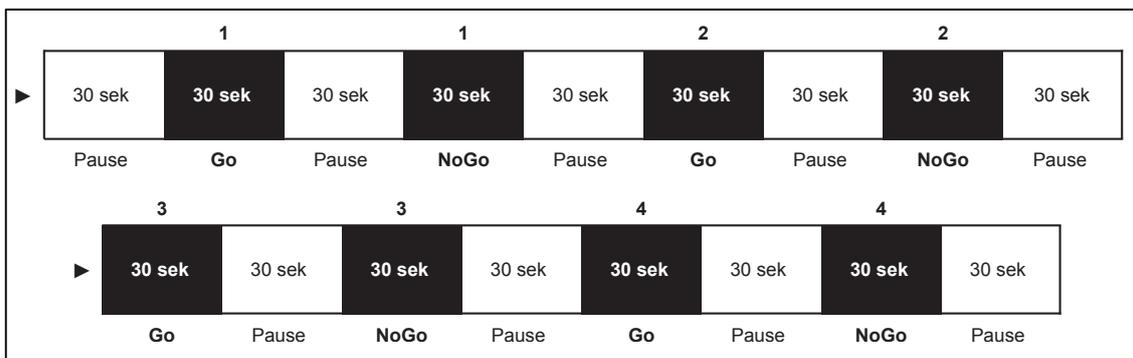


Abbildung 18: Go/NoGo Blöcke und Pausen. Jeder Go- und NoGo-Block dauerte 30 Sekunden, war gefolgt von einer 30-sekündigen Pause und wurde in einem Ablauf viermal durchgeführt.

Jeder Go- und jeder NoGo-Block wurde insgesamt viermal abgespielt (s. Abb. 18), mit Pausen dauerte ein Durchlauf also ca. 9 Minuten. Zudem erhielt jeder

Patient die Anweisung, in den Pausen ruhig sitzen zu bleiben, Gesichts- und Kaumuskulatur zu entspannen und möglichst nicht zu sprechen. Während der Durchführung wurden neben dem fNIRS-Aktivierungssignal vier weitere Messwerte erhoben: 1. die Anzahl der Fehler während der Go-Bedingung, 2. die Anzahl Fehler während der NoGo-Bedingung – hier gab es sowohl „Auslassungsfehler“ (misses) als auch „Fehler durch Ausübung“ (false alarms). Vor allem letztere wurden als Maß für die Impulsinhibition genauer untersucht, 3. die Reaktionszeiten unter Go und 4. die Variabilität der Reaktionszeit unter Go. Go-Fehler gelten dabei als typische Indikatoren für Unaufmerksamkeit während der Aufgabe, während NoGo-Fehler und die Reaktionszeit unter Go als Indikatoren für Impulsivität gelten (Barkley, 1991; Bezdjian et al., 2009; Halperin et al., 1991). Die Variabilität der Reaktionszeiten, die von den Standardabweichungen jedes einzelnen Patienten über alle Messungen abgeleitet wurde (Leth-Steensen et al., 2000), gilt als Maß für Konstanz, Vigilanz und Arousal.

2.3.3. Fragebogen ADHS-SB

Der Fragebogen ADHS-SB (s. Anhang 6: ADHS-Selbstbeurteilungsskala) (Retz-Junginger et al., 2003) wurde in dieser Arbeit zur Erfassung der aktuellen Symptomausprägung einer ADHS verwendet. 22 Fragen zur Überprüfung der 18 diagnostischen Kriterien nach DSM-IV und ICD-10 mussten auf einer Likert-Skala beantwortet werden, die von 0 („trifft nicht zu“) bis 3 („schwer ausgeprägt“) reichte. Insgesamt mussten mindestens 18 Punkte erreicht sein, um die Kriterien für eine ADHS-Diagnose zu erfüllen. Die drei ADHS-Hauptsymptome Hyperaktivität (max. 15 Punkte), Impulsivität (max. 12 Punkte) und Unaufmerksamkeit (max. 27 Punkte) wurden – zusätzlich zum Gesamtsummenscore – einzeln bewertet.

2.4. Analyse

2.4.1. Einteilung und Erhebung der Daten

Die erhobenen Daten lassen sich unterteilen in Symptomdaten, Verhaltensdaten und funktionelle Daten. Zu den Symptomdaten zählt die Selbstbeurteilung hinsichtlich der aktuellen Symptomausprägung der ADHS, die mit dem Fragebogen ADHS-SB erhoben wurde. Gesondert wurde hier außerdem in Subskalen die Selbstbeurteilung der aktuellen Ausprägung der Hauptsymptome Impulsivität und Unaufmerksamkeit analysiert. Zu den Verhaltensdaten zählen erstens die Anzahl der Fehler während der Go-Bedingung, zweitens die Anzahl Fehler während der NoGo-Bedingung – hier wiederum lassen sich Auslassungsfehler (misses) und Ausübungsfehler (false alarms) unterscheiden. Drittens zählen dazu die Reaktionszeiten sowie die Variabilität der Reaktionszeiten unter Go. Zu den funktionellen Daten zählen neurophysiologische fNIRS-Signale, welche Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin – und damit Veränderungen der Hirnaktivierung – widerspiegeln. Sie wurden jeweils während der Durchführung des Go/NoGo-Paradigmas erhoben. Alle Messdaten wurden an drei Messzeitpunkten, nämlich vor der 1., nach der 15. und nach der 30. Neurofeedback-Sitzung (t_0 , t_1 , t_2) erhoben und anschließend miteinander verglichen. Die Datenerhebung erfolgte mit dem Fragebogen ADHS-SB (Symptomdaten), mit dem Programm Presentation, Version 14.5 und dem Programm MatLab 2011a (Verhaltensdaten) sowie mit dem fNIRS-Gerät (funktionelle Daten). Die erhobenen Daten wurden zum Teil mit dem Programm MatLab R2012b (MathWorks Inc., USA) bearbeitet und anschließend statistisch mit dem Programm IBM SPSS 22 analysiert.

2.4.2. Aufbereitung der Daten, Studiendesign und statistische Analyse

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Veränderung zwischen drei Messzeitpunkten (t_0 = vor Trainingsbeginn, t_1 = nach 15 Trainingseinheiten, t_2 = nach 30 Trainingseinheiten) innerhalb der fNIRS-Gruppe untersucht. Unabhängige

Variablen waren dabei die drei Messzeitpunkte, abhängige Variablen die Symptomdaten, die Verhaltensdaten sowie die funktionellen Daten.

Symptomdaten (ADHS-SB): Die Auswertung des Fragebogens ADHS-SB erfolgte anhand eines Auswertungsbogens. Mittels Summenscore wurden die Symptome bewertet und so Scores sowohl für die Symptomatik insgesamt als auch einzeln für die Subskalen Impulsivität und Unaufmerksamkeit errechnet. Die Weiterverarbeitung erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22). Bei den Symptomdaten aller Patienten wurden ebenso zunächst die Mediane gebildet und auf Normalverteilung geprüft. Anschließend wurde wegen der niedrigen Patientenzahl (N=11) der nicht-parametrische Friedman-Test und ggf. Post-Hoc Analysen durchgeführt.

Verhaltensdaten (Go- und NoGo-Fehler, Reaktionszeit in Go, Variabilität d. Reaktionszeit in Go): Die Anzahl Fehler während der Go-Bedingung, die Anzahl Fehler während der NoGo-Bedingung (misses und false alarms), die Reaktionszeiten unter Go sowie die Variabilität der Reaktionszeiten unter Go wurden mittels USB-Stick aus dem zwischen fNIRS- und THERA PRAX[®]-Gerät geschalteten Computer extrahiert und in Excel zur statistischen Verarbeitung aufbereitet. Zur weiteren Analyse wurden jeweils die Go-misses, die NoGo-misses Fehler und die NoGo-false alarms Fehler addiert und von jedem Fehlertyp Mittelwerte bzw. Mediane gebildet. Die Reaktionszeiten aller Patienten unter Go – und zum Vergleich auch unter NoGo – wurden ebenfalls gemittelt. Die „intrasubjekt“ Variabilität der Reaktionszeiten unter Go wurden anhand der Standardabweichungen der Reaktionszeiten unter Go abgelesen (Leth-Steensen et al., 2000). Die Weiterverarbeitung erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS22). Die Daten wurden auf Normalverteilung geprüft und anschließend wurde wegen der niedrigen Patientenzahl der nicht-parametrische Friedman-Test und ggf. Post-Hoc Analysen durchgeführt.

Funktionelle Daten (fNIRS-Amplituden): Die Aufbereitung der mit dem fNIRS gewonnenen funktionellen Daten – als Rohdaten waren dies Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin – erfolgte mit der Software MatLab 2012b. Zunächst wurden dazu die Daten aus dem

fNIRS-System (Hitachi) mittels USB-Stick extrahiert und auf einen separaten PC überspielt. Im Programm MatLab 2012b wurden nach Einlesen der fNIRS-Go/NoGo-Verlaufsdaten aus den Messzeitpunkten t_0 , t_1 und t_2 die folgenden Bearbeitungsschritte der fNIRS-Rohdaten durchgeführt: Zunächst wurde ein Bandpassfilter mit cut-off Frequenzen von 0.01-0.3 Hz über das Oxy- und das Desoxy-Signal gelegt, der alle Ausreißer-Frequenzen oberhalb und unterhalb des Durchlassbereiches entfernte. Zur Analyse der im gemessenen Signal enthaltenen Frequenzanteile wurde anschließend eine Fourier-Transformation durchgeführt. Bei der folgenden Definition der ROI 2, also derjenigen Kanäle, die den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) rechts und links wieder spiegeln, wurden in Probeset 1 (linker DLPFC) die Kanäle 4, 13, 17, 18, 21 und 22 gewählt, in Probeset 2 (rechter DLPFC) die Kanäle 1, 5, 14 und 19. Anschließend erfolgte eine Interpolation der Kanäle nach Gauss, bei der stark abweichende Kanäle als Artefakte identifiziert und entfernt wurden. 34,09 % (459 von 1452) der Kanäle wurden so wegen schlechter Qualität der Signale (Bewegungsartefakte, Rauschen) interpoliert. Im nächsten Schritt wurden die Trigger analysiert und wiederum Artefakte entfernt. Das Oxy- sowie das Desoxy-Signal wurde mittels Correlation based signal improvement (CBSI) nach Cui et al. auf den Verlauf hin untersucht: Das CBSI überprüft dabei die Korrelation zwischen Oxy- und Desoxy-Signal und wertet bzw. entfernt die Signale ggf. als Bewegungsartefakt, falls die Korrelation positiv ist, die Signale also parallel verlaufen (Cui, Bray, & Reiss, 2010). Nach dieser Korrektur werden Oxy- und Desoxy-Signal nicht mehr getrennt betrachtet, sondern als ein Signal, als Kortexaktivierung („corrected activation signal“) nach Cui, welche als ein relatives Maß für die lokale kognitive Aktivität gelten kann. Anschließend wurden weitere Artefakte ggf. manuell korrigiert. Für die Go/NoGo-Daten wurden schließlich als Event Related Average die Amplituden über die Bedingungen Go und NoGo zu den drei Messzeitpunkten gemittelt. Bei den dazu durchgeführten zweiseitigen t-Tests für unabhängige Stichproben wurden als Zeitfenster die Sekunden 0 bis 10 für statistische Berechnungen und die Sekunden 10 bis 30 für die Suche nach Peaks gewählt. Als Baseline, zu der die Werte in Relation gesetzt wurden, dienten nach Ehlis et al. die letzten 2 Sekunden der Pause vor einer neuen

Aufgabe (Ehlis et al., 2008). Für die anschließende Untersuchung der Amplitudenwerte in SPSS wurden die Daten nochmals bearbeitet: Durch die Mittelung der Konzentrationsänderung des Oxy-Hb in den letzten 15 Sekunden jedes Trials ergab sich ein Mittelwert für jeden Trial, jede Person und alle Kanäle. Positive Mittelwerte bedeuteten dabei einen Aktivierungsanstieg, negative eine Deaktivierung. Die Weiterverarbeitung erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS22). Zunächst wurden die Mediane der fNIRS-Daten aller Studienteilnehmer zu den drei Messzeitpunkten t_0 , t_1 und t_2 gebildet. Die Daten wurden mit dem Shapiro Wilkes-Test auf Normalverteilung geprüft. Zur Testung auf Unterschiede zentraler Tendenzen/Mittelwerte innerhalb der Gruppe an den drei Messzeitpunkten wurde wegen der niedrigen Patientenzahl der nicht-parametrische Friedman-Test durchgeführt. Falls der Friedman-Test Signifikanz zeigte, wurden anschließend Post-Hoc Analysen durchgeführt, um zu überprüfen, welcher der Mediane signifikant von den anderen abwich.

Korrelationen: Anschließend wurden für alle Datengruppen jeweils die Differenzen zwischen den Messzeitpunkten (t_1-t_0 , t_2-t_1 und t_2-t_0) berechnet, um dann Korrelationen zwischen Symptomdaten und funktionellen Daten bzw. zwischen Symptomdaten und Verhaltensdaten zu analysieren.

3. ERGEBNISSE

3.1. Stichprobe

Insgesamt führten 11 ADHS-Patienten (3 Frauen und 8 Männer) das komplette fNIRS-Neurofeedback-Training durch. Die Altersspanne reichte von 18 bis 50 Jahre, der Mittelwert betrug 30.82 Jahre ($SD = 10.51$; Median = 29 Jahre). Der im CFT-20-R ermittelte IQ betrug im Mittel 111 (Median: 115). Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventory (EHI) erhoben (s. Tabelle 2). Einzelne Patienten hatten Schwierigkeiten, regelmäßige Sitzungen abzuhalten, so kam es vereinzelt auch außerhalb der regulären Pausen zu größeren Unterbrechungen im Verlauf der 30 Trainingssitzungen. Von 16 Patienten brachen 5 das fNIRS-Neurofeedback-Training vorzeitig ab. Als Ursachen gaben sie u.a. den zeitlichen Aufwand, mangelnde Motivation oder das Ausbleiben schnellerer Symptomverbesserung an.

Tabelle 2: Deskriptive Daten der Patientenstichprobe

	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
Alter (Jahre)	30.82 (10.51)	29	18 - 50
IQ	111.00 (16.90)	115	88 - 138
Händigkeit	67.43 (44.45)		-58 - 100

N = 11 (3 Frauen, 8 Männer)

3.2. Trainingseffekte auf Symptomebene (ADHS-SB)

Verglichen wurde innerhalb der fNIRS-Gruppe zwischen den Messzeitpunkten t0 (vor Trainingsbeginn), t1 (nach 15 Trainingssitzungen) und t2 (nach 30 Trainingssitzungen). Es wurden die Fragebogendaten (ADHS-SB) zur aktuellen Gesamtsymptomatik untersucht und zusätzlich diejenigen zu den ausgewählten Hauptsymptomen Impulsivität und Unaufmerksamkeit.

Gesamtsymptomatik: Tabelle 3 und Abbildung 19 geben einen Überblick über die deskriptive Statistik der Daten zur Gesamtsymptomatik: Die Mediane der Symptomdaten (ADHS-SB) sanken von Messzeitpunkt t0 zu t1 und von t1 zu t2, wobei der Abfall zwischen t0 und t1 – also nach den ersten 15 Trainingssitzungen – größer war, als zwischen t1 und t2. Ob diese Unterschiede signifikant waren, wurde in weiteren Tests untersucht.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der ADHS-SB zum Messzeitpunkt t0, t1 und t2

	Messzeitpunkt	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
ADHS-SB	t0	34.59 (8.94)	38.00	16 - 44
	t1	22.73 (8.88)	23.00	5 - 33
	t2	21.64 (9.01)	22.00	11 - 41

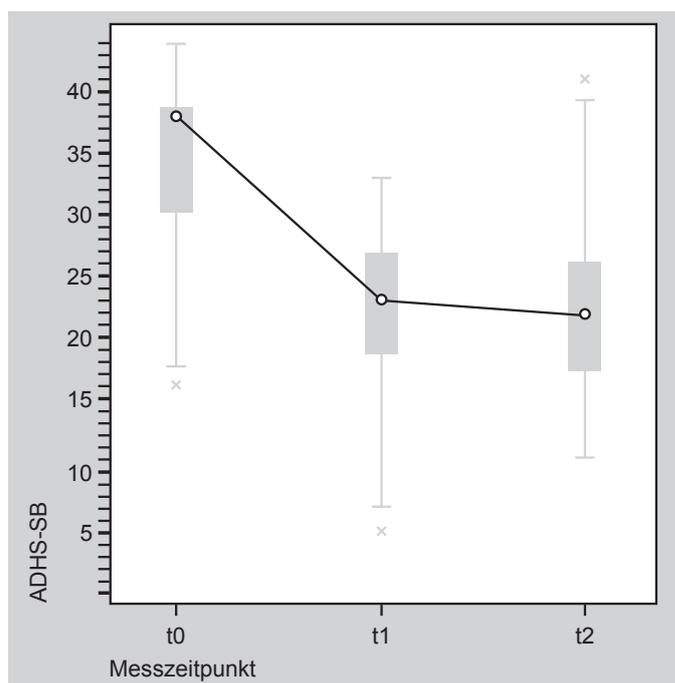


Abbildung 19: ADHS-Symptomatik zu den drei Messzeitpunkten im Verlauf des fNIRS-Neurofeedback-Trainings. Zu sehen sind die Mediane des Fragebogens ADHS-SB. Zu jedem Messzeitpunkt wurden 22 Fragen auf einer Likert-Skala beantwortet, die von 0 („trifft nicht zu“) bis 3 („schwer ausgeprägt“) reichte. Der cutOff lag bei 18 Punkten.

Die Daten zur Gesamtsymptomatik (ADHS-SB) wurden zunächst mit dem Shapiro Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, wobei die Daten zum Zeitpunkt t0 nicht normalverteilt waren. Aus diesem Grund und wegen der kleinen Gruppengröße wurde der nicht-parametrische Friedman-Test durchgeführt, der für den ADHS-SB einen signifikanten Haupteffekt über die Zeit ($\chi^2(2) = 15.49; p < .001$) zeigte. In den anschließenden Post-hoc Analysen zeigte der Wilcoxon-Test für den Differenzwert zwischen ADHS-SB zum Zeitpunkt t0 und ADHS-SB zum Zeitpunkt t1 einen signifikanten Unterschied ($z = -2.80; p = .005$), d.h. es gab einen signifikanten Unterschied der Symptomausprägung zwischen der Vormessung (t0) und der Messung nach 15 Trainingssitzungen (t1). Für den Differenzwert zwischen ADHS-SB zum Zeitpunkt t1 und ADHS-SB zum Zeitpunkt t2 zeigte der t-Test für gepaarte Stichproben keinen signifikanten Unterschied ($t(10) = 0.34; p = .740$), d.h. zwischen der Zwischenmessung (t1) und der Messung nach Training 16 bis 30 (t2) gab es keinen signifikanten Unterschied der Symptomausprägung.

