

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert**

**Präfrontale Aktivierung während einer Aufgabe zum  
Arbeitsgedächtnis bei Kindern mit ADHS**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Franziska Bretscher**

**aus Schwebheim**

**Würzburg, März 2011**

**Referent:** Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter  
**Koreferent:** Prof. Dr. med. Andreas Warnke  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch  
**Betreuung durch:** Dr. Martin Schecklmann (Dipl.-Psych.)  
Priv.-Doz. Dr. med. Marcel Romanos

**Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.2011**

**Die Promovendin ist Ärztin.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Einführung Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	6
1.2	Arbeitsgedächtnis und präfrontaler Kortex	7
1.3	Exekutive Funktionen und Arbeitsgedächtnis bei ADHS	9
1.4	Einführung in die funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie	15
1.5	Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie bei ADHS bzw. zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses	18
1.6	Fragestellungen	20
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>22</b>
2.1	Stichprobe	22
2.2	Versuchsablauf	24
2.3	Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis	26
2.4	Methode der Nah-Infrarot Spektroskopie	28
2.5	Statistische Auswertungsmethoden	31
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3.1	Fragestellung 1 und 3: Einfluss der Bedingungen und der Gruppen auf das Verhalten	32
3.1.1	Anteil korrekter Antworten	32
3.1.2	Reaktionszeit	34
3.2	Fragestellung 2 und 4: Einfluss des Prozesses bzw. Einfluss der Gruppen auf die Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses	35
3.2.1	Hirnaktivierung während der Speicherphase	35

3.2.2	Hirnaktivierung während der Abgleichphase	36
3.2.2.1	Grafische Darstellung der Aktivierungsdaten	36
3.2.2.2	Aktivierung in den ROIs	37
3.3	Fragestellung 5: Korrelationen des Alters mit den abhängigen Variablen Verhalten und Oxygenierung	44
3.4	Fragestellung 6: Einfluss der Dauermedikation mit MPH auf die Oxygenierung und das Verhalten	45
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
4.1	Fragestellung 1: Einfluss der Bedingungen auf das Verhalten	47
4.2	Fragestellung 2: Einfluss des Prozesses auf die Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses	48
4.3	Fragestellung 3 unter Einbezug der explorativen Analysen: Einfluss der Gruppe auf das Verhalten	50
4.4	Fragestellung 4 unter Einbezug der explorativen Analysen: Einfluss der Gruppe auf die Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses	54
4.5	Fazit, Kritik und Ausblick	59
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>

**Anhang**

**Danksagung**

**Lebenslauf**

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Brodmann-Areale und Lokalisation des PFC im frontalen Kortex	8
Abbildung 2:	Prozessspezifisches Modell des Arbeitsgedächtnisses	9
Abbildung 3:	Prinzip der neurovaskulären Kopplung	16
Abbildung 4:	Prinzip des optischen Fensters	16
Abbildung 5:	Bananenförmiger Verlauf der Photonen durch den äußeren Kortex	17
Abbildung 6:	Paradigma zur Arbeitsgedächtnisaufgabe	27
Abbildung 7:	10-20-System und Probeset auf dem Vorderkopf einer Versuchsperson	28
Abbildung 8:	Darstellung der räumlichen Anordnung der Optoden auf einem Beispielkopf mittels Neuronavigation und Projizierung der entstandenen Kanäle auf ein exemplarisches Gehirn	29
Abbildung 9:	Anteil korrekter Antworten	32
Abbildung 10:	Reaktionszeit	34
Abbildung 11:	t-Maps während der Speicherphase	35
Abbildung 12:	t-Maps während der Abgleichphase	36
Abbildung 13:	Schematisches Probeset mit Darstellung der ROIs	37
Abbildung 14:	Oxygenierung im SFS	38
Abbildung 15:	Deoxygenierung im SFS	39
Abbildung 16:	Oxygenierung im DLPFC	40
Abbildung 17:	Deoxygenierung im DLPFC	41
Abbildung 18:	Oxygenierung im VLPFC	42
Abbildung 19:	Deoxygenierung im VLPFC	43
Abbildung 20:	Einfluss der MPH-Dauermedikation auf die Oxygenierung	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Review über funktionell bildgebende Untersuchungen des Arbeitsgedächtniss bei ADHS	14
Tabelle 2:	Deskriptive Beschreibung der Stichproben	23
Tabelle 3:	Pearson-Korrelationskoeffizienten des Alters mit Verhalten und Oxygenierung	44

