

Sabine Kubesch
Herausgeberin

Exekutive Funktionen und Selbstregulation

Neurowissenschaftliche Grundlagen und Transfer
in die pädagogische Praxis

Verlag Hans Huber

Programmleitung: Tino Heeg
Herstellung: Jörg Kleine Büning
Umschlagillustration: © Imagepoint, Uwe Umstätter
Umschlaggestaltung: Weiss-Freiburg GmbH, Freiburg i. Br.
Druckvorstufe: punktgenau gmbh, Bühl
Druck und buchbinderische Verarbeitung: AALEX Buchproduktion GmbH, Großburgwedel
Printed in Germany

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.



Anregungen und Zuschriften bitte an:

Verlag Hans Huber
Lektorat Psychologie
Länggass-Strasse 76
CH-3000 Bern 9
verlag@hanshuber.com
www.verlag-hanshuber.com

1. Auflage 2014

© 2014 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern
(E-Book-ISBN [PDF] 978-3-456-95424-0)
(E-Book-ISBN [EPUB] 978-3-456-75424-6)
ISBN 978-3-456-85424-3

Biologische und soziale Einflüsse auf kognitive Kontrollprozesse, die vom präfrontalen Kortex abhängen²

Adele Diamond

Einleitung

Exekutive Funktionen (EF, auch als kognitive Kontrollfunktionen bezeichnet) sind die Voraussetzung für logisches Denken und die Fähigkeit zum Problemlösen und wären, wenn sie «automatisiert ablaufen» würden, unzureichend oder noch mangelhaft. Sie hängen von einem neuronalen Schaltkreis ab, bei dem der präfrontale Kortex (PFC) eine wichtige Rolle spielt, und werden durch Schädigungen oder Dysfunktionen des PFC beeinträchtigt. Sie sind von entscheidender Bedeutung für psychische Gesundheit, schulische Leistungen und Erfolg im Leben. Die drei zentralen exekutiven Funktionen, auf denen komplexere (wie logisches Denken) aufbauen, sind (1) *inhibitorische Kontrolle* (einem starken Drang, etwas Bestimmtes zu tun, widerstehen und stattdessen etwas besonders Notwendiges oder Angemessenes tun, z.B. seine Aufmerksamkeit auf etwas fokussieren, diszipliniert eine Aufgabe zu Ende bringen, Selbstkontrolle ausüben und nichts sozial Unverträgliches sagen oder tun); (2) *Arbeitsgedächtnis* (Informationen im Gedächtnis behalten und mit ihnen arbeiten: Ideen gedanklich verändern; Verbindung herstellen zwischen dem, was man gerade erfährt, hört oder liest, und dem, was man früher erfahren, gehört oder gelesen hat, und eine Wirkung mit der vorausgegangenen Ursache in Zusammenhang bringen); und (3) *kognitive Flexibilität* (imstande sein, die Perspektive zu wechseln oder den Aufmerksamkeitsfokus zu verlagern; eingefahrene Denkbahnen verlassen, um neue Wege der Problemlösung zu finden) (Diamond, 2006; Huizinga et al., 2006; Lehto et al., 2003; Miyake et al., 2000).

Sowohl Biologie (Gene und Neurochemie) als auch Umwelt (z.B. Schulprogramme) modulieren die Funktionsweise des präfrontalen Kortex und beeinflussen somit exekutive Funktionen. Das Dopaminsystem im PFC mit seinen besonderen Eigenschaften ist verantwortlich dafür, dass der präfrontale Kortex anfällig ist für Umwelt-

² Übersetzung des Artikels von Diamond, A. (2011). Biological and social influences on cognitive control processes dependent on prefrontal cortex. *Progress in Brain Research*, 189, 319–339. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier. Übersetzung von Astrid Hildenbrand.

einflüsse und genetische Variationen, die sich andernorts kaum auswirken, und einige dieser Variationen scheinen Männer und Frauen unterschiedlich zu beeinflussen. Inwieweit dies bei Störungen wie ADHS und PKU (Phenylketonurie, angeborene Stoffwechselstörung) relevant ist, wird in den folgenden Abschnitten diskutiert; und es geht um die Frage, wie Genotyp und Geschlecht beeinflussen können, welche Umwelt besonders förderlich ist.

Durch die Erkenntnisse aus der Gehirnforschung werden manche bildungsbezogene Überlegungen auf den Kopf gestellt. «Gehirnbasiert» bedeutet nicht unveränderbar oder unveränderlich. Exekutive Funktionen hängen vom Gehirn ab, können aber durch geeignete Aktivitäten verbessert werden. Der präfrontale Kortex ist erst im frühen Erwachsenenalter voll ausgereift (Gogtay et al., 2004), doch exekutive Funktionen können schon im ersten Lebensjahr und sicherlich bis zum Alter von vier bis fünf Jahren verbessert werden. Neuroplastizität ist nicht nur ein Merkmal des unreifen Gehirns. Der präfrontale Kortex bleibt selbst bis ins hohe Alter plastisch, und exekutive Funktionen können in jedem Alter verbessert werden. Im Vergleich zu früheren Generationen hinken heutzutage viele Kinder – unabhängig von ihrer Herkunft – wichtigen EF-Fertigkeiten hinterher (Smirnova, 1998; Smirnova & Gudareva, 2004), doch diese Fertigkeiten können ohne Hinzuziehung von Experten und ohne großen Aufwand verbessert werden. Untersuchungen zeigen, dass oft aus Lehrplänen verdrängte Aktivitäten (wie Spielen, Sportunterricht und musische Aktivitäten) eher dazu beitragen, exekutive Funktionen zu verbessern und Schulleistungen zu steigern, als den Schulerfolg zu behindern. Solche Strategien können auch Probleme abwenden helfen, bevor Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen, z. B. ADHS, diagnostiziert werden, und dramatische Auswirkungen auf den weiteren Lebensverlauf von Kindern haben. Durch die frühe Verbesserung zentraler EF-Fertigkeiten werden Kinder auf einen erfolgreichen Weg gebracht. Wenn dagegen Kinder bei Schuleintritt diese Fertigkeiten noch nicht entwickelt haben, kann ihre Laufbahn dadurch eine negative Richtung einschlagen, die zu ändern extrem schwierig und teuer sein kann.

Besondere Eigenschaften des Dopaminsystems im PFC

Das Dopaminsystem im PFC ist untypisch. Verglichen mit den Dopaminsystemen in den meisten anderen Hirnregionen zeichnet sich der präfrontale Kortex durch einen relativen Mangel an dem Dopamintransporter (DAT-Protein) aus. Während also Variationen im DAT1-Gen, das das DAT-Protein kodiert, sich in anderen Hirnregionen maßgeblich auswirken, haben solche Polymorphismen wenige oder keine direkten Auswirkungen auf den präfrontalen Kortex.

Das bedeutet auch, dass der präfrontale Kortex im Unterschied zu anderen Hirnregionen, die einen großen DAT-Vorrat haben, von anderen Mechanismen als dem Dopamintransporter abhängt, um ausgeschüttetes Dopamin zu entfernen. DAT bie-

tet die beste Art der Entfernung von freigesetztem Dopamin; jene an DAT reichen Hirnregionen haben wenig Bedarf an Sekundärmechanismen der Dopaminentfernung. Weil der präfrontale Kortex arm an DAT und sein eigenes DAT-Protein nicht ideal lokalisiert ist (etwas entfernt von der Synapse [synaptic sites]), hängt er zur Dopaminentfernung ungewöhnlich stark von dem Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ab. Von daher haben Variationen im COMT-Gen, das das COMT-Enzym kodiert, wichtige direkte Auswirkungen für den präfrontalen Kortex, nicht aber für die meisten anderen Hirnregionen. Da Östrogen die COMT-Transkription herunterreguliert, gibt es geschlechtsbezogene (und von der Menstruationsphase abhängige) Unterschiede in den Auswirkungen der Variationen im COMT-Gen.

Das Dopaminsystem im PFC ist auch in der Hinsicht untypisch, als die an den präfrontalen Kortex vermittelnden Dopaminneuronen eine höhere Ausgangsfrequenz und einen höheren Dopaminumsatz haben. Dadurch wird das Dopaminsystem im PFC besonders sensibel für kleine Veränderungen bei der Verfügbarkeit des Vorboten Tyrosin (Tyr). Andere Hirnregionen, wie etwa das Striatum, sind von kleinen Veränderungen bei der Verfügbarkeit von Tyrosin nicht betroffen.

Der relative DAT-Mangel im PFC und Erklärungen für verschiedene Subtypen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Diagnostische Richtlinien beschreiben derzeit drei Subtypen von ADHS: den vorwiegend unaufmerksamen Typ, den vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typ und den Mischtyp (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994). Die meisten Studien haben den Mischtyp im Blick. Es gibt starke Hinweise darauf, dass die Primärstörung im Striatum lokalisiert und mit einem striatofrontalen Regelkreis verbunden ist, wenn ADHS mit Hyperaktivität (Mischtyp und vorwiegend hyperaktive Typen) einhergeht (Casey et al., 1997; Fillepek et al., 1997; Hynd et al., 1993; Schrimsher et al., 2002; Soliva et al., 2010; Teicher et al., 1996; Vaidya et al., 1998). Da DAT wichtig ist für die Dopaminentfernung aus dem Striatum, sollten Polymorphismen des DAT1-Gens wichtige Folgen für diese Subtypen von ADHS haben. Das ist tatsächlich der Fall (Barr et al., 2001; Bedard et al., 2010; Cook, 2000; Cook et al., 1995; Daly et al., 1999; Gill et al., 1997; Schrimsher et al., 2002; Shook et al., 2011; Swanson et al., 2000; Waldman et al., 1998; Yang et al., 2007).

Die primäre Ursache der kognitiven Defizite bei ADHS (z. B. Unaufmerksamkeit und schlechtes Arbeitsgedächtnis) liegt im PFC begründet, nicht im Striatum. Im präfrontalen Kortex ist DAT nur spärlich vorhanden und spielt dort eine unbedeutende Rolle (Durstun et al., 2005; Lewis et al., 2001; Sesack et al., 1998). Von daher sollten Polymorphismen im DAT1-Gen die kognitiven Probleme, unter denen Menschen mit ADHS leiden können, und den vorwiegend unaufmerksamen ADHS-Typ

kaum beeinflussen. Das trifft tatsächlich zu. Beispielsweise korreliert das Ausmaß der Symptome von Hyperaktivität-Impulsivität mit der Anzahl hochriskanter DAT1-Allele, das Ausmaß der Symptome von Unaufmerksamkeit aber nicht (Waldman et al., 1998), und die DAT-Bindung weist einen Zusammenhang mit motorischer Hyperaktivität, aber nicht mit Symptomen der Unaufmerksamkeit auf (Jucaite et al., 2005).

Eine Funktion von Polymorphismen des DAT1-Gens in den hyperaktivitätsbetonten Formen von ADHS deckt sich bei der Behandlung dieses ADHS-Typs mit der Wirksamkeit von Methylphenidat, da dieses die DAT-Funktion direkt beeinflusst (Dresel et al., 2000; Seeman & Madras, 1998; Shenker, 1992; Volkow et al., 2002, 2005, 2007). DAT entfernt freigesetztes Dopamin dadurch, dass es freigesetztes Dopamin in präsynaptische Neuronen wieder aufnimmt. Methylphenidat bindet sich an das DAT-Protein und hindert es daran, Dopamin aufnehmen zu können (siehe Abb. 1). Die meisten Kinder mit ADHS des Mischtyps oder des hyperaktiven Typs (90%) reagieren positiv auf Methylphenidat; über 67% positiv auf Methylphenidat bei moderater bis hoher Dosierung (Barkley, 2001; Barkley et al., 1991; Milich et al., 2001; Weiss et al., 2003). Dies entspricht Methylphenidat, das DAT direkt beeinflusst, wobei DAT besonders wichtig ist im Striatum, dem Ort der Primärstörung bei hyperaktivitätsbetonten ADHS-Formen.

Doch einer signifikanten Zahl von Kindern mit dem vorwiegend unaufmerksamen ADHS-Typ kann mit Methylphenidat nicht oder nur bei niedriger Dosierung geholfen werden (Barkley, 2001; Barkley et al., 1991; Milich et al., 2001; Weiss et al., 2003). Dies entspricht den anderen Wirkmechanismen von Methylphenidat bei niedriger Dosierung. Gering dosiert verstärkt Methylphenidat vorzugsweise die dopaminerge Neurotransmission im PFC (Berridge et al., 2006).