Kernsymptome Impulsivität und Unaufmerksamkeit: Tabelle 4 und Abbildung 20 sowie 21 zeigen einen Überblick über die Daten der ausgewählten Kernsymptome Impulsivität und Unaufmerksamkeit. Die Mediane für das Symptom Impulsivität als auch für das Symptom Unaufmerksamkeit fielen von t0 über t1 bis t2 ab. Für beide Symptombereiche fielen sie deutlich stärker zwischen Messzeitpunkt t0 und t1 als zwischen Messzeitpunkt t1 und t2. Ob die Unterschiede signifikant waren, wurde in weiteren Test überprüft.

Tabelle 4: Deskriptive Werte der mittels ADHS-SB erhobenen Ausprägung der Symptombereiche Impulsivität und Unaufmerksamkeit an den Messzeitpunkten t0, t1 und t2

	Messzeitpunkt	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
Impulsivität	t0	7.59 (2.67)	8.50	3 - 11
	t1	4.64 (3.17)	4.00	0 - 12
	t2	4.27 (2.65)	4.00	1 - 9

	Messzeitpunkt	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
Unaufmerksamkeit	t0	17.73 (6.20)	20.00	5 - 25
	t1	12.45 (6.53)	12.00	1 - 22
	t2	11.91 (6.76)	11.00	3 - 24

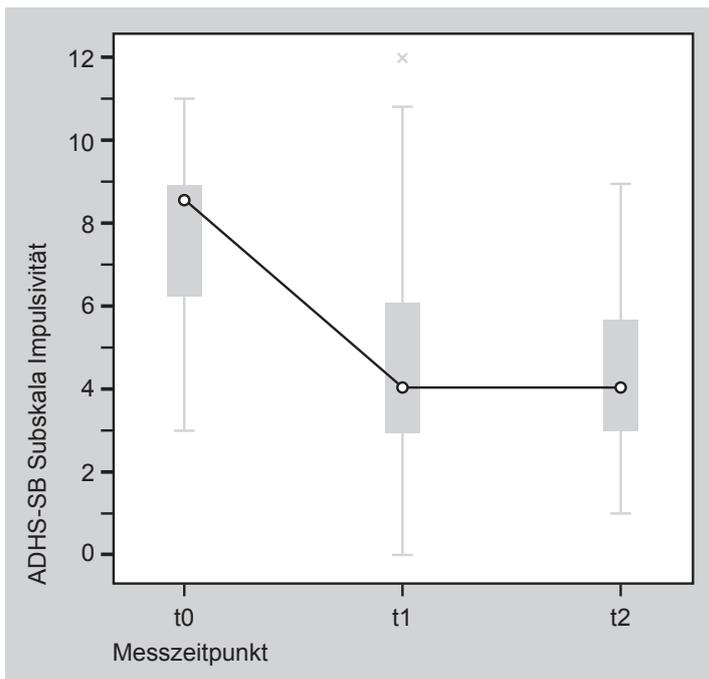


Abbildung 20: ADHS-Kernsymptom Impulsivität zu den drei Messzeitpunkten im Verlauf des fNIRS-Neurofeedback-Trainings. Zu sehen sind die Mediane (Punkte im Summenscore des Fragebogens ADHS, Subskala) für den Symptombereich Impulsivität.

Symptombereich Impulsivität: Zunächst wurden die Daten mit dem Shapiro Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Die Werte der Subskala Impulsivität der ADHS-Selbstbeurteilungsskala waren normalverteilt. Wegen der kleinen Gruppengröße wurde jedoch auch hier der nicht-parametrische Friedman-Test durchgeführt. Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt über die Zeit ($\chi^2(2) = 8.73$; $p = .013$) für das Symptom Impulsivität. Die anschließende Post-hoc Analyse mit einem T-Test für gepaarte Stichproben ergab einen signifikanten Einfluss der Trainingssitzungen 1 bis 15 ($t(10) = 4.29$; $p = .002$) auf die Symptomatik der Impulsivität, während die Trainingssitzungen 16 bis 30 ($t(10) = 0.388$; $p = .708$) keinen signifikanten Einfluss zeigten.

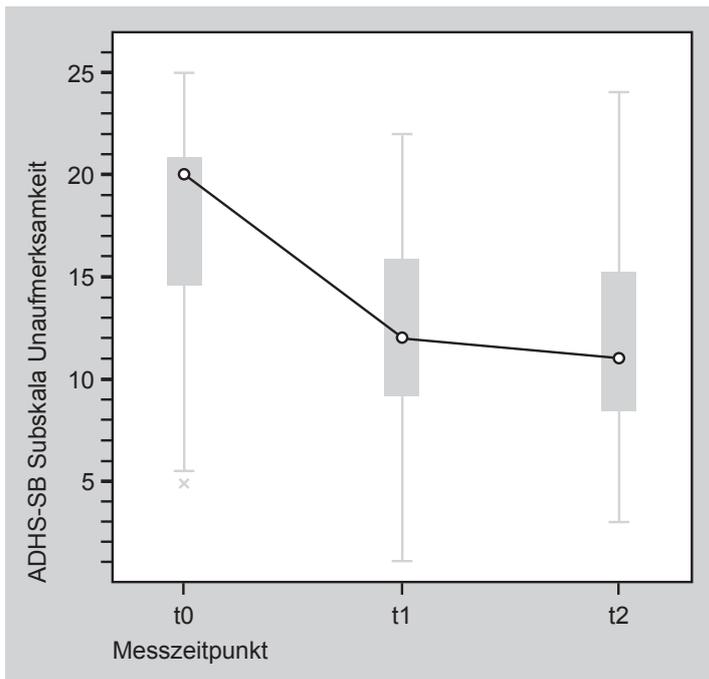


Abbildung 21: ADHS-Kernsymptom Unaufmerksamkeit zu den drei Messzeitpunkten im Verlauf des fNIRS-Neurofeedback-Trainings. Zu sehen sind die Mediane (Punkte im Summenscore des Fragebogens ADHS, Subskala) für den Symptombereich Unaufmerksamkeit.

Symptombereich Unaufmerksamkeit: Auch hier wurden die Daten zunächst mit dem Shapiro Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Die Werte der Subskala Unaufmerksamkeit der ADHS-Selbstbeurteilungsskala waren nicht normalverteilt, daher und wegen der kleinen Gruppengröße wurde der nicht-parametrische Friedman-Test durchgeführt. Für den Symptombereich Unaufmerksamkeit ergab sich ein signifikanter Haupteffekt über die Zeit ($\chi^2(2) = 10.60$; $p = .005$). In den anschließenden Post-hoc Analysen zeigte der Wilcoxon-Test für den Differenzwert zwischen der Subskala Unaufmerksamkeit zum Zeitpunkt t0 und der Subskala Unaufmerksamkeit zum Zeitpunkt t1 einen signifikanten Unterschied ($z = -2.67$; $p = .008$) zwischen t0 und t1 und damit einen signifikanten Einfluss der Trainingssitzungen 1 bis 15 auf den Symptombereich Unaufmerksamkeit. Der t-Test für gepaarte Stichproben für den Differenzwert zwischen der Subskala Unaufmerksamkeit zum Zeitpunkt t1 und der Subskala Unaufmerksamkeit zum Zeitpunkt t2 hingegen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($t(10) = 0.43$; $p = .680$) zwischen t1 und t2 und damit keinen signifikanten Einfluss der Trainingssitzungen 16 bis 30.

3.3. Trainingseffekte auf Verhaltensdaten (Go/NoGo-Paradigma)

Die Verhaltensdaten der fNIRS-Gruppe wurden über die Zeit, also zwischen den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 verglichen. Zu den Verhaltensdaten zählen die Fehleranzahl in der Go- und NoGo-Bedingung, die Reaktionszeiten in der Go- und NoGo-Bedingung sowie die Variabilität der Reaktionszeiten in der Go-Bedingung.

Go-Fehler und NoGo-Fehler: Go-Fehler („misses“) sind Auslassungsfehler, also Durchgänge, in denen auf ein Target nicht reagiert wurde. Zu NoGo-Fehlern zählen einerseits ebenfalls Auslassungsfehler („misses“), sowie andererseits Ausübungsfehler („false alarms“), also Durchgänge in denen reagiert wurde, obwohl kein Target vorausging. Aus Tabelle 5 und Abbildung 22 wird ersichtlich, dass NoGo-false alarms am häufigsten vorkamen, während NoGo-misses so gut wie gar nicht und Go-Fehler relativ selten vorkamen. Im zeitlichen Verlauf der drei Messzeitpunkte nahmen NoGo-false alarms und Go-Fehler ab. Ob diese Unterschiede signifikant waren, wurde in weiteren Tests überprüft.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik von Go- und NoGo-Fehlern (Go/NoGo-Paradigma)

	Messzeitpunkt	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
Go-Fehler misses	t0	1.00 (1.48)	1	0 - 5
	t1	1.18 (1.47)	1	0 - 5
	t2	1.36 (2.54)	0	0 - 8
NoGo-Fehler misses	t0	0.27 (0.467)	0	0 - 1
	t1	0.27 (0.467)	0	0 - 1
	t2	1.00 (2.14)	0	0 - 7
NoGo-Fehler false alarms	t0	4.73 (2.76)	4	2 - 12
	t1	4.09 (1.70)	4	1 - 6
	t2	3.73 (2.53)	3	0 - 8

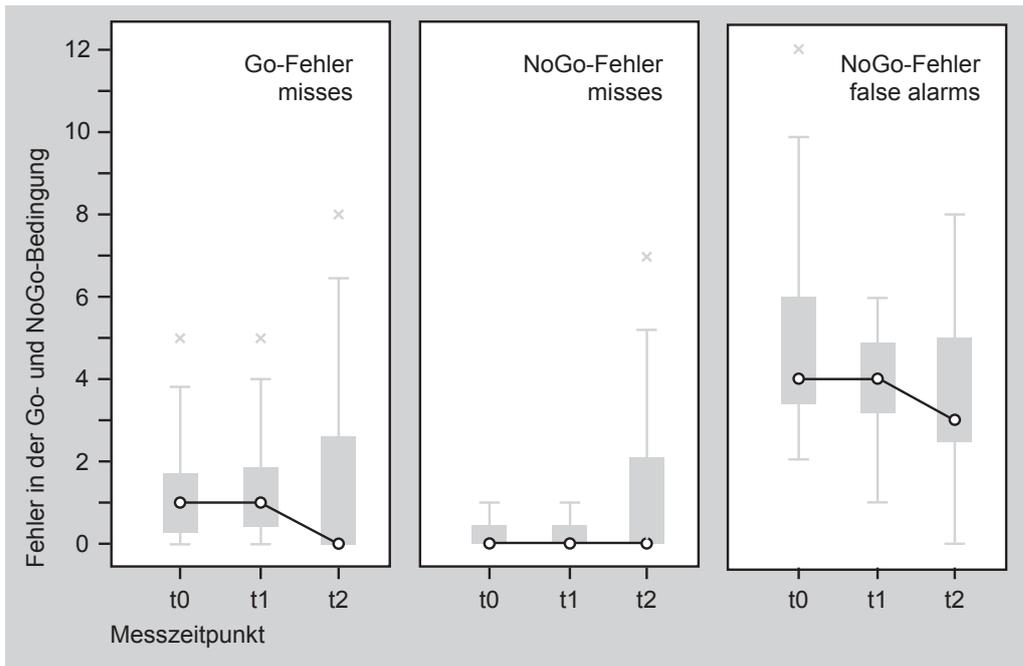


Abbildung 22: Go- und NoGo-Fehler zu den drei Messzeitpunkten im Verlauf des fNIRS-Neurofeedback-Trainings. Zu sehen sind die Mediane der Fehler in der Go- und in der NoGo-Bedingung, letztere sind unterteilt in NoGo-misses und NoGo-false alarms. Als „misses“ gelten dabei Auslassungsfehler (sowohl in der Go- als auch in der NoGo-Bedingung), während „false alarms“ Ausübungsfehler waren, bei denen reagiert wurde, obwohl kein Target vorausging.

Zur Überprüfung auf Signifikanz dieser Unterschiede wurden die Daten der Go- und NoGo-Fehler zunächst mittels Shapiro Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Wegen der kleinen Gruppengröße und da die Daten größtenteils nicht normalverteilt waren, wurden sie mit dem nicht-parametrischen Friedman-Test analysiert, der insgesamt keine signifikanten Haupteffekte über die Zeit zeigte, weder für Go-Fehler (mit $\chi^2(2) = 1.36$; $p = .507$) noch für NoGo-misses ($\chi^2(2) = 0.74$; $p = .692$) oder für NoGo-false alarms ($\chi^2(2) = 0.65$; $p = .723$).

Reaktionszeiten in der Go- und NoGo-Bedingung: Die Reaktionszeiten (RZ) in der Go- und NoGo-Bedingung wurden gesondert betrachtet (s. Tabelle 6 und Abb. 23), wobei uns vor allem die Reaktionszeiten in der Go-Bedingung interessierten. In der Go-Bedingung waren die Reaktionszeiten insgesamt kürzer als in der NoGo-Bedingung. In der NoGo-Bedingung wurden die Reaktionszeiten über die drei Messzeitpunkte (t0 bis t2) hinweg länger. In der Go-Bedingung waren die Reaktionszeiten nach 15 Sitzungen (t1) zunächst kürzer als vor Trai-

ningsbeginn (t0), während sie dann nach Sitzung 16 bis 30 (t3) wieder insgesamt länger waren. Ob diese Unterschiede signifikant waren, wurde in weiteren Tests untersucht.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Reaktionszeiten in der Go- und NoGo-Bedingung (Go/NoGo-Paradigma)

	Messzeitpunkt	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
RZ Go (ms)	t0	297.87 (36.05)	295.69	245.04 - 375.28
	t1	293.39 (35.45)	280.94	235.71 - 363.09
	t2	303.14 (52.78)	322.45	219.38 - 377.17
RZ NoGo (ms)	t0	456.26 (36.64)	454.27	397.53 - 507.42
	t1	452.36 (42.99)	468.63	370.98 - 496.13
	t2	483.12 (58.29)	500.80	402.25 - 566.79

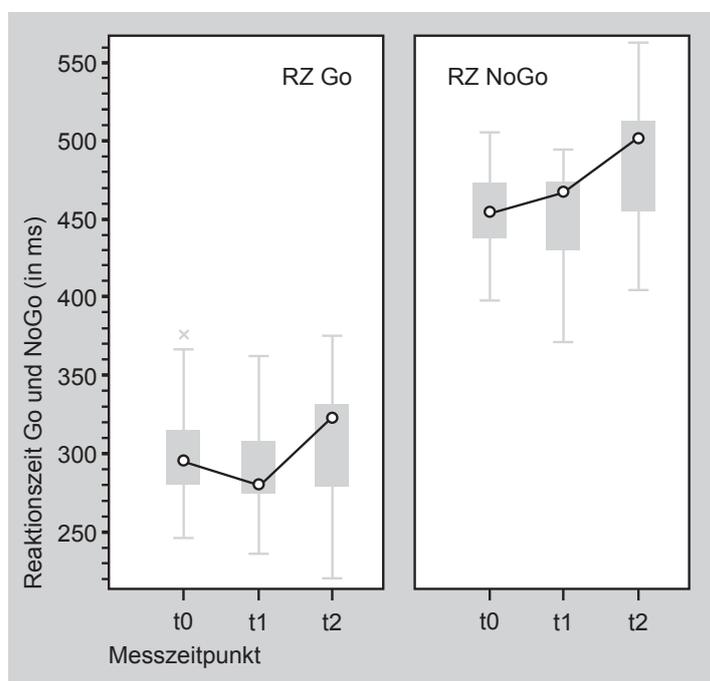


Abbildung 23: Reaktionszeiten in der Go- und NoGo-Bedingung zu den drei Messzeitpunkten im Verlauf des fNIRS-Neurofeedback-Trainings. Zu sehen sind die Mediane der Reaktionszeiten, die bei der Durchführung des Go/NoGo-Paradigmas vor Trainingsbeginn (t0), nach 15 Sitzungen (t1) und nach 30 Sitzungen (t2) erhoben wurden.

Die Daten der Reaktionszeiten in der Go- und NoGo-Bedingung wurden mit dem Shapiro Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, wobei sie zu allen drei Messzeitpunkten normalverteilt waren. Wegen der kleinen Gruppengröße wurde der nicht-parametrische Friedman-Test durchgeführt, der keine signifikanten Haupteffekte über die Zeit für die Reaktionszeit in der Go-Bedingung ($\chi^2 (2) = 0.73$; $p = .695$) und ebenso keine signifikanten Haupteffekte über die Zeit für die RZ in der NoGo-Bedingung ($\chi^2 (2) = 5.40$; $p = .067$) zeigte.

Um die Variabilität der Reaktionszeit in der Go-Bedingung zu berechnen, wurden für jeden Patienten einzeln alle Reaktionszeiten jedes Messzeitpunktes analysiert und die Standardabweichungen errechnet (s. Tabelle 7 und Abb. 24). Diese Daten wurden dann zunächst mit dem Shapiro Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, wobei die Daten zu den Zeitpunkten t0 und t1 nicht normalverteilt waren. Deswegen und wegen der geringen Gruppengröße wurden die Daten weiter mit dem nicht-parametrischen Friedman-Test untersucht, der keine signifikanten Haupteffekte über die Zeit zeigte ($\chi^2 (2) = 0.545$; $p = .761$).

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der Variabilität der RZ in Go (Go/NoGo-Paradigma)

	Messzeitpunkt	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
Variabilität der Reaktionszeit in Go (ms)	t0	116.48 (118.16)	86.53	44 - 464
	t1	92.38 (52.23)	83.04	30 - 226
	t2	99.15 (36.25)	99.34	53 - 160

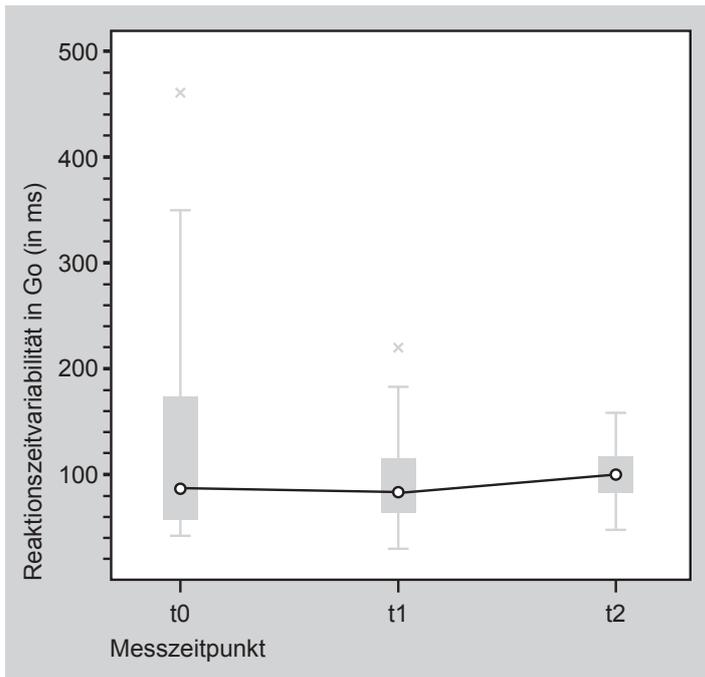


Abbildung 24: Variabilität der Reaktionszeiten in der Go-Bedingung zu den drei Messzeitpunkten im Verlauf des fNIRS-Neurofeedback-Trainings. Zu sehen sind die Mediane der Reaktionszeitvariabilität in der Bedingung Go, die anhand der Standardabweichungen der Reaktionszeiten ermittelt wurden.