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Deutsch</b>	<b>Englisch</b>
ADHS ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung	Attention Deficit-/ Hyperactivity Disorder
ADHD-DC		ADHD-diagnostic checklist
ANOVA	Varianzanalyse	analyses of variance
aWH	aktiver Wiederholungsprozess	
BA	Brodman-Areal	
BOLD		blood oxygen level dependency
CBCL		child behavior check list
CON	Kontrollaufgabe	control-task
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex	dorsolateral prefrontal cortex
DPF	differentieller Pfadlängenfaktor	
DSM	Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen	
(f)MRT	(funktionelle) Magnet- Resonanz-Tomographie	
(f)NIRS	(funktionelle) Nah-Infrarot Spektroskopie	
HFR	hämodynamische Antwortfunktion	haemodynamic response function
HHb	deoxygeniertes Hämoglobin	
IQ	Intelligenzquotient	
MPH	Methylphenidat	
O <sub>2</sub> Hb	oxygeniertes Hämoglobin	
OWM	visuell-bildliches Arbeitsgedächtnis	object working memory

PET	Positronen-Emissions-Tomographie	
PFC	präfrontaler Kortex	prefrontal cortex
pS	passive Speicherung	
rCBF	regionale zerebrale Durchblutung	regional cerebral blood flow
ROI(s)		region(s) of interest
SFS	superiorer frontaler Sulcus	
SWM	visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis	spatial working memory
VLPCF	ventrolateraler präfrontaler Kortex	ventrolateral prefrontal cortex
ZE	zentrale Exekutive	

Abkürzungen von Maßeinheiten oder allgemein bekannte Abkürzungen werden wie im deutschen Sprachraum üblich verwendet und sind hier nicht dargelegt.

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Die ADHS ist eine der häufigsten psychiatrischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen und tritt in dieser Altersklasse mit einer Prävalenz von 5,3 % auf (Polanczyk & Rohde, 2007). Auch wenn mit zunehmendem Alter oftmals eine deutliche Abschwächung und teilweise auch Remission der Symptome auftritt, wird doch in 50 % eine Persistenz bis ins Erwachsenenalter beobachtet (Lara et al., 2009). Die drei Hauptsymptome Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität führen je nach Ausprägung gemäß DSM-VI (Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen; Saß et al., 1998) zur Einteilung der ADHS in verschiedene Subtypen. So kann man zwischen dem vorwiegend unaufmerksamen Typ, dem hyperaktiven/impulsiven Typ und der häufigsten Erscheinungsform des kombinierten Typus, welche alle Kernsymptome vereint, unterscheiden. Die Diagnose wird in Abwesenheit objektiver Parameter primär klinisch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Informationsquellen und Situationen (Eltern, Schule, Untersuchungssituation) gestellt. Forderung ist, dass die Symptome bereits in früher Kindheit auftreten und zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung im Alltag führen. Neben Defiziten in kognitiven und exekutiven Funktionen, die Gegenstand unserer Studie waren, weisen betroffene Kinder ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten mit weiteren psychiatrischen Störungen, wie affektiven Erkrankungen, Angststörungen und Störungen des Sozialverhaltens, auf (Biederman et al., 2005). Daraus ergeben sich oftmals schulische Probleme, Konflikte in der Familie und eine Neigung zu Unfällen und Regelverletzungen (Biederman & Faraone, 2005). Im Rahmen der multifaktoriellen Ätiologie der ADHS scheinen genetische Faktoren eine herausragende Rolle zu spielen (Faraone & Mick, 2010). Jedoch können auch Umweltfaktoren, wie pränatale Komplikationen und psychosoziale Konflikte, das Auftreten einer ADHS begünstigen (Biederman & Faraone, 2005). Einen ersten Hinweis darauf, dass der ADHS pathophysiologisch eine Dysregulation der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin zugrunde liegen könnte, lieferte die Wirksamkeit von Psychostimulantien, deren Einnahme zu einer Erhöhung dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt führt. Der wichtigste und am häufigsten eingesetzte Vertreter dieser