Bei Menschen kommt der Dopaminrezeptor Typ 4 (DRD4) im PFC vor, aber nicht im Striatum (Meador-Woodruff et al., 1996). Folglich sollten Polymorphismen im

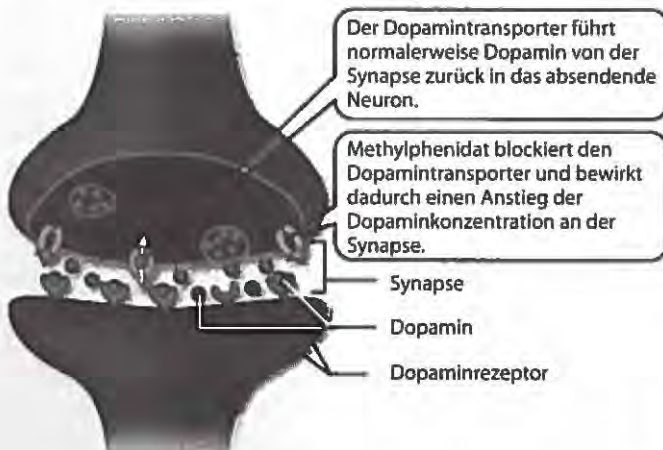


Abbildung 1:
Wirkmechanismus von
Methylphenidat.

DRD4-Gen die präfrontale Funktion beeinflussen und in Zusammenhang stehen mit dem vorwiegend unaufmerksamen ADHS-Typ, die striatale Funktionen aber nicht direkt beeinflussen. Befunde stützen diese Annahme. Man hat festgestellt, dass Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) in der Promoterregion von DRD4 bei ADHS stark und primär mit Unaufmerksamkeitssymptomen verbunden sind (Lasky-Su et al., 2008). Der unaufmerksame ADHS-Typ scheint der am stärksten mit dem DRD4 7-Repeat-Allel korrelierende Subtyp zu sein (Rowe et al., 1998), und bei Kindern mit einem 7-Repeat-Allel von DRD4 hat man Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisdefizite festgestellt (Auerbach et al., 2001). Zudem ist eine Relation zwischen dem Vorkommen der 7-Repeat-Allel-Variation von DRD4 und Hyperaktivität bzw. Impulsivität nicht nachgewiesen, also Defizite, die eine striatale Abnormität darstellen (Bellgrove et al., 2005; Johnson et al., 2008; Kramer et al., 2009).

Kinder mit dem vorwiegend hyperaktiven ADHS-Typ neigen zu Hektik. Kinder mit dem vorwiegend unaufmerksamen ADHS-Typ neigen dagegen oft zum Gegenteil; sie können wenig aktiv, träge und langsam in ihren Reaktionen sein (Carlson & Mann, 2002, Carlson et al., 1986; Milich et al., 2001). Kinder mit dem vorwiegend hyperaktiven ADHS-Typ neigen zu mangelnder Inhibition. Kinder mit dem vorwiegend unaufmerksamen ADHS-Typ können übermäßig gehemmt sein.

Beide Gruppen haben soziale Probleme, diese jedoch aus unterschiedlichen Gründen. Kinder mit dem vorwiegend hyperaktiv-impulsiven ADHS-Typ können andere Menschen verprellen, weil sie z. B. nicht warten können, bis sie an der Reihe sind, und agieren, ohne die Gefühle anderer zu berücksichtigen. Kinder mit ADHS ohne Hyperaktivitätssymptome haben eher deshalb soziale Probleme, weil sie zu passiv oder zu schüchtern sind. Solche Kinder sind weniger leicht von etwas abzulenken, dafür umso schneller gelangweilt. Ihr Problem hat eher mit Motivation (Untererregung) zu tun als mit inhibitorischer Kontrolle. Statt dass sie Ablenkung aus dem Gleis bringt, suchen sie Ablenkung, weil ihr Interesse an der begonnenen Aktivität schon wieder nachgelassen hat. Wenn sie die Lust an ihrem aktuellen Projekt verloren haben, wandert ihre Aufmerksamkeit auf der Suche nach interessanten Dingen umher. Herausforderungen oder Risiken, also etwas, das buchstäblich ihre Adrenalinpumpe anwirft, können darüber entscheiden, ob Kinder mit solchen Problemen ihre Aufmerksamkeit fokussieren und optimale Leistungen erbringen können.

Es ist kein Zufall, dass Methylphenidat in niedriger (und für solche Kinder wirksamster) Dosierung nicht nur die Wiederaufnahme von Dopamin hemmt (wie das bei hoher Dosierung der Fall ist), sondern vorzugsweise auch die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin stimuliert (Ishimatsu et al., 2002). Kindern mit ADHS gibt man in Tests oft viel Zeit, um ihnen zu helfen, aber Kinder mit dem vorwiegend unaufmerksamen ADHS-Typ sind oft leistungsfähiger, wenn sie mit Aufgaben in schneller Abfolge gefordert werden.

Im Jahr 2005 haben meine Kolleginnen und ich nachgewiesen, dass hyperaktivitätsbetonte ADHS und ausschließlich unaufmerksamkeitsbetonte ADHS zwei grundverschiedene Störungen sind und unterschiedliche genetische und neuronale Grundlagen, kognitive Profile, Reaktionen auf Medikamente und Komorbiditätsmuster aufweisen (Diamond, 2005). Dies erzeugte bei Klinikern und Patienten ein großes Echo. Schlagartig stieg die Zahl der Webseiten, die sich mit unaufmerksamkeitsbetonter ADHS (Aufmerksamkeitsdefizitstörung, ADS) befassen, von vier auf mehrere tausend. Karin Windt, Gründerin und Vorsitzende der Dutch ADD Association (Stichting ADD Nederland), schrieb in dem Zusammenhang: «Viele Menschen mit Aufmerksamkeitsdefiziten sind sehr begabt, haben oft einen hohen IQ und sind innovativ und kreativ. Doch werden sie als Tagträumer wahrgenommen, die sich nicht gut konzentrieren können. Früher wurden sie als dumm oder faul bezeichnet ... Aufgrund der Studie [von Diamond] können wir nun anderen erklären, weshalb ADS etwas ganz anderes ist als ADHS. Diese Frage war bis zum Erscheinen ihres Artikels im Jahr 2005 unbeantwortet geblieben.» Das DSM-V ist zwar noch nicht erschienen, aber in der nächsten Ausgabe des diagnostischen Manuals werden ADS und die hyperaktivitätsbetonten ADHS-Formen getrennten Kategorien zugeordnet, d. h. als grundverschiedene Störungen gelistet.

Höherer Dopaminumsatz im PFC und Erklärungen, weshalb eine ungenügend strenge Diät bei Phenylketonurie (PKU) zu Defiziten führt, die nur PFC-abhängige kognitive Fähigkeiten (die «exekutiven Funktionen») betreffen

PKU ist eine angeborene (d. h. genetische) Stoffwechselstörung, die durch eine Punktmutation bzw. durch Chromosomendeletionen des Phenylalanin-Hydroxylase-Gens verursacht wird, das das Enzym Phenylalaninhydroxylase kodiert (DiLella et al., 1986; Lidsky et al., 1985; Woo et al., 1983). Phenylalaninhydroxylase ist essentiell dafür, dass die Aminosäure Phenylalanin (Phe) zu Aminosäure Tyrosin (Tyr) hydroxyliert. Bei Menschen mit PKU ist die Aktivität der Phenylalanin-Hydroxylase entweder nicht vorhanden oder signifikant reduziert.

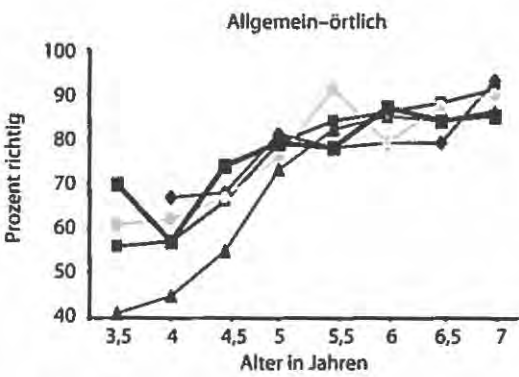
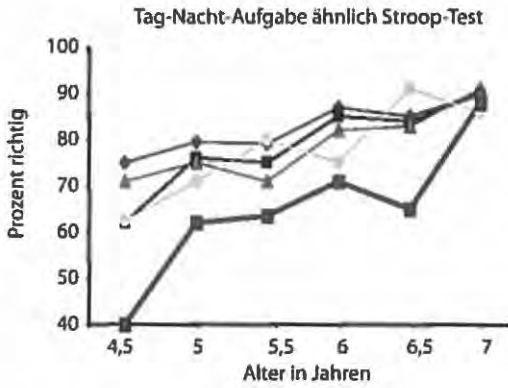
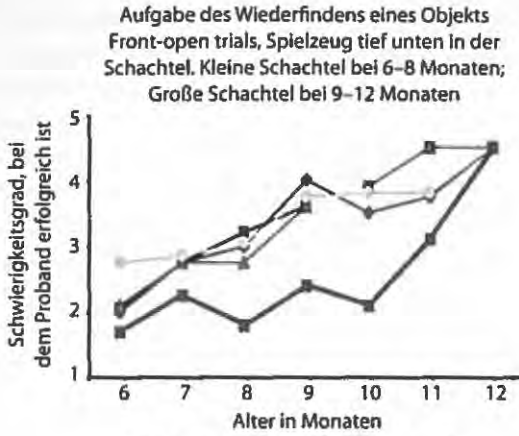
Da wenig Phe metabolisiert wird, wenn dies überhaupt stattfindet, steigt der Phe-Blutspiegel sprunghaft an. Wenn dieser drastische Anstieg des Phe-Blutspiegels nicht frühzeitig korrigiert wird, sind großflächige Hirnschädigungen und eine schwere mentale Retardierung die Folgen (Cowie, 1971; Hsia, 1967; Koch et al., 1982; Krause et al., 1985; Tourian & Sidbury, 1978). Ideal wäre es, wenn die Phe-Aufnahme fast auf Schwellenniveau gesenkt werden könnte, aber die Phe-Aufnahme kann nur durch die Reduktion der Proteinaufnahme gesenkt werden, sodass eine diätetische Behandlung der PKU zwangsläufig ein Kompromiss zwischen der notwendigen Minimierung der Phe-Aufnahme und dem Proteinbedarf sein muss. Deshalb führt die Phe-arme Diät

selten zu einem vollständig normalen Phe-Blutspiegel; der Phe-Spiegel wird zwar gesenkt, bleibt aber moderat erhöht. Außerdem wird der Tyr-Blutspiegel moderat gesenkt, da wenig oder überhaupt kein Tyr aus Phe produziert wird, und oral eingenommene Tyr-Ergänzungen erhöhen den Tyr-Blutspiegel nur leicht. Letzten Endes führt diese diätetische Behandlung der PKU zu einem leichten Ungleichgewicht im Phe/Tyr-Verhältnis im Blut (ohne Diät wäre das Phe/Tyr-Verhältnis stark erhöht).

Wenn PKU frühzeitig und konsequent durch eine Phe-arme Diät behandelt wird, werden schwere Hirnschädigungen und schlimme mentale Retardierung abgewendet (Bickel et al., 1971; Holtzman et al., 1986). Doch so behandelte Kleinkinder zeigen immer noch Defizite, wenn ihr Phe-Blutspiegel nur auf 6 bis 10mg/dl (360–600 $\mu\text{mol/l}$) gesenkt wird – grob drei bis fünf Mal so viel wie der Normalwert –, was bis in die späten 1960er Jahre weltweit als sicherer Wert gesehen wurde. Solche Defizite sind typisch für die Funktionsweise des PFC und die PFC-abhängigen kognitiven Fähigkeiten und darauf auch begrenzt (DeRoche & Welsh, 2008; Diamond, 2001; Diamond et al., 1994, 1997; Smith et al., 2000; Welsh et al., 1990). Die Ursache ist folgende:

Phe und Tyr wetteifern um denselben begrenzten Vorrat an Transporterproteinen, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Diese Proteinträger haben tatsächlich eine höhere Affinität für Phe als für Tyr (Miller et al., 1985; Oldendorf, 1973; Pardridge, 1977; Pardridge & Oldendorf, 1977). Ein im Verhältnis zu Tyr erhöhter Phe-Blutspiegel führt folglich dazu, dass weniger Tyr das Gehirn erreicht. Weil bei diätetisch behandelten Kindern mit PKU das Phe/Tyr-Verhältnis im Blut nur mäßig erhöht ist, ist das Absinken des Tyr-Spiegels im Gehirn nur mäßig. Im Unterschied zu Dopaminsystemen in den meisten Hirnregionen, die bei mäßigem Absinken des verfügbaren Tyr robust sind, wird das Dopaminsystem im PFC tiefgreifend beeinträchtigt (Tyr ist der Vorbote von Dopamin). Eine höhere Feuerungsrate und ein höherer Umsatz an Dopaminneuronen, die an den präfrontalen Kortex vermitteln, führen dazu, dass der PFC sogar auf ein mäßiges Absinken des verfügbaren Tyr äußerst sensibel reagiert. Tyr-Reduktionen, die zu klein sind, um Dopaminsysteme in anderen Hirnregionen, wie etwa im Striatum, zu beeinflussen, lassen den Dopaminspiegel im PFC stark absinken (Bannon et al., 1981; Bradberry et al., 1989; Tam et al., 1990; Thierry et al., 1977).