3.4. Behandlungseffekte in den funktionellen Daten (fNIRS)

Verglichen wurde innerhalb der fNIRS-Gruppe zwischen den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 sowie aufgeschlüsselt in Probeset 1 (linker DLPFC) und Probeset 2 (rechter DLPFC). Tabelle 8 sowie die Abbildungen 25, 26 geben einen Überblick über die deskriptive Statistik der fNIRS-Daten unter Durchführung des Go/NoGo-Paradigmas. Gemessen wurden Veränderungen der zerebralen Oxygenierung (Anstieg von O₂HB und Gesamthb bei einem Abfall von Hb), die durch kognitive Aktivierung ausgelöst werden (Fallgatter et al., 2004). Im Rahmen der Datenverarbeitung wurde aus den Signalen für Oxygenierung und Desoxygenierung ein einzelnes Signal generiert, die Kortexaktivierung nach Cui (auch: „corrected activation signal“), die als relatives Maß für lokale neuronale Aktivität gelten kann und die hier jeweils wiedergegeben wird. In der Bedingung Go stiegen also die Mediane dieser Kortexaktivierung im linken und rechten DLPFC von t0 bis t2 leicht an, im linken DLPFC stärker als im rechten. In der

Bedingung NoGo fielen die Mediane der Kortexaktivierung im linken DLPFC von t0 bis t2 stark ab. Von t0 bis t1 stärker als von t1 bis t2. Im rechten DLPFC stiegen sie von t0 bis t1, fielen dann aber wieder von t1 bis t2. Zur Visualisierung der Aktivierungsänderung zu den drei Messzeitpunkten (nur NoGo-Bedingung) bzw. zum Vergleich von Go- und NoGo-Bedingung dient auch die Darstellung in t-Maps (s. Abb. 27 bis 30), die weiter unten beschrieben wird. Ob diese Unterschiede signifikant waren, wurde anschließend jeweils für Go und NoGo und für den linken und rechten DLPFC einzeln überprüft.

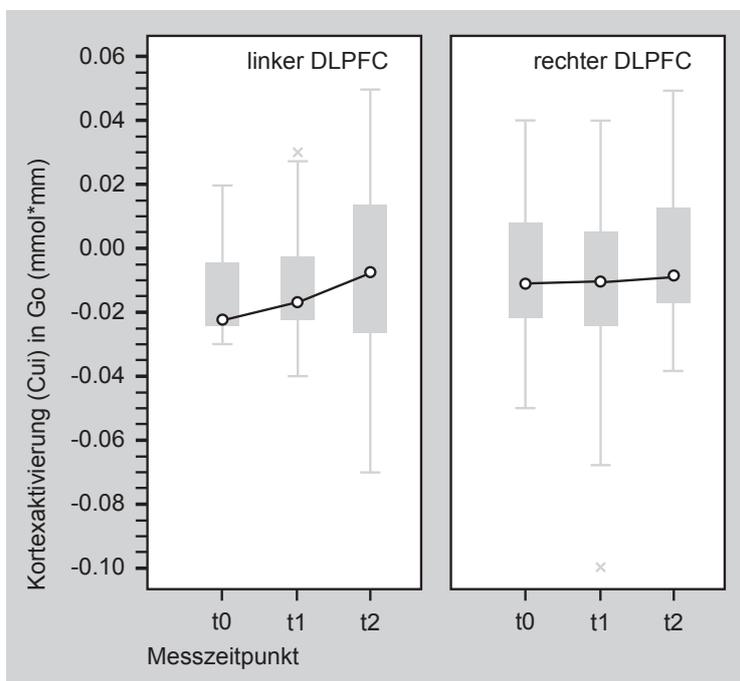


Abbildung 25: Kortexaktivierung (nach Cui) im DLPFC in der Go-Bedingung zu den drei Messzeitpunkten im Verlauf des fNIRS-Neurofeedback-Trainings. Zu sehen sind die Mediane der Aktivierung im rechten und linken DLPFC in der Go-Bedingung. Die Kortexaktivierung lässt sich aus einer linearen Kombination von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin errechnen, dessen Veränderung zuvor mittels fNIRS aufgezeichnet wurde (Cui et al., 2010).

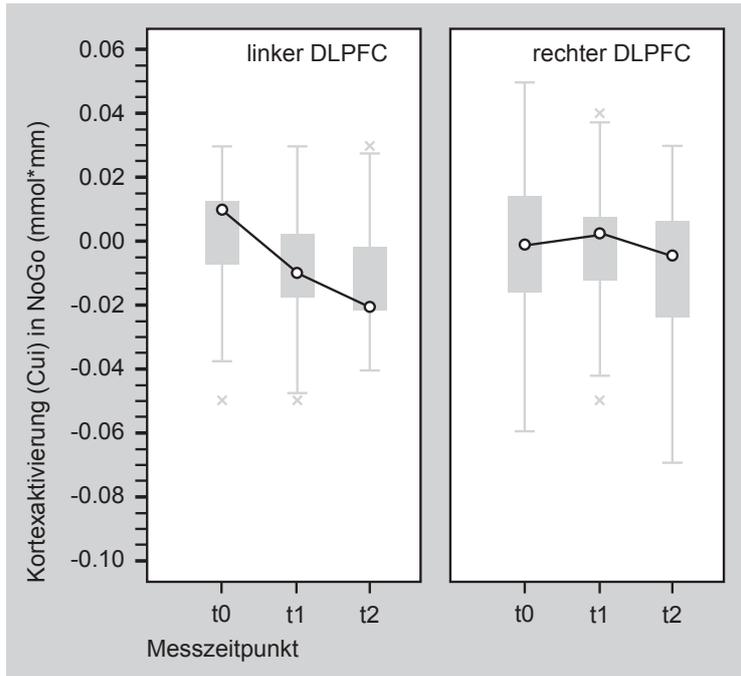


Abbildung 26: Kortexaktivierung (nach Cui) im DLPFC in der NoGo-Bedingung zu den drei Messzeitpunkten. Zu sehen sind die Mediane der Aktivierung im rechten und linken DLPFC während der NoGo-Bedingung.

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der funktionellen Daten (Go/NoGo-Paradigma)

	Messzeitpunkt	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
Go, linker DLPFC Kortexaktivierung n. Cui (mmol*mm)	t0	-0.014 (0.02)	-0.023	-0.03 - 0.02
	t1	-0.013 (0.02)	-0.017	-0.04 - 0.03
	t2	-0.006 (0.04)	-0.007	-0.07 - 0.05
Go, rechter DLPFC Kortexaktivierung n. Cui (mmol*mm)	t0	-0.006 (0.03)	-0.011	-0.05 - 0.04
	t1	-0.011 (0.03)	-0.010	-0.10 - 0.04
	t2	-0.002 (0.03)	-0.008	-0.04 - 0.05
NoGo, linker DLPFC Kortexaktivierung n. Cui (mmol*mm)	t0	0.002 (0.02)	0.01	-0.05 - 0.03
	t1	-0.007 (0.02)	-0.01	-0.05 - 0.03
	t2	-0.011 (0.02)	-0.02	-0.04 - 0.03

	Messzeitpunkt	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
NoGo, rechter DLPFC Kortexaktivierung n. Cui (mmol*mm)	t0	-0.0002 (0.03)	-0.001	-0.06 - 0.05
	t1	-0.002 (0.02)	0.003	-0.05 - 0.04
	t2	-0.008 (0.03)	-0.004	-0.07 - 0.03

In den Abbildungen 27 bis 30 werden t-Maps gezeigt, welche den Vergleich der Mittelwerte der fNIRS-Amplituden im rechten und linken DLPFC über t-Tests darstellen. Zunächst wurde die Kortexaktivierung, also das „corrected activation signal“ nach Cui, im zeitlichen Verlauf (nur in der NoGo-Bedingung) verglichen, dann die Kortexaktivierung in der Go-Bedingung im Vergleich zur Aktivierung in der NoGo-Bedingung: Beim Vergleich der drei Messzeitpunkte (t0, t1, t2) zeigt Abbildung 27, dass die Kortexaktivierung in der NoGo-Bedingung in Bereichen des linken DLPFC nach 15 Sitzungen (t1) niedriger war als vor Trainingsbeginn (t0) **(a)**. Zum Messzeitpunkt t2, also nach weiteren 15 Trainingssitzungen, fällt auf, dass die Kortexaktivierung in ähnlichen Bereichen höher war als nach den ersten 15 Sitzungen (t1) **(b)**. Im Vergleich der gesamten 30 Sitzungen (t0 vs. t2) war die Kortexaktivierung in Bereichen des linken DLPFC nach 30 Sitzungen (t2) jedoch insgesamt niedriger als vor Trainingsbeginn (t0) **(c)**.

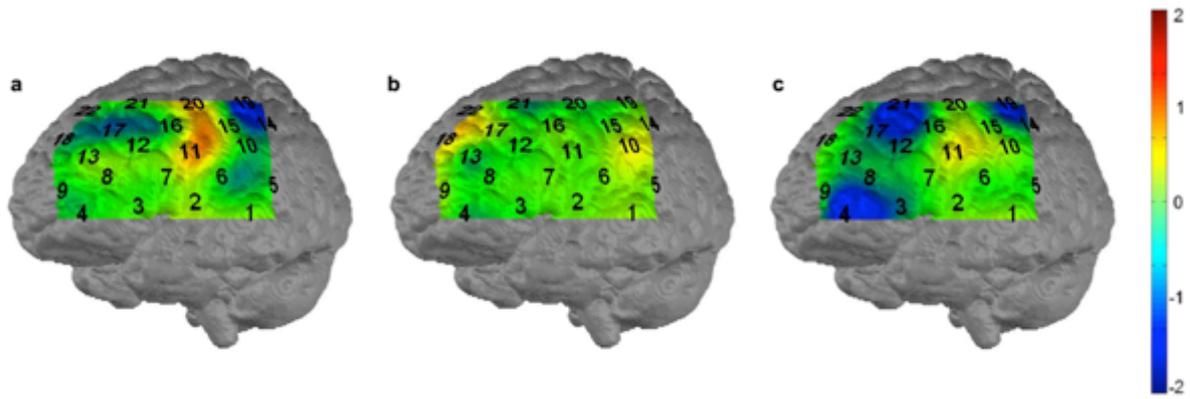


Abbildung 27: t-Maps der Kortexaktivierung im linken DLPFC in der NoGo-Bedingung im Vergleich der Messzeitpunkte. Zu sehen sind Veränderungen der Kortexaktivierung nach Cui, wobei eine Zunahme der Aktivierung gelb bis rot, ein Abfall hell- bis dunkelblau dargestellt ist. Bild a zeigt die Veränderung nach den ersten 15 Sitzungen (t1 vs. t0), wobei in Bereichen des DLPFC eine Aktivierungsabnahme stattfand. Bild b zeigt die Veränderung nach Sitzung 16 bis 30 (t2 vs. t1), hier zeigt sich eine Aktivierungszunahme in ähnlichen Bereichen. Bild c zeigt die Veränderung nach den gesamten 30 Sitzungen im Vergleich zur Vormessung (t2 vs. t0), hier zeigt sich in Bereichen des DLPFC wieder eine Abnahme der Kortexaktivierung.

Für den rechten DLPFC zeigt Abbildung 28, dass die Kortexaktivierung in der NoGo-Bedingung nach den ersten 15 Sitzungen (t1) **(a)** sowie nach weiteren 15 Trainingssitzungen (t2) **(b)** in etwa gleich war wie vor Trainingsbeginn (t0). Ebenso war die Kortexaktivierung nach 30 Trainingssitzungen (t2) in Bereichen des rechten DLPFC in etwa gleich wie vor Trainingsbeginn (t0) **(c)**.

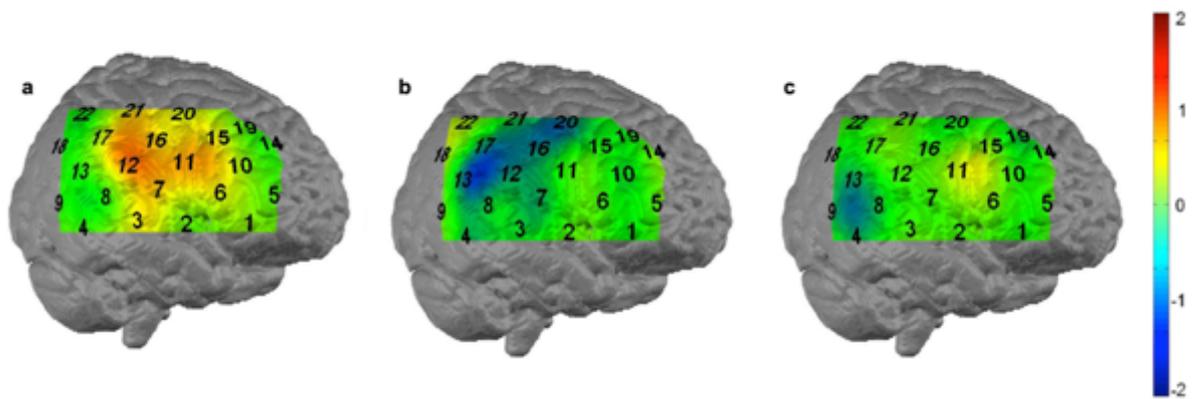


Abbildung 28: t-Maps der Kortexaktivierung im rechten DLPFC in der NoGo-Bedingung im Vergleich der Messzeitpunkte. Zu sehen sind die Veränderungen der Kortexaktivierung nach Cui, wobei eine Zunahme der Aktivierung gelb bis rot, ein Abfall hell- bis dunkelblau dargestellt ist. Bild a zeigt die Veränderung nach den ersten 15 Sitzungen (t1 vs. t0), Bild b die Veränderung nach den Sitzungen 16 bis 30 (t2 vs. t1) und Bild c die Veränderungen nach den gesamten 30 Sitzungen im Vergleich zur Vormessung (t2 vs. t0). Bei allen drei Vergleichen zeigt sich kaum eine Veränderung der Kortexaktivierung in Bereichen des rechten DLPFC.

Beim Vergleich der Go- mit der NoGo-Bedingung (Go vs. NoGo) zeigt Abbildung 29, dass die Amplituden des „corrected activation signals“ – also der Kortexaktivierung nach Cui – zum Messzeitpunkt t0 (**a**) in großen Teilen des linken DLPFC in der NoGo-Bedingung größer waren als in der Go-Bedingung, d.h. vor Trainingsbeginn war die Kortexaktivierung in der NoGo-Bedingung stärker als in der Go-Bedingung. Zum Messzeitpunkt t1 (**b**) war die Kortexaktivierung im linken DLPFC in der NoGo-Bedingung immer noch stärker als in der Go-Bedingung. Zum Messzeitpunkt t3 (**c**) war die Kortexaktivierung im linken DLPFC dann jedoch in der Go-Bedingung stärker als in der NoGo-Bedingung.

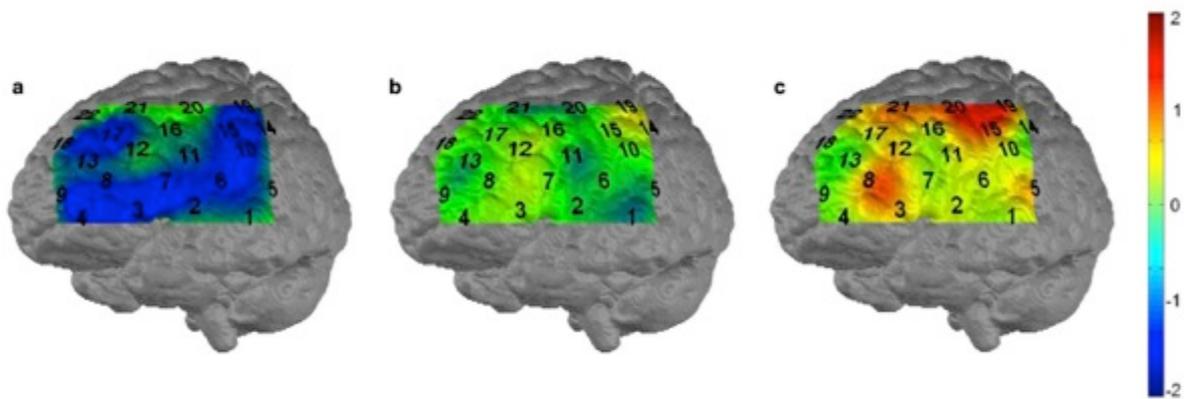


Abbildung 29: t-Maps der Kortexaktivierung im linken DLPFC beim Vergleich von Go- und NoGo-Bedingung zu den drei Messzeitpunkten (t0, t1, t2). Zu sehen sind Veränderungen der Amplituden des „corrected activation signal“ (nach Cui) im linken DLPFC beim Vergleich von Go- und NoGo-Bedingung (Go vs. NoGo). An Messzeitpunkt t0 (a) war die Kortexaktivierung in der NoGo-Bedingung stärker als in der Go-Bedingung. Ebenso an Messzeitpunkt t1 (b), allerdings nicht mehr ganz so ausgeprägt. An Messzeitpunkt t2 (c) war die Kortexaktivierung dann jedoch in der Go-Bedingung stärker als in der NoGo-Bedingung.

Abbildung 30 zeigt, dass die Kortexaktivierung in kleinen Bereichen des rechten DLPFC zum Messzeitpunkt t0 (a) in der NoGo-Bedingung zwar ebenfalls stärker war als in der Go-Bedingung – jedoch geringer ausgeprägt als im linken DLPFC. Zudem war die Kortexaktivierung in anderen Bereichen des rechten DLPFC in der Go-Bedingung sogar stärker als in der NoGo-Bedingung. Zum Messzeitpunkt t1 (b) war die Kortexaktivierung in großen Teilen des rechten DLPFC dann wieder in der NoGo-Bedingung stärker als während der Go-Bedingung. Zum Messzeitpunkt t2 (c) war die Kortexaktivierung im rechten DLPFC wie auch schon im linken DLPFC in der Go-Bedingung stärker als in der NoGo-Bedingung.