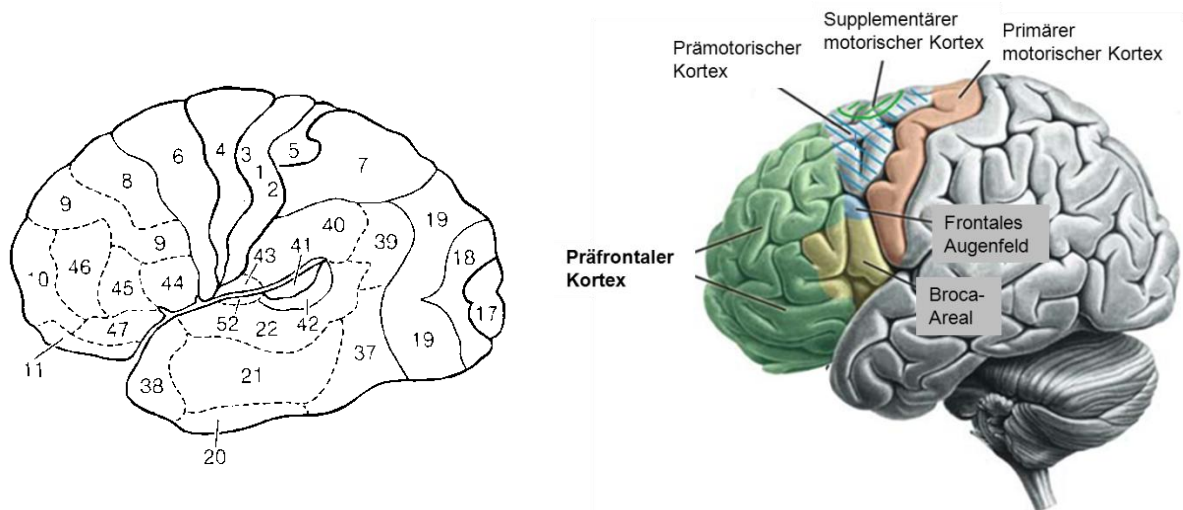


Medikamentengruppe ist Methylphenidat (MPH), welches mit hoher Effektstärke die motorische Hyperaktivität reduziert, die Aufmerksamkeitsleistung optimiert und zudem zu einer Verbesserung präfrontaler Funktionen führt (Arnsten, 2006). Mit unserer Studie soll ein Beitrag zur Grundlagenforschung der ADHS geleistet und die präfrontale Aktivierung im Arbeitsgedächtnis untersucht werden.

## **1.2 Arbeitsgedächtnis und präfrontaler Kortex**

Das Arbeitsgedächtnis wird allgemein als ein zentrales System angesehen, das Informationen durch kurzzeitige Speicherung, Aufrechterhaltung und Manipulation für kognitive Prozesse zugänglich macht (Miyake & Shah, 1999). Baddeley und Hitch postulierten 1974 erstmals in ihrem Multikomponenten-Modell die Separation des Arbeitsgedächtnisses in mehrere interagierende Subsysteme. Die sogenannten Sklavensysteme (engl. slave systems) „phonologische Schleife“ und „visuell-räumlicher Notizblock“ beinhalten die Prozesse der passiven Speicherung und der aktiven Wiederholung von verbalen bzw. bildlichen Wahrnehmungsinhalten (Baddeley, 2003). In Bezug auf die bildliche Information muss zwischen dem visuell-bildlichen (OWM, engl. object working memory) und dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis (SWM, engl. spatial working memory) unterschieden werden. Als kontrollierende und regulierende Instanz über die beiden Subsysteme wirkt die zentrale Exekutive. Sie wird in vielen Paradigmen im Rahmen des Prozesses der Manipulation näher untersucht.

