

I. Wolf<sup>1,2</sup> · H. Tost<sup>2</sup> · M. Ruf<sup>2</sup> · M. H. Schmidt<sup>1</sup> · G. Ende<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität Heidelberg, Mannheim

<sup>2</sup> Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, NMR-Forschung der Universität Heidelberg, Mannheim

# Bildgebende Darstellung neurokognitiver Dysfunktionen bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

**Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine häufige und beeinträchtigende neuropsychiatrische Erkrankung mit typischem Beginn im Vorschulalter. Epidemiologischen Untersuchungen zufolge wird bei etwa 3–5% aller Kinder die schulische und soziale Leistungsfähigkeit durch eine diagnostisch relevante Aufmerksamkeitsstörung eingeschränkt [1, 2]. Bei einem Großteil der Betroffenen können zusätzlich eine motorische Hyperaktivität, erhöhte Impulsivität und eine ungenügende emotionale Verhaltenssteuerung auftreten. Bei ungefähr 30 bis 50% der erkrankten Kinder persistieren die Symptome bis ins Erwachsenenalter [3, 4] und wirken sich unter Umständen anhaltend negativ auf die berufliche Leistungsfähigkeit, das interpersonelle Funktionsniveau und die Gesundheit der Person aus [5].**

Die Ursachen der ADHS gelten nach dem heutigen Forschungsstand noch nicht als ausreichend geklärt [6]. Neben einer langen, auch aktuell noch nicht endgültig abgeschlossenen Geschichte verschiedener diagnostischer Konzeptualisierungen

und Begrifflichkeiten ist die Diskussion über ADHS von verschiedenen pathogenetischen Faktoren wie soziales Umfeld, Nahrungsmittelzusätze, fetales Alkoholsyndrom, Geburtskomplikationen und Rauchen in der Schwangerschaft geprägt [7, 8, 9, 10].

Der aktuellen Wissenschaftsliteratur zufolge handelt es sich um ein multifaktoriell bedingtes Störungsbild mit einer deutlichen genetischen Komponente. So konnten Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien wiederholt eine genetische Prädisposition für ADHS belegen. Die geschätzte Erblichkeitsrate liegt dabei je nach Studie zwischen 0,75 bis 0,98 [11, 12]. Aktuelle molekulargenetische Untersuchungen [13, 14] weisen darauf hin, dass mehrere funktionelle Polymorphismen aus dem Bereich der dopaminergen und noradrenergen Neurotransmission an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind (u.a. das Dopamin-Transporter-Gen DAT1, Dopamin-Rezeptor-Gen DRD4, Gene des  $\alpha$ -2a- bzw.  $\alpha$ -2c-Rezeptors).

In den letzten 15 Jahren hat neben den Studien zur genetischen Komponente der ADHS besonders die bildgebende Untersuchung der neurobiologischen Erkrankungsgrundlagen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Entwicklung nichtin-

vasiver bildgebender Verfahren wie der Magnetresonanztomographie hat die kinder- und jugendpsychiatrische Forschung dabei entscheidend bereichert. Aufgrund des Verzichtes auf ionisierende Strahlung stellen heute auch wiederholte Messungen des sich entwickelnden Gehirns während der Reifung kein medizinisches Problem mehr dar. Die folgende Übersichtsarbeit fasst den aktuellen Wissensstand über die funktionellen Korrelate der neurokognitiven Defizite von ADHS zusammen. Darüber hinaus soll auf einen therapeutisch und diagnostisch besonders relevanten Forschungsbereich näher eingegangen werden: Die bildgebende Darstellung okulomotorischer Dysfunktionen bei ADHS.

## Kognitive Dysfunktionen

Die Kernsymptome einer ADHS wie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, Hyperaktivität, sowie Störungen der Impulskontrolle, treten unabhängig von Alter und Intelligenz einer betroffenen Person auf. Sie können vermehrt in Situationen beobachtet werden, die sich durch einen hohen Grad an Strukturiertheit auszeichnen. Besonders wenn die situativen Anforderungen eine erhöhte Verhaltenskontrolle und gezielte Steuerung der Auf-

merksamkeit verlangen (z. B. in der Schule oder am Arbeitsplatz), sind die Patienten nicht in der Lage, ihr Verhalten entsprechend anzupassen. Die Palette möglicher neuropsychologischer Beeinträchtigungen ist dabei recht breit. Sowohl einfache Prozesse der Handlungsplanung und -steuerung als auch komplexe kognitive Funktionen (z. B. Abstraktionsvermögen) können beeinträchtigt sein, da die Betroffenen äußeren und inneren Stimuli gleichzeitig zu folgen versuchen und in hohem Maße ablenkbar sind. Darüber hinaus fallen sie durch das gehäufte Auftreten von neurologischen „Soft signs“ wie Störungen der Feinmotorik, Balance und Geschicklichkeit sowie Dysgraphie und Dysorthographie auf [15, 16].

Das neuropsychologische Profil von ADHS-Patienten weist typischerweise Einbußen in kognitiven Domänen auf, die eine intakte Funktion des Frontalhirns voraussetzen [17, 18]. Der assoziierte Begriff der „Exekutivfunktionen“ umfasst dabei eine Reihe verschiedener kognitiver Fertigkeiten, die zur Bewältigung von Aufgaben, Entwicklung von Problemlösestrategien und zur Aufmerksamkeitssteuerung unabdingbar sind. Neben den Bereichen selektive Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und Abstraktionsvermögen bezeichnet dieser Begriff unter anderem auch die kognitive Interferenzneigung sowie die Fähigkeit zur Unterdrückung inadäquater Handlungsimpulse (■ **Tabelle 1** gibt einen Überblick über typische Defizitdomänen, geforderte Frontalhirnregionen und neuropsychologische Testverfahren). Diese Symptome der ADHS treten in unterschiedlicher Ausprägung auf und können von einer Vielzahl komorbider Erkrankungen wie Störungen des Sozialverhaltens, Suchterkrankungen, Teilleistungsstörungen, affektiven Erkrankungen und Ticstörungen begleitet sein [19, 20, 21, 22].

Bisher konnte noch nicht abschließend geklärt werden, ob es sich bei den genannten Einbußen um die Folge eines gemeinsamen Kerndefizits handelt, oder ob sie besser als voneinander unabhängige Phänomene verstanden werden sollten. Einer einflussreichen Theorie von Barkley zufolge stellt die schlechte Kontrolle inadäquater Handlungsimpulse das zentrale kognitive Defizit der ADHS dar. Seiner Auffas-

sung nach setzt das erfolgreiche Umsetzen aller höher exekutiven Fertigkeiten immer auch die Fähigkeit zur Unterdrückung vor-schneller, impulsiver Handlungstendenzen voraus [23]. Eine Störung dieser zentralen Kernfunktion würde sich demnach unweigerlich in verschiedenen kognitiven Leistungsbereichen gleichzeitig manifestieren. Die Annahme einer zentralen Bedeutung der Impulskontrolle bei der ADHS wird dabei von einer neueren Familienuntersuchung von Crosbie et al. gestützt. So fanden diese Autoren Hinweise auf eine familiäre Häufung von Impulskontrolldefiziten auch bei gesunden Angehörigen von Patienten [24].