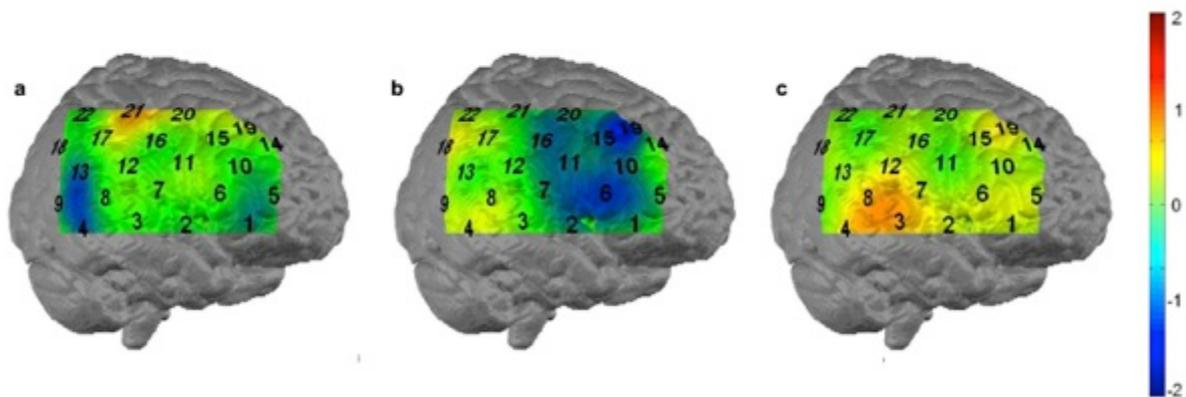


Abbildung 30: t-Maps der Kortexaktivierung im rechten DLPFC beim Vergleich von Go- und NoGo-Bedingung zu den drei Messzeitpunkten (t0, t1, t2). Zu sehen sind Veränderungen der Amplituden des „corrected activation signal“ (nach Cui) im rechten DLPFC beim Vergleich der Go- und NoGo-Bedingung (Go vs. NoGo). An Messzeitpunkt t0 (a) war die Kortexaktivierung in der NoGo-Bedingung teilweise stärker, teilweise schwächer als in der Go-Bedingung. An Messzeitpunkt t1 (b) war die Kortexaktivierung in der NoGo-Bedingung eindeutig stärker als in der Go-Bedingung. An Messzeitpunkt t2 (c) war die Kortexaktivierung dann jedoch in der Go-Bedingung stärker als in der NoGo-Bedingung.

Effekte unter der Bedingung Go: Die mit dem fNIRS erhobenen Daten unter der Bedingung Go wurden mit dem Shapiro Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, wobei Daten aus Probeset 1 zum Zeitpunkt t0 unter der Bedingung Go nicht normalverteilt waren. Für Go Probeset 1 (linker DLPFC) und Probeset 2 (rechter DLPFC) wurde wegen der kleinen Gruppengröße der nicht-parametrische Friedman-Test durchgeführt, der weder für den linken DLPFC ($\chi^2(2) = 0.18$; $p = .913$), noch für den rechten DLPFC ($\chi^2(2) = 0.00$; $p = 1.00$) einen signifikanten Haupteffekt über die Zeit zeigte. Es gab also keine signifikanten Unterschiede der Kortexaktivierung im linken oder rechten DLPFC unter Durchführung des Go-Tasks vor Trainingsbeginn (t0), nach 15 (t1) und nach 30 (t2) Trainingssitzungen.

Effekte unter der Bedingung NoGo: Die Daten unter der Bedingung NoGo wurden ebenfalls mit dem Shapiro Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, wobei Daten aus Probeset 1 zum Zeitpunkt t0 unter der Bedingung NoGo nicht normalverteilt waren. Für NoGo Probeset 1 (linker DLPFC) und Probeset 2

(rechter DLPFC) wurde wegen der kleinen Gruppengröße der nicht-parametrische Friedman-Test durchgeführt, der weder für den linken DLPFC ($\chi^2(2) = 1.27; p = .529$), noch für den rechten DLPFC (mit $\chi^2(2) = 0.73; p = .695$) einen signifikanten Haupteffekt über die Zeit zeigte. Es gab also keine signifikanten Unterschiede der Kortexaktivierung im linken oder rechten DLPFC unter Durchführung des NoGo-Tasks vor Trainingsbeginn (t0), nach 15 (t1) und nach 30 (t2) Trainingssitzungen.

3.5. Korrelationen

Korrelationen zwischen Symptom- und funktionellen Daten: Zur Berechnung von Korrelationen zwischen Symptom- und funktionellen Daten (ADHS-SB, ADHS-SB Subskalen Impulsivität und Unaufmerksamkeit sowie der Kortexaktivierung nach Cui in der NoGo-Bedingung) wurden zunächst die Differenzen der Messwerte zu den Messzeitpunkten t1-t0, t2-t1 und t2-t0 bestimmt. Dies wurde sowohl bei den Verhaltensdaten (Δ -ADHS-SB, Δ -ADHS-SB Subskala Impulsivität, Δ -ADHS-SB Subskala Unaufmerksamkeit) als auch bei den fNIRS-Daten (Δ -NoGo linker DLPFC bzw. rechter DLPFC) durchgeführt. Bei den fNIRS-Daten wurden nur Differenzen aus der NoGo-Bedingung verwendet. Diese Differenzen wurden anschließend miteinander korreliert (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Korrelationen der Symptomdaten (ADHS-SB) und funktionellen Daten (Kortexaktivierung bzw. „corrected activation signal“ nach Cui im linken und rechten DLPFC in der NoGo-Bedingung)

		Δ -NoGo linker DLPFC	Δ -NoGo rechter DLPFC
Δ-ADHS-SB	Korrelation nach Pearson	-.014	.074
	Signifikanz (2-seitig)	.967	.828
Δ-ADHS-SB, Subskala Impulsivität	Korrelation nach Pearson	-.014	-.098
	Signifikanz (2-seitig)	.967	.775

		Δ -NoGo linker DLPFC	Δ -NoGo rechter DLPFC
Δ -ADHS-SB, Subskala	Korrelation nach Pearson	-.378	-.430
Unaufmerksamkeit	Signifikanz (2-seitig)	.252	.187

Für den Fragebogen ADHS-SB und die Kortexaktivierung nach Cui in der No-Go-Bedingung zeigte die Korrelationsanalyse eine hohe negative Korrelation zwischen ADHS-SB und der Kortexaktivierung. Sie zeigte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung von Gesamtsymptomatik und der Veränderung der Kortexaktivierung über die Zeit im linken ($p = .967$) oder im rechten DLPFC ($p = .828$).

Für die Subskala Impulsivität des Fragebogens ADHS-SB und die Kortexaktivierung nach Cui in der NoGo-Bedingung zeigte die Korrelationsanalyse keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen des Symptombereichs Impulsivität und Veränderungen der Kortexaktivierung über die Zeit im linken ($p = .967$) oder im rechten DLPFC ($p = .775$).

Für die Subskala Unaufmerksamkeit des Fragebogens ADHS-SB und die Kortexaktivierung nach Cui in der NoGo-Bedingung zeigte die Korrelationsanalyse keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen des Symptombereiches Unaufmerksamkeit und Veränderungen der Kortexaktivierung über die Zeit im linken ($p = .899$) oder im rechten DLPFC ($p = .933$).

Korrelationen zwischen Verhaltens- und Symptomdaten: Besonders interessierte uns außerdem die Korrelation zwischen NoGo-false alarms (Δ -NoGo false alarms), der Reaktionszeiten unter Go (Δ -RZ Go) sowie dem Symptombereich Impulsivität (Δ -ADHS-SB, Subskala Impulsivität). Außerdem betrachteten wir die Korrelation zwischen der Variabilität der Reaktionszeit in der Go-Bedingung (Δ -Variabilität RZ Go) und dem Symptombereich Unaufmerksamkeit (Δ -ADHS-SB, Subskala Unaufmerksamkeit). Zur Berechnung der Korrelation

zwischen den jeweiligen Daten wurden zunächst die Differenzen der Messwerte zu den Messzeitpunkten t1-t0, t2-t1 und t2-t0 bestimmt. Diese Differenzen wurden anschließend miteinander korreliert (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Korrelationen von NoGo false alarms, RZ in Bedingung Go und Impulsivität

		Δ -NoGo false alarms	Δ -RZ Go
Δ -ADHS-SB, Subskala Impulsivität	Korrelation n. Pearson	-.575	.094
	Signifikanz (2-seitig)	.064	.784
Δ -NoGo false alarms	Korrelation n. Pearson		-.127
	Signifikanz (2-seitig)		.710

Tabelle 11: Korrelationen der Variabilität der RZ unter Go und Unaufmerksamkeit

		Δ -Variabilität RZ Go
Δ -ADHS-SB, Subskala Unaufmerksamkeit	Korrelation n. Pearson	-.155
	Signifikanz (2-seitig)	.650

Die Korrelationsanalyse zeigte keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen des Symptombereiches Impulsivität und NoGo-false alarms ($p = .064$) oder zwischen Veränderungen des Symptombereiches Impulsivität und der Reaktionszeit unter Go ($p = .784$). Sie zeigte ebenso keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen von NoGo-false alarms und der Reaktionszeit unter Go ($p = .710$).

Die Korrelationsanalyse zeigte auch keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen des Symptombereiches Unaufmerksamkeit und der Variabilität der Reaktionszeit unter Go ($p = .650$).

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Symptomdaten: Für die Gesamtsymptomatik (ADHS-SB) und gesondert betrachtet für die Symptombereiche Impulsivität und Unaufmerksamkeit (ADHS-SB Subskalen) ergaben sich signifikante Haupteffekte im Sinne einer Symptomreduktion über die Zeit, wobei sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen Messzeitpunkt t0 und t1 und damit ein signifikanter Einfluss der ersten 15 Trainingssitzungen zeigte.

Verhaltensdaten: Für die Verhaltensdaten (Go-Fehler, NoGo-misses, NoGo-false alarms, Reaktionszeit in der Go- oder NoGo-Bedingung, Variabilität der Reaktionszeit in der Go-Bedingung) ergaben sich keine signifikanten Haupteffekte über die Zeit.

Funktionelle Daten: Für die funktionellen Daten (Kortexaktivierung nach Cui) im linken und rechten DLPFC in der Go- oder NoGo-Bedingung) ergaben sich keine signifikanten Haupteffekte über die Zeit.

Korrelationen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich weder zwischen Symptomdaten (ADHS-SB, ADHS-SB Subskalen Impulsivität und Unaufmerksamkeit) und funktionellen Daten (Kortexaktivierung nach Cui im linken und rechten DLPFC), noch zwischen Symptomdaten (ADHS-SB Subskalen Impulsivität und Unaufmerksamkeit) und Verhaltensdaten (NoGo-false alarms, Reaktionszeit unter Go, Variabilität der Reaktionszeit unter Go) signifikante Korrelationen ergaben.

4. DISKUSSION

4.1. Ausgangspunkt und Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung von Neurofeedback mittels funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) bei erwachsenen ADHS-Patienten zu untersuchen. Vielversprechende Ergebnisse gibt es bisher vor allem in Studien, die Neurofeedback mittels EEG als Therapieoption bei Kindern mit ADHS anwendeten (Duric et al., 2012; Gevensleben, Holl, et al., 2010; Holtmann et al., 2004; Strehl et al., 2006). Auch Untersuchungen zu EEG-Neurofeedback bei adulter ADHS sind vielversprechend, aber bisher selten (Butnik, 2005; Mayer, 2013) und Rückschlüsse aus den Studien zu Kindern sind nur begrenzt möglich. Daher soll diese Arbeit nun dazu beitragen, die Wirkung von Neurofeedback bei adulter ADHS zu untersuchen. Gleichzeitig wird dabei die fNIRS als relativ neue Methode für Neurofeedback bei ADHS genauer untersucht, denn bis auf eine Pilotstudie mit Patienten, bei der Kinder mit ADHS mittels fNIRS-Neurofeedback trainiert wurden (Marx et al., 2014), gibt es kaum Untersuchungen in diesem Bereich. Zu diesem Zweck wurde also die Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) anhand von Konzentrationsveränderungen der Oxygenierung des Hämoglobins gemessen und dem Patienten als Feedback wiedergegeben. So sollte in 30 fNIRS-Neurofeedback-Trainingssitzungen die Kontrolle über die eigene Hirnaktivierung im gewählten dorsolateralen präfrontalen Areal erlernt werden. Als zentrale Frage wurde die Wirkung von fNIRS-Neurofeedback auf Exekutivfunktionen wie Impulsinhibition und Aufmerksamkeitsleistung untersucht, die im Rahmen einer ADHS häufig gestört sind (Barkley, 1997; Nigg, 2001). Dazu wurde vor Trainingsbeginn (t0), nach 15 (t1) und nach 30 (t2) Trainingseinheiten jeweils die aktuelle Symptomatik mit einer ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) erfasst. Zudem wurde während der Untersuchung mit funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) das Go/NoGo-Paradigma durchgeführt, ein Test zur Messung von Impulsinhibition, Aufmerksamkeitsleistung und Aufmerksamkeitskonstanz (Bezdjian et al., 2009). Außerdem wurde untersucht, ob und wie sich die mit der fNIRS während des

Go/NoGo-Paradigmas erhobene Kortexaktivierung des DLPFC, die sich nach Cui aus der linearen Kombination von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin errechnen lässt (Cui et al., 2010), durch das Neurofeedback-Training verändert.

Wir erwarteten nach 15 (t1) bzw. 30 (t2) fNIRS-Neurofeedback-Sitzungen im Vergleich zur Vormessung vor Trainingsbeginn (t0) eine Verbesserung der aktuellen Symptomatik, insbesondere der Symptombereiche Unaufmerksamkeit und Impulsivität, die mit der ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) bzw. deren Subskalen erhoben wurden (Retz-Junginger et al., 2003). Außerdem erwarteten wir Veränderungen von Aufmerksamkeitsleistung und Impulsinhibition bei Durchführung des Go/NoGo-Paradigmas. Ermittelt wurden dazu die Anzahl Go- und NoGo-Fehler, die Reaktionszeiten in der Go- und NoGo-Bedingung sowie die Variabilität der Reaktionszeiten in der Go-Bedingung. Eine hohe Anzahl Go-Fehler (misses) gilt als Indikator für eine gestörte Aufmerksamkeitsleistung, während eine hohe Anzahl an NoGo-Fehlern (vor allem false alarms) als Hinweis auf eine gestörte Impulsinhibition interpretiert werden kann. Letzteres gilt auch für besonders kurze Reaktionszeiten unter Go (Halperin et al., 1991). Die Variabilität der Reaktionszeiten wiederum gilt als Maß für Aufmerksamkeitskonstanz, Vigilanz und Arousal (Barkley, 1991; Bezdjian et al., 2009; Halperin, Wolf, Pascualvaca, Newcorn, & Healey, 1988). Wir erwarteten also nach 15 bzw. 30 fNIRS-Neurofeedback-Trainingssitzungen eine niedrigere Anzahl an NoGo- und Go-Fehlern, außerdem eine verlängerte Reaktionszeit in der Go-Bedingung sowie eine geringere Variabilität der Reaktionszeit in der Go-Bedingung. Nicht zuletzt erwarteten wir durch das fNIRS-Neurofeedback-Training Veränderungen der funktionellen Daten, also der Kortexaktivierung, die während der Durchführung des Go/NoGo-Paradigmas mit dem fNIRS erhoben wurden. Da ADHS-Patienten unter Testung der Exekutivfunktionen eine reduzierte präfrontale Aktivität gezeigt hatten (Ehlis et al., 2008; Inoue et al., 2012) und fNIRS-Neurofeedback in anderen Studien bei gesunden Probanden zu einem Anstieg der Aktivierung in den trainierten Arealen führte (Kober et al., 2014; Mihara, 2011; Mihara et al., 2012; Sakatani, Takemoto, Tsujii, Yanagisa-

wa, & Tsunashima, 2013), erwarten wir durch das fNIRS-Neurofeedback-Training einen Anstieg der präfrontalen Aktivität.

4.2. Behandlungseffekte

Symptomdaten: Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der mit der ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) erhobenen ADHS-Symptomatik nach den ersten 15 fNIRS-Neurofeedback-Trainingssitzungen. Diese Verbesserung betraf sowohl die Gesamtsymptomatik als auch die Symptome Impulsivität und Unaufmerksamkeit, die in Subskalen einzeln betrachtet wurden. Nach den nachfolgenden Trainingssitzungen 16 bis 30 zeigte sich zwar weiterhin eine tendenzielle Verbesserung von Gesamtsymptomatik, Impulsivität und Unaufmerksamkeit, diese Veränderungen waren jedoch nicht mehr signifikant. In zahlreichen anderen Studien zeigte sich eine ähnliche Verbesserung der Symptomatik bei Kindern durch EEG-Neurofeedback-Training (Gevensleben, Moll, & Heinrich, 2010; Holtmann et al., 2004; Leins et al., 2007; Strehl et al., 2006) und in einer Pilotstudie von Marx et al. auch durch fNIRS-Neurofeedback (Marx et al., 2014). Dass in der hier beschriebenen Arbeit bereits nach den ersten 15 Trainingssitzungen eine signifikante Verbesserung der Symptomatik eintrat, ist möglicherweise ein Hinweis auf die im Vergleich zum EEG-Neurofeedback besonders rasche Wirksamkeit des fNIRS-Neurofeedback-Trainings. Ähnliches konnte auch in der erwähnten Studie von Marx et al. zu fNIRS-Neurofeedback bei Kindern mit ADHS beobachtet werden (Marx et al., 2014). Nach Birbaumer et al. (2013) ließe sich dieses Phänomen dadurch erklären, dass beim fNIRS-Neurofeedback feedbackgebender Parameter die Blutoxygenierung oberflächlicher Kortexareale ist. Da das Gehirn Informationen aus dem eigenen vaskulären System besonders schnell verarbeiten kann, könnte so eventuell auch besonders schnell eine adäquate Antwort durch Feedback und Belohnung erlernt werden (Birbaumer et al., 2013). Um diese Interpretation zu bestätigen sind jedoch weitere Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl nötig. Zum Vergleich und zur verbesserten Aussagekraft der Ergebnisse wären außerdem eine Kontrollgruppe von ADHS-Patienten ohne Training bzw. Kontrollgruppen

mit anderen Trainingsformen wie EEG-Neurofeedback sinnvoll. Zu erwarten wäre, dass sich bei einer Kontrollgruppe von ADHS-Patienten ohne Training keine signifikante Verbesserung der Symptomatik zeigt. Bei einer Kontrollgruppe, die ein EEG-Neurofeedback-Training durchführt, wäre zu erwarten, dass die signifikante Verbesserung der Symptomatik nicht schon nach den ersten 15 Sitzungen sondern erst nach längerem Training stattfindet. Ähnliche Ergebnisse zeigten die Arbeiten von Mayer, die SCP-Feedback bei adulten ADHS-Patienten durchführte (Mayer, 2013) oder von Gevensleben et al., in der Kinder mit ADHS mittels SCP- sowie Beta/Theta-Feedback behandelt wurden (Gevensleben et al., 2009). Zusätzlich wäre – wie im Rahmen der Gesamtstudie (vgl. 4.4.), in deren Rahmen diese Arbeit durchgeführt wurde – eine Untersuchung der Langzeitwirkung nach Beendigung des Trainings sinnvoll, um Aussagen hinsichtlich der dauerhaften Effekte des fNIRS-Neurofeedback-Trainings auf die Symptomatik treffen zu können.