So zeigen früh und konsequent behandelte Säuglinge und Kleinkinder mit PKU Defizite in den PFC-abhängigen kognitiven Fähigkeiten, wenn ihr Phe-Spiegel nicht auf 2–6 mg/dl (120–360 $\mu\text{mol/l}$; siehe Abb. 2) gehalten wird. Je höher ihr Phe-Spiegel, desto schlechter ist ihre Leistung bei Aufgaben, die vom PFC abhängige exekutive Funktionen erfordern (Diamond et al., 1997). Solange bei Kleinkindern der Phe-Spiegel 10 mg/dl nicht übersteigt, finden sich die Defizite scheinbar ausschließlich bei PFC-abhängigen Fähigkeiten. Wie viel Tyr das Gehirn erreicht, hängt nicht nur vom Phe-Blutspiegel, sondern auch vom Tyr-Spiegel ab. Demnach sind bei Kindern mit PKU defizitäre exekutive Funktionen noch viel enger mit dem Phe/Tyr-Verhältnis im



- Normen
- - -◆- - - Gematchte Kontrollgruppe
- ▲— Geschwister
- - -◇- - - Niedriger Phe-Spiegel
- Hoher Phe-Spiegel

Abbildung 2: Vergleich der Leistung der Kinder mit PKU, deren Phe-Bloodspiegel bei 6–10 mg/dl (360–600 µmol/l; als «Gruppe mit hohem Phe-Wert» bezeichnet) lag, mit der Leistung von vier Vergleichsgruppen bei Aufgaben, mit denen exekutive Funktionen beurteilt werden (oberes und mittleres Panel), und bei einer Aufgabe, mit der keine exekutiven Funktionen beurteilt werden (unteres Panel). In jeder untersuchten Altersgruppe (das obere Panel zeigt eine der Altersgruppen, und das mittlere Panel zeigt eine andere) und bei allen Manifestationen exekutiver Funktionen, bei denen Arbeitsgedächtnis und inhibitorische Kontrolle notwendig waren, zeigten die Kinder mit PKU und einem relativ hohen Phe-Spiegel (der zu dem Zeitpunkt durchaus im klinisch akzeptablen Bereich lag) signifikant schlechtere Leistungen als alle anderen Vergleichsgruppen: andere Kinder mit PKU und einem niedrigeren Phe-Spiegel (Phe-Spiegel 2–6 mg/dl, 120–360 µmol/l; als «Gruppe mit niedrigem Phe-Wert» bezeichnet); die eigenen Geschwister, gematchte Kontrollgruppe oder Kinder aus der Allgemeinpopulation. Bei keiner der zehn Kontrollmessungen (eine ist im unteren Panel dargestellt), bei denen die Funktionen der Parietalrinde bzw. des medialen Schläfenlappens erforderlich waren, zeigten sie Beeinträchtigungen (modifiziert mit Erlaubnis von Diamond et al., 1997).

Blut verbunden als nur mit dem Phe-Blutspiegel oder aber dem Tyr-Blutspiegel (Luciana et al., 2001).

Die gute Nachricht ist, dass Defizite bei exekutiven Funktionen verhindert und rückgängig gemacht werden können. Wenn der Phe-Blutspiegel durchschnittlich zwischen 2 und 6 mg/dl gehalten wird, scheint die kognitive Funktion völlig normal zu sein. Bei Kleinkindern mit PKU können Defizite bei exekutiven Funktionen vollständig verhindert werden, wenn der Phe-Spiegel zwischen 2 und 6 mg/dl (120–360 $\mu\text{mol/l}$; Diamond et al., 1997; Stemerding et al., 1995) gehalten wird, und bei älteren Kindern und Erwachsenen mit PKU können solche Defizite durch eine strikte Diät, die den Phe-Spiegel senkt, rückgängig gemacht werden (Schmidt et al., 1994). Ferner gibt es in der Kinetik der Blut-Hirn-Schranke individuelle Unterschiede in der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für verschiedene Aminosäuren. Manche Menschen haben einen unüblichen Schutzmechanismus, der darüber wacht, wie viel Phe das Gehirn erreicht, und weisen deshalb auch bei einem sehr hohen Phe/Tyr-Verhältnis wenige oder überhaupt keine Defizite auf (Koch et al., 2000; Moller et al., 1998, 2000; Weglage et al., 2001).

In den 1970er und 1980er Jahren wurde berichtet, dass Kinder mit PKU trotz Behandlung kognitive Defizite zeigten und dass diese Defizite anscheinend auf PFC-abhängige kognitive Fertigkeiten begrenzt waren. Diese Berichte blieben jedoch unbeachtet, weil man sich keinen Mechanismus vorstellen konnte, der sich so selektiv auswirken würde. Glücklicherweise erbrachte – in Unkenntnis jener, die über angeborene Stoffwechselstörungen forschten – in den 1970er und 1980er Jahren eine Entdeckung der Neuropharmakologie den Nachweis dieses Mechanismus: die besondere Sensibilität präfrontal vermittelnder Dopaminneuronen auf geringe Absenkungen des Tyr-Spiegels. Neurochemische und verhaltensbezogene Untersuchungen an einem Tiermodell (Diamond et al., 1994) und umfangreiche neurokognitive Testreihen bei Kindern (DeRoche & Welsh, 2008; Diamond et al., 1997) bestätigten, dass dieser Mechanismus tatsächlich für kognitive Defizite im PFC bei behandelten Personen mit PKU verantwortlich war. Schließlich wurden im Jahr 2000 die Richtlinien für die Behandlung von Kleinkindern mit PKU weltweit geändert und eine strikte Einhaltung der Diät gefordert, die den Phe-Blutspiegel durchschnittlich auf einem Niveau von 2–6 mg/dl hält, was dazu geführt hat, dass Tausende von Kindern mit PKU ein produktiveres Leben führen können.

Der relative DAT-Mangel im PFC und entsprechende Abhängigkeit vom COMT-Enzym

Bei einer weniger extensiven Dopamin-Wiederaufnahme durch DAT hängt der präfrontale Kortex stärker von Sekundärmechanismen ab, um die Wirkung freigesetzten Dopamins zu beenden, z. B. von dem COMT-Enzym, das Dopamin durch Hinzufü-

gen einer Methylgruppe deaktiviert (Napolitano et al., 1995; Weinshilboum et al., 1999). Das COMT-Enzym ist verantwortlich für >60% des Dopaminabbaus im PFC, aber für <15% des Dopaminabbaus im Striatum (Karoum et al., 1994). Nehmen Parkinsonpatienten einen COMT-Hemmer (Tolcapone), verbessert das ihre exekutiven Funktionen (Gasparini et al., 1997), weil sich dadurch Dopamin im PFC erhöht, aber es verbessert nicht ihre motorischen Probleme, die auf eine striatale Dysfunktion zurückzuführen sind (Chong et al., 2000).

Variationen im COMT-Gen beeinflussen den präfrontalen Kortex unverhältnismäßig. Eine gängige Variation im COMT-Gen, eine Guanin-zu-Adenin-Mutation [eine einzelne Basenpaarsubstitution [CGTG gegen CATG]] führt zur Substitution von Methionin (Met) zu Valin [(Val) AGVKD vs. AGMKD] in der Kodiersequenz des Gens (Lachman et al., 1996). Met bei Codon 158 des COMT-Gens kodiert ein langsames COMT-Enzym im Gehirn; es methyliert Dopamin viermal langsamer als das COMT-Enzym, das aus der Val-158-Version des COMT-Gens kodiert ist (Lotta et al., 1995; Tenhunen et al., 1994). Je langsamer COMT arbeitet, desto länger ist die zeitliche und räumliche Dopaminpräsenz an PFC-Synapsen.

Die Variante des COMT-Gens, das die Dopaminwirkung im PFC verlängert (Met-158), hat sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zu außergewöhnlichen Leistungen bei kognitiven Aufgaben geführt, die exekutive Funktionen voraussetzen (Diamond et al., 2004; Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002), und auch zu effizienterer präfrontaler Funktionsweise, die die kognitive Leistungsfähigkeit konstant hält (Egan et al., 2001; Winterer et al., 2006). Dieser Effekt ist typisch für die Funktionsweise des präfrontalen Kortex. Kein Zusammenhang besteht zwischen dem Met- versus Val-COMT-Genotyp und dem IQ oder anderen kognitiven Leistungen, die nicht zentral vom PFC abhängen, wie z.B. dem Erinnerungs- oder Wiedererkennungsgedächtnis (Diamond et al., 2004; Egan et al., 2001; siehe Abb. 3).

Val und Met sind bei Codon 158 gleichwahrscheinlich in COMT-Allelen von Personen europäischer Abstammung (Palmatier et al., 1999). Da COMT Met-158 mit einer besseren Funktionsweise des präfrontalen Kortex assoziiert ist, könnte man fragen, weshalb es im Verlauf der Evolution nicht ausgewählt wurde und zur gängigeren Version des Gens geworden ist. Der Grund ist wahrscheinlich der, dass COMT Val-158 auch bestimmte Vorteile hat. Menschen, die bezüglich der Val-Variante des COMT-Gens homozygot sind, reagieren unter Stress tendenziell ruhiger; dagegen sind Menschen, die bezüglich der Met-158-Variante des COMT-Gens homozygot sind, tendenziell anfälliger für Stress, haben mehr Angst und reagieren stärker auf Schmerzbelastung (Diatchenko et al., 2005; Zubieta et al., 2003).

Die Ursache, weshalb Homozygotie für COMT Met-158 (was zu mehr Dopamin im PFC führt) mit einer weniger guten Stressabwehr assoziiert ist, liegt wahrscheinlich darin, dass hier selbst milder Stress den Dopaminspiegel im PFC (aber sonst nirgendwo im Gehirn) deutlich ansteigen lässt (Del Acro et al., 2007; Deutsch & Roth, 1990;

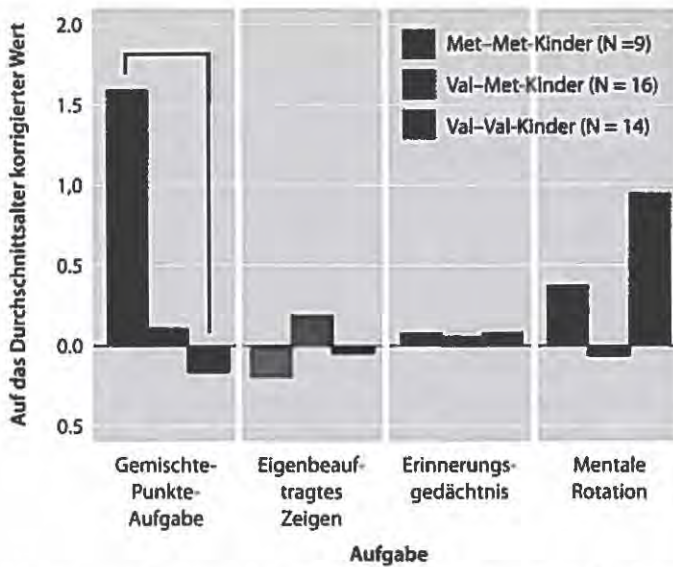


Abbildung 3: Leistung von Kindern nach COMT-Genotyp bei vier kognitiven Manifestationen. Bei der Gemischte-Punkte-Aufgabe, die verlangt, dass zwei Regeln höherer Ordnung im Gedächtnis behalten werden und zwischen Zurückhalten einer präpotenten Antwort und dem Antworten gewechselt wird, und deren Ausführung mit dem Dopaminspiegel zusammenhängt, zeigten bezüglich Met-158 homozygote Kinder eine signifikant bessere Leistung (Wilcoxon $t = 126.0$, $p < 0.01$) als bezüglich des Genotyps COMT Val-158 homozygote Kinder. Alle Gruppen zeigten bei allen Kontrollaufgaben vergleichbare Leistungen (d. h., es gab keine Auswirkung des COMT-Genotyps auf eine Kontrollaufgabe): (1) Self-ordered Pointing Task, das vom PFC abhängt, aber nicht mit dem Dopaminspiegel zusammenhängt; (2) Recall Memory Task, das von dem medialen Schläfenlappen abhängt; und (3) Mental Rotation Task, die vom Parietalkortex abhängt. Um den Alterseffekt zu kontrollieren, wurden altersdurchschnittliche Differenzwerte benutzt. Bei jeder Aufgabe wurde der durchschnittliche Prozentsatz richtiger Antworten für das Alter des Probanden in Jahren von dem Prozentsatz richtiger Antworten des Probanden abgezogen, was einen Altersdifferenzwert ergibt. Dadurch wurden Alterseffekte beseitigt. Bei keiner der drei genannten kognitiven Aufgaben hatte das Geschlecht eine signifikante Relation zur Leistung (aus: Diamond et al., 2004, mit Erlaubnis).