### Neurobiologische Grundlagen

Die genauen neurobiologischen Grundlagen der ADHS sind bisher erst in Ansätzen bekannt. Hypothesen über eine mögliche hirnstrukturelle Verursachung des Krankheitsbilds gibt es jedoch schon lange, sie können bis zur wissenschaftlichen Erstbeschreibung durch Still im Jahre 1902 zurückverfolgt werden [25]. Strukturell orientierte pathogenetische Theorien wurden dabei besonders in den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts äußerst kontrovers diskutiert. Die implizierten hirnologischen Korrelate der damals populären Modellvorstellung einer „minimalen zerebralen Dysfunktion“ (MCD) [26] konnten jedoch nie wirklich wissenschaftlich untermauert werden.

Die nachweisbare Beeinflussbarkeit des Störungsbilds durch Stimulanzien wie D-Amphetamin oder Methylphenidat beflügelte pathogenetische Theorien, die eine dopaminerge und noradrenerge Dysbalance auf der Transmitterebene postulieren. Dies geht auf die zufällige Entdeckung Charles Bradleys zurück, der 1937 festgestellt hatte, dass Stimulantien eine dämpfende Wirkung auf Hyperaktivität und Verhaltensauffälligkeit haben. So führt beispielsweise Solanto die Entstehung exekutiver Dysfunktionen bei ADHS auf einen hypodopaminergen Zustand des präfrontalen Kortex zurück, während die motorische Hyperaktivität und mangelnde Impulskontrolle durch einen sekundär hyperdopaminergen Status der Basalganglien erklärt wird [27]. Diese Annahme erscheint sehr plausibel, da die präfrontalen Kortexregionen als Teil des Aufmerksamkeitsnetzwerks

der höheren kognitiven Verhaltenssteuerung und Impulskontrolle dienen und in ihrem Funktionsniveau von mesokortikalen und nigrostriatalen dopaminergen Projektionen stark beeinflusst werden.

Seit dem Beginn der 90er Jahre wird auch die Magnetresonanztomographie verstärkt zur nichtinvasiven Untersuchung neurostruktureller Störungskorrelate eingesetzt. Hierbei konnte das Ergebnis einer rechtsbetonten präfrontalen Volumenminderung bei ADHS wiederholt repliziert werden [28, 29]. Die umfangreichste Studie stammt dabei von Castellanos et al., die neben einem signifikant verkleinerten Frontalhirn auch ein verkleinertes Kleinhirn sowie Veränderungen im Bereich der Basalganglien (in Form einer Volumenminderung von Caudatus und Globus pallidus) fanden [30]. Die pathophysiologische Bedeutsamkeit dieser Befunde wird dabei von Studien unterstrichen, die eine signifikante Korrelation der striatalen und frontalen Volumenminderung mit Verhaltensmaßen zur Impulskontrolle nachweisen konnten [31, 32].

Auch die Ergebnisse aktueller Studien weisen darauf hin, dass bei der ADHS Volumenminderungen frontaler Hirnstrukturen vorliegen. So fanden Sowell et al. eine bilaterale Verminderung der unteren Anteile der dorsalen präfrontalen Rinde, während sich die graue Substanz in großen Anteilen der hinteren temporalen und unteren parietalen Rinde vermehrt zeigte [33]. Hesslinger et al. konnten zudem feststellen, dass sich auch junge Erwachsene mit ADHS durch eine Verkleinerung des orbitofrontalen Kortex auszeichnen [34].

Insgesamt weisen die bisherigen strukturell bildgebenden Befunde auf eine frontostriatal betonte Volumenminderung von ADHS-Patienten hin; ein Befund, der sich gut mit der vorteilhaften Wirkung von Dopaminagonisten und besonders den exekutiven Dysfunktionen des Symptombilds vereinbaren lässt [35]. In Abgrenzung zu dem veralteten MCD-Konzept muss jedoch auch betont werden, dass es sich bei den genannten strukturellen Befunden um reine statistische Gruppeneffekte handelt. Ein umschreibbares hirnologisches Korrelat, dass auch im Einzelfall eine sichere ADHS-Diagnose zulassen würde, ist auch mit modernen bildgebenden Verfahren nach wie vor nicht nachweisbar.

Radiologe 2005 · 45:169–177  
DOI 10.1007/s00117-004-1162-1  
© Springer Medizin Verlag 2005

I. Wolf · H. Tost · M. Ruf · M. H. Schmidt · G. Ende

### Bildgebende Darstellung neurokognitiver Dysfunktionen bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

#### Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine neurobiologische Funktionsstörung mit Beginn im frühen Kindesalter, die sich durch überdauernde Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen der Aufmerksamkeit, Impulsivität und in fakultativ motorischer Hyperaktivität äußert. Die Störung persistiert häufig bis ins Erwachsenenalter, und ihr Erscheinungsbild ist vielfältig. Als mögliche Ursachen von ADHS werden verschiedene Faktoren diskutiert, wobei vor allem strukturell bildgebende Studien und molekulargenetische Untersuchungen der 90er Jahre auf eine vorwiegend vererbte neurobiologisch begründete Erkrankung hinweisen. Die Entwicklung nichtinvasiver bild-

gebender Verfahren in den letzten 15 Jahren hat die pädiatrische Forschung auf diesem Gebiet entscheidend bereichert. Funktionell bildgebende Studien konnten deutliche Hinweise auf die neurobiologischen Korrelate gestörter Exekutivfunktionen, mangelhafter Impulskontrolle und auffälliger Psychomotorik erbringen. Die hierbei gefundenen Dysfunktionen frontostriataler Regelkreise stehen in Einklang mit den früher beschriebenen Volumenminderungen frontaler Hirnstrukturen und pathologischer Veränderungen der Basalganglien und des Cerebellums. Insbesondere die Steuerung visueller Aufmerksamkeit ist von Störungen dieser beschriebenen Hirnregionen beeinträchtigt. Aktuelle Untersu-

chungen konnten zeigen, dass bei ADHS-Kranken ebenfalls häufig eine mangelhafte Kontrolle visuomotorischer Fähigkeiten vorliegt. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick zum aktuellen Forschungsstand funktioneller Bildgebung bei ADHS und geht dabei speziell auf okulomotorische Dysfunktionen und deren Erfassung bei kernspintomographischen Untersuchungen ein.