Verhaltensdaten: Es zeigte sich keine signifikante Verbesserung bei der Anzahl an Go- oder NoGo-Fehlern (misses bzw. false alarms) nach 15 oder 30 fNIRS-Neurofeedback-Trainingssitzungen. Folgende Tendenzen ließen sich jedoch beobachten: NoGo-false alarms traten insgesamt am häufigsten auf, während NoGo-misses fast gar nicht und Go-misses relativ selten vorkamen. Alle Fehlertypen blieben nach den ersten 15 Trainingssitzungen noch relativ konstant und nahmen erst nach insgesamt 30 Trainingssitzungen leicht ab. Die hohe Anzahl an NoGo-false alarms war zu erwarten, denn diese gelten als typischer Indikator impulsiven Verhaltens (Halperin et al., 1991). Die Abnahme der NoGo-false alarms nach 30 Sitzungen ist somit möglicherweise ein Hinweis auf eine tendenzielle Verbesserung der Impulsinhibition durch das fNIRS-Neurofeedback-Training, denn auch andere Therapien wie die Gabe von Atomoxetin (Chamberlain et al., 2007) oder ein Training mit EEG-Neurofeedback (Desman et al., 2006; Drechsler et al., 2007) führten zu einer deutlichen Abnahme solcher Fehlertypen. Auch die niedrigere Anzahl an Go-Fehlern hatten wir erwartet, da die Go-Aufgabe einfacher ist als die NoGo-Aufgabe. Die Go-Fehler nahmen ebenfalls nach 30 Sitzungen ab, was als Hinweis auf eine ver-

besserte Aufmerksamkeitsleistung interpretiert werden kann (Bezdjian et al., 2009).

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der Reaktionszeiten nach 15 oder 30 fNIRS-Neurofeedback-Trainingssitzungen, weder in der Go- noch in der NoGo-Bedingung. Im Mittel waren die Reaktionszeiten in der Go-Bedingung kürzer als in der NoGo-Bedingung, was zu erwarten war, da Reaktionszeiten in der Go-Bedingung bei gestörter Impulsinhibition typischerweise verkürzt sind (Halperin et al., 1991). Im zeitlichen Verlauf verkürzten sich die Reaktionszeiten in der Go-Bedingung vom Messzeitpunkt t0 zu t1 zunächst weiter, von t2 zu t3 stiegen sie jedoch leicht über das Ausgangsniveau an. In der NoGo-Bedingung stiegen die Reaktionszeiten über alle drei Messzeitpunkte leicht an. Einen Anstieg der Reaktionszeiten hatten wir weder in der Go- noch in der NoGo-Bedingung erwartet, zeigte sich doch in anderen Arbeiten, dass sich die Reaktionszeiten von ADHS-Patienten durch EEG-Neurofeedback-Training (Mayer, 2013), durch Stimulantien- (Oberlin, Alford, & Marrocco, 2005) oder Atomoxetinegabe (Chamberlain et al., 2007) verringerten. ADHS-Patienten zeigten in anderen Arbeiten typischerweise eine Mischung aus sehr kurzen oder sehr langen Reaktionszeiten (Leth-Steensen et al., 2000). In einer Metaanalyse von 319 Studien zur Reaktionszeit und ihrer Variabilität von Kofler et al. wurden ADHS-Patienten daher im Vergleich zu gesunden Kontrollen als „variabler, aber nicht langsamer“ in Bezug auf die Reaktionszeit beschrieben (Kofler et al., 2013). Insofern sollten die gemittelten Reaktionszeiten nicht zu sehr gewichtet und stattdessen der Blick auf die Reaktionszeitvariabilität gerichtet werden.

In dieser Arbeit zeigte sich allerdings auch bei der Variabilität der Reaktionszeit in der Go-Bedingung keine signifikante Veränderung nach 15 oder 30 Trainingssitzungen. Tendenziell fiel die Reaktionszeitvariabilität nach den ersten 15 Trainingssitzungen zunächst leicht ab, stieg dann aber nach den Sitzungen 16 bis 30 sogar über das Ausgangsniveau an. Nach Douglas et al. signalisiert eine hohe Variabilität der Reaktionszeit die inkonsistente Bereitstellung kognitiver Kapazität (Douglas, 1999). Sie gilt damit als ein guter empirischer Marker für eine ADHS, leiden viele ADHS-Patienten doch eher unter periodischen Ausfäll-

len der Aufmerksamkeit, als unter einer generellen Unfähigkeit schnell zu reagieren. Wie oben erwähnt lassen sich bei ADHS-Patienten daher häufig intraindividuell wechselnd abnormal langsame und extrem schnelle Reaktionszeiten feststellen (Leth-Steensen et al., 2000). Unsere Ergebnisse zeigten zwar nach 15 Sitzungen zunächst eine dezente Abnahme der Reaktionszeitvariabilität und damit evtl. eine leichte Stabilisierung der Aufmerksamkeitskonstanz. Dass die Variabilität in unseren Ergebnissen jedoch im Verlauf der gesamten 30 Trainingssitzungen wider Erwarten zunahm, spricht eher für eine Verschlechterung und Zunahme der extremen Reaktionszeiten. Bisherige Arbeiten zu Neurofeedback mittels EEG zeigen ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse zum Einfluss auf die Reaktionszeitvariabilität: Bei Drechsler et al. bewirkte ein SCP-Feedbacktraining einen tendenziellen Anstieg der Variabilität (Drechsler et al., 2007), bei Mayer hingegen zeigte sich eine tendenzielle Abnahme (Mayer, 2013). In der erwähnten Metaanalyse von Kofler et al. ließ sich die Reaktionszeitvariabilität allein durch Stimulantienbehandlung signifikant verringern. Therapien mit Nicht-Stimulantien oder psychosozialen Interventionen – dazu zählt auch das Neurofeedback – zeigten insgesamt keine signifikanten Effekte auf die Reaktionszeitvariabilität (Kofler et al., 2013). Außerdem zeigten verschiedene Studien Unterschiede in der Reaktionszeitvariabilität durch Geschlecht, ADHS-Typ oder Alter. Bezdjian et al. beispielsweise beschreibt, dass Frauen mit ADHS vom kombinierten Typus eine besonders große Reaktionszeitvariabilität aufwiesen (Bezdjian et al., 2009), während bei Desman et al. jüngere Kinder mit ADHS eine größere Variabilität der Reaktionszeit aufwiesen als ältere Kinder (Desman et al., 2006). Es sollte daher bei der Beurteilung der Reaktionszeitvariabilität ggf. auch ein genauer Blick auf die Verteilung von Alter, Geschlecht oder ADHS-Typ geworfen werden. Im Fall dieser Arbeit scheint dies jedoch aufgrund der kleinen Stichprobengröße wenig sinnvoll. Insgesamt sollten daher zur besseren Beurteilung auch die Ergebnisse der Verhaltensdaten mit einem größeren Patientenkollektiv überprüft und mit Kontrollgruppen verglichen werden. Solche Kontrollen wären beispielsweise ADHS-Patienten, die mit anderen Therapieformen wie EEG-Neurofeedback, Behandlung mit Stimulan-

tien oder Nicht-Stimulantien, o.ä. behandelt werden. Zusätzlich wäre eine Untersuchung der Langzeitwirkung, beispielsweise nach sechs Monaten, sinnvoll.

Funktionelle Daten: Es zeigte sich weder in der Go- noch in der NoGo-Bedingung eine signifikante Veränderung der Kortexaktivierung nach 15 oder 30 fNIRS-Neurofeedback-Trainingssitzungen, im Folgenden sind daher vor allem Tendenzen beschrieben: Während mit der NoGo-Bedingung vor allem die Impulsinhibition der Patienten getestet wurde, diente die Go-Bedingung als Kontrollbedingung. Wie auch in der Studie von Herrmann et al., war die Aktivierung in der Go-Bedingung insgesamt niedriger als in der NoGo-Bedingung (Herrmann et al., 2005), vermutlich weil in der Go-Bedingung nur einfache motorische Antworten ausgeführt werden und damit eine geringere kognitive Aktivierung nötig ist. In der Go-Bedingung zeigte sich vor allem rechtshemisphärisch eine relativ konstante Kortexaktivierung zu allen drei Messzeitpunkten (t_0 , t_1 , t_2), linkshemisphärisch hingegen kam es zu einer Zunahme der Aktivität im Verlauf der Messzeitpunkte. Da es sich bei der Go-Bedingung um die Kontrollaufgabe handelt, hatten wir diese Aktivitätszunahme nicht erwartet. In der NoGo-Bedingung nahm die Kortexaktivierung von der t_0 -Messung bis zur t_2 -Messung ab. Im Bereich des linken DLPFC nahm sie vor allem nach den ersten 15 Trainingssitzungen und weiter, aber weniger stark nach den Trainingssitzungen 16 bis 30 ab. Im Bereich des rechten DLPFC nahm die Aktivierung nach 15 Trainingssitzungen zunächst dezent zu, um nach Sitzung 16 bis 30 wieder abzufallen – und zwar unter das Ausgangsniveau. Die Darstellung in t-Maps verdeutlicht dabei linkshemisphärisch in einigen Bereichen des DLPFC eine Aktivierungszunahme, in anderen Bereichen eine Abnahme. Rechtshemisphärisch zeigt sie hingegen, dass sich Veränderungen der Aktivierung vor allem außerhalb der Region of Interest abspielten. Beides weist möglicherweise auf Ungenauigkeiten bei der Positionierung der Probesets hin, z.B. bedingt durch anatomische Unterschiede der Patienten (vgl. 4.3.), und könnte ggf. die unerwarteten Ergebnisse erklären. Die Abnahme der Kortexaktivierung im DLPFC in der NoGo-Bedingung nach 15 (nur linksseitig) und weiter auch nach 30 (rechts- und linksseitig) Trainingssitzungen entsprach nämlich nicht unseren Erwartungen, zeigten andere Studien doch bei gesunden Probanden eine Akti-

vierungszunahme in den trainierten Arealen durch fNIRS-Neurofeedback (Kober et al., 2014; Mihara, 2011; Mihara et al., 2012; Sakatani et al., 2013). Untersuchungen von ADHS-Patienten zur Aktivierung im fNIRS gibt es bisher nur unabhängig von Untersuchungen zur Wirksamkeit von Neurofeedback. Bei den Untersuchungen zur kortikalen Aktivierung im fNIRS hatte sich gezeigt, dass Kinder und Erwachsene mit ADHS in der NoGo-Bedingung im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine reduzierte Aktivität im PFC aufwiesen (Ehlis et al., 2008; Inoue et al., 2012; Xiao et al., 2012). Ähnliches hatte sich auch in fMRT-Studien gezeigt (Passarotti, Sweeney, & Pavuluri, 2010; Rubia et al., 2010). Wir hatten also erwartet, dass sich die bei ADHS-Patienten reduzierte Aktivität im DLPFC durch das fNIRS-Neurofeedback-Training steigern ließe. Vergleichbare Untersuchungen zur Wirksamkeit von Neurofeedback bei ADHS wurden bisher vor allem mit dem EEG durchgeführt. In diesen zeigte sich sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen mehrheitlich eine Bereitstellung von mehr Energie durch das Training (Heinrich, Gevensleben, Freisleder, Moll, & Rothenberger, 2004; Mayer, 2013), was mit einer Steigerung der Aktivierung verglichen werden kann: Als Marker für neurophysiologische Veränderungen wird beim EEG häufig die Amplitude der sogenannten Contingent Negative Variation (CNV) gemessen. Diese CNV-Amplitude ist eng mit Funktionen der Aufmerksamkeit verknüpft und zeigt bei Defiziten in diesem Bereich – wie sie bei ADHS auftreten – eine pathologisch kleine Amplitude (Kropp, Gobel, Dworschak, & Heinze, 1996). Ein Anstieg der CNV-Amplitude hingegen, wie er bei Heinrich et al. sowie Mayer durch das Neurofeedback-Training erreicht werden konnte, zeigt eine erhöhte Bereitstellung von Ressourcen zur Durchführung einer Aufgabe an und kann also mit einer verstärkten Aktivierung, wie wir sie bei unseren Messungen mit dem fNIRS erwarteten, verglichen werden.

Die tendenziell leichte Zunahme der Aktivierung im rechten DLPFC nach den ersten 15 Trainingssitzungen kann also möglicherweise als ein Hinweis darauf interpretiert werden, dass durch das Neurofeedback-Training rechtshemisphärisch mehr kognitive Kapazität bereitgestellt wird. Dass in dieser Arbeit jedoch überwiegend eine Abnahme der Aktivierung beobachtet wurde – rechtshemisphärisch nach insgesamt 30 Sitzungen und linkshemisphärisch besonders

ausgeprägt nach den ersten 15 sowie weniger stark nach den zweiten 15 Sitzungen – könnte nun einerseits auf eine Abnahme der kognitiven Kapazität und damit eine Verschlechterung der Impulskontrolle hinweisen. Dies ist jedoch aufgrund der zeitgleich erhobenen Ergebnisse der ADHS-Selbstbeurteilungsskala eher unwahrscheinlich. Man könnte die Abnahme der Aktivierung auch durch das sogenannte „cognitive effort“-Modell erklären, nach dem der kognitive Aufwand zur Bearbeitung einer Aufgabe bei erstmaliger Durchführung sehr hoch ist, da Informationen und Inhalte vom Arbeitsgedächtnis zunächst verarbeitet und reorganisiert werden müssen. Bei Wiederholung derselben Aufgabe ist diese dann mit geringerem kognitiven Aufwand – also mit weniger Aktivierung – durchführbar (Tyler, Hertel, McCallum, & Ellis, 1979). Man könnte also annehmen, dass die Patienten bei Bearbeitung der Go/NoGo-Aufgabe zum Messzeitpunkt t_0 einen höheren kognitiven Aufwand benötigten, da Ihnen Situation und Aufgabe neu waren. Nach dieser ersten „Reorganisation der Information“ mit relativ starker Aktivierung, benötigten sie beim zweiten Durchgang (t_1) weniger kognitive Kapazität und es kam es zu einem starken Abfall der Kortexaktivierung zwischen t_0 und t_1 . Als die Patienten die Aufgabe das dritte Mal bearbeiteten (t_2), war der Aufwand noch geringer als beim vorigen Messzeitpunkt (t_1), die Kortexaktivierung fiel von t_1 zu t_2 jedoch nur noch gering ab. Diese Erklärung lässt jedoch Einfluss und Wirksamkeit des Neurofeedback-Trainings unberücksichtigt. Da die neurophysiologischen Ergebnisse fast vollständig unseren Erwartungen widersprachen – mit einer Aktivierungszunahme über die Zeit in der Kontrollbedingung und einer Aktivierungsabnahme über die Zeit in der Impulsinhibitions-Bedingung – bleibt nur der Hinweis, dass diese Ergebnisse eben nicht signifikant waren und somit vielleicht nicht zu ausführlich interpretiert werden sollten. Wie auch schon bei den Reaktionszeiten wäre hier evtl. ein Blick auf die Variabilität, sprich die Standardabweichungen der Aktivierung interessant, denn nach Douglas et al. ist der „Effort“, also die Arbeitsleistung bei ADHS-Patienten tendenziell eher inkonsistent (Douglas, 1999) – und damit über Mittelwerte schwer zu erfassen.

Korrelationen: Signifikante Korrelationen zeigten sich weder zwischen Symptomdaten und funktionellen Daten noch zwischen Symptomdaten und Verhal-

tensdaten: Während die Ergebnisse der ADHS-Selbstbeurteilung eine signifikante Symptomverbesserung zeigten, deuteten die neurophysiologischen Daten wie oben beschrieben tendenziell auf eine Abnahme der kortikalen Aktivierung und könnten damit sogar als Verschlechterung der Inhibitionsleistung im Verlauf des Trainings interpretiert werden. Beim Vergleich der Symptom- und Verhaltensdaten waren die Ergebnisse uneinheitlich: Auf der einen Seite zeigte sich die beschriebene signifikante Symptomverbesserung und gleichzeitig nahmen Go- wie NoGo-Fehler im Verlauf des Trainings tendenziell ab, was in beiden Fällen auf eine Verbesserung der gestörten Impulsivität hinweisen könnte. Auf der anderen Seite jedoch verlängerten sich die Reaktionszeiten in der Go- sowie der NoGo-Bedingung im Verlauf der Zeit und ebenso vergrößerte sich die Reaktionszeitvariabilität in der Go-Bedingung. Beides scheint eher auf eine Verschlechterung von Aufmerksamkeitsleistung und Aufmerksamkeitskonsistenz hinzudeuten und steht damit im Widerspruch zur Verbesserung der Symptomatik.

4.3. Limitationen

Folgende Faktoren könnten zu den gering ausgeprägten signifikanten Effekten in dieser Arbeit geführt haben: Zum einen war die Stichprobengröße sehr klein und könnte daher möglicherweise nur sehr große Therapieeffekte sichtbar machen. Zusätzlich könnten die Rekrutierungsmethoden einen Einfluss auf das Patientengut gehabt haben (z.B.: viele Studenten durch den Universitäts-Emailverteiler). Auch wurde der Einfluss von Geschlecht, Alter oder ADHS-Typus in der Auswertung aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht berücksichtigt. Eventuell fehlte auch ein stärkerer Belohnungsanreiz, wie es z.B. in Studien zu Neurofeedback bei Kindern mit ADHS häufig angewendet wird. Da außerdem keine Vergleichsdaten zu gesunden Kontrollen oder anderen Therapiemethoden mit in die Auswertung einbezogen wurden, ist die Aussagekraft der Ergebnisse insgesamt nur schwer zu beurteilen. Symptomverbesserungen könnten lediglich auf unspezifische Effekte wie langes Stillsitzen, vermehrte Konzentration, Lob oder auch Selbstwirksamkeitserwartung zurückzuführen

sein, was ohne Kontrollgruppe (z.B. Placebo-Feedback) nicht auszuschließen ist. Zusätzlich ist anzumerken, dass bei der Anwendung des fNIRS zur Verortung der Messkanäle über der Region of Interest die Daten einer repräsentativen Person als Grundlage verwendet wurden. Die räumliche Zuordnung ist also aufgrund möglicher anatomischer Unterschiede relativ ungenau. Nicht zuletzt sollten die Trainingssitzungen nach Plan regelmäßig und mindestens zweimal wöchentlich stattfinden. Dies wurde leider aus unterschiedlichen Gründen nicht erreicht, sodass größere Pausen im Trainingsverlauf einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnten. Zusätzlich wurde bei der Auswertung nicht unterschieden, welche Patienten die Selbstregulation erlernt haben und welche nicht. Dies könnte ebenfalls einen Einfluss auf die Veränderungen gehabt haben.