Roth et al., 1988; Reinhard et al., 1982; Thierry et al., 1976). Bezüglich COMT Val-158 homozygote Menschen haben bis zur Erhöhung des Dopaminspiegels im PFC etwas mehr Stresstoleranz, bevor schädliche Wirkungen zu beobachten sind, weil ihr schnell agierendes COMT-Enzym freigesetztes Dopamin rasch entfernt. Bezüglich COMT Met-158 homozygote Menschen haben wegen ihres langsam arbeitenden COMT-Enzyms selbst im Ruhezustand einen relativ hohen Dopaminspiegel im PFC; Stress kann ihren Dopaminspiegel im PFC leicht über das Idealmaß hinaus steigen lassen.

Es ist seit langem bekannt, dass einige der klügsten Menschen auch die fragilste Persönlichkeit haben und sehr sensibel auf Stress reagieren. Möglicherweise könnte folgender Mechanismus die beiden Aspekte miteinander verbinden: Ein bezüglich COMT Met-158 homozygoter Mensch hat vielleicht außergewöhnliche exekutive

Funktionen, reagiert aber höchst verwundbar auf Stress und Angst. Boyce (2007; Boye & Ellis, 2005) hat in dem Zusammenhang die Begriffe «Orchideenkinder» und «Löwenzahnkinder» verwendet. «Löwenzahnkinder» gedeihen überall, wo man sie pflanzt. Oft werden sie als Vorbild für Resilienz gesehen. Doch Untersuchungen zeigen, dass manche Kinder, die in einem nicht stützenden und belastenden Umfeld am schlechtesten gedeihen, genau die Kinder sind, die in einem guten Umfeld wunderbar aufblühen (z. B. Belsky & Beaver, 2011). Bezüglich COMT Val-158 homozygote Kinder sind vielleicht die Löwenzahnkinder; sie sind unter Stress robuster, haben aber nicht die Feineinstellung des präfrontalen Kortex, um die Brillanz zu erreichen, zu der ein bezüglich COMT Met-158 homozygoten Kind fähig sein kann. Vielleicht gehören einige bezüglich COMT Met-158 homozygote Kinder zu den Orchideenkindern – sie können in einem belastenden Umfeld unglücklich wirken, im richtigen Umfeld aber zu voller Pracht erblühen.

Die meisten Studien zu den Auswirkungen des COMT-Genotyps haben entweder nur Männer oder größtenteils Männer untersucht oder mögliche geschlechtsbezogene Unterschiede außer Acht gelassen. Doch Östrogen regelt die COMT-Transkription des Menschen dosis- und zeitabhängig herunter (Ho et al., 2008; Jian et al., 2003; Xie et al., 1999) und führt zu einer COMT-enzymatischen Aktivität, die bei Frauen 30% geringer ist als bei Männern (Boudikova et al., 1990; Chen et al., 2004; Cohn & Axelrod, 1971). Der Bericht, wonach Homozygotie für Met bei Codon 158 des COMT einen kognitiven Vorteil bringt, gilt nicht für Frauen in der Phase des Menstruationszyklus, in der der Östrogenspiegel hoch ist. Die COMT-Aktivität verändert sich umgekehrt zum Östrogenspiegel. Wenn Östrogen bei einem hohen Östrogenspiegel die COMT-Aktivität reduziert, bringt Homozygotie für die Met-Variante des COMT-Gens (was mit einem langsameren COMT-Enzym einhergeht) Frauen keinen kognitiven Vorteil, sondern eher einen Nachteil. Während der Lutealphase des Menstruationszyklus (wenn der Östrogenspiegel hoch ist) zeigen Frauen zwischen 19 und 35 Jahren bessere exekutive Funktionen, wenn sie bezüglich Val bei Codon 158 homozygot sind, als wenn sie bezüglich COMT Met-158 homozygot sind (Evans et al., 2009). Während der Follikelphase des Menstruationszyklus (wenn der Östrogenspiegel niedrig ist) zeigen Frauen, die bezüglich Met bei Codon 158 homozygot sind, das männliche Muster besserer exekutiver Funktionen (Evans et al., 2009).

Die Erhöhung des Dopaminspiegels im PFC ist nur bis zu einem gewissen Grad günstig. Der optimale Dopaminspiegel im PFC liegt im Mittelbereich: Zu viel ist genauso schlecht wie zu wenig Dopamin (Mattay et al., 2003; Zahrt et al., 1997). Diese umgekehrte Dosis-Wirkungs-Kurve von Dopamin hat man bei Mäusen, Ratten, Affen und Menschen beobachtet (Arnsten et al., 1994; Cai & Arnsten, 1997; Gibbs & D'esposito, 2005; Lidow et al., 2003; Vijayaraghavan et al., 2007). Folglich erhöht eine doppelte Ankurbelung des Dopaminspiegels im PFC – ein hoher Östrogenspiegel reduziert die COMT-Aktivität, und Homozygotie für COMT Met-158 reduziert die

COMT-Aktivität – nachweislich den Dopaminspiegel im PFC zu stark, sodass das für die Funktionsweise des präfrontalen Kortex optimale Niveau überschritten ist.

Ältere bezüglich COMT Val-158 homozygote Frauen schneiden im Wisconsin Card Sorting Test (eine Messmethode für exekutive Funktionen) besser ab als ältere bezüglich Met-158 homozygote Frauen, während ältere Männer tendenziell das in der Fachliteratur schon so oft beschriebene Muster zeigen, wonach bezüglich COMT Met-158 homozygote Männer besser abschneiden als bezüglich Val-158 homozygote Männer (Diamond, 2007). Ältere Frauen haben nach der Menopause keine durch den Menstruationszyklus vermittelten Östrogenwellen mehr in ihrem Körper. Der hier beobachtete geschlechtsbezogene Unterschied ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sich die Geschlechtshormone schon sehr früh auf die Entwicklung auswirken (Shansky et al., 2004; Shors & Miesegaes, 2002).

Männliche Tiere zeigen bei PFC-abhängigen Aufgaben bessere Leistungen, wenn sie leichten Stress haben, als wenn sie ruhig sind, was bei weiblichen Tieren nicht der Fall ist; sie zeigen selbst bei leichtem Stress schlechtere Leistungen als bei Ruhe (Arnsen & Goldman-Rakic, 1998; Shansky et al., 2004; Shors, 2001; Shors & Leuner, 2003; Wood & Shors, 1998; Wood et al., 2001). Dieser geschlechtsbezogene Unterschied scheint östrogenvermittelt zu sein. Weibliche Tiere zeigen das männliche Muster als Reaktion auf leichten Stress, wenn ihr Östrogenspiegel niedrig ist, aber leichter Stress beeinträchtigt PFC-abhängige kognitive Funktionen bei weiblichen Tieren an dem Punkt des Östruszyklus, an dem der Östrogenspiegel hoch ist (Shansky et al., 2004).

Vielleicht gibt es einen bis jetzt unbeachteten oder noch nicht beschriebenen geschlechtsbezogenen Unterschied im Grundspiegel von Dopamin im PFC. Vielleicht haben Frauen einen höheren Grundspiegel (Optimalniveau) von Dopamin im PFC und Männer einen etwas zu niedrigen Grundspiegel an Dopamin im PFC. Das würde dem entsprechen, dass der Dopaminspiegel im PFC bei Männern durch leichten Stress auf optimale Höhe steigt, bei Frauen aber über das Optimalniveau hinausgeht (siehe Abb. 4).

Wenn dem so wäre, hätte das wichtige praktische Implikationen für die jeweilige effiziente Dosierung von Medikamenten, die den Dopaminspiegel im PFC beeinflussen. Frauen brauchen vielleicht eine niedrigere Dosierung als Männer, zumindest dann, wenn ihr Östrogenspiegel hoch ist. Es scheint natürlich schon Belege dafür zu geben, dass in den einzelnen Phasen des Menstruationszyklus die optimale Dosierung von Medikamenten, die den PFC beeinflussen, unterschiedlich ist; wenn der Östrogenspiegel einer Frau hoch ist, hat sie mehr Dopamin im PFC, als wenn ihr Östrogenspiegel niedrig ist; die gleiche Dosierung von Medikamenten, die den Dopaminspiegel im PFC beeinflussen und zu bestimmten Zeiten des Monatszyklus günstig sind, können folglich zu anderen Zeiten des Monatszyklus ungünstig sein.

Zu berücksichtigen ist auch das allgemeine Prinzip, dass ein Genotyp, der in einem bestimmten Umfeld vorteilhaft ist, in einem anderen Umfeld vielleicht nachteilig ist.

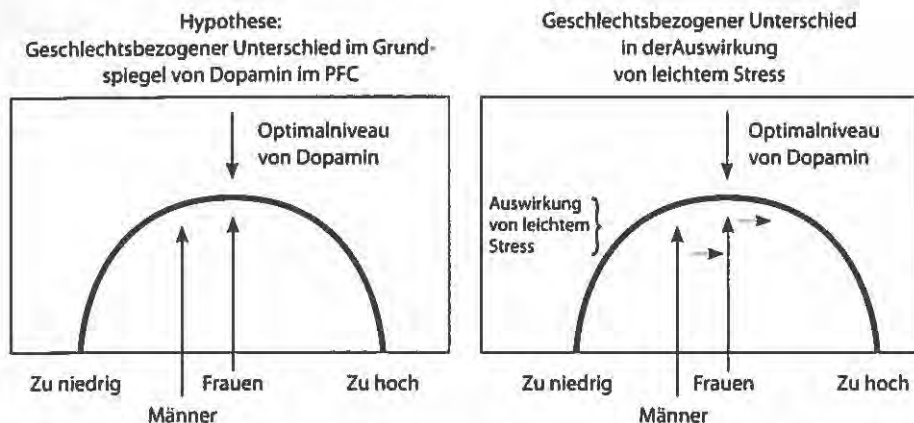


Abbildung 4: Wenn der Grundspiegel von Dopamin im PFC bei Männern und Frauen unterschiedlich ist, wäre dieser Umstand für die unterschiedlichen Auswirkungen von leichtem Stress bei Männern und Frauen verantwortlich (wobei sich leichter Stress bei Männern günstig, bei Frauen aber ungünstig auf exekutive Funktionen auswirkt).

Der Genotyp COMT Met-158 ist in einem äußerst belastenden Umfeld wahrscheinlich nicht vorteilhaft. Doch genau dieser Genotyp, der mit Risiken für Menschen in widrigen, belastenden Situationen verbunden ist, verspricht ein außergewöhnliches Potenzial, wenn für den betreffenden Menschen nur die richtigen Umweltbedingungen gefunden werden. Bei der Arbeit mit Kindern, die in benachteiligten, risikoreichen Verhältnissen leben, muss man dies im Hinterkopf behalten.

Umweltbedingungen und Interventionen, die die Entwicklung von PFC-abhängigen kognitiven Kontrollprozessen fördern

Genauso wie körperliche Fitness durch Bewegung, Erweiterung der eigenen Grenzen und regelmäßiges Training gesteigert werden kann, lassen sich auch exekutive Funktionen durch tagtägliches und den ganzen Tag über andauerndes Ausüben, Herausfordern und Anwenden verbessern. Untersuchungen zeigen, dass dies für das gesamte Menschenleben, von der Kindheit bis ins Alter, zutrifft und dass dafür keine teure, hoch technisierte oder komplizierte Ausrüstung erforderlich ist.

Zweisprachigkeit stellt harte Anforderungen an inhibitorische Kontrolle und kognitive Flexibilität (zwei zentrale Komponenten exekutiver Funktionen). Ein bilingualer Sprecher muss den Gebrauch der Sprache zurückhalten, die sein Zuhörer nicht verstehen würde (selbst wenn diese Sprache das perfekte Wort hätte, das der Sprecher benutzen möchte); er muss von der Perspektive und Mentalität einer Sprache in die der anderen Sprache umschalten; und er muss im Gespräch mit einer Person, die Sprache A spricht, und einer Person, die Sprache B spricht, flexibel hin- und herwech-

seln (Green, 1998; Hermans et al., 1998; Klein et al., 1995; Paradis, 1997; Perani et al., 1998). Von daher strapaziert Zweisprachigkeit exekutive Funktionen, und Zweisprachigkeit im frühen Alter fordert durch den Druck aus dem Umfeld die beschleunigte Entwicklung exekutiver Funktionen.