#### Schlüsselwörter

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung · Funktionelle Magnetresonanztomographie · Kognitive Dysfunktionen

### Functional imaging of neurocognitive dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder

#### Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurobiological disorder of early childhood onset. Defining symptoms are chronic impairments of attention, impulse control and motor hyperactivity that frequently persist until adulthood. Miscellaneous causes of the disorder have been discussed. Accumulating evidence from imaging- and molecular genetic studies strengthened the theory of ADHS being a predominantly inherited disorder of neurobiological origin. In the last 15 years, non-invasive brain imaging methods we-

re successfully implemented in pediatric research. Functional magnetic resonance imaging studies gave major insight into the neurobiological correlates of executive mal-function, inhibitory deficits and psychomotoric soft signs. These findings are in good accordance with brain morphometric data indicating a significant volumetric decrease of major components of striato-thalamo-cortical feedback loops, primarily influencing prefrontal executive functioning (e.g. basal ganglia). Empirical evidence points to a broad array of associated behav-

ioral disturbances like deficient visuomotor abilities and oculomotor dysfunctions. This paper reviews the current empirical evidence derived from prior imaging studies. Special emphasis is given to the relevance of oculomotor dysfunctions in clinical and research settings, as well as their assessment in the MR environment.

#### Keywords

Attention deficit hyperactivity disorder · Functional magnetic resonance imaging · Cognitive dysfunction

**Funktionelle Bildgebung bei ADHS**

Moderne funktionelle bildgebende Verfahren erfuhren seit Ende der 90er Jahre eine erhöhte Bedeutung in der Erforschung der neurophysiologischen und morpho-

logischen Hintergründe von ADHS. Die Weiterentwicklung bildgebender Techniken von komplizierten, invasiven und vor allem in der Pädiatrie deshalb schwierig einzusetzenden Methoden (z. B. radioaktive Substanzen bei CT) hin zu nichtinvasiven Verfahren, erweiterten die Möglichkei-

ten, die neurobiologischen Hintergründe von psychiatrischen Erkrankungen zu erforschen.

Die ersten Studien zu funktioneller Bildgebung bei ADHS wurden bereits in den 80er Jahren aus der Gruppe von Lou et al. veröffentlicht [36, 37, 38]. Sie konnten unter Anwendung der Xenon-133-Emissions-CT zur bildgebenden Darstellung des zerebralen Blutflusses erstmals belegen, dass ADHS tatsächlich mit funktionalen zerebralen Defiziten in striatalen Regionen einhergeht. Aufgrund der relativ geringen räumlichen Auflösung sowie ethischer Bedenken konnte sich diese Methode beim Einsatz an Kindern in der Erforschung von ADHS nicht durchsetzen. Es folgten in den 90er Jahren eine Vielzahl von PET-Studien [39, 40, 41, 42, 43], welche eine Reduktion des globalen Metabolismus des Gehirns bei der Darbietung auditiver und visueller Aufgaben zur Erfassung von Aufmerksamkeitsleistungen nachweisen konnten.

In Einklang mit den Annahmen, dass es sich bei ADHS um einen verringerten Metabolismus und eine verminderte Durchblutung handelt, stehen auch die Befunde aus Studien zur Wirksamkeit von

Tabelle 1

Überblick zu frontalen Defizitdomänen, Testverfahren und Neurobiologie		
Frontale Defizitdomäne	Mögliches Testverfahren	Vermutetes neurobiologisches Korrelat
Selektive Aufmerksamkeit	„Continuous performance test“ (CPT)	Dorsolateral-präfrontaler Kortex (DLPFC)
Arbeitsgedächtnis	„N-back“-Verfahren	
Kognitive Flexibilität	„Wisconsin card sorting test“ (WCST)	
Abstraktes Denken		
Impulskontrolle	„Go-NoGo“-Tests	Präsupplementärmotorisches Areal (prä-SMA)
Interferenzneigung	Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop	Anteriorer Gyrus cinguli (ACG)
Wortflüssigkeit	„Verbal fluency“-Tests	Ventrolateral-präfrontaler Kortex (VLPFC)

Tabelle 2

Funktionelle Befunde zur ADHS		
	Autor und Jahr	Untersuchungsergebnis
Ruheaktivierung	Kim et al. (2002)	Tc-99m-HMPAO-SPECT: Erhöhte Perfusion in Frontallappen, Nucleus caudatus, Thalamus und Temporal-lappen
	Teicher et al. (2000)	T2-Relaxometrie: T2-RT im Putamen (niedrigeres Blutvolumen)
Psychomotorik	Rubia et al. (1999)	FMRI (Stop-Task, Motorische Synchronisationsaufgabe): niedrigere Aktivität im anterioren Cingulum, erhöhte Aktivität in SMA
Impulskontrolle	Schulz et al. (2004)	FMRI („Go/NoGo“): Höhere Aktivität im anterioren Cingulum links, bilateral im ventrolateralen präfrontalen Kortex, im medialen frontalen Kortex links
	Tamm et al. (2004)	FMRI („Go/NoGo“): Hypoaktivierung im anterioren Cingulum und in SMA und Hyperaktivierung im linken temporalen Gyrus
	Durston et al. (2002)	FMRI („Go/NoGo“): Hyperaktivierung präfrontaler und anteriorer Regionen
	Vaidya et al. (1998)	FMRI („Go/NoGo“): Erhöhte frontale Aktivierung, verminderte striatale Aktivierung
	Lou et al. (1998)	FMRI (Einfache Reizselektion): Hypoperfusion im rechten Striatum, erhöht im anterioren Cingulum
	Rubia et al. (1997)	FMRI (Stop-Task): Dysfunktionen in frontalen und parietalen Regionen
Exekutiv-funktionen	Schweitzer et al. (2000)	H <sub>2</sub> O-PET (Arbeitsgedächtnis): Erhöhter Metabolismus im Precuneus und inferiorem Parietallappen
	Bush et al. (1999)	FMRI (Kognitive Interferenz): verminderte Aktivierung im anterioren Cingulum und Insula
	Sunshine et al. (1997)	FMRI (Daueraufmerksamkeit): Aktivierung des superioren frontalen Gyrus, superiorer und inferiorer Parietallappen – keine Kontrollgruppe
	Ernst et al. (1994)	FDG-PET (auditorischer CPT): geringer Metabolismus in anteriorer frontaler und posterior temporaler Region
	Matochik et al. (1994)	FDG-PET (auditorischer CPT): verminderte Aktivierung im anterioren Putamen
	Zametkin et al. (1993)	FDG-PET (auditorischer CPT9): keine Unterschiede im globalen Metabolismus

Methylphenidat. Dieses konnte offensichtlich vor allem in frontalen und striatalen Regionen eine Steigerung des Metabolismus hervorrufen und verbesserte somit die bekannten Symptome der ADHS [44, 45, 46].

Mit funktionell bildgebenden Verfahren können Hirnstrukturen während bestimmter Tätigkeiten in „Funktion“ dargestellt werden. Hierdurch besteht die Möglichkeit, bei ADHS-Patienten z. B. während der Durchführung einer kognitiven Aufgabe die kortikale Aktivierung abzubilden. Die neurobiologischen Hintergründe der Erkrankung können somit direkt mit den beobachtbaren Symptomen der Hyperaktivität (Psychomotorik), der mangelhaften Impulskontrolle (Inhibitionsdefizit) und des Aufmerksamkeitsdefizits (höhere exekutive Funktionen) in Beziehung gesetzt werden. Es werden nun im Folgenden die aktuellen Ergebnisse aus den drei Bereichen der bekannten Symptomtriade bei ADHS im Hinblick auf funktionelle Bildgebungsdaten dargestellt (■ **Tabelle 2**).