4.4. Ausblick

Wie anfangs erwähnt ist diese Arbeit Teil einer Vergleichsstudie dreier unterschiedlicher Biofeedbackmethoden. Diese hier als „Gesamtstudie“ bezeichnete Untersuchung wird gegenwärtig von Forschern der Arbeitsgruppe Psychophysiologie und Optische Bildgebung der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen fortgeführt und kann so einige der in dieser Arbeit aufgetretenen Limitationen angehen: Zum einen untersucht die Gesamtstudie ein größeres Patientenkollektiv und ermöglicht damit auch bei nur kleinen Therapieeffekten möglicherweise aussagekräftigere Ergebnisse. Zum anderen werden gesunde Kontrollen ohne Intervention und ADHS-Patienten, welche mit drei verschiedenen Biofeedbackmethoden behandelt werden, miteinander verglichen. So lassen sich evtl. bessere Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit des fNIRS-Neurofeedback machen, zumal zusätzlich mit einer Follow-up Messung 6 Monate nach Trainingsabschluss die Langzeitwirkung der Biofeedbackmethoden untersucht wird.

4.5. Fazit

fNIRS ist ein vergleichsweise kostengünstiges, nicht-invasives Verfahren dass sich zur Anwendung mit Neurofeedback eignet. Unsere Arbeit zeigt zumindest hinsichtlich der Symptomselbstbeurteilung, besonders bei den ADHS-Hauptsymptomen Impulsivität und Unaufmerksamkeit, eine Verbesserung durch das Training. Im Vergleich zu EEG-Neurofeedback zeigte das fNIRS-Neurofeedback hier sogar eine besonders rasche Symptomreduktion nach nur 15 Trainingssitzungen. Hinsichtlich der Verhaltensdaten (Fehler, Reaktionszeiten) sowie der funktionellen Daten (Kortexaktivierung) zeigte unsere Arbeit zwar keine signifikanten Veränderungen, möglicherweise wird jedoch die Gesamtstudie mit einer größeren Patientenzahl sowie Kontrollgruppen hier eventuell eindeutigere Ergebnisse bringen.

4.6. Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, kurz ADHS, ist eine Erkrankung, die sich vor allem mit verminderter Aufmerksamkeit, gesteigerter Impulsivität und Hyperaktivität präsentiert. Aufmerksamkeitsleistungen und auch die Fähigkeit zur Impulsinhibition gehören zu den sogenannten Exekutivfunktionen. Es gibt bereits einige Studien, die zeigen, dass Patienten mit ADHS Auffälligkeiten in diesen Exekutivfunktionen aufweisen. Ebenso gibt es Studien, die zeigen, dass ADHS-Patienten von Neurofeedback-Training profitieren – bisher allerdings vor allem zu Kindern mit ADHS, Studien zu erwachsenen ADHS-Patienten sind rar. Ebenso untersuchen diese Studien bisher fast ausschließlich Neurofeedback mittels Elektroenzephalografie (EEG), Studien zu Neurofeedback mittels funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) sind selten.

So war das Ziel dieser Arbeit, die Wirkung von fNIRS-Neurofeedback bei erwachsenen ADHS-Patienten zu untersuchen. Als zentrale Frage wurde die Wirkung von fNIRS-Neurofeedback auf Exekutivfunktionen wie Impulsinhibition und Aufmerksamkeitsleistung untersucht. Das in dieser Arbeit durchgeführte fNIRS-Neurofeedback-Training zielte auf Areale des dorsolateralen präfrontalen Kor-

tex (DLPFC) beider Hemisphären, welchen die Exekutivfunktionen zugeschrieben werden. Zum Neurofeedback wurde die Kortexaktivität im DLPFC anhand von Konzentrationsveränderungen der Oxygenierung des Hämoglobins mittels fNIRS gemessen und dem Patienten als visuelles Feedback wiedergegeben. Zehn erwachsene Patienten mit ADHS führten jeweils 30 solcher Trainingssitzungen durch. Die vor Trainingsbeginn (t_0), nach 15 (t_1) sowie nach 30 Trainingssitzungen (t_2) erhobenen Daten zur ADHS-Symptomatik und der Kortexaktivierung im DLPFC wurden über die Zeit verglichen: Die ADHS-Symptomatik wurde einerseits anhand eines Selbstbeurteilungsfragebogens (ADHS-SB), andererseits anhand von Verhaltensdaten (Fehlern und Reaktionszeiten) während der Durchführung eines Tests zur Messung der exekutiven Aufmerksamkeit (Go/NoGo-Paradigma) untersucht. Unter Durchführung dieses Tests wurde zugleich die Kortexaktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex analysiert.

Im Ergebnis zeigte sich insbesondere nach den ersten 15 Trainingssitzungen eine signifikante Verbesserung der Gesamtsymptomatik sowie der Symptombereiche Impulsivität und Unaufmerksamkeit, die mit dem Selbstbeurteilungsfragebogen ADHS-SB gemessen wurde. Weder für die Verhaltensdaten (Fehler, Reaktionszeiten im Go/NoGo-Paradigma), noch für die funktionellen Daten (Kortexaktivierung) ergaben sich durch das Training signifikante Veränderungen. Bei den Verhaltensdaten zeigte sich zumindest teilweise eine tendenzielle Verbesserung von Impulsinhibition und Aufmerksamkeitsleistung, bei den funktionellen Daten hingegen waren die Ergebnisse inkonsistent und widersprachen größtenteils sogar den Erwartungen.

Trotz dieser uneinheitlichen, teilweise unerwarteten Ergebnisse lässt sich zusammenfassend sagen, dass die fNIRS ein vergleichsweise kostengünstiges, nicht-invasives Verfahren ist, das sich zur Anwendung mit Neurofeedback eignet. Unsere Arbeit zeigt zumindest hinsichtlich der Symptomselbstbeurteilung, besonders bei den ADHS-Hauptsymptomen Impulsivität und Unaufmerksamkeit, eine Verbesserung durch das Training. Im Vergleich zu EEG-Neurofeedback zeigte das fNIRS-Neurofeedback hier sogar eine besonders rasche Symptomreduktion nach nur 15 Trainingssitzungen. Hinsichtlich der Verhaltensdaten

sowie der funktionellen Daten zeigte unsere Arbeit zwar keine signifikanten Veränderungen, möglicherweise wird jedoch die fortgeführte Studie mit größeren Patientenzahlen sowie Kontrollgruppen eindeutigere Ergebnisse bringen.

5. ANHANG

Anhang 1: ADHS-Diagnostik nach ICD-10 / DSM, Wender-Utah-Kriterien

ICD-10: Klassifikation Hyperkinetischer Störungen (F90.0 bis F90.9) (Blanz, 2005): Zur Diagnose einer ADHS muss ein „abnormes Ausmaß“ sowie „situationsübergreifendes und andauerndes Vorhandensein“ von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Unruhe vorliegen. Die Symptome dürfen dabei nicht durch affektive Störungen verursacht sein. Unterschieden werden klinische und Forschungskriterien:

Klinische Kriterien: Ausgeprägte Hyperaktivität / Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung.

Forschungskriterien: Eine hyperkinetische Störung liegt dann vor, wenn dauerhaft mindestens

- 6 von 9 Symptome von Unaufmerksamkeit (G1) sowie
- 3 von 4 Symptome von Überaktivität (G2) sowie
- 1 von 4 Symptome von Impulsivität (G3) vorliegen.
- Die Störung muss bereits vor dem 7. Lebensjahr aufgetreten sein (G4).
- Außerdem muss in mindestens 2 Lebensbereichen (G5) erkennbares Leiden oder eine Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit (G6) bestehen.
- Zusätzlich Ausschluss von Komorbiditäten (G7): Störung erfüllt nicht die Kriterien für e. tiefgreifende Entwicklungsstörung, manische Episode, depressive Episode oder Angststörung.

Tabelle A: Symptome der Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität (nach ICD-10)

G1: Unaufmerksamkeit	G2: Überaktivität	G3: Symptome d. Impulsivität
G1.1. Unaufmerksamkeit gegenüber Details, häufige Flüchtigkeitsfehler	G2.1. Fuchteln mit Händen und Füßen, sich winden auf dem Stuhl	G3.1. Herausplatzen mit der Antwort, bevor die Frage beendet ist
G1.2. Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit bei Aufgaben aufrecht zu halten	G2.2. Verlassen des Platzes in Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird	G3.2. Unvermögen zu warten, bis man an der Reihe ist
G1.3. Scheinbares Nichtzuhören	G2.3. Herumlaufen oder Klettern in unpassenden Situationen	G3.3. Häufiges Unterbrechen und Störung anderer
G1.4. Unvermögen, Erklärungen zu folgen oder Aufgaben/Pflichten am Arbeitsplatz zu erfüllen	G2.4. Schwierigkeiten mit leisen Freizeitbeschäftigungen	G3.4. Exzessives Reden ohne angemessen auf soziale Beschränkung zu reagieren
G1.5. Beeinträchtigung in der Organisation von Aufgaben und Aktivitäten	G2.5. Anhaltend exzessive motorische Aktivität, die durch sozialen Kontext oder Verbote nicht beeinflussbar ist	

G1.6. Vermeidung von Aufgaben, die geistiges Durchhaltevermögen erfordern		
G1.7. Häufiger Verlust von Gegenständen, die für bestimmte Aufgaben wichtig sind (Bücher, Werkzeuge...)		
G1.8. Leichte Ablenkbarkeit durch äußere Stimuli		
G1.9. Vergesslichkeit im Verlauf alltäglicher Arbeiten		

DSM-IV: Kriterien für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (APA, 2013a). Zur Diagnose einer ADHS muss ein durchgehendes Muster von Unaufmerksamkeit (A1) und/oder Hyperaktivität und Impulsivität (A2) zu erkennen sein. Dazu müssen mindestens 6 von 9 Kriterien der Tabelle 2 erfüllt sein. Nach DSM-IV werden verschiedene Subtypen der ADHS unterschieden: Der Mischtyp, der vorwiegend unaufmerksame Typ sowie der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Typ. Die Einordnung erfolgt anhand der Symptomatik der vergangenen 6 Monate und kann im Verlauf der Erkrankung variieren. Weitere Kriterien zur Diagnose einer ADHS: Einige Symptome müssen schon vor dem 7. Lebensjahr aufgetreten sein. Außerdem muss eine eindeutige Beeinträchtigung in mindestens zwei Lebensbereichen (Schule, Zuhause, Arbeitsplatz) bestehen und darf nicht durch eine tiefgreifende Entwicklungsstörung oder andere psychische Störung besser erklärbar sein.

Tabelle B: Kriterien für Unaufmerksamkeit bzw. Hyperaktivität u. Impulsivität (DSM-IV)

A1 Symptome d. Unaufmerksamkeit	A2 Symptome der Hyperaktivität (a-f) und Impulsivität (g-i)	
A1a: Unaufmerksamkeit und Flüchtigkeitsfehler in schulischen, beruflichen oder sozialen Situationen	A2a: Herumzappeln, Herumrutschen auf dem Stuhl	A2g: Mit der Antwort herausplatzen, bevor eine Frage vollständig gestellt wurde
A1b: Schwierigkeiten, Aufmerksamkeit aufrecht zu halten u. Aufgaben zu Ende durchzuführen.	A2b: Unfähigkeit, nach Aufforderung ruhig sitzen zu bleiben	A2h: Schwierigkeiten, abzuwarten, bis man an der Reihe ist
A1c: Scheint nicht zuzuhören, macht einen geistig abwesenden Eindruck	A2c: Rumlaufen oder Klettern in unpassenden Situationen	A2i: Häufiges Stören oder Unterbrechen, was zu Problemen im sozialen, schulischen oder beruflichen Bereich führt

A1 Symptome d. Unaufmerksamkeit	A2 Symptome der Hyperaktivität (a-f) und Impulsivität (g-i)	
A1d: Häufiges Abbrechen von Aufgaben. Unvollständige Erledigung von Arbeiten und Pflichten	A2d: Schwierigkeiten, ruhig einer Freizeitbeschäftigung nachzugehen. Bei Jugendlichen und Erwachsenen z.T. auch nur Gefühl der Unruhe	
A1e: Probleme mit der Organisation von Aufgaben und Tätigkeiten	A2e: Immer „auf Achse“ / „getrieben“ sein	
A1f: Vermeidung von Aufgaben, die längere Aufmerksamkeit, geistige Anstrengung, Organisation oder Konzentration erfordern	A2f: Übermäßig viel Reden	
A1g: Nachlässige Behandlung, Beschädigung oder Verlust von Arbeitsmaterial		
A1h: Leichte Ablenkbarkeit durch äußere Reize		
A1i: Vergesslichkeit bei Alltagstätigkeiten		

Tabelle C: Subtypen nach DSM-IV

Mischtypus	6 oder mehr Symptome von Unaufmerksamkeit und zugleich 6 oder mehr Symptome von Hyperaktivität und Impulsivität
vorwiegend unaufmerksamer Typus	6 oder mehr Symptome von Unaufmerksamkeit (aber weniger als 6 Symptome von Hyperaktivität und Impulsivität)
vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typus	6 oder mehr Symptome von Hyperaktivität und Impulsivität (aber weniger als 6 Symptome von Unaufmerksamkeit)
Erfüllen die Symptome nicht alle Kriterien der Störung, sollte eine nicht näher bezeichnete Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung diagnostiziert werden.	

Änderungen in DSM-5 (APA, 2013b)

- In DSM-5 wird stärker berücksichtigt, dass ADHS auch bei Erwachsenen auftreten bzw. ins Erwachsenenalter persistieren kann. Hierzu wurden die diagnostischen Kriterien angepasst: Für Patienten ab dem 17. Lebensjahr müssen nur noch 5 Symptome pro Kategorie nachweisbar sein.
- Die Symptome müssen vor dem 12., nicht mehr vor dem 7. Lebensjahr beginnen.
- Die Subtypen entfallen, stattdessen gibt es sogenannte „Specifier“:
 - o vorwiegend unaufmerksame Präsentation
 - o vorwiegend hyperaktive/impulsive Präsentation
 - o kombinierte Präsentation
- Die Symptome sind ausführlicher beschrieben.
- Das Ausschlusskriterium Autismus entfällt.

Wender-Utah-Kriterien für ADHS im Erwachsenenalter (Ebert et al., 2003): Um die Diagnose ADHS im Erwachsenenalter zu stellen, müssen nach den Wender-Utah-Kriterien folgende Symptome auftreten:

- Aufmerksamkeitsschwäche (Ablenkbarkeit, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit)
- motorische Hyperaktivität (innere Unruhe, Dysphorie bei Inaktivität)
- sowie zusätzlich 2 weitere Symptome wie Affektlabilität, desorganisiertes Verhalten, mangelhafte Affektkontrolle, Impulsivität oder emotionale Überreagibilität.
- Die Erfassung erfolgt anhand des Wender-Reimherr-Interviews (WRI).

Anhang 2: Demographischer Fragebogen, Telefoninterview

Universitätsklinikum Tübingen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. A.J. Fallgatter
Psychophysiologie
Leiterin: Dr. Ann-Christine Ehlis
Osianderstraße 24, 72076 Tübingen
Telefon: 07071-2983609, Telefax: 07071-294141

Adresse:

Telefonnr:

Universität Tübingen, Medizinische Fakultät
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie
Leiter: Prof. Dr. N. Birbaumer
Gartenstrasse 29, 72074 Tübingen
Telefon 07071-2974218 Telefax: 07071-295956

Demographischer Fragebogen

Patientencode: _____

Geburtstag: _____

Geschlecht: Männlich Weiblich

Händigkeit: Rechts Links Beidhändig

Höchster Bildungsabschluss: _____

Wie viele Jahre haben Sie in Bildungsanstalten verbracht (Schule, Universität, Berufsschule, etc.)? _____

Was ist Ihr Beruf? _____

Wurde bei Ihnen eine ADHS diagnostiziert? Ja Nein

Haben Sie schon mal an einer Neurofeedbackstudie teilgenommen? Ja Nein

Befinden Sie sich zurzeit in Psychotherapeutischer Behandlung? Ja Nein

Vorerkrankungen und Medikamenten:

Hatten Sie schon mal eine Kopfverletzung mit Bewusstlosigkeit? Ja Nein

Wenn ja, bitte beschreiben Sie wo und wie lange Sie bewusstlos waren: _____

Anhang 3: Diagnostische Tests, Übersicht

Tests zur ADHS-Diagnostik	
<p>HASE (Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene), beinhaltet u.a. die Tests ADHS-SB, WURS-K, WRI (Retz-Junginger et al., 2003; Rösler et al., 2008).</p>	<p>ADHS-SB (ADHS-Selbstbeurteilungsskala); Besteht aus 22 Fragen zur ADHS-Diagnostik und Beurteilung der aktuellen Symptomausprägung. Überprüft die 18 diagnostischen Kriterien nach DSM-IV und ICD-10 auf einer Likert Skala von 0 („trifft nicht zu“) bis 3 („schwer ausgeprägt“). Mindestens 18 Punkte müssen erreicht sein, um die Kriterien für eine ADHS-Diagnose zu erfüllen. Die drei ADHS-Hauptsymptome Hyperaktivität (max. 15 Punkte), Impulsivität (max. 12 Punkte) und Unaufmerksamkeit (max. 27 Punkte) werden zusätzlich einzeln bewertet.</p>
	<p>WURS-K (Wender Utah Rating Scale Kurzform, retrospektiv); Der Selbstbeurteilungsfragebogen enthält 25 Fragen zur retrospektiven Einschätzung von ADHS-Symptomen in der Kindheit, die auf einer Likert Skala, die von 0 („trifft nicht zu“) bis 4 („schwer ausgeprägt“) reicht, bewertet werden. Mindestens 30 Punkte müssen erreicht sein, um die Kriterien für eine ADHS in der Kindheit zu erfüllen.</p>
	<p>WRI (Wender-Reimherr-Interview); Interview zur Erfassung der Wender-Utah-Kriterien und Diagnostik der adulten ADHS. Enthält 28 Fragen, die vom Interviewer auf einer 0-2 Likert Skala bewertet werden. Ebenso wird der Schweregrad von 7 Symptomen auf einer Likert Skala, die von 0 („trifft nicht zu“) bis 4 („schwer ausgeprägt“) reicht, vom Interviewer bewertet. Für die Diagnose ADHS müssen die Hauptsymptome Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität erfüllt sein, so wie mindestens zwei Nebensymptome (Reizbarkeit, Affektlabilität, Emotionalität, Desorganisiertheit, Impulsivität).</p>
<p>FEA-AFB FEA-FFB (Döpfner et al., 2006)</p>	<p>Fremdbeurteilung zur Erfassung der adulten ADHS (FEA-AFB = aktuell; FEA-FFB = früher). Der Fragebogen wird jeweils von einer Bezugsperson des Patienten ausgefüllt. Beide Tests bestehen aus 20 Fragen, welche die 18 Symptomkriterien für ADHS nach DSM-IV erfassen und auf einer Likert Skala, die von 0 („trifft nicht zu“) bis 3 („schwer ausgeprägt“) reicht, bewertet werden.</p>