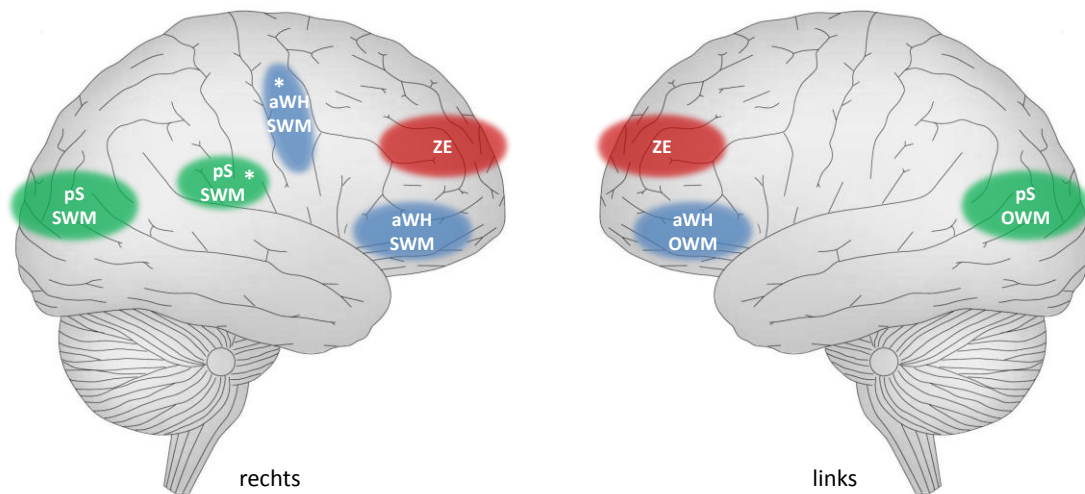
Wegweisende Ergebnisse in der Suche nach dem neurobiologischen Korrelat des Arbeitsgedächtnisses erbrachten erstmals elektrophysiologische Studien an Affen, die eine Assoziation des Arbeitsgedächtnisses mit einer Aktivierung des lateralen präfrontalen Kortex (PFC) nahe legten (Fuster & Alexander, 1971; Funahashi et al., 1989). Untersuchungen an Patienten mit frontalen Läsionen und funktionell bildgebende Studien an Gesunden zeigten, dass beim Menschen das Arbeitsgedächtnis in verschiedenen Regionen, wie dem parietalen Kortex, dem Zingulum und dem Zerebellum, lokalisiert ist, dem PFC (Lage siehe Abb. 1) jedoch eine zentrale Rolle zukommt (D'Esposito et al., 1995; Owen et al., 1999).



**Abbildung 1: Brodmann-Areale (links, <http://www.fmri-easy.de>) und Lokalisation des präfrontalen Kortex im frontalen Lappen (rechts, Karnath & Thier, 2006).**

Über die funktionelle Organisation des lateralen PFC in Hinblick auf die verschiedenen Prozesse des Arbeitsgedächtnisses konnten viele Arbeiten mithilfe der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Aufschluss geben. So kamen einige Autoren zu der Annahme, dass bei der alleinigen Aufrechterhaltung von Arbeitsgedächtnisinhalten (aktiver Wiederholungsprozess) der ventrolaterale PFC (VLPFC; Brodmann Areal (BA) 44/45/47; vgl. Abbildung 1) beteiligt sei und eine Aktivierung des dorsolateralen PFC (DLPFC; BA 9/46) erst im Rahmen von exekutiven Prozessen auftrete (Owen et al., 1999; Hartley & Speer, 2000; Baddeley, 2003). Weiter hinten liegende Regionen des Gehirns, Baddeley (2003) nannte explizit das BA 40 und 19, sollen hingegen für die passive Speicherung zuständig sein (D'Esposito et al., 2000; Hartley & Speer, 2000). Insgesamt betrachtet wird also eine klare räumliche Trennung von zentraler Exekutive und Sklavensystemen gefordert, welche sich in der Bezeichnung „prozessspezifisches Modell“ widerspiegelt (siehe Abbildung 2). Innerhalb dieses Entwurfes wurde außerdem für den Wiederholungs- und Speicherprozess eine Lateralisation auf die rechte Hemisphäre bei visuell-räumlichen und auf die linke Hemisphäre bei visuell-bildlichen Aufgaben beobachtet (Hartley & Speer, 2000; Baddeley, 2003; Manoach et al., 2004). Dem gegenüber steht das „materialspezifische Modell“, das auf Untersuchungen an nichtmenschlichen Primaten beruht, aber auch beim Menschen diskutiert wird. Dieses geht von einer Segregation des lateralen PFC abhängig von der Art der Information und somit auch von der entsprechenden Komponente des Arbeitsgedächtnisses aus. Dabei soll der VLPFC für visuell-bildliche Informationen (bzw. für das OWM) und der DLPFC für visuell-