### Bildgebungsbefunde zur Psychomotorik

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass das motorische Verhalten bei Kindern mit ADHS defizitär reguliert ist [47, 48, 16, 49, 50]. Die motorischen Koordinationsprobleme sind klinisch auffällig und beeinträchtigen ebenso das Verhalten im alltäglichen Leben. Den Betroffenen fehlt die ausreichende Fähigkeit, Motorik zu kontrollieren, zu planen und an die jeweilige Situation anzupassen [48]. Eine allgemeine motorische Unruhe [51, 52, 53] sowie Probleme der feinmotorischen Steuerung werden häufig berichtet. Insbesondere das Lesen und Schreiben ist hiervon betroffen und zeigt sich in einer erhöhten Zahl der Komorbiditäten von ADHS mit Teilleistungsstörungen [54, 48, 21].

Schon im Vorschulalter haben 10 bis 50% aller Kinder mit ADHS erkennbare motorische Defizite, die in der Schulzeit weiterhin bestehen bleiben [16, 55].

Die vermutete Ursache dieser motorischen Defizite ist eine Schwäche der Verhaltensmodulation durch diejenigen Hirnstrukturen, welche für motorische Kontrolle und Koordination verantwortlich sind.

So weisen strukturelle Studien auf Volumenverminderungen in präfrontalen und prämotorischen Arealen [56] sowie im Cerebellum [30, 57, 58] hin. Eine Dysfunktion dieser Hirnstrukturen in Zusammenhang mit den motorischen Auffälligkeiten zu sehen ist naheliegend, kann jedoch in Bezug auf die spezifische Rolle bei ADHS nur durch entsprechende funktionelle Studienergebnisse untermauert werden.

Die momentane Datenlage auf der Basis funktioneller bildgebender Verfahren zu diesem Thema ist jedoch noch sehr marginal. Bislang wurden nur in einer Studie von Rubia et al. motorische Defizite und funktionelle kortikale Aktivierung bei einer Gruppe von ADHS-Patienten direkt miteinander in Bezug gesetzt. Rubia et al. untersuchten an einer Gruppe von 7 männlichen Jugendlichen verschiedene Bereiche der zeitlichen Organisation bei unterschiedlichen Aufgabenbedingungen wie der Hemmung motorischer Antworten und dem motorischen Timing auf einen sensorischen Reiz [59]. Bei der Hemmungsaufgabe musste je nach Art des visuellen Reizes mit einem Tastendruck reagiert oder nicht reagiert werden. Die sensorische Antizipation wurde mit der Darbietung von drei aufeinanderfolgenden visuellen Reizen erfasst. Hierbei mussten die Versuchspersonen ein zeitliches Intervall abschätzen und darauf mit einem Tastendruck reagieren. Bei einer weiteren Aufgabe, einer sog. Free-Tapping-Aufgabe, sollte mit dem Fingertippen ein eigener Rhythmus gefunden und beibehalten werden.

Rubia et al. fanden bei den ADHS-Betroffenen eine verringerte Aktivität im präfrontalen mesialen und inferioren Kortex, wobei die Hemmungsaufgabe auch im Caudatus linksseitig weniger Aktivität in der Patientengruppe provozierte. Die zeitliche Wahrnehmung der ADHS-Kinder war unbeeinträchtigt, jedoch war die zeitliche Organisation des motorischen Outputs und die Kontrolle von motorischen Antworten zu unangemessener Zeit defizitär. Bestätigt werden diese Ergebnisse von einer weiteren Studie zu funktionellen Defiziten präfrontaler Strukturen bei ADHS von Teicher et al. [60]. Diese wendeten die selbst entwickelte neue Methode der funktionellen Magnetresonanz-Imaging-Relaxometrie (T<sub>2</sub>-Relaxometrie) an und be-

richten über höhere T<sub>2</sub>-Relaxationszeiten im beidseitigen Putamen und im rechten Caudatus.

Offensichtlich liegen in den Basalganglien funktionelle Störungen vor, welche mit der Dysregulation von motorischem Verhalten in Zusammenhang gesehen werden können. Weitere funktionelle Studien mit der Einbeziehung motorischer Aufgaben stehen jedoch derzeit noch aus. Dies gilt auch evtl. für Untersuchungen an Aufgaben visuomotorischer Art, da die Basalganglien und das Kleinhirn auch maßgeblich an der Blicksteuerung beteiligt sind.

### Bildgebungsbefunde zur Impulskontrolle

Die von Rubia et al. [59] berichtete mangelhafte Kontrolle motorischer Reaktionen auf vorgegebene Reize steht auch in Einklang mit dem bekannten Inhibitionsdefizit bei ADHS. Die Fähigkeit, spontane innere Impulse noch vor ihrer Ausführung auf ihre situative Angemessenheit zu überprüfen und ggf. zu unterdrücken, stellt in Form der Inhibition ein Bindeglied zwischen der Verhaltensebene und vorausgehenden Kognitionen dar. Liegt hier eine mangelhafte Kontrolle vor, so ist das Individuum nicht der Lage, das eigene Verhalten planvoll und zielgerichtet zu steuern. Eine gestörte Impulskontrolle bei ADHS konnte in zahlreichen Studien belegt werden [24, 49, 61, 62]. Besonders erwähnenswert sind hier die Ergebnisse von Crosbie u. Schachar [24], welche eine verminderte Fähigkeit zur Impulskontrolle auch bei Verwandten von ADHS-Kranken fanden, was auf einen möglichen genetischen Marker hinweist. Slaats-Willemsse u. Swaab-Barneveld et al. [63] konnten mit ihren Ergebnissen aus einer Familienstudie diese Hypothese untermauern.

Auch hier sind zur Klärung neurobiologischer Hintergründe dieses Inhibitionsdefizits funktionell bildgebende Verfahren unverzichtbar. Rubia et al. veröffentlichten 1997 in einem Vortrag erstmals ihre Ergebnisse zu einem Stop-Task, also einer motorischen Hemmungsaufgabe, ähnlich der weiter oben erwähnten [64]. Diese Studie war die erste funktionelle MRT-Studie zu dieser Thematik und konnte die Ergebnisse früherer PET- und SPECT-Untersuchungen zu Dysfunktionen parietaler

ler und frontaler Regionen bei ADHS bestätigten [40, 65, 66].

Ausgehend von der Tatsache, dass die Kontrolle innerer Impulse bei Kindern einem Entwicklungsprozess unterworfen ist, der erst mit etwa 12 Jahren oder auch später abgeschlossen ist [67, 68], ist es besonders wichtig, Defizite bei ADHS-Kindern im Kontext normaler Entwicklungsprozesse zu beobachten. So ist aufgrund funktionsbildgebender Studien an normalen Kindern bekannt, dass Kinder generell im Vergleich zu Erwachsenen bei Aufgaben zur Impulskontrolle größere diffusere Netzwerkregionen aktivieren und in den kritischen Regionen (frontostriatal) zur Steuerung der Impulskontrolle eine höhere Aktivierung zeigen [31, 69, 70].