<p>d2 (Brickenkamp, Schmidt-Atzert, & Liepmann, 2010)</p>	<p>Der Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest (d2-R) dient der Messung der Konzentration bei Aufgaben, die Aufmerksamkeit verlangen (konzentrierte Aufmerksamkeit). Erfasst wird die Konzentrationsfähigkeit (Konzentrationsleistung), die Schnelligkeit (bearbeitete Objekte) und Genauigkeit (Fehlerprozent) bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize.</p>
--	---

Tests zum Ausschluss von Komorbiditäten	
<p>BSL-23 (Bohus et al., 2009; Wolf et al., 2009)</p>	<p>Die Borderline Symptom Liste (Kurzform) ist ein Fragebogen zur quantitativen Erfassung borderline-spezifischer Symptomatik. Es werden 23 Fragen vom Patienten auf einer 0 („trifft nicht zu“) bis 4 („schwer ausgeprägt“) Likert Skala bewertet. Cut-off zum Ausschluss aus der Studie > 47 Punkte.</p>
<p>BDI-II (Beck et al., 2006)</p>	<p>Das Beck-Depressionsinventar ist ein Fragebogen zur Erfassung und Beurteilung der Schwere einer Depression in den vorangegangenen zwei Wochen. Dazu werden vom Patienten 21 Fragen auf einer 0 („trifft nicht zu“) bis 3 („schwer ausgeprägt“) Likert Skala bewertet. Die Summe ergibt Werte von 0-63. Cut-off zum Ausschluss aus der Studie > 28.</p>
<p>STAI (Laux et al., 1983)</p>	<p>Das State-Trait-Angstinventar ist ein Fragebogen zur Erfassung von Angst-Erkrankungen. Dazu werden vom Patienten je 20 Fragen zu temporären Angstzuständen (STAI-S) bzw. Langzeit-Ängsten (STAI-T) auf einer 0 („trifft nicht zu“) bis 4 („schwer ausgeprägt“) Likert Skala bewertet. Cut-off zum Ausschluss: Frauen > 57, Männer > 54 auf einer der beiden Skalen.</p>
<p>SKID-I und SKID-II (Wittchen et al., 1997)</p>	<p>Das Strukturierte Klinische Interview SKID-I dient zum Ausschluss von Achse-I Erkrankungen nach DSM-IV, SKID-II zum Ausschluss der zehn auf Achse-II sowie der zwei im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen. SKID-I wurde in dieser Studie zum Ausschluss schwerwiegender Komorbiditäten wie einer gegenwärtigen Depression (mehr als mittelgradig), Manie, Bipolarer Störung, Psychose, Schizophrenie, Substanzmissbrauch, Angst- oder Zwangsstörung eingesetzt, zusätzlich wurde der Abschnitt zur Borderlinestörung aus dem SKID-II verwendet, um Patienten mit Borderline- oder antisozialer Persönlichkeitsstörung von der Studie auszuschließen.</p>
<p>CFT-R 20 (Weiß, 2008)</p>	<p>Der Grundintelligenztest Skala 2 - Revision (CFT-R 20) ist ein nonverbaler Grundintelligenztest zur Erfassung der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit („General fluid ability“) im Sinne der Fähigkeit, komplexe Beziehungen in neuartigen Situationen wahrnehmen und erfassen zu können. Cut-off zum Ausschluss aus der Studie < 80.</p>

Weitere Fragebögen:	
<p>FERT (Vollmann, 2010)</p>	<p>Der Fragebogen zur Erfassung relevanter Therapiebedingungen (FERT) dient der Erfassung relevanter Therapiebedingungen. Dazu werden vom Patienten 31 Fragen zu Behandlungsbedingungen, Erwartungen und zur Patienten-Therapeuten-Interaktion auf einer 7-Punkte Likert Skala (1 = trifft gar nicht zu, 7 = trifft voll zu) bewertet. Er dient zur Erfassung von 6 Faktoren unspezifischer Effekte, wovon jedoch nur 3 in die Studie einfließen (Erwartungshaltung des Patienten zur Behandlung, professionelle Kompetenz des Therapeuten sowie Wille des Patienten, sich in der Therapie zu engagieren). Der Fragebogen wurde in jeder 5. Neurofeedback-Sitzung ausgefüllt.</p>
<p>EHI (Oldfield, 1971)</p>	<p>Der Fragebogen Edinburgh Handedness Inventory (EHI) dient der Erfassung der Dominanz von rechter oder linker Hand bei 10 Tätigkeiten. Es handelt sich hierbei um kein Ein- oder Ausschlusskriterium.</p>

Anhang 4: Verlaufsübersicht Diagnostik und Training

VP ____ Geburtsdatum: ____ . ____ . ____ KU: ____ cm NI: ____ cm

	<i>Patient</i>	<i>Date</i>	<i>Material</i>
Diagnostik	Home questionnaires		<input type="checkbox"/> BDI <input type="checkbox"/> PPI <input type="checkbox"/> STAI <input type="checkbox"/> BSL <input type="checkbox"/> Handedness <input type="checkbox"/> ADHS-SB <input type="checkbox"/> WURSK
	SCID etc.		<input type="checkbox"/> D2 <input type="checkbox"/> SCID <input type="checkbox"/> WRI <input type="checkbox"/> FEA-AFB (Früher und aktuell)
	NIRS pre		<input type="checkbox"/> CFT-R 20
	EEG pre		(in der Silcherstraße/Liebermeisterstraße)
T1	1. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Checkliste Lebensstil <input type="checkbox"/> Gemütszustand
	2. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	3. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	4. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	5. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Checkliste Lebensstil <input type="checkbox"/> FERT <input type="checkbox"/> Gemütszustand
	6. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	7. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	8. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	9. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	10. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Checkliste Lebensstil <input type="checkbox"/> FERT <input type="checkbox"/> Gemütszustand
	11. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	12. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	13. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	14. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	15. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Checkliste Lebensstil <input type="checkbox"/> FERT <input type="checkbox"/> Gemütszustand <input type="checkbox"/> FEA-AFB (Aktuell)
Follow up1	NIRS midway		<input type="checkbox"/> BDI <input type="checkbox"/> ADHS-SB <input type="checkbox"/> BSL <input type="checkbox"/> STAI
	EEG midway		(in der Silcherstraße/Liebermeisterstraße)

VP ____

Geburtsdatum: ____ . ____ . ____

KU: ____ cm

NI: ____ cm

Drei Wochen Trainingspause!!! DVD + Tabelle

	<i>Patient</i>	<i>Date</i>	<i>Material</i>
T2	16. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Checkliste Lebensstil <input type="checkbox"/> Gemütszustand
	17. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	18. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	19. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	20. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Checkliste Lebensstil <input type="checkbox"/> FERT <input type="checkbox"/> Gemütszustand
	21. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	22. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	23. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	24. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	25. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Checkliste Lebensstil <input type="checkbox"/> FERT <input type="checkbox"/> Gemütszustand
	26. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	27. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	28. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	29. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	30. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Checkliste Lebensstil <input type="checkbox"/> FERT <input type="checkbox"/> Gemütszustand <input type="checkbox"/> FEA-AFB (Aktuell)
Follow up2	NIRS post		<input type="checkbox"/> BDI <input type="checkbox"/> ADHS-SB <input type="checkbox"/> BSL <input type="checkbox"/> STAI <input type="checkbox"/> D2 <input type="checkbox"/> WRI <input type="checkbox"/> CFT-20-R
	EEG post		(in der Silcherstraße/Liebermeisterstraße)

6-monatige Pause!!!

VP ____

Geburtsdatum: ____ . ____ . ____

KU: ____ cm

NI: ____ cm

nach 6-monatiger Pause

	<i>Patient</i>	<i>Date</i>	<i>Material</i>
Follow up3	NIRS follow-up		<input type="checkbox"/> Checkliste Lebensstil <input type="checkbox"/> BDI <input type="checkbox"/> ADHS-SB <input type="checkbox"/> BSL <input type="checkbox"/> STAI <input type="checkbox"/> FEA-AFB (Aktuell) <input type="checkbox"/> D2 <input type="checkbox"/> WRI <input type="checkbox"/> CFT-20-R
	EEG follow-up		(in der Silberstraße/Liebermeisterstraße)
T3	31. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	32. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand
	33. Neurofeedback		<input type="checkbox"/> Konsum + Gemütszustand

Anhang 5: Protokollbogen Pausentraining (in der dreiwöchigen Pause)

Tag	Uhrzeit	Geschafft	Nicht-Geschafft
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			

Anhang 6: ADHS-Selbstbeurteilungsskala

ADHS-SB

ADHS-Selbstbeurteilungsskala

HASE

Patienten-Nr. | _ | _ | _ | _ |

Datum | _ | _ | | | _ | _ | | | _ | _ | | |

T T
M M
J J

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: | _ | _ | | | _ | _ | | | _ | _ | | |

T T
M M
J J

Alter (in Jahren) | _ | _ |

Nachfolgend finden Sie einige Fragen über Konzentrationsvermögen, Bewegungsbedürfnis und Nervosität. Gemeint ist damit Ihre Situation, wie sie sich *gewöhnlich* dargestellt hat. Für die Bewertung des Ausprägungsgrades der Symptome orientieren Sie sich an der Situation, wie sie in den letzten 7 Tagen gegeben war.

Wenn die Formulierungen auf Sie nicht zutreffen, kreuzen Sie bitte „trifft nicht zu“ an. Wenn Sie der Meinung sind, dass die Aussagen richtig sind, geben Sie bitte an, welche Ausprägung – leicht – mittel – schwer – Ihre Situation am besten beschreibt.

① trifft nicht zu
 ② leicht ausgeprägt (kommt selten vor)
 ③ mittel ausgeprägt (kommt oft vor)
 ④ schwer ausgeprägt (kommt nahezu immer vor)

Bitte kreuzen Sie die entsprechende Antwortalternative an. Lassen Sie bitte keinen Punkt aus.

Zum Beispiel:

Ich bin unaufmerksam gegenüber Details oder mache Sorgfaltsfehler bei der Arbeit. ① ② ③

In diesem Fall ist die 3 („schwer ausgeprägt“) angekreuzt: Das würde bedeuten, dass Sie stark ausgeprägt und nahezu immer Aufmerksamkeitsprobleme haben.

Bitte leer lassen: Wird vom Untersucher ausgefüllt!

ICD-10	Ja	Nein	DSM-IV		Ja	Nein
F90.0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	314.01	Kombinierter Typus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			314.00	Aufmerksamkeitsgestörter Typus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			314.01	Hyperaktiv-impulsiver Typus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Summe Items 1–9: | _ | _ |
Items 10–14: | _ | _ |
Items 15–18: | _ | _ |
Summe Items 1–18: | _ | _ |

	trifft nicht zu	leicht ausgeprägt	mittel ausgeprägt	schwer ausgeprägt
1. Ich bin unaufmerksam gegenüber Details oder mache Flüchtigkeitsfehler bei der Arbeit.	0	1	2	3
2. Bei der Arbeit oder sonstigen Aktivitäten (z. B. Lesen, Fernsehen, Spiel) fällt es mir schwer, konzentriert durchzuhalten.	0	1	2	3
3. Ich höre nicht richtig zu, wenn jemand etwas zu mir sagt.	0	1	2	3
4. Es fällt mir schwer, Aufgaben am Arbeitsplatz, so wie sie mir erklärt wurden, zu erfüllen.	0	1	2	3
5. Die Organisation und Planung von Arbeiten, Vorhaben oder Aktivitäten fällt mir schwer.	0	1	2	3
6. Ich gehe Aufgaben, die geistige Anstrengung erforderlich machen, am liebsten aus dem Weg. Ich mag solche Arbeiten nicht, weil sie mir nicht liegen.	0	1	2	3
7. Ich verlege wichtige Gegenstände (z. B. Schlüssel, Portemonnaie, Werkzeuge).	0	1	2	3
8. Ich lasse mich bei Tätigkeiten leicht ablenken.	0	1	2	3
9. Ich vergesse Verabredungen, Termine oder telefonische Rückrufe.	0	1	2	3
10. Ich bin zappelig.	0	1	2	3
11. Es fällt mir schwer, längere Zeit sitzen zu bleiben (z. B. im Kino, Theater).	0	1	2	3
12. Ich fühle mich innerlich unruhig.	0	1	2	3
13. Ich kann mich schlecht leise beschäftigen. Wenn ich etwas mache, geht es laut zu.	0	1	2	3
14. Ich bin ständig auf Achse und fühle mich wie von einem Motor angetrieben.	0	1	2	3
15. Mir fällt es schwer abzuwarten, bis andere ausgesprochen haben. Ich falle anderen ins Wort.	0	1	2	3
16. Ich bin ungeduldig und kann nicht warten, bis ich an der Reihe bin (z. B. beim Einkaufen).	0	1	2	3
17. Ich unterbreche und störe andere, wenn sie etwas tun.	0	1	2	3
18. Ich rede viel, auch wenn mir keiner zuhören will.	0	1	2	3
<hr/>				
19. Diese Schwierigkeiten (Merkmale 1 bis 18) hatte ich schon im Schulalter.	0	1	2	3
20. Diese Schwierigkeiten habe ich immer wieder, nicht nur bei der Arbeit, sondern auch in anderen Lebenssituationen (z. B. Familie, Freunde, Freizeit).	0	1	2	3
21. Ich leide unter diesen Schwierigkeiten.	0	1	2	3
22. Ich habe wegen dieser Schwierigkeiten schon Probleme im Beruf und auch im Kontakt mit anderen Menschen gehabt.	0	1	2	3

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben!

Anhang 7: Fragebogen Konsum und Gemütszustand

Checkliste zu allgemeinen Veränderungen im Lebensstil

1) Wie schlafen Sie zurzeit?

Keine Probleme
Einschlafprobleme
Durchschlafprobleme
Unruhig
Probleme aus dem Bett zu kommen
Sonstige Probleme: _____

1.1) Wie viele Stunden schlafen Sie?

<4 4-6 6-8 9-10 >10

2. Wie ist Ihre Stimmung zurzeit?

Ausgeglichen
Gut
Unruhig
Niedergeschlagen
Sonstiges: _____

3. Wie ist Ihre Konzentration zurzeit?

Gut
Schwankend
Schlecht
Sonstiges: _____

4.) Wie viel Kaffee trinken Sie durchschnittlich am Tag?

0 1-2 3-5 5-8 >8 Tassen

4.1) Wenn Sie Kaffee trinken, wann hatten Sie Ihren letzten Kaffee? Vor:

5min 30min 60min 3h 6h 12h >24h

5.) Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich am Tag?

0 1-5 5-10 11-19 >20

5.1) Wenn Sie rauchen, wann hatten Sie Ihre letzte Zigarette? Vor:

5min 30min 60min 3h 6h 12h >24h

6.) Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig? _____

6.1) Haben Sie in letzter Zeit die Dosis verändert? _____

6.2) Haben Sie in letzter Zeit ad hoc Medikamente genommen (Schmerztabletten, Antibiotika, etc.)? _____

Wenn, wie war die Dosierung? _____

7.) Welche sonstigen Substanzen oder Drogen nehmen Sie zu sich?

Keine

Folgende: _____

7.1) Wie viel haben Sie von der jeweiligen Substanz zu sich genommen? _____

7.2) Wann war die letzte Einnahme der benannten Substanz(en)? Vor:

5min 30min 60min 3h 6h 12h >24h

8. Gibt es sonst irgendwelche neuen Umstände in Ihrem Leben (Therapien, Arbeitssituation, familiäre Situation, Trennungen, Schwangerschaft, ect.)?

Anhang 8: Checkliste Lebensstil

Code:	<input type="text"/>	FB:	<input type="text"/>	Datum:	<input type="text"/>	Uhrzeit:	<input type="text"/>
Koffein: wieviel:	<input type="text"/>	Rauchen: wieviel:	<input type="text"/>	Aspirin: wieviel:	<input type="text"/>		
wann zuletzt:	<input type="text"/>	wann zuletzt:	<input type="text"/>	wann zuletzt:	<input type="text"/>		

Gemütszustand

Vor der Messung:

Wie angespannt sind Sie momentan?

nicht angespannt *sehr angespannt*

Wie müde sind Sie momentan?

nicht müde *sehr müde*

Nach der Messung:

Wie angespannt sind Sie momentan?

nicht angespannt *sehr angespannt*

Wie müde sind Sie momentan?

nicht müde *sehr müde*

6. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Diese Arbeit wurde in der Abteilung Psychophysiologie der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. A. J. Fallgatter durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. phil. A.-C. Ehlis, Leitung Abteilung Psychophysiologie.

Sämtliche Versuche wurden – nach Einarbeitung durch die Labormitglieder Ramona Täglic (MTA-F) und Betti Schopp (MTA) – von mir in Zusammenarbeit mit den Doktoranden Barbara Dangel und Wolfgang Dauer durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich – unter Anleitung von Beatrix Barth, Diplom-Psychologin und Promotionsstudentin in der Abteilung Psychophysiologie.