Schon 4- bis 7-jährige Kinder, die fließend zwei Sprachen sprechen, sind bei kognitiven Aufgaben, die inhibitorische Distraktoren oder präpotente Reaktionen, Perspektivenwechsel oder schnelle Anpassung an veränderte Regeln verlangen, ihren einsprachigen Altersgenossen ein bis zwei Jahre voraus (Bialystok, 1999; Bialystok & Majumder, 1998; Bialystok & Martin, 2004; Bialystok & Shapero, 2005; Martin-Rhee & Bialystok, 2008). Selbst Kleinkinder in einem zweisprachigen Umfeld zeigen besser entwickelte exekutive Funktionen (Kovács & Mehler, 2009a, b). Tatsächlich scheint schon einfaches Verstehen der Sprachen diesen Effekt zu bewirken, bevor diese Kinder überhaupt sprechen können; denn es ist belegt worden, dass erst sieben Monate alte Kinder, die von einem Elternteil die eine und vom anderen Elternteil die andere Sprache hören, besser entwickelte exekutive Funktionen zeigen als ihre Altersgenossen, die nur eine Sprache hören (Kovács & Mehler, 2009a). Diese Effekte sind spezifisch, weil zweisprachige Kinder bezüglich Wiedererkennung- oder Erinnerungsgedächtnis, Lernen oder IQ ihren Altersgenossen nicht voraus sind. Ältere Erwachsene, die weiterhin aktiv zweisprachig sind, behalten ihre exekutiven Funktionen länger bis ins Alter hinein als einsprachige ältere Erwachsene, wobei die Gruppen nach IQ, sozioökonomischem Status und Gesundheit gematcht wurden (Bialystok et al., 2005, 2004, 2006).

Vygotsky (1967, 1978) machte deutlich, wie wichtig das soziale Rollenspiel (z.B. Doktor-und-Patient-Spiel oder Einkaufen spielen) für die frühe Entwicklung von exekutiven Funktionen ist. Bei solchen Rollenspielen müssen Kinder rollenwidriges Verhalten *hemmen*, ihre eigene Rolle und die Rollen der anderen *im Gedächtnis behalten* und sich in Realzeit *flexibel anpassen*, wenn die Mitspieler das Spielszenario in ungeahnte Richtungen bringen. Von daher übt und fordert das soziale Rollenspiel alle drei zentralen exekutiven Funktionen: inhibitorische Kontrolle, Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität.

Bodrova und Leong (2007) entwickelten das Frühbildungsprogramm *Tools of the Mind* (Werkzeuge des Geistes), das auf den Theorien und Untersuchungsergebnissen von Vygotsky und seinen Schülern basiert. Ursprünglich probierten Bodrova und Leong soziales Theater als Ergänzung existierender Lehrpläne. Die Kinder verbesserten zwar ihre Leistungen in den praktizierten Modulen, aber dieser Nutzen ließ sich nicht verallgemeinern. Er ließ sich nicht auf andere Kontexte oder andere Anforderungen an exekutive Funktionen übertragen. Um Vorteile pauschal nutzbar machen zu können, war es unabdingbar, dass exekutive Funktionen den ganzen Tag über und bei allem, was die Kinder machten, unterstützt, trainiert und gefordert wurden. Die Aktivitäten der Kinder mussten den ganzen Tag über auf das Üben von exekutiven

Funktionen ausgerichtet sein, damit sich tatsächlich ein Nutzen zeigte. Also ließen Bodrova und Leong in alle schulischen Aktivitäten – lesen, schreiben und rechnen lernen eingeschlossen – sowohl Aspekte des Trainings exekutiver Funktionen als auch solche Aktivitäten einfließen, die primär auf die Verbesserung exekutiver Funktionen ausgerichtet waren.

Eine Bildungsaktivität mit eingebetteter Komponente für exekutive Funktionen ist bei *Tools of the Mind* das *Buddy Reading* (etwa: gegenseitiges Vorlesen). Dabei wählen 4- bis 5-jährige Kinder jeweils ein Buch aus, bilden Zweiergruppen und «lesen» sich abwechslungsweise die Geschichten aus ihren Bilderbüchern «vor». Sobald ein Kind begierig ist, seine Geschichte zu erzählen, will das andere nicht zuhören. Damit es den Kindern gelingt, inhibitorische Kontrolle auszuüben (eine der exekutiven Funktionen), gibt der Lehrer einem Kind eine Zeichnung, auf der Lippen abgebildet sind, und dem anderen eine Zeichnung, auf der ein Ohr abgebildet ist, und erklärt: «Ohren sprechen nicht; Ohren hören zu.» Durch die konkret sichtbare Erinnerung ist das Kind, das die Ohrenzeichnung hat, imstande, sein Sprechen zurückhalten, abzuwarten, bis es an der Reihe ist, und zuzuhören (siehe Abb. 5). Andernfalls wäre das Kind dazu nicht in der Lage. Nach ein paar Monaten braucht es die Zeichnungen nicht mehr; die Kinder haben die Anweisungen internalisiert und können zuhören und abwarten, bis sie an der Reihe sind, ohne dass sie sichtbar daran erinnert werden.

Durch eine vorübergehende Unterstützung (Scaffolds), wie die einfachen Zeichnungen beim *Buddy Reading*, können Kinder praktische Fertigkeiten üben, die sie ansonsten nicht üben könnten. Wenn der Lehrer davon ausgeht, dass Kinder etwas nicht können und den Unterricht so aufbaut, dass die Kinder genau dies nie tun müssen, haben die Kinder nicht den Nutzen der Praxis, durch den sie besser werden könnten. Wenn ein Lehrer der gleichen Auffassung ist und die Kinder so anleitet oder unterstützt, dass sie auf einem Niveau etwas leisten können, das sie aus eigener Kraft nicht erreicht hätten, bekommen sie Übung (und sind stolz, etwas machen zu können, was scheinbar jenseits ihrer Möglichkeiten gelegen hatte) und werden durch wiederholtes Üben besser. Beim gegenseitigen Vorlesen werden die Kinder nicht ausgeschimpft oder bloßgestellt, weil sie schlechte Zuhörer sind (was ohne visuelle Erin-



Abbildung 5: Zwei Kinder, die sich gegenseitig «vorlesen» (*Buddy Reading*). Das Mädchen, das dem anderen Kind zuhört, hält die Zeichnung von einem Ohr in der Hand. Foto von Morey Kitzman, mit Erlaubnis nachgedruckt aus dem ergänzenden Online-Material für Diamond et al. (2007).

nerung an das «Ohr» geschehen würde), sondern ihr Selbstwertgefühl wird gesteigert, weil sie gute Zuhörer sein können, und ihr Selbstvertrauen gestärkt, weil sie die an sie gestellten Anforderungen einlösen können.

Als wir die Wirkung von *Tools of the Mind* auf die Entwicklung exekutiver Funktionen mit einem vom Schulbezirk neu entwickelten qualitätsvollen Programm evaluierend verglichen, wählten wir speziell solche Manifestationen exekutiver Funktionen aus, die sich von den bisherigen Aktivitäten der Kinder grundlegend unterschieden. Um von der Voraussetzung her einen Unterschied erkennen zu können, mussten die Kinder ihre Geübtheit in exekutiven Funktionen auf völlig neue Situationen übertragen. Alle Kinder waren aus demselben Stadtviertel und wurden nach demografischen Daten eng gematcht. Eine geschichtete Zufallsstichprobe von Lehrern minimierte Vermischungen aufgrund von Lehrermerkmalen.

Unsere in der Zeitschrift *Science* (Diamond et al., 2007) veröffentlichten Ergebnisse zeigen, dass die mit *Tools of the Mind* geschulten Kinder bei Manifestationen exekutiver Funktionen besser abschnitten als ihre mit dem Lehrplan des Schulbezirks trainierten Altersgenossen (siehe Abb. 6). Diese Differenz wurde mit gesteigerten Anforderungen der Aufgaben an exekutive Funktionen größer. Mit *Tools of the Mind* geschulte Kinder in anderen Schulen und Bundesstaaten haben die Kinder in verschiedenen Vergleichsprogrammen bei standardisierten schulbezogenen Messungen durchgängig übertroffen (Barnett et al., 2008). An einer von uns untersuchten Einrichtung war das Kollegium so davon beeindruckt, dass mit *Tools of the Mind* geschulte Kinder so markant besser abschnitten als andere Kinder, dass sie das frühere Programm ihrer Einrichtung beendeten und alle Klassen dem Lehrplan *Tools of the Mind* zuwiesen.

Die Signifikanz dieser Ergebnisse ist ein Hinweis darauf, dass (1) exekutive Funktionen bei Kindergartenkindern verbessert werden können. Man hat gedacht, dass es in diesem Alter zu früh sei, um exekutive Funktionen zu verbessern, aber diese Untersuchung beweist das Gegenteil. (2) Exekutive Funktionen können im Unterricht an regulären staatlichen Bildungseinrichtungen ohne teure, hoch technische Ausrüstung und ohne Hinzuziehung von Experten verbessert werden. (3) Das Programm, das die Bedeutung des Spiels berücksichtigte, zeitigte bessere exekutive Funktionen und schulische Leistungen als das, in dem man mehr Zeit der direkten schulischen Unterweisung widmete, was darauf hindeutet, dass das Spiel beim Verfolgen schulischer Ziele eher *hilft*, als dass es Zeit zum Erreichen dieser Ziele abzieht.

Genauso wie das Gehirn (vor allem der PFC) funktionsfähiger ist, wenn man sich nicht gestresst fühlt, so arbeitet das Gehirn (vor allem der PFC) besser, wenn man trainiert und körperlich fit ist. Es besteht beachtliche Evidenz, dass Hirnleistung (vor allem die des PFC) und Denkvermögen durch aerobe Belastungen verbessert werden (exekutive Funktionen zeigen den größten Benefit durch eine gesteigerte aerobe Leistungsfähigkeit). «[D]ie positiven Auswirkungen aerober körperlicher Aktivität auf Kognition und Hirnfunktion [sind] auf der molekularen, zellulären und verhaltens-

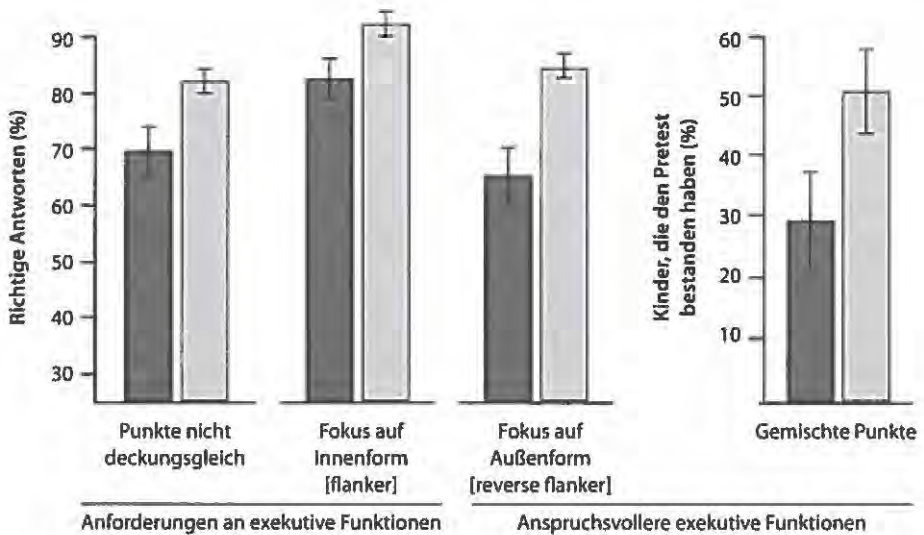


Abbildung 6: Kind, das gerade die Herzen- und Blumen-Aufgabe (die früher Gemischte-Punkte-Aufgabe hieß [siehe Abb. 3]) bearbeitet, und Vergleich der Leistungen von Kindern im Vorschulalter bei Tools of the Mind (hellere Grau in der Druckversion; blau in der Onlineversion) mit den Leistungen von Kindern aus demselben Viertel, nach demografischen Daten eng gemacht, in einem anderen Programm für Kinder im Vorschulalter (dunklere Grau in der Druckversion; rosa in der Onlineversion) bei Aufgaben, die exekutive Funktionen beurteilen. Alle Unterschiede sind signifikant, aber der Nutzen von Tools of the Mind unter den leichteren Bedingungen (Herzen und

Blumen nicht deckungsgleich und Fokus auf Innenform [flanker]) war viel kleiner als unter den Bedingungen, die mehr Anforderungen an exekutive Funktionen stellen (Herzen und Blumen gemischt und Fokus auf Außenform [reverse flanker]). Bei den ersten drei Diagrammen (a) ist der Prozentsatz richtiger Antworten die abhängige Messung. Beim letzten Diagramm (b) ist der Prozentsatz von Kindern die abhängige Messung. Foto von Martin Dee. Die Diagramme sind mit Erlaubnis nachgedruckt aus Diamond et al. (2007).

bezogenen Ebene [offenkundig]» (Hillman et al., 2008: 58). «Die körperliche mit Aktivität verbundene Modulation ist unverhältnismäßig größer bei Aufgabenkomponenten, die eine größere exekutive Kontrolle erfordern» (Hillman et al., 2008: 61). Die positiven Effekte von aerobem Training auf exekutive Funktionen, wie sie schon lange bei Erwachsenen belegt sind, lassen sich auch bei Kindern beobachten (Hillman et al., 2005, 2009).