Vergleicht man an ADHS erkrankte Kinder wiederum mit gesunden gleichaltrigen Kontrollen in den aktuell vorliegenden Ergebnissen funktionsbildgebender Studien bei Inhibitionsaufgaben, so stehen diese Befunde hiermit in Einklang. Vaidya et al. [46] fanden in ihrer Patientengruppe eine erhöhte frontale und eine verringerte striatale Aktivierung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ohne ADHS. Unter Medikation mit Methylphenidat zeigten beide Versuchsgruppen eine Verbesserung der Performance in der Ausführung der Hemmungsaufgabe, wobei ebenfalls eine verstärkte Aktivierung frontaler Regionen bei Patienten und Probanden zu beobachten war. Bei den ADHS-Kindern normalisierte sich außerdem unter Medikation die striatale Aktivierung.

Ebenfalls konnte eine erhöhte diffuse Netzwerkaktivierung in verschiedenen fMRI- und PET-Studien bei ADHS nachgewiesen werden. Diese stellt ebenfalls ein deutliches Entwicklungsdefizit von Hirnregionen dar, die in die Steuerung kognitiver Kontrolle involviert sind [59, 71, 72]. Auch Durston et al. [70] konnten in ihrer Studie deutliche Unterschiede in der Aktivierung frontostriataler Regelkreise bei ADHS-Kindern im Vergleich zu Gesunden aufzeigen und schließen hieraus auf einen Entwicklungsrückstand der betroffenen Hirnregionen.

Die beschriebenen Defizite in der Impulskontrolle können nicht isoliert von kognitiven Funktionen gesehen werden, sondern stehen direkt mit diesen in Zusammenhang. Liegen Dysfunktionen in

den kognitiven Kontrollinstanzen vor, die eine adäquate Handlungsplanung und -steuerung dadurch ermöglichen, dass spontane nicht aufgabenrelevante Reaktionen auf innere und äußere Reize unterdrückt werden, so können Aufmerksamkeitsleistungen und damit verbunden die höheren exekutiven Funktionen beeinträchtigt sein.

Die nachfolgenden Ausführungen werden daher vor diesem Hintergrund auf die defizitären exekutiven Funktionen von ADHS-Patienten eingehen und aktuelle bildgebende Befunde hierzu diskutieren.

### Bildgebungsbefunde zu höheren exekutiven Funktionen

Die höheren exekutiven Funktionen umfassen verschiedene Einzelfunktionen der kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und Abstraktionsvermögen sowie die kognitive Interferenzneigung. Diese zählen alle zu den Aufgaben des frontalen Kortex, welcher bei ADHS-Patienten durch morphologische und funktionale Abweichungen auffällig ist. Eine Reihe von MRI-Studien zu anatomischen Veränderungen des Frontalhirns der letzten 10 Jahre können dies teilweise durch beachtliche Studienteilnehmerzahlen belegen [30, 32, 56, 57, 73].

Funktionell bildgebende Verfahren liegen auch hier nur vereinzelt vor, beschränken sich derzeit auf relativ kleine Stichproben und können auch nicht in jedem Fall eine Kontrollgruppe aufweisen [74]. Dennoch zeigen die bislang vorliegenden Befunde zu den verschiedenen präfrontal gesteuerten kognitiven Leistungen von ADHS-Patienten aufschlussreiche Ergebnisse zu den verantwortlichen Regionen, welche die höheren exekutiven Funktionen steuern. Studien der 90er Jahre beschränkten sich vor allem auf die Methode der PET in Verbindung mit der Darbietung von Tests zur selektiven akustischen und visuellen Aufmerksamkeit [39, 40, 41, 42, 66]. Hier wurde vor allem der „Continuous performance test“ eingesetzt und der Einfluss von Medikation sowohl auf die Testperformance als auch den veränderten Glukosemetabolismus untersucht. Es konnten hierbei Effekte von Methylphenidat auf die Aufmerksamkeitsleistung festgestellt werden, während eine erhöhte Me-

tabolismusrate in parietalen und frontalen Hirnarealen beobachtet werden konnte.

Nachfolgende Studien der letzten 5 Jahre erbrachten einzelne Ergebnisse zur Interferenzneigung und zum Arbeitsgedächtnis. Bush et al. untersuchten hierbei mit dem Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop unter Anwendung von fMRI im Block-Design die Aktivierung des anterioren Cingulums und fanden eine reduzierte Aktivierung dieser Region des vorderen Aufmerksamkeitsnetzwerks [71]. Außerdem konnten sie eine erhöhte „BOLD-Response“ im frontostriatalen Netzwerk der Insula finden, was gegen eine generell geringe globale Aktivierung und für eine spezifische Störung des Aufmerksamkeitsnetzes spricht. Schweitzer et al. [72] zeigten in einer PET-Studie an ihren erwachsenen ADHS-Patienten eine erhöhte Aktivierung bei einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis im Präcuneus und inferioren Parietallappen, während die gesunde Kontrollgruppe verstärkt im temporalen Gyrus und lateralen frontalen Gyrus aktivierte. Ein direkter Vergleich der Gruppen fand jedoch nicht statt.

Darüber hinaus stehen funktionelle bildgebende Studien zur kognitiven Flexibilität und zum abstrakten Denkvermögen bei ADHS noch völlig aus. Die neurobiologischen Korrelate gestörter exekutiver Funktionen bei diesem Krankheitsbild sind noch nicht ausreichend geklärt und können nur ansatzweise zum aktuell diskutierten pathophysiologischen Modell der ADHS beitragen. Aus den bisher vorliegenden anatomischen und funktionellen bildgebungsdaten kann der vorläufige Schluss gezogen werden, dass insbesondere frontostriatale Regionen eine entscheidende Rolle spielen und sich in unterschiedlichen Phänomenen äußern. Ein Bereich, der von diesen Regionen entscheidend moduliert wird, jedoch bisher in der ADHS-Forschung nur wenig Beachtung fand, ist in diesem Zusammenhang die ebenfalls dysfunktionale Blickmotorik von ADHS-Patienten, auf welche im Folgenden eingegangen werden soll.

### Okulomotorische Störungen bei ADHS

ADHS zeichnet sich durch die vermindernde Fähigkeit aus, Reaktionen auf externe

Stimuli willentlich zu unterdrücken. Dies steht in Zusammenhang mit frontoparietalen Hirnstrukturen, die die visuelle Aufmerksamkeit steuern.

Wie schon weiter oben beschrieben wurde, weisen anatomische Untersuchungen darauf hin, dass genau diejenigen Areale von einer Volumenminderung betroffen sind, welche auch maßgeblich an der Blicksteuerung beteiligt sind, so vor allem der Nucleus caudatus und verschiedene Bereiche des frontalen Kortex [29, 75].

Psychiatrische Erkrankungen, die mit einer Störung frontaler Hirnstrukturen einher gehen, weisen überzufällig häufig eine dysfunktionale Blickmotorik auf. So zum Beispiel eine gestörte Augenfolgebewegung bei schizophrenen Patienten [76, 77] oder auch ein dysfunktionales sakkadisches System bei Ticstörungen und Autismus [78]. Auch bei ADHS-Erkrankten lassen die Ergebnisse einzelner Studien jüngster Zeit auf eine inadäquate Kontrolle der Blickmotorik schließen [78, 79, 80].