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

Zürich, den 08.12.2016

7. DANK

Ich danke meinen Eltern.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- Adler, L. A. (2008). *Epidemiology, impairments, and differential diagnosis in adult ADHD: introduction*. *CNS Spectr*, 13(8 Suppl 12), 4-5.
- APA, American Psychiatric Association. (2013a). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Washington, DC.
- APA, American Psychiatric Association. (2013b). *DSM-5 Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Fact Sheet*. from http://www.dsm5.org/documents/adhd_fact_sheet.pdf
- Arns, M., & Strehl, U. (2013). *Evidence for efficacy of neurofeedback in ADHD?* *Am J Psychiatry*, 170(7), 799-800. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13020208
- Barkley, R. A. (1991). *The ecological validity of laboratory and analogue assessments of ADHD symptoms*. *J Abnorm Child Psychol*, 19, 149–178.
- Barkley, R. A. (1997). *Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD*. *Psychol Bull*, 121(1), 65-94.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2006). *BDI-II, Beck-Depressionsinventar*.
- Bezdjian, S., Baker, L. A., Lozano, D. I., & Raine, A. (2009). *Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task*. *Br J Dev Psychol*, 27(Pt 2), 365-383. doi: 10.1348/026151008X314919
- Biederman, J., & Faraone, S. V. (2002). *Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. *J Atten Disord*, 6 Suppl 1, S7-16.
- Biederman, J., & Faraone, S. V. (2005). *Attention-deficit hyperactivity disorder*. *Lancet*, 366(9481), 237-248. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66915-2
- Biederman, J., Melmed, R. D., Patel, A., McBurnett, K., Konow, J., Lyne, A., ... Group, S. P. D. Study. (2008). *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Pediatrics*, 121(1), e73-84. doi: 10.1542/peds.2006-3695
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E., ... Reed, E. (1995). *Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity*. *Arch Gen Psychiatry*, 52(6), 464-470.
- Biederman, J., & Spencer, T. (1999). *Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder*. *Biol Psychiatry*, 46(9), 1234-1242.
- Birbaumer, N., Ruiz, S., & Sitaram, R. (2013). *Learned regulation of brain metabolism*. *Trends Cogn Sci*, 17(6), 295-302. doi: 10.1016/j.tics.2013.04.009
- Blanz, B., Döpfner, M., Fleischmann, J., Huss, M., Martini, J., et. al. (2005). *Stellungnahme der Bundesärztekammer zur "Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)"* Berlin: Bundesärztekammer.
- Boecker, M., Buecheler, M. M., Schroeter, M. L., & Gauggel, S. (2007). *Prefrontal brain activation during stop-signal response inhibition: an event-related functional near-infrared spectroscopy study*. *Behav Brain Res*, 176(2), 259-266. doi: 10.1016/j.bbr.2006.10.009
- Bohus, M., Kleindienst, N., Limberger, M. F., Stieglitz, R. D., Domsalla, M., Chapman, A. L., ... Wolf, M. (2009). *The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): development and initial data on psychometric properties*. *Psychopathology*, 42(1), 32-39. doi: 10.1159/000173701

- Brickenkamp, R. (2002). *Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*.
- Brickenkamp, R., Schmidt-Atzert, L., & Liepmann, D. (2010). *d2-R - Test d2 - Revision (Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest)*. Göttingen: Hogrefe.
- Bundesärztekammer. (2010). *Stellungnahme zur 'Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)' - Langfassung* -. Retrieved 16.04.2015, 2015, from <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.47.3161.3163.3167>
- Butnik, S. M. (2005). Neurofeedback in adolescents and adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychol*, 61(5), 621-625.
- Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., ... Perry, K. W. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 699-711. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00346-9
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., ... Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288(14), 1740-1748.
- Chamberlain, S. R., Del Campo, N., Dowson, J., Muller, U., Clark, L., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2007). Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 62(9), 977-984. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.003
- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Holtmann, M., Aggensteiner, P., Daley, D., ... European, Adhd Guidelines Group. (2016). Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 55(6), 444-455. doi: 10.1016/j.jaac.2016.03.007
- Cui, X., Bray, S., & Reiss, A. L. (2010). Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage*, 49(4), 3039-3046. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.050
- Desman, C., Schneider, A., Ziegler-Kirbach, E., Petermann, F., Mohr, B., & Hampel, P. (2006). Behavioural inhibition and emotion regulation among boys with ADHD during a go-/nogo-task. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*, 55(5), 328-349.
- Döpfner, M., Lehmkuhl, G., & Steinhausen, H.-C. (2006). *Kinder-Diagnostik-System (KIDS), Band 1: Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS)*. Göttingen: Hogrefe.
- Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., Rauch, S. L., Madras, B. K., & Fischman, A. J. (1999). Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 354(9196), 2132-2133. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04030-1
- Douglas, V. I. (1999). Cognitive control processes in attention deficit hyperactivity disorder. In H. C. Quay & A. E. Hogan (Eds.), *Handbook of disruptive behavior disorders* (pp. 105-138). New York: Plenum Press.

- Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1324-1335. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.03.015
- Drechsler, R., Straub, M., Doehner, M., Heinrich, H., Steinhausen, H.-C., & Brandeis, D. (2007). Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behav Brain Funct*, 3, 35.
- Duric, N. S., Assmus, J., Gundersen, D., & Elgen, I. B. (2012). Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC Psychiatry*, 12, 107.
- Ebert, D., Krause, J., & Roth-Sackenheim, C. (2003). ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. *Nervenarzt*(10), 939-945.
- Ebert, D., Philipsen, A., & Heßlinger, B. (2012). Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) des Erwachsenenalters. In M. H. Berger, Hecht, H. (Ed.), *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie* (4 ed., pp. 829-838). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Ehlis, A. C., Bahne, C. G., Jacob, C. P., Herrmann, M. J., & Fallgatter, A. J. (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(13), 1060-1067. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.11.011
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Wagener, A., Michel, T., & Herrmann, M. J. (2004). Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie. *Nervenarzt*, 75(9), 911-916. doi: 10.1007/s00115-002-1457-2
- Fallgatter, A. J., & Strik, W. K. (1998). Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel near-infrared spectroscopy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248(5), 245-249.
- Faraone, S. V., & Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44(10), 951-958.
- Faraone, S. V., & Glatt, S. J. (2010). Effects of extended-release guanfacine on ADHD symptoms and sedation-related adverse events in children with ADHD. *J Atten Disord*, 13(5), 532-538. doi: 10.1177/1087054709332472
- Firbank, M., Okada, E., & Delpy, D. T. (1998). A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to near-infrared spectroscopy studies of visual evoked responses. *Neuroimage*, 8(1), 69-78. doi: 10.1006/nimg.1998.0348
- Franke, A. G., Konrad, A., Lieb, K., & Huss, M. (2012). Psychostimulantien und Nicht-Stimulantien in der heutigen und zukünftigen ADHS-Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 80(3), 130-140.
- G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. (2010). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III Nummer 44, Stimulantien. Berlin.
- Gaillez, C., Sorbara, F., & Perrin, E. (2007). [Atomoxetine (Strattera), an alternative in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children]. *Encephale*, 33(4 Pt 1), 621-628.

- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Schlamp, D., Kratz, O., Studer, P., ... Heinrich, H. (2010). Neurofeedback training in children with ADHD: 6-month follow-up of a randomised controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19(9), 715-724.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Vogel, C., Schlamp, D., Kratz, O., ... Heinrich, H. (2009). Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry*, 50(7), 780-789.
- Gevensleben, H., Moll, G. H., & Heinrich, H. (2010). Neurofeedback-Training bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – Effekte auf Verhaltens- und neurophysiologischer Ebene. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 38(6), 409-420.
- Halperin, J.M., Wolf, L.E., Greenblatt, E.R., & Young, G. (1991). Subtype analysis of commission errors on the continuous performance test in children. *Developmental Neuropsychology*, 7, 207-217.
- Halperin, J.M., Wolf, L.E., Pascualvaca, D.M., Newcorn, J.H., & Healey, J.M. (1988). Differential assessment of attention and impulsivity in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27, 326–329.
- Hausotter, W. (2012). Begutachtung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. *Nervenarzt*, 83(5), 618-629.
- Heinrich, H., Gevensleben, H., Freisleder, F. J., Moll, G. H., & Rothenberger, A. (2004). Training of slow cortical potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. *Biol Psychiatry*, 55(7), 772-775. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.11.013
- Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2005). Optical topography during a Go-NoGo task assessed with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Behav Brain Res*, 160(1), 135-140. doi: 10.1016/j.bbr.2004.11.032
- Hodgson, K., Hutchinson, A. D., & Denson, L. (2012). Nonpharmacological Treatments for ADHD: A Meta-Analytic Review. *J Atten Disord*. doi: 10.1177/1087054712444732
- Holtmann, M., Sonuga-Barke, E., Cortese, S., & Brandeis, D. (2014). Neurofeedback for ADHD: a review of current evidence. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 23(4), 789-806. doi: 10.1016/j.chc.2014.05.006
- Holtmann, M., Stadler, C., Leins, U., Strehl, U., Birbaumer, N., & Poustka, F. (2004). Neurofeedback for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in childhood and adolescence. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 32(3), 187-200.
- Inoue, Y., Sakihara, K., Gunji, A., Ozawa, H., Kimiya, S., Shinoda, H., ... Inagaki, M. (2012). Reduced prefrontal hemodynamic response in children with ADHD during the Go/NoGo task: a NIRS study. *Neuroreport*, 23(2), 55-60. doi: 10.1097/WNR.0b013e32834e664c
- Jacob, C.P., Philipsen, A., Ebert, D., & Deckert, J. (2008). Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Nervenarzt*, 79, 801–808.
- Klem, G. H., Luders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 3-6.
- Kober, S. E., Wood, G., Kurzmann, J., Friedrich, E. V., Stangl, M., Wippel, T., ... Neuper, C. (2014). Near-infrared spectroscopy based neurofeedback training

- increases specific motor imagery related cortical activation compared to sham feedback. *Biol Psychol*, 95, 21-30. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.05.005
- Kofler, M. J., Rapport, M. D., Sarver, D. E., Raiker, J. S., Orban, S. A., Friedman, L. M., & Kolomeyer, E. G. (2013). Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clin Psychol Rev*, 33(6), 795-811. doi: 10.1016/j.cpr.2013.06.001
- Kolar, D., Keller, A., Golfinopoulos, M., Cumyn, L., Syer, C., & Hechtman, L. (2008). Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4(2), 389-403.
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F., & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett*, 285(2), 107-110.
- Kropp, P., Gobel, H., Dworschak, M., & Heinze, A. (1996). [Electrophysiological studies on headache: the contingent negative variation]. *Schmerz*, 10(3), 130-134. doi: 10.1007/s004829600040
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C.D. (1983). *STAI, State-Trait-Angstinventar*.
- Lee, J. H., Kim, J., & Yoo, S. S. (2012). Real-time fMRI-based neurofeedback reinforces causality of attention networks. *Neurosci Res*, 72(4), 347-354. doi: 10.1016/j.neures.2012.01.002
- Leins, U., Goth, G., Hinterberger, T., Klinger, C., Rumpf, N., & Strehl, U. (2007). Neurofeedback for children with ADHD: a comparison of SCP and Theta/Beta protocols. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 32(2), 73-88. doi: 10.1007/s10484-007-9031-0
- Leth-Steensen, C., Elbaz, Z. K., & Douglas, V. I. (2000). Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychol (Amst)*, 104(2), 167-190.
- Lubar, J. F., & Shouse, M. N. ... (1976). EEG and behavioural changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): A Preliminary report. *Biofeedback and Self-Regulation*(3), 293-306.
- Manor, I., Tyano, S., Eisenberg, J., Bachner-Melman, R., Kotler, M., & Ebstein, R. P. (2002). The short DRD4 repeats confer risk to attention deficit hyperactivity disorder in a family-based design and impair performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol Psychiatry*, 7(7), 790-794. doi: 10.1038/sj.mp.4001078
- Marx, A. M., Ehlis, A. C., Furdea, A., Holtmann, M., Banaschewski, T., Brandeis, D., ... Strehl, U. (2014). Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a pilot study. *Front Hum Neurosci*, 8, 1038. doi: 10.3389/fnhum.2014.01038
- Mayer, K. (2013). *Neurofeedback of Slow Cortical Potentials for Adults with Attention Deficit-/Hyperactivity Disorder*. (Dr. rer. nat.), Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen.
- Mihara, M. (2011). Neurorehabilitative intervention with neurofeedback system using functional near-infrared spectroscopy. *Rinsho Shinkeigaku*, 51(11), 924-926.
- Mihara, M., Miyai, I., Hattori, N., Hatakenaka, M., Yagura, H., Kawano, T., ... Kubota, K. (2012). Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery related cortical activation. *PLoS One*, 7(3), e32234.

- Monastra, V. J., Lynn, S., Linden, M., Lubar, J. F., Gruzelier, J., & LaVaque, T. J. (2005). Electroencephalographic biofeedback in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 30(2), 95-114.
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychol Bull*, 127(5), 571-598.
- Oberlin, B. G., Alford, J. L., & Marrocco, R. T. (2005). Normal attention orienting but abnormal stimulus alerting and conflict effect in combined subtype of ADHD. *Behav Brain Res*, 165(1), 1-11. doi: 10.1016/j.bbr.2005.06.041
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Passarotti, A.M., Sweeney, J.A., & Pavuluri, M.N. (2010). Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 181, 36-43.
- Pelham, W. E., Burrows-Maclean, L., Gnagy, E. M., Fabiano, G. A., Coles, E. K., Tresco, K. E., ... Hoffman, M. T. (2005). Transdermal methylphenidate, behavioral, and combined treatment for children with ADHD. *Exp Clin Psychopharmacol*, 13(2), 111-126. doi: 10.1037/1064-1297.13.2.111
- Pennington, B. F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 37(1), 51-87.
- Perlov, E., Philipsen, A., Hesslinger, B., Buechert, M., Ahrendts, J., Feige, B., ... Tebartz van Elst, L. (2007). Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder -- a magnet resonance spectroscopy study. *Journal of psychiatric research*, 41(11), 934-941.
- Philipsen, Alexandra; Heßlinger, Bernd; Elst, Ludger Tebartz van. (2008). Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter: Diagnostik, Ätiologie und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 5, 220-228.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 164(6), 942-948. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.942
- Rapport, L. J., Van Voorhis, A., Tzelepis, A., & Friedman, S. R. (2001). Executive functioning in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol*, 15(4), 479-491. doi: 10.1076/clin.15.4.479.1878
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Stieglitz, R. D., Georg, T., Supprian, T., ... Rosler, M. (2003). [Reliability and validity of the Wender-Utah-Rating-Scale short form. Retrospective assessment of symptoms for attention deficit/hyperactivity disorder]. *Nervenarzt*, 74(11), 987-993. doi: 10.1007/s00115-002-1447-4
- Rösler, M., Retz-Junginger, P., Retz, W., Stieglitz, R.-D., Hengesch, G, Schneider, M., ... Wender, P.H. (2008). HASE Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene, Manual. Untersuchungsverfahren zur syndromalen und kategorialen Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. Göttingen: Hogrefe.
- Rubia, K., Cubillo, A., Smith, A. B., Woolley, J., Heyman, I., & Brammer, M. J. (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. *Hum Brain Mapp*, 31(2), 287-299. doi: 10.1002/hbm.20864

- Rutter, M., Tizard, J., Yule, W., Graham, P., & Whitmore, K. (1976). Research report: Isle of Wight Studies, 1964-1974. *Psychol Med*, 6(2), 313-332.
- Sakatani, K., Takemoto, N., Tsujii, T., Yanagisawa, K., & Tsunashima, H. (2013). NIRS-based neurofeedback learning systems for controlling activity of the prefrontal cortex. *Adv Exp Med Biol*, 789, 449-454. doi: 10.1007/978-1-4614-7411-1_60
- Saß, H., Wittchen, H., Zaudig, M., Houben, I. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV-TR*. Göttingen: Hogrefe.
- Schecklmann, M., Ehli, A. C., Plichta, M. M., Romanos, J., Heine, M., Boreatti-Hummer, A., ... Fallgatter, A. J. (2008). Diminished prefrontal oxygenation with normal and above-average verbal fluency performance in adult ADHD. *Journal of psychiatric research*, 43(2), 98-106. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.02.005
- Searight, R. H., Burke, J. M. (2013, 08.02.2011). Adult attention deficit hyperactivity disorder. 2013, from <http://www.uptodate.com/contents/adult-attention-deficit-hyperactivity-disorder>
- Seidman, L. J., Biederman, J., Weber, W., Hatch, M., & Faraone, S. V. (1998). Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44(4), 260-268.
- Sonuga-Barke, E. J. (2005). Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1231-1238. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.09.008
- Sonuga-Barke, E. J., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., ... European, Adhd Guidelines Group. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*, 170(3), 275-289. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070991
- Spencer, T. J., Biederman, J., & Mick, E. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*, 32(6), 631-642. doi: 10.1093/jpepsy/jsm005
- Spencer, T. J., Biederman, J., & Wilens, T. E. (2005). Efficacy and tolerability of long-term, open-label, mixed amphetamine salts extended release in adolescents with ADHD. *CNS Spectr*, 10(10 Suppl 15), 14-21.
- Sterman, M. B. (1996). Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities: implications for self-regulation. *Biofeedback Self Regul*, 21(1), 3-33.
- Strangman, G., Boas, D. A., & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52(7), 679-693.
- Strehl, U. (2013). *Neurofeedback. Theoretische Grundlagen. Praktisches Vorgehen. Wissenschaftliche Evidenz* (U. Strehl Ed.). Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer.
- Strehl, U., Leins, U., Goth, G., Klinger, C., Hinterberger, T., & Birbaumer, N. (2006). Self-regulation of slow cortical potentials: a new treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 118(5), e1530-1540.
- Tannock, R. (1998). Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry*, 39(1), 65-99.
- Thapar, A., O'Donovan, M., & Owen, M. J. (2005). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet*, 14 Spec No. 2, R275-282. doi: 10.1093/hmg/ddi263
- Todd, R. D., & Botteron, K. N. (2001). Is attention-deficit/hyperactivity disorder an energy deficiency syndrome? *Biol Psychiatry*, 50(3), 151-158.

- Tyler, S. W., Hertel, P. T., McCallum, M. C., & Ellis, H. C. (1979). *Cognitive effort and memory. Journal of Experimental Psychology, 5*(Human Learning and Memory), 607-617.
- Volkow, N. D., Wang, G., Fowler, J. S., Logan, J., Gerasimov, M., Maynard, L., ... Franceschi, D. (2001). *Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. J Neurosci, 21*(2), RC121.
- Vollmann, K. (2010). *Entwicklung und Überprüfung eines Fragebogens zur Erfassung relevanter Therapiebedingungen (FERT). Eberhard Karls Universität Tübingen.*
- Weiß, R. H. (2008). *Grundintelligenztest Skala 2 - Revision (CFT 20-R) mit Wortschatztest und Zahlenfolgentest - Revision (WS/ZF-R). Göttingen: Hogrefe.*
- Wilens, T. E., Biederman, J., & Spencer, T. J. (2002). *Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Annu Rev Med, 53, 113-131. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.103945*
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *SKID-I und SKID-II, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe.*
- Wolf, M., Limberger, M. F., Kleindienst, N., Stieglitz, R. D., Domsalla, M., Philipsen, A., ... Bohus, M. (2009). *[Short version of the borderline symptom list (BSL-23): development and psychometric evaluation]. Psychother Psychosom Med Psychol, 59*(8), 321-324. doi: 10.1055/s-0028-1104598
- Xiao, T., Xiao, Z., Ke, X., Hong, S., Yang, H., Su, Y., ... Liu, Y. (2012). *Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. PLoS One, 7*(10), e46569. doi: 10.1371/journal.pone.0046569
- Yasumura, A., Kokubo, N., Yamamoto, H., Yasumura, Y., Nakagawa, E., Kaga, M., ... Inagaki, M. (2014). *Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Brain Dev, 36*(2), 97-106. doi: 10.1016/j.braindev.2013.01.005
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2002). *A test battery for attentional performance. In M. Leclercq & P. Zimmermann (Eds.), Applied Neuropsychology of Attention, Theory, Diagnosis and Rehabilitation (pp. 110-151). London: Psychology Press.*