Interventionsstudien zeigen, dass bei Kindern die verstärkte Teilnahme an Bewegungsaktivitäten zu besseren kognitiven Fertigkeiten und zu besseren Noten führt.

Eine 2-jährige Intervention durch körperliche Aktivität mit über 4500 Grundschulkindern führte zu besseren Leistungen im Rechnen und Lesen (Hollar et al., 2010). Kinder, die zusätzlich Sportunterricht hatten, zeigten im Durchschnitt bessere Schulleistungen als die Kinder der Kontrollgruppe (Shephard et al., 1994). Unter Sechstklässlern, die nach dem Zufallsprinzip einer Bedingung zugeordnet wurden, hatten diejenigen, die mindestens einigen der von *Healthy People 2010* (Programm zur Verbesserung der Gesundheit der Menschen in USA innerhalb von zehn Jahren) definierten Leitlinien zur Körperertüchtigung entsprachen, signifikant bessere Noten als diejenigen, die keine körperliche Aktivität ausführten (Coe et al., 2006). Unter 13- bis 16-Jährigen, die nach dem Zufallsprinzip dem Sportunterricht bzw. einer Kontrollgruppe zugeordnet wurden, verbesserten sich diejenigen in der Sportgruppe stärker in selektiver Aufmerksamkeit und Konzentration (Budde et al., 2008). In einer Metaanalyse gesammelte Daten aus vielen Studien ergaben für alle Altersklassen (4–18 Jahre) und speziell für die Altersklasse 13 Jahre und jünger eine positive eindeutige Relation zwischen Bewegungsaktivität und sowohl sprachlichen als auch mathematischen Fertigkeiten (Sibley & Etnier, 2003).

Tanzen ist ebenfalls körperliches Training und kann physisch recht anstrengend und strapaziös sein, aber es trainiert und fordert auch exekutive Funktionen direkt, weil anhaltend Aufmerksamkeit und Konzentration nötig sind und komplexe Bewegungsabfolgen im Gedächtnis behalten werden müssen. Neben Studien zu Fitness, Haltung oder Gleichgewicht gibt es nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen über die Vorteile des Tanzens. Doch zwei bemerkenswerte Studien sind mit Erwachsenen durchgeführt worden. Verghese et al. (2003) haben den Zusammenhang zwischen freizeitbezogener kognitiver bzw. körperlicher Aktivität und dem Auftreten von Demenz untersucht. Zu Beginn der Studie waren alle Probanden älter als 75 Jahre und ohne Demenz. Fünf Jahre später wurden Lesen oder Kreuzworträtsellösen mit einem um 35 % reduzierten Demenzrisiko assoziiert. Bis auf das Tanzen bot fast keine der Bewegungsaktivitäten Schutz gegen Demenz. Tanzen hatte unter allen untersuchten kognitiven und körperlichen Aktivitäten die größte Risikoreduktion: ein um 76 % reduziertes Demenzrisiko. Kattenstroth et al. (2010) untersuchten, wie sich langjähriges, regelmäßiges Gesellschaftstanzen auf neurologisch gesunde ältere Probanden auswirkt, und verglichen dies mit nach Bildung, Geschlecht und Alter gematchten Probanden der Kontrollgruppe, die weder getanzt noch Sport getrieben hatten. Die Tänzer schnitten bei Raven's Matrices (Test zur Messung der fluiden Intelligenz, die sehr hoch mit exekutiven Funktionen korreliert [Duncan, 1995; Duncan et al., 2008; Jaeggi et al., 2008]) und einem nonverbalen Test der selektiven Aufmerksamkeit und Konzentration (Gatterer, 1990) besser ab.

Viele verschiedene Aktivitäten – von Taekwondo (Lakes & Hoyt, 004), über Tai-Chi (Lam et al., 2010; Matthews & Williams, 2008; Taylor-Piliae et al., 2010) oder Yoga (Pradhan & Nagendra, 2010) bis zum Schachspielen, vom Geschichtenerzählen

bis zum Spielen eines Musikinstruments, vom Sport über Chorsingen bis zum Schauspielen – können exekutive Funktionen wahrscheinlich verbessern. Am wichtigsten dabei ist vermutlich der Faktor, dass die betreffende Person ihre Aktivität mag und deshalb große Freude daran hat. Wenn jemand eine Aktivität liebt, wird er viel Zeit dafür aufwenden, üben und sich darin weiterentwickeln wollen. Disziplin und Übung bringen den Nutzen zustande. Selbst die Aktivität, die exekutive Funktionen besonders gut verbessert, nutzt wenig, wenn sie selten ausgeübt wird.

Weshalb soll versucht werden, exekutive Funktionen im frühen Lebensalter zu verbessern? Nur weil es möglich ist, sie im frühen Alter zu verbessern, heißt das nicht unbedingt, dass es gemacht werden soll. Weshalb nicht warten? Vielleicht holen Kinder mit langsamer Entwicklung mit der Zeit auf. Leider Gottes zeigt die Evidenz, dass frühe Verzögerungen in exekutiven Funktionen nicht verschwinden, sondern tendenziell zunehmen (Nagin & Tremblay, 1999; Brody et al., 2003). Kinder, die mit dürftigen exekutiven Funktionen in die Schule kommen, neigen dazu, mit ihren Antworten herauszuplatzen, über Tische und Bänke zu springen, sich kaum konzentrieren und Aufgaben nicht fertigstellen zu können, impulsiv sich vorzudrängen und Dinge von anderen Kindern zu graben. Sie bekommen schlechte Noten und werden immer ausgeschimpft. Die Schule macht ihnen keine Freude, und über kurz oder lang wollen sie diese verlassen. Die Lehrer erwarten von ihnen schwache Leistungen, und die Kinder selbst erwarten von sich schlechte Ergebnisse. In dem enttäuschten Kind entsteht eine sich selbst verstärkende negative Feedbackschleife, und es stellt fest, dass die Schule ein Ort des Versagens ist.

Der umgekehrte Fall: Kinder, die mit gut entwickelten exekutiven Funktionen in die Schule kommen, warten mit ihrer Antwort ab, bis sie aufgerufen werden, bleiben auf ihrem Stuhl sitzen, sind aufmerksam, bringen ihre Aufgaben zu Ende und benehmen sich ordentlich. Für sie ist die Schule ein Ort des Erfolgs und des Lobs. Die Lehrer haben ihre Freude an ihnen, erwarten von ihnen gute Leistungen, und die Kinder erwarten von sich, dass sie erfolgreich sind. Eine sich selbst verstärkende positive Feedbackschleife ist entstanden.

Kleine Unterschiede am Anfang können mit der Zeit zu immer größeren Unterschieden führen. Ein kleiner Unterschied in exekutiven Funktionen eines Kindes bei Schuleintritt könnte zu Disparitäten in exekutiven Funktionen und Leistungen führen, die mit jedem Jahr größer werden. Gefährdete Kinder bleiben in ihren Schulleistungen über die Schuljahre hinweg zunehmend hinter den anderen Kindern zurück. Die «wachsende Leistungslücke» (O'Shaughnessy et al., 2003) kann aus zwei gegensätzlichen Dynamiken (negative und positive Feedbackschleifen) entstehen, die in entgegengesetzte Richtungen laufen. Wenn eine solche Disparität gleich zu Beginn abgebaut oder beseitigt wird, könnte das diese Dynamik im Keim ersticken.

«Gehirnbasiert» bedeutet nicht unveränderbar oder unveränderlich. Exekutive Funktionen hängen vom Gehirn ab, können aber durch geeignete Aktivitäten verbes-

sert werden. Exekutive Funktionen profitieren von Stressreduktion und Verbesserung körperlicher Fitness. Exekutive Funktionen werden durch Gebrauch, Training und Anforderung genauso verbessert, wie körperliche Bewegung der körperlichen Fitness dient. Ein solches «Training» von exekutiven Funktionen kann für die geistige Gesundheit genauso positiv sein wie körperliche Bewegung für die Gesundheit des Körpers.

Dank

Die hier vorgestellte Untersuchung wurde unterstützt vom National Institute of Child Health and Development (NICHD, Stipendium Nr. HD35453), National Institute on Drug Abuse (NIDA, Stipendium R01 Nr. DA019685), Spencer Foundation (Stipendium Nr. 200700122) und durch ein Stipendium der Human Early Learning Partnership (HELP) in British Columbia.

Literatur

- American Psychiatric Association, (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arnsten, A. F., Cai, J. X., Murphy, B. L., & Goldman-Rakic, P. S. (1994). Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology*, 116, 143–151.
- Arnsten, A. F., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: Evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Archives of General Psychiatry*, 55, 362–368.
- Auerbach, J. G., Benjamin, J., Faroy, M., Geller, V., & Ebstein, R. (2001). DRD4 related to infant attention and information processing: A developmental link to ADHD? *Psychiatric Genetics*, 11, 31–35.
- Bannon, M. J., Bunney, E. B., & Roth, R. H. (1981). Mesocortical dopamine neurons: Rapid transmitter turnover compared to other brain catecholamine systems. *Brain Research*, 218, 376–382.
- Barkley, R. A. (2001). The inattentive type of ADHD as a distinct disorder: What remains to be done. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 8, 489–493.
- Barkley, R. A., Dupaul, G. J., & McMurray, M. B. (1991). Attention deficit disorder with and without hyperactivity: Clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics*, 87, 519–531.
- Barnett, W. S., Jung, K., Yarosz, D. J., Thomas, J., Hornbeck, A., Stechuk, R., et al. (2008). Educational effects of the tools of the mind curriculum: A randomized trial. *Early childhood research quarterly*, 23, 299–313.
- Barr, C. L., Feng, Y., Wigg, K. G., Schachar, R., Tannock, R., Roberts, W., et al. (2001). 5'-untranslated region of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 84–90.
- Bedard, A. C., Schulz, K. P., Cook, E. H., Jr., Clerkin, S. M., Ivanov, I., Halperin, J. M., et al. (2010). Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD. *Neuroimage*, 15(53), 935–942.
- Belligrove, M. A., Hawi, Z., Lowe, N., Kirley, A., Robertson, I. H., & Gill, M. (2005). DRD4 gene variants and sustained attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of associated alleles at the VNTR and $_521$ SNP. *American journal of medical genetics: Neuropsychiatric Genetics*, 136B, 81–86.
- Belsky, J., & Beaver, M. (2011). Cumulative-genetic plasticity, parenting and adolescent self-control/regulation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(5): 619–626.

- Berridge, C. W., Devilbiss, D. M., Andrzejewski, M. E., Arnsten, A. F. T., Kelley, A. E., Schmeichel, B., et al. (2006). Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biological Psychiatry*, *60*, 1111–1120.
- Bialystok, E. (1999). Cognitive complexity and attentional control in the bilingual mind. *Child Development*, *70*, 636–644.
- Bialystok, E., Craik, F. I. M., Grady, C., Chau, W., Ishii, R., Gunji, A., et al. (2005). Effect of bilingualism on cognitive control in the Simon task: Evidence from MEG. *NeuroImage*, *24*, 40–49.
- Bialystok, E., Craik, F. I. M., Klein, R., & Mythili, V. (2004). Bilingualism, aging, and cognitive control: Evidence from the Simon task. *Psychology and Aging*, *19*, 290–303.
- Bialystok, E., Craik, F. I., & Ryan, J. (2006). Executive control in a modified antisaccade task: Effects of aging and bilingualism. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *32*, 1341–1354.
- Bialystok, E., & Majumder, S. (1998). The relationship between bilingualism and the development of cognitive processes in problem solving. *Applied Psycholinguistics*, *19*, 69–85.
- Bialystok, E., & Martin, M. M. (2004). Attention and inhibition in bilingual children: Evidence from the dimensional change card sort task. *Developmental Science*, *7*, 325–339.
- Bialystok, E., & Shapero, D. (2005). Ambiguous benefits: The effect of bilingualism on reversing ambiguous figures. *Developmental Science*, *8*, 595–604.
- Bickel, H., Hudson, F. P., & Woolf, L. I. (1971). *Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Bodrova, E., & Leong, D. J. (2007). *Tools of the Mind: The Vygotskian Approach to Early Childhood Education*. New York: Merrill/Prentice Hall.
- Boudikova, B., Szumlanski, C., Maidak, B., & Weinshilboum, R. M. (1990). Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *48*, 381–389.
- Boyce, W. T. (2007). A biology of misfortune: Stress reactivity, social context, and the ontogeny of psychopathology in early life. In A. Masten (Ed.), *Multilevel dynamics in developmental psychopathology: Pathways to the future*. Minneapolis, MN: University of Minnesota.
- Boyce, W. T., & Ellis, B. J. (2005). Biological sensitivity to context: An evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and Psychopathology*, *17*, 271–301.
- Bradberry, C. W., Karasic, D. h., Deutsch, A. Y., & Roth, R. H. (1989). Regionally-specific alterations in mesotelencephalic dopamine synthesis in diabetic rats: Associations with precursor tyrosine. *Journal of Neural Transmission*, *78*, 221–229.
- Brody, L. M., Nagin, D. S., Tremblay, R. E., Brame, B., Dodge, K. A., & Fergusson, D. E. (2003). Developmental trajectories of childhood disruptive behaviors and adolescent delinquency: A six-site cross-national study. *Developmental Psychology*, *30*, 222–245.
- Budde, H., Voelcker-Rehage, C., Pietrabyk-Kendziorra, S., Ribeiro, P., & Tidow, G. (2008). Acute coordinative exercise improves attentional performance in adolescents. *Neuroscience Letters*, *441*, 219–223.
- Cai, J. X., & Arnsten, A. F. (1997). Dose-dependent effects of the dopamine D1 receptor agonists A77636 or SKF81297 on spatial working memory in aged monkeys. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *283*, 183–189.
- Carlson, C. L., Lahey, B. B., & Neeper, R. (1986). Direct assessment of the cognitive correlates of attention deficit disorders with and without hyperactivity. *Journal of Psychopathological Behaviour Assessment*, *8*, 69–86.
- Carlson, C. L., & Mann, M. (2002). Sluggish cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, *31*, 123–129.
- Casey, B. J., Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Schubert, A. B., et al. (1997). Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*, 374–383.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., et al. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, *75*, 807–821.