Insbesondere die Kontrolle willkürlicher Sakkaden scheint bei ADHS ungenügend ausgeprägt. So wird in verschiedenen Studien zur sogenannten Antisakkadenaufgabe, bei der die Patienten die visuelle Reaktion auf einen peripher neu auftretenden Reiz nach der Fixation eines foveal präsentierten Reizes unterdrücken sollen, von einer erhöhten Fehlerrate der ADHS-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen berichtet [81, 82]. Auch Klein et al. [83] untersuchten z. B. 46 Kinder mit ADHS mit verschiedenen Aufgaben zur Kontrolle von Sakkaden in Abhängigkeit vom Alter. In der ADHS-Gruppe fanden sie vermehrt Fehler bei der Unterdrückung von Sakkaden. Über die okulomotorische Altersentwicklung hin zeigten die Gesunden eine Verkürzung der Sakkadenlatenzen für korrekte Reaktionen im Antisakkaden-Task mit steigendem Alter. Die Kontrolle willkürlicher Sakkaden scheint also bei ADHS nicht altersgerecht entwickelt.

Bei der Untersuchung sogenannter Prosakkaden (schnelle Wechsel der Blickrichtung auf einen neu auftretenden Reiz) stellten Klein et al. [83] fest, dass die Kinder mit ADHS durchschnittlich langsamere Reaktionszeiten als die Vergleichsgruppe zeigten. Ähnliche Ergebnisse berichten Munoz et al. [80], die ebenfalls in ei-

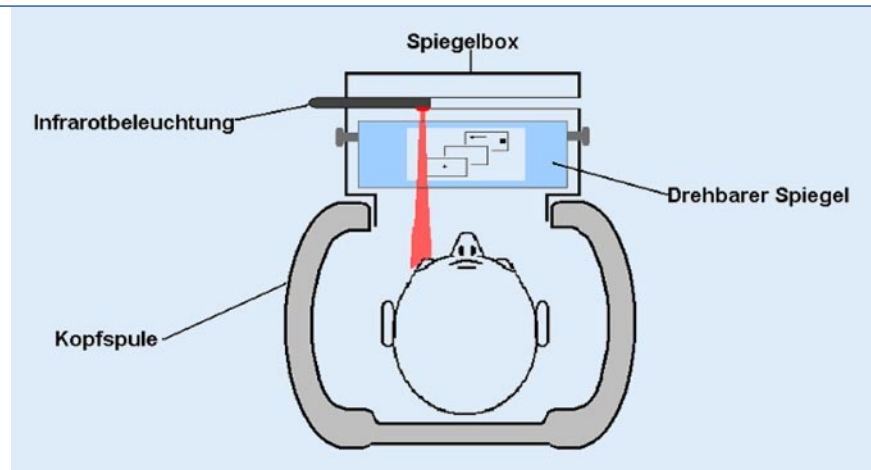


Abb. 1 ▲ Eye-Tracker in der Magnetresonanztomographie

ner Studie an 114 ADHS-Erkrankten eine Störung der Initiierung von Sakkaden fanden. Diese zeigte sich in einer längeren Dauer von Prosakkaden und verminderter Geschwindigkeit gegenüber den Sakkaden gesunder Kontrollen. Die Latenzen bei Pro- und Antisakkaden zeigten sich in der ADHS-Gruppe ebenfalls deutlich verlängert. Auch im Antisakkaden-Task fanden sie erhöhte Fehlerraten beim Unterdrücken von Sakkaden, und bei Fixationen kennzeichnete sich die ADHS-Gruppe durch vermehrte intrusive Sakkaden.

Eine hohe Variabilität in Sakkadenlatenzzeiten, eine ungenügende kontextuelle Modulation der Initiation von Sakkaden und intrusive Sakkaden bei Fixationen konnten auch in anderen Studien festgestellt werden [81, 82, 84].

Diese Ergebnisse zum sakkadischen System stellen einen Hinweis auf Dysfunktionen im okulomotorischen System von ADHS-Patienten dar, die vor allem mit dem bekannten Inhibitionsdefizit in Zusammenhang gesehen werden können. Offensichtlich werden die Sakkaden nicht ausreichend unterdrückt, wenn der situative Kontext es verlangt. Ihre Initiierung sowie das motorische Timing scheint ebenfalls nicht adäquat moduliert zu sein. Inwieweit dies mit einer verminderten selektiven Aufmerksamkeit in Zusammenhang steht, ist derzeit noch nicht ausreichend untersucht. Es wäre denkbar, dass eine unzureichende Kontrolle über Blickbewegungen, insbesondere die willkürlich gesteuerte Unterdrückung von visuellen Reaktionen auf irrelevante Reize, eine schwache Leistung bei Aufgaben, die eine gerichtete Aufmerksamkeit voraussetzen, mitbedingt.

Einen Hinweis zu dieser Annahme erbrachten Armstrong u. Munoz [79] bei einer Studie zur Verhaltensinhibition bei der Ausführung eines okulomotorischen Countermanding-Task bei 14 Erwachsenen mit ADHS. Hier konnte die ADHS-Gruppe in einem Antisakkaden-Task Blickbewegungen zu einem peripheren Reiz auch bei Anwesenheit eines visuellen oder akustischen Reizes, der als Hilfestellung präsentiert wurde, wesentlich schlechter unterdrücken als die gesunden Kontrollen.

Die Inhibition von Reaktionen auf äußere oder auch innere Reize zählt zu den exekutiven Funktionen, welche frontal gesteuert werden und auch mit visuell dargebotenen Aufgaben gemessen werden können [85]. ADHS-Erkrankte zeichnen sich durch gestörte exekutive Funktionen aus, was aus unterschiedlichen Studien hinlänglich bekannt ist [86, 87]. Die Gründe hierfür sind noch nicht ausreichend belegt, aber derzeit werden verschiedene mögliche Erklärungen diskutiert. Einige Forscher gehen davon aus, dass ADHS-Erkrankte ihre Aufmerksamkeit nicht aufrechterhalten können (Vigilanz [88]). Eine weitere Erklärung ist, dass sie gerichtete Aufmerksamkeit nicht schnell auf andere „Cues“ wechseln und somit nicht adäquat auf einen neuen Reiz reagieren können [89]. Des Weiteren wird vermutet, dass sie eine verminderte Kontrolle über ihre Blickmotorik haben [80]. Welche der drei Annahmen die Dysfunktionalität der exekutiven Funktionen bei ADHD am Besten erklären kann, ist mit dem heutigen Forschungsstand noch nicht zu entscheiden. Die Einbeziehung der Blickmotorik ist da-

bei ein noch recht neuer Ansatz, zu dem es, wie oben gezeigt wurde, nur einige wenige Studien gibt, die diese Annahme aber gut untermauern können. Die genauen neurobiologischen Hintergründe dieses Phänomens sind derzeit jedoch noch ungeklärt und entsprechende Studien, die eine genaue Analyse der Okulomotorik mit einer bildgebenden Darstellung kortikaler Funktionen verbinden, stehen noch aus.