- Chong, D. J., Suchowersky, O., Szumlanski, C., Weinshilbourn, R. M., Brant, R., & Campbell, N. R. (2000). The relationship between COMT genotype and the clinical effectiveness of tolcapone, a COMT inhibitor, in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*, 23, 143–148.
- Coe, D. P., Pivarnik, J. M., Womack, C. J., Reeves, M. J., & Malina, R. M. (2006). Effect of physical education and activity levels on academic achievement in children. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38, 1515–1519.
- Cohn, C. K., & Axelrod, J. (1971). The effect of estradiol on catechol-O-methyltransferase activity in rat liver. *Life Sciences*, 10, 1351–1354.
- Cook, E. H. Jr., (2000). Genetics of psychiatric disorders: Where have we been and where are we going? *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1039–1040.
- Cook, E. H. Jr., Stein, M. A., Krasowski, M. D., Cox, N. J., Olkon, D. M., Kieffer, J. E., et al. (1995). Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *American Journal of Human Genetics*, 56, 993–998.
- Cowie, V. A. (1971). Neurological and psychiatric aspects of phenylketonuria. In H. Bickel, F. P. Hudson & L. I. Woolf (Eds.), *Phenylketonuria and Some other inborn errors of amino acid metabolism*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Daly, G., Hawi, Z., Fitzgerald, M., & Gill, M. (1999). Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: Preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Molecular Psychiatry*, 4, 192–196.
- Del Acro, A., Segovia, G., Garrido, P., De Blas, M., & Mora, F. (2007). Stress, prefrontal cortex and environmental enrichment: Studies on dopamine and acetylcholine release and working memory performance in rats. *Behavioural Brain Research*, 176, 267–273.
- DeRoche, K., & Welsh, M. (2008). Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: Intelligence and executive function. *Developmental Neuropsychology*, 33(4), 474–504.
- Deutch, A. Y., & Roth, R. H. (1990). The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. *Progress in Brain Research*, 85, 367–403. 334
- Diamond, A. (2001). A model system for studying the role of dopamine in prefrontal cortex during early development in humans: Early and continuously treated phenylketonuria. In C. Nelson & M. Luciana (Eds.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Diamond, A. (2005). Attention-deficit disorder (attentiondeficit/ hyperactivity disorder without hyperactivity): A neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity). *Development and Psychopathology*, 17, 807–825.
- Diamond, A. (2006). The early development of executive functions. In E. Bialystok & F. I. M. Craik (Eds.), *Lifespan cognition: Mechanisms of change*. New York: Oxford University Press.
- Diamond, A. (2007). Consequences of variations in genes that affect dopamine in prefrontal cortex. *Cerebral cortex*, 17, 161–170.
- Diamond, A., Barnett, W. S., Thomas, J., & Munro, S. (2007). Preschool program improves cognitive control. *Science*, 318, 1387–1388.
- Diamond, A., Briand, L., Fossella, J., & Gehlbach, L. (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *The American Journal of Psychiatry*, 16, 125–132.
- Diamond, A., Ciaramitaro, V., Donner, E., Djali, S., & Robinson, M. B. (1994). An animal model of early-treated PKU. *The Journal of Neuroscience*, 14, 3072–3082.
- Diamond, A., Prevor, M., Callender, G., & Druin, D. P. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 62(252), 1–207.
- Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., et al. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*, 14, 135–143.
- DiLella, A. G., Marvit, J., Lidzky, A. S., Güttler, F., & Woo, S. L. C. (1986). Tight linkage between a splicing mutation and a specific DNA haplotype in phenylketonuria. *Nature*, 322, 799–803.
- Dresel, S., Krause, J., Krause, K. H., Lafougere, C., Brinkbaumer, K., Kung, H. F., et al. (2000). Attention

- deficit hyperactivity disorder: Binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *European Journal of Nuclear Medicine*, 27, 1518–1524.
- Duncan, J. (1995). Attention, intelligence, and the frontal lobes. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences*. Cambridge: MIT Press.
- Duncan, J., Parr, A., Woolgar, A., Thompson, R., Bright, P., Cox, S., et al. (2008). Goal neglect and Spearman's g: Competing parts of a complex task. *Journal of Experimental Psychology: General*, 137, 131–148.
- Durston, S., Fossella, J. A., Casey, B. J., Hulshoff Pol, H. E., Galvan, A., Schnack, H. G., et al. (2005). Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Molecular Psychiatry*, 10, 678–685.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., et al. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 6917–6922.
- Evans, J. W., Fossella, J., Hampson, E., Kirschbaum, C., & Diamond, A. (2009). *Gender differences in the cognitive functions sensitive to the level of dopamine in prefrontal cortex*. Association for Psychological Science annual meeting, San Francisco, CA.
- Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J. U., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N., & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48, 589–601.
- Gasparini, M., Fabrizio, E., Bonifati, V., & Meco, G. (1997). Cognitive improvement during Tolcapone treatment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 104, 887–894.
- Gatterer, G. (1990). Alters-Konzentrations-Test (Akt). Goettingen: Hogrefe.
- Gibbs, S. E., & D'Esposito, M. (2005). Individual capacity differences predict working memory performance and prefrontal activity following dopamine receptor stimulation. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 5, 212–221.
- Gill, M., Daly, G., Heron, S., Hawl, Z., & Fitzgerald, M. (1997). Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Molecular Psychiatry*, 2, 311–313.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, C., et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 8174–8179.
- Green, D. W. (1998). Mental control of the bilingual lexicosemantic system. *Bilingualism: Language and Cognition*, 1, 67–81.
- Hermans, D., Bongaerts, T., De Bot, K., & Schreuder, R. (1998). Producing words in a foreign language: Can speakers prevent interference from their first language? *Bilingualism: Language and Cognition*, 1, 213–229.
- Hillman, C. H., Buck, S. M., Themanson, J. R., Pontifex, M. B., & Castelli, D. M. (2009). Aerobic fitness and cognitive development: Event-related brain potential and task performance indices of executive control in preadolescent children. *Developmental Psychology*, 45, 114–129.
- Hillman, C. H., Castelli, D. M., & Buck, S. M. (2005). Aerobic fitness and neurocognitive function in healthy preadolescent children. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37, 1967–1974.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: Exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(1), 58–65.
- Ho, P. W., Garner, C. E., Ho, J. W., Leung, K. C., Chu, A. C., Kwok, K. H., et al. (2008). Estrogenic phenol and catechol metabolites of PCBs modulate catechol-O-methyltransferase expression via the estrogen receptor: Potential contribution to cancer risk. *Current Drug Metabolism*, 9, 304–309.
- Hollar, D., Messiah, S. E., Lopez-Mitnik, G., Hollar, T. L., Almon, M., & Agatston, A. S. (2010). Effect of two-year obesity prevention intervention on percentile changes in body mass index and academic performance in low-income elementary school children. *American Journal of Public Health*, 100, 646–653.
- Holtzman, N. A., Kronmal, R. A., Van Doornink, W., Azen, C., & Koch, R. (1986). Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *The New England Journal of Medicine*, 314, 593–598.

- Hsia, D. Y. (1967). Phenylketonuria. *Developmental medicine and child neurology*, 9, 531–540.
- Huizinga, M., Dolan, C. V., & Van Der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44, 2017–2036.
- Hynd, G. W., Hern, K. L., Novcy, E. S., Eliopoulos, D., Marshall, R., Gonzalez, J. J., et al. (1993). Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *Journal of Child Neurology*, 8, 339–347.
- Ishimatsu, M., Kidani, Y., Tsuda, A., & Akasu, T. (2002). Effects of methylphenidate on the membrane potential and current in neurons of the rat locus coeruleus. *Journal of Neurophysiology*, 87, 1206–1212.
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Perrig, W. J. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 6829–6833.
- Jiang, H., Xie, T., Ransden, D. B., & S. L., Ho (2003). Human catechol-o-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology*, 45, 1011–1018.
- Johnson, K. A., Kelly, S. P., Robertson, I. H., Barry, E., Mulligan, A., Daly, M., et al. (2008). Absence of the 7-repeat variant of the DRD4 VNTR is associated with drifting sustained attention in children with ADHD but not in controls. *American Journal of Medical Genetics: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 927–937.
- Jucaite, A., Fernell, E., Halldin, C., Forssberg, H., & Farde, L. (2005). Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biological Psychiatry*, 57, 229–238.
- Karoum, F., Chrapusta, S. J., & Egan, M. F. (1994). 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: Reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *Journal of Neurochemistry*, 63, 972–979.
- Kattenstroth, J. C., Kolankowska, I., Kalisch, T., & Dinse, H. R. (2010). Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-year dancing activities. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2, 1–9.
- Klein, D., Zatorre, R., Milner, B., Meyer, E., & Evans, A. (1995). The neural substrates of bilingual language processing: Evidence from positron emission tomography. In M. Paradis (Ed.), *Aspects of Bilingual Aphasia*, Pergamon, Oxford.
- Koch, R., Azen, C., Friedman, E. G., & Williamson, E. L. (1982). Preliminary report on the effects of diet discontinuation in PKU. *Pediatrics*, 100, 870–875.
- Koch, R., Moats, R., Güttler, F., Goldberg, P., & Nelson, M. (2000). Blood-brain phenylalanine relationships in persons with phenylketonuria. *Pediatrics*, 106, 1093–1096.
- Kovács, A. M., & Mehler, J. (2009a). Cognitive gains in 7-month-old bilingual infants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 6556–6560.
- Kovács, A. M., & Mehler, J. (2009b). Flexible learning of multiple speech structures in bilingual infants. *Science*, 325, 611–612.
- Kramer, U. M., Rojo, N., Schule, R., Cunillera, T., Schols, L., Marco-Pallares, J., et al. (2009). ADHD candidate gene (DRD4 exon III) affects inhibitory control in a healthy sample. *BMC Neuroscience*, 10, 150.
- Krause, W. L., Helminski, M., McDonald, L., Dembure, P., Salvo, R., Freides, D., et al. (1985). Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria, a model for the study of phenylalanine in brain function in man. *Journal of Clinical Investigation*, 75, 40–48.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6, 243–250.
- Lakes, K. D., & Hoyt, W. T. (2004). Promoting self-regulation through school-based martial arts training. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 25, 283–302.
- Lam, L. C., Chau, R. C., Wong, B. M., Fung, A. W., Lui, V. W., Tam, C. C., et al. (2010). Interim follow-up of a randomized controlled trial comparing Chinese style mind body (Tai Chi) and stretching exercises on cognitive function in subjects at risk of progressive cognitive decline. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(7): 733–40.