Ausgehend von der Erkenntnis, dass frontale Hirnstrukturen und insbesondere die Basalganglien nicht nur eine entscheidende Rolle im neurophysiologischen Erklärungsmodell der ADHS im Hinblick auf exekutive Kontrolle spielen, sondern auch in der Steuerung der Blickmotorik eine zentrale Rolle besitzen, wäre es wünschenswert, diesen Zusammenhang mit funktioneller Bildgebung zu untersuchen. Dabei sollten die entsprechenden Hirnregionen während der Durchführung einer okulomotorischen Inhibitionsaufgabe bei ADHS-Patienten beobachtet werden. Um dabei über eine reine Korrelationsstudie hinausgehen zu können, müssten die Blickbewegungen direkt während der Aufzeichnung der Hirndaten im Magnetresonanztomographen erfasst werden. Die meisten Studien zu Blickbewegungen und ihren neurobiologischen Korrelaten beschränken sich derzeit auf die Aufzeichnung von Augendaten außerhalb des Magneten und korrelieren die Daten im Nachhinein miteinander. Im Zentralinstitut für seelische Gesundheit in Mannheim sind die technischen Voraussetzungen zur simultanen Erfassung von Augenbewegungen bei funktioneller Magnetresonanztomographie mittlerweile gegeben und schon an unterschiedlichen Patientengruppen erprobt worden [90, 91]. In **Abb. 1** ist ein schematischer Aufbau des Eye-Tracking-Systems „MEye-Track“ der Fa. Sensomotoric Instruments (SMI, Berlin) gezeigt, das in diesen Studien zur Anwendung kam. Die Augenbewegungen von ADHS-Patienten könnten somit während der Darbietung visueller Reize in der Röhre des MRT parallel zur funktionellen Datenerhebung bei unterschiedlichsten Aufgaben zur Erfassung exekutiver Funktionen aufgezeichnet werden.

Darüber hinaus stellt die Untersuchung von okulomotorischen Dysfunktionen und ihren neurobiologischen Hintergründen außerdem eine gute Möglichkeit

dar, kognitive und die Aufmerksamkeit betreffende Störungen bei Kindern zu dokumentieren, da mit funktioneller Bildgebung selbst in Kombination der Aufzeichnung von Augenbewegungen auf invasive Untersuchungsmethoden verzichtet werden kann. Auch die Tatsache, dass das visumotorische System im Vergleich zu anderen Körperfunktionen recht lange dem Entwicklungsprozess unterworfen ist, legt es nahe, bei der Erforschung von sich entwickelnden Hirnstrukturen die Okulomotorik einzubeziehen.

### Korrespondierender Autor

**Dr. I. Wolf**

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit,  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
des Kindes- und Jugendalters,  
122120, 68072 Mannheim  
E-Mail: iwolf@zi-mannheim.de

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

### Literatur

1. Döpfner M, Plück J, Berner W et al. (1997) Psychische Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ergebnisse einer repräsentativen Studie. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 25 (4):218–233
2. Döpfner M, Fröhlich J, Sevecke K, Lehmkuhl G (2002) Multimodal therapy concept in hyperkinetic disorder. Drugs alone are not enough. *Fortschr Med* 44 (47):34–38
3. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T (1985) Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 24 (2):211–220
4. Rasmussen P, Gillberg C (2000) Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39 (11):1424–1431
5. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2002) The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 111 (2):279–289
6. Biederman J, Faraone SV (2002) Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity
7. Laucht M, Schmidt MH (2004) Maternal smoking during pregnancy: risk factor for ADHD in the offspring? *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 32 (3):177–185
8. Bradley JD, Golden CJ (2001) Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin Psychol Rev* 21 (6):907–929
9. Laucht M, Esser G, Baving L et al. (2000) Behavioral sequelae of perinatal insults and early family adversity at 8 years of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39 (10):1229–1237

10. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Russell R, Tsuang MT (1998) Familial subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: a 4-year follow-up study of children from antisocial-ADHD families. *J Child Psychol Psychiatry* 39 (7):1045–1053
11. Shafiq BS (2004) Molecular genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an update. *Neurochem Int* 44 (7):469–474
12. Levy F (1998) Attention deficit hyperactivity disorder: focus on genetics. *Med J Aust* 169 (5):237–238
13. Faraone SV (2004) Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 27 (2):303–321
14. Kent L (2004) Recent advances in the genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 6 (2):143–148
15. Yan JH, Thomas JR (2002) Arm movement control: differences between children with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Res Q Exerc Sport* 73 (1):10–18
16. Hadders-Algra M, Groothuis AM (1999) Quality of general movements in infancy is related to neurological dysfunction, ADHD, and aggressive behaviour. *Dev Med Child Neurol* 41 (6):381–391 Erratum in: *Dev Med Child Neurol* 41 (9):645
17. Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J (2003) The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 27 (7):583–592
18. Sergeant JA, Geurts HM, Oosterlaan J (2002) How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res* 130 (1–2):3–28
19. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P et al. (2004) Co-existing disorders in ADHD – implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1:180–192
20. DeBar LL, Lynch FL, Boles M (2004) Healthcare use by children with attention deficit/hyperactivity disorder with and without psychiatric comorbidities. *J Behav Health Serv Res* 31 (3):312–323
21. Barkley RA (1998) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Sci Am* 279 (3):66–71
22. Biederman J, Faraone SV, Spencer T et al. (1993) Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150 (12):1792–1798
23. Barkley RA (1997) Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *J Dev Behav Pediatr* 18 (4):271–279
24. Crosbie J, Schachar R (2001) Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *Am J Psychiatry* 158 (11):1884–1890
25. Still GF (1902) The Culoonian lectures on some abnormal psychological conditions in children. *Lancet* 1008–1012
26. Wender PH (1972) The minimal brain dysfunction syndrome in children. I. The syndrome and its relevance for psychiatry. II. A psychological and biochemical model for the syndrome. *J Nerv Ment Dis* 155 (1):55–71
27. Solanto MV (2002) Dopamine dysfunction in ADHD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 130 (1–2):65–71
28. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL et al. (1996) Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53 (7):607–616
29. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J (1997) Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 48:589–601
30. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W et al. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288 (14):1740–1748
31. Tamm L, Menon V, Ringel J, Reiss AL (2004) Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43 (11):1430–1440

32. Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Filipek P et al. (2000) Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39 (4):477–484
33. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE et al. (2003) Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 362 (9397):1699–1707
34. Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Thiel T et al. (2002) Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 328 (3):319–321
35. Zitat Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ (2004) Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol* 19 (3):151–180
36. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P (1984) Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 41 (8):825–829
37. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P et al. (1989) Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 46 (1):48–52
38. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P (1990) Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet* 335 (8680):8–11
39. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M et al. (1990) Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 323 (20):1361–1366
40. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA (1993) Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50 (5):333–340
41. Matochik JA, Nordahl TE, Gross et al. (1993) Effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. *Neuropsychopharmacology* 8 (4):377–386
42. Matochik JA, Liebenauer LL, Szymanski HV (1994) Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *Am J Psychiatry* 151 (5):658–664
43. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA (1994) Effects of intravenous dextroamphetamine on brain metabolism in adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Preliminary findings. *Psychopharmacol Bull* 30 (2):219–225
44. Kim BN, Lee JS, Cho SC et al. (2001) Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J* 42 (1):19–29
45. Matochik JA, Nordahl TE, Gross M (1993) Effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. *Neuropsychopharmacology* 8 (4):377–386
46. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G et al. (1998) Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (24):14494–14499
47. Banaschewski T, Bismens F, Zieger H, Rothenberger A (2001) Evaluation of sensorimotor training in children with ADHD. *Percept Mot Skills* 92 (1):137–149
48. Tannock R (1998) Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 39 (1):65–99
49. Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D (1997) Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 98:1089–1095
50. Sergeant J (1995) Hyperkinetic disorder revisited. In: Sergeant JA (ed) *Eunethydis: European approaches to hyperkinetic disorder*. Amsterdam, pp 7–17
51. Steger J, Imhof K, Coutts E, Gundelfinger R et al. (2001) Attentional and neuromotor deficits in ADHD. *Dev Med Child Neurol* 43 (3):172–179
52. Teicher MH, Ito Y, Glod CA, Barber NI (1996) Objective measurement of hyperactivity and attentional problems in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35 (3):334–342
53. Werry JS, Elkind GS, Reeves JC (1987) Attention deficit, conduct, oppositional, and anxiety disorders in children: III. Laboratory differences. *J Abnorm Child Psychol* 15 (3):409–428
54. Ghelani K, Sidhu R, Jain U, Tannock R (2004) Reading comprehension and reading related abilities in adolescents with reading disabilities and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dyslexia* 10 (4):364–384
55. Barkley RA (1997) Advancing age, declining ADHD. *Am J Psychiatry* 154 (9):1323–1325
56. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR et al. (2002) Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 52 (8):785–794
57. Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J et al. (2001) Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 31 (8):1425–1435
58. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK et al. (1998) Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 50 (4):1087–1093
59. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E et al. (1999) Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci Biobehav Rev* 24 (1):13–19
60. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A et al. (2000) Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med* 6 (4):470–473
61. Kuntsi J, Oosterlaan J, Stevenson J (2001) Psychological mechanisms in hyperactivity: I. Response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *J Child Psychol Psychiatry* 42 (2):199–210
62. Oosterlaan J, Logan GD, Sergeant JA (1998) Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD + CD, anxious, and control children: a meta-analysis of studies with the stop task. *J Child Psychol Psychiatry* 39 (3):411–425
63. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, de Sonneville L et al. (2003) Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42 (10):1242–1248
64. Rubia K (1997) Inhibitory control of hyperactive adolescents in fMRI. Presented at the Royal College of Psychiatrist Annual Meeting; January 24, 1997; Cardiff Wales. In: Conners CK (1998) Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry* 7:24–30
65. Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA (1995) SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Nucl Med* 20:55–60
66. Ernst M, Liebenauer LL, King AC, Fitzgerald GA, Cohen RM, Zametkin AJ (1994) Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:858–868
67. Carver AC, Livesey DJ, Charles M (2001) Further manipulation of the stop-signal task: developmental changes in the ability to inhibit responding with longer stop-signal delays. *Int J Neurosci* 111 (1–2):39–53
68. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E et al. (2000) Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci Biobehav Rev* 24 (1):13–19
69. Schulz KP, Fan J, Tang CY et al. (2004) Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* 161 (9):1650–1657
70. Durston S, Thomas KM, Worden MS et al. (2002) The effect of preceding context on inhibition: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 16 (2):449–453
71. Bush G, Frazier JA, Rauch SL et al. (1999) Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 45 (12):1542–1552
72. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST et al. (2000) Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 157 (2):278–280
73. Durston S (2003) A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res* 9 (3):184–195
74. Sunshine JL, Lewin JS, Wu DH et al. (1997) Functional MR to localize sustained visual attention activation in patients with attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *Am J Neuroradiol* 18 (4):633–637
75. Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH et al. (2002) MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 116 (1–2):63–81
76. Calkins ME, Iacono WG, Curtis CE (2003) Smooth pursuit and antisaccade performance evidence trait stability in schizophrenia patients and their relatives. *Int J Psychophysiol* 49 (2):139–146
77. Thaker GK, Avila MT, Hong EL (2003) A model of smooth pursuit eye movement deficit associated with the schizophrenia phenotype. *Psychophysiology* 40 (2):277–284
78. Sweeney JA, Takarae Y, Macmillan C et al. (2004) Eye movements in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol* 17 (1):37–42
79. Armstrong IT, Munoz DP (2003) Inhibitory control of eye movements during oculomotor countermanding in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Exp Brain Res* 152 (4):444–452
80. Munoz DP, Armstrong IT, Hampton KA, Moore KD (2003) Altered control of visual fixation and saccadic eye movements in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neurophysiol* 90 (1):503–514
81. Mostofsky SH, Lasker AG, Cutting LE et al. (2001) Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study. *Neurology* 57 (3):423–430
82. Cairney S, Maruff P, Vance A et al. (2001) Contextual abnormalities of saccadic inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Exp Brain Res* 141 (4):507–518
83. Klein CH, Raschke A, Brandenbusch A (2003) Development of pro- and antisaccades in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and healthy controls. *Psychophysiology* 40 (1):17–28
84. Gould TD, Bastain TM, Israel ME (2001) Altered performance on an ocular fixation task in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 50 (8):633–635
85. Solanto MV, Abikoff H, Sonuga-Barke E et al. (2001) The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol* 29 (3):215–228
86. Scheres A, Oosterlaan J, Geurts H (2004) Executive functioning in boys with ADHD: primarily an inhibition deficit? *Arch Clin Neuropsychol* 19 (4):569–594
87. Roth RM, Saykin AJ (2004) Executive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive and neuroimaging findings. *Psychiatr Clin North Am* 27 (1):83–96
88. Huang Pollock CL, Nigg JT (2003) Searching for the attention deficit in attention deficit hyperactivity disorder: the case of visuospatial orienting. *Clin Psychol Rev* 23 (6):801–830
89. Hollingsworth DE, McAuliffe SP, Knowlton BJ (2001) Temporal allocation of visual attention in adult attention deficit hyperactivity disorder. *J Cogn Neurosci* 13 (3):298–305
90. Wolf I, Ruf M, Weinmann C, Weimer E, Schmitt A, Braus DF (2001) Visuelle Bewegungswahrnehmung einfacher Reize und Blickbewegungen während des Lesens bei Patienten mit früher Demenz vom Alzheimer Typ: Eine fMRI-Pilotstudie. Poster bei DGPPN, Berlin 2002
91. Wolf I, Ruf M, Weinmann C, Klein S, Jatzko A, Braus DF (2002) Eye-Tracking in fMRI environments: an evaluation study. Poster bei Human Brain Mapping 2002