- Lasky-Su, J., Lange, C., Biederman, J., Tsuang, M., Doyle, A. E., Smoller, J. W., et al. (2008). Family-based association analysis of a statistically derived quantitative traits for ADHD reveal an association in DRD4 with inattentive symptoms in ADHD individuals. *American journal of medical genetics: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 100–106.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21, 59–80.
- Lewis, D. A., Melchitzky, D. S., Sesack, S. R., Whitehead, R. W., Aug, S., & Sampson, A. (2001). Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: Regional, laminar, and ultrastructural localization. *The Journal of Comparative Neurology*, 432, 119–136.
- Lidow, M. S., Koh, P. O., & Arnsten, A. F. T. (2003). D1 dopamine receptors in the mouse prefrontal cortex: Immunocytochemical and cognitive neuropharmacological analyses. *Synapse*, 47, 101–108.
- Lidsky, A. S., Law, M. L., Morse, H. G., Kao, F. T., & Woo, S. L. C. (1985). Regional mapping of the human phenylalanine hydroxylase gene and the PKU locus on chromosome 12. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82, 6221–6225.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., et al. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34, 4204–4210.
- Luciana, M., Sullivan, J., & Nelson, C. (2001). Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Development*, 72, 1637–1652.
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T., & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 652–654.
- Martin-Rhee, M. M., & Bialystok, E. (2008). The development of two types of inhibitory control in monolingual and bilingual children. *Bilingualism: Language and Cognition*, 11, 81–93.
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., et al. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 6186–6191.
- Matthews, M. M., & Williams, H. G. (2008). Can Tai Chi enhance cognitive vitality? A preliminary study of cognitive executive control in older adults after a Tai Chi intervention. *Journal of the South Carolina Medical Association*, 104, 255–257.
- Meador-Woodruff, J. H., Damask, S. P., Wang, J., Haroutunian, V., Davis, K. L., & Watson, S. J. (1996). Dopamine receptor mRNA expression in human striatum and neocortex. *Neuropsychopharmacology*, 15, 17–29.
- Milich, R., Balentine, A. C., & Lynam, D. R. (2001). ADHD combined type and ADHD predominantly inattentive type are distinct and unrelated disorders. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 8, 463–488.
- Miller, L., Braun, L. D., Partridge, W. M., & Oldendorf, W. H. (1985). Kinetic constants for blood-brain, barrier amino acid transport in conscious rats. *Journal of Neurochemistry*, 45, 1427–1432.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100.
- Moller, H. E., Ullrich, K., & Weglage, J. (2000). In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159, S121–S125.
- Moller, H. E., Weglage, J., Wiedermann, D., & Ullrich, K. (1998). Blood-brain barrier phenylalanine transport and individual vulnerability in phenylketonuria. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18, 1184–1191.
- Nagin, D., & Tremblay, R. E. (1999). Trajectories of boys' physical aggression, opposition, and hyperactivity on the path to physically violent and nonviolent juvenile delinquency. *Child Development*, 70(5), 1181–1196.
- Napolitano, A., Cesura, A. M., & Da Prada, M. (1995). The role of monoamine oxidase and catechol O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. *Journal of Neural Transmission*, 45, 35–45.
- Oldendorf, W. H. (1973). Stereospecificity of blood brain barrier permeability to amino acids. *The American Journal of Physiology*, 224, 967–969.

- O'Shaughnessy, T., Lane, K. L., Gresham, F. M., & Beebe-Frankenberger, M. (2003). Children placed at risk for learning and behavioral difficulties: Implementing a schoolwide system of early identification and prevention. *Remedial and Special Education, 24*, 27–35.
- Palmatier, M. A., Kang, A. M., & Kidd, K. K. (1999). Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biological Psychiatry, 15*, 557–567.
- Paradis, M. (1997). *The cognitive neuropsychology of bilingualism*. Tutorials in bilingualism: Psycholinguistic Perspectives, 331–354.
- Pardridge, W. (1977). Regulation of amino acid availability to the brain. In R. J. Wurtman & J. J. Wurtman (Eds.), *Nutrition and the brain*. New York: Raven Press.
- Pardridge, W. M., & Oldendorf, W. H. (1977). Transport of metabolic substrates through the blood-brain barrier. *Journal of Neurochemistry, 28*, 5–12.
- Perani, D., Paulesu, E., Galles, N., Dupoux, E., Dehaene, S., Bettinardi, V., et al. (1998). The bilingual brain: Proficiency and age of acquisition of the second language. *Brain, 121*, 1841–1852i.
- Pradhan, B., & Nagendra, H. (2010). Immediate effect of two yoga-based relaxation techniques on attention in children. *International Journal of Yoga, 3*, 67–69.
- Reinhard, J. F., Bannon, M. J. Jr., & Roth, R. H. (1982). Acceleration by stress of dopamine synthesis and metabolism in prefrontal cortex: Antagonism by diazepam. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 318*, 374–377.
- Roth, R. H., Tam, S. Y., Ida, Y., Yang, J. X., & Deutch, A. Y. (1988). Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. *Annals of the New York Academy of Sciences, 537*, 138–147.
- Rows, D. C., Stever, C., Giedinghagen, L. N., Gard, J. M., Cleveland, H. H., Terris, S. T., et al. (1998). Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry, 3*, 419–426.
- Schmidt, E., Rupp, A., Burgard, P., Pietz, J., Weglage, J., & De Sonneville, L. (1994). Sustained attention in adult phenylketonuria: The influence of the concurrent phenylalanine-blood-level. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 16*, 681–688.
- Schrimsher, G. W., Billingsley, R. L., Jackson, E. F., & Moore, B. D. (2002). Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology in children. *Journal of Child Neurology, 17*(12), 877–884.
- Seeman, P., & Madras, B. K. (1998). Anti-hyperactivity medication: Methylphenidate and amphetamine. *Molecular Psychiatry, 3*, 386–396.
- Sesack, S. R., Hawrylak, V. A., Matus, C., Guido, M. A., & Levey, A. I. (1998). Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *The Journal of Neuroscience, 18*, 2697–2708.
- Shansky, R. M., Glavis-Bloom, C., Lerman, D., Mcrae, P., Benson, C., Miller, K., et al. (2004). Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. *Molecular Psychiatry, 9*, 531–538.
- Shenker, A. (1992). The mechanism of action of drugs used to treat attention-deficit hyperactivity disorder: Focus on catecholamine receptor pharmacology. *Advances in Pediatrics, 39*, 337–382.
- Shephard, R. J., Lavalee, H., Volle, M., & La Barre, R. (1994). Academic skills and required physical education: The Trois Rivières experience. Canadian Association for Health, *Physical Education, and Recreation Research Supplements, 1*, 1–12.
- Shook, D., Brady, C., Lee, P. S., Kenealy, L., Murphy, E. R., Gaillard, W. D., et al. (2011). *Effect of dopamine transporter genotype on caudate volume in childhood ADHD and controls*. American journal of medical genetics. *Neuropsychiatric Genetics*.
- Shors, T. J. (2001). Acute stress rapidly and persistently enhances memory formation in the male rat. *Neurobiology of Learning and Memory, 75*, 10–29.
- Shors, T. J., & Leuner, B. (2003). Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *Journal of Affective Disorders, 74*, 85–96.
- Shors, T. J., & Miesegaes, G. (2002). Testosterone in utero and at birth dictates how stressful experience will affect learning in adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99*, 13955–13960.

- Sibley, B. A., & Etnier, J. L. (2003). The relationship between physical activity and cognition in children: A meta-analysis. *Pediatric Exercise Science, 15*, 246–256.
- Smirnova, E. O. (1998). Razvitiye voli i proizvol'nosti v rannem i doshkol'nom vozraste. Development of will and intentionality in toddlers and preschool-aged children. Moscow: Modek. Smirnova, E. O., & Gudareva, O. V. (2004). Igra i proizvol'nost' u sovremennyh doshkol'nikov [Play and intentionality in today's preschoolers]. *Voprosy psikhologii, 1*, 91–103.
- Smith, M. L., Klim, P., & Hanley, W. B. (2000). Executive function in school-aged children with phenylketonuria. *Journal of Developmental and Physical Disabilities, 12*, 317–332.
- Soliva, J. C., Fauquet, J., Bielsa, A., Rovira, M., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J. A., et al. (2010). Quantitative MR analysis of caudate abnormalities in pediatric ADHD: Proposal for a diagnostic test. *Psychiatry Research, 182*(3), 238–243.
- Stermendik, B. A., Van Der Meere, J. J., Van Der Molen, M. W., Kalverboer, A. F., Hendrikx, M. M. T., Huisman, J., et al. (1995). Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics, 154*, 739–746.
- Swanson, J. M., Flodman, P., Kennedy, J., Spence, M. A., Moyzis, R., Schuck, S., et al. (2000). Dopamine genes and ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 24*(1), 21–25.
- Tam, S. Y., Elsworth, J. D., Bradberry, C. W., & Roth, R. H. (1990). Mesocortical dopamine neurons: High basal firing frequency predicts tyrosine dependence of dopamine synthesis. *Journal of Neural Transmission, 81*, 97–110.
- Taylor-Piliae, R. E., Newell, K. A., Cherin, R., Lee, M. J., King, A. C., & Haskell, W. L. (2010). Effects of Tai Chi and Western exercise on physical and cognitive functioning in healthy community-dwelling older adults. *Journal of Aging and Physical Activity, 18*, 261–279.
- Teicher, M. H., Ito, Y., Glod, C. A., & Barber, N. I. (1996). Objective measurement of hyperactivity and attentional problems in ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 35*, 334–342.
- Tenhunen, J., Salminen, M., Lundström, K., Kiviluoto, T., Savolainen, R., & Ulmanen, I. (1994). Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *European Journal of Biochemistry, 223*, 1049–1059.
- Thierry, A. M., Tassin, J. P., Blanc, G., & Glowinski, J. (1976). Selective activation of the mesocortical DA system by stress. *Nature, 263*, 242–244.
- Thierry, A. M., Tassin, J. P., Blanc, G., Stinus, L., Scatton, B., & Glowinski, J. (1977). Discovery of the mesocortical dopaminergic system: Some pharmacological and functional characteristics. *Advances in biomedical psychopharmacology, 16*, 5–12.
- Tourian, A. Y., & Sidbury, J. B. (1978). Phenylketonuria. In J. D. Stanbury, J. B. Wyngaarden & D. Fredrickson (Eds.), *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill.
- Vaidya, C. J., Austin, G., Kirkorian, G., Ridlehuber, H. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., et al. (1998). Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 95*, 14494–14499.
- Vergheze, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., et al. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *The New England Journal of Medicine, 348*, 2508–2516.
- Vijayraghavan, S., Wang, M., Birnbaum, S. G., Williams, G. V., & Arsten, A. F. T. (2007). Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nature Neuroscience, 10*, 376–384.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Ding, Y., & Gatley, S. J. (2002). Mechanism of action of methylphenidate: Insights from PET imaging studies. *Journal of Attention Disorders, 6*, S31–S43.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., & Ding, Y. (2005). Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: New model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry, 57*, 1410–1415.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Newcorn, J. H., Fowler, J. S., Telang, F., Solanto, M. V., et al. (2007). Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD. *Neuroimage, 34*, 1182–1190.

- Vygotsky, L. S. (1967). Play and its role in the mental development of the child. *Soviet Psychology*, 7, 6–18.
- Vygotsky, L. S. (1978). *Mind in society: The development of higher psychological processes*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Waldman, I. D., Rowe, D. C., Abramowitz, A., Kozel, S. T., Mohr, J. H., Sherman, S. L., et al. (1998). Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: Heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *American Journal of Human Genetics*, 63, 1767–1776.
- Weglage, J., Wiedermann, D., Denecke, J., Feldmann, R., Koch, H., Ulrich, K., et al. (2001). Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Annals of Neurology*, 50, 1–5.
- Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M., & Szumlanski, C. L. (1999). Methylation pharmacogenetics: Catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 39, 19–52.
- Weiss, M., Worling, D., & Wasdell, M. (2003). A chart review study of the inattentive and combined types of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 7, 1–9.
- Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B., & McCabe, E. R. B. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child Development*, 61, 1697–1713.
- Winterer, G., Musso, F., Vucurevic, G., Stoeter, P., Konrad, A., Seker, B., et al. (2006). COMT genotype predicts BOLD signal and noise characteristics in prefrontal circuits. *Neuroimage*, 32, 1722–1732.
- Woo, S. L. C., Lidsky, A. S., Güttler, F., Chandra, T., & Robson, K. J. H. (1983). Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature*, 306, 151–155.
- Wood, G. E., Beylin, A. V., & Shors, T. J. (2001). The contribution of adrenal and reproductive hormones to the opposing effects of stress on trace conditioning in males versus females. *Behavioral Neuroscience*, 115, 175–187.
- Wood, G. E., & Shors, T. J. (1998). Stress facilitates classical conditioning in males, but impairs classical conditioning in females through activational effects of ovarian hormones. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 4066–4071.
- Xie, T., Ho, S. L., & Ramsden, D. (1999). Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-o-methyltransferase gene transcription. *Molecular Pharmacology*, 56, 31–38.
- Yang, B., Chan, R. C., Jing, J., Li, T., Sham, P., & Chen, R. Y. (2007). A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of VNTR polymorphism in the 3'-UTR dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *American journal of medical genetics: Neuropsychiatric genetics*, 144, 541–550.
- Zahrt, J., Taylor, J. R., Mathew, R. G., & Arnsten, A. F. T. (1997). Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *The Journal of Neuroscience*, 17, 8528–8535.
- Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., et al. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299, 1240–1243.