räumliche Informationen (bzw. für das SWM) zuständig sein (Courtney et al., 1996; Levy & Goldman-Rakic, 2000).



**Abbildung 2: Prozessspezifisches Modell der funktionellen Organisation des Arbeitsgedächtnisses.** ZE = zentrale Exekutive, aWH = aktiver Wiederholungsprozess, pS = passive Speicherung, \* speziell nach Baddeley markierte Areale: BA 6 = prämotorischer Kortex (aWH SWM) und BA 40 = inferiorer parietaler Kortex (pS SWM). Bildmaterial modifiziert nach Baddeley et. al (2003).

### 1.3 Exekutive Funktionen und Arbeitsgedächtnis bei ADHS

In vielen neuropsychologischen Studien zeichnete sich bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS eine signifikante Beeinträchtigung in zerebralen exekutiven Funktionen ab (Gallagher & Blader, 2001; Doyle et al., 2005; Willcutt et al., 2005; Castellanos et al., 2006). Insbesondere in den kognitiven Domänen Antworthemmung, Vigilanz, Planung und Arbeitsgedächtnis fanden sich Gruppenunterschiede zu Gesunden (Willcutt et al., 2005). Zahlreiche Arbeiten bestätigten eine herabgesetzte Leistung im Arbeitsgedächtnis bei ADHS, meist allerdings durch isolierte Analyse des verbalen oder des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (Gallagher & Blader, 2001; Schweitzer et al., 2006; Clark et al., 2007; Reck et al., 2010). Weniger wurde bisher untersucht, ob diese Defizite von den einzelnen Komponenten oder Prozessen des Arbeitsgedächtnisses abhängen. Die Arbeitsgruppe von Pasini und Kollegen (2007) ging dieser Frage nach und beschrieb bei Kindern mit ADHS eine schlechtere Leistung bezüglich des verbalen und visuell-bildlichen, nicht jedoch bezüglich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Martinussen et al. (2005) und Willcutt et al. (2005) fassten die Ergebnisse mehrerer Studien zusammen, in denen sowohl die verbale als auch die visuell-räumliche

Komponente des Arbeitsgedächtnisses bei Kindern mit ADHS berücksichtigt wurde. In beiden Metaanalysen stellte sich ein größeres Leistungsdefizit bei Aufgaben zum visuell-räumlichen im Vergleich zum verbalen Arbeitsgedächtnis dar. Rapport und Kollegen (2008) konnten einerseits dieses Ergebnis bekräftigen und trugen andererseits unter Verwendung spezifischer Paradigmen zu einer systematischen Untersuchung der Subsysteme des Arbeitsgedächtnisses bei. Sie beschrieben Defizite in allen drei Subsystemen, wobei diese in der zentralen Exekutive das größte Ausmaß annahmen.

Zur Identifizierung des zerebralen Substrates der beschriebenen Leistungseinschränkungen bei ADHS wurden zahlreiche bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Viele MRT-Studien beschäftigten sich mit strukturellen Alterationen bei Kindern mit ADHS und detektierten unter anderem ein reduziertes Volumen im rechten PFC und in den Basalganglien (Castellanos et al., 1996; Durston, 2003; Hill et al., 2003). Dieses Ergebnis konvergiert mit den Daten zahlreicher funktionell bildgebender Studien bei ADHS, die die Theorie einer fronto-striatalen Dysfunktion nahelegten (Owen et al., 2005; Schneider et al., 2006).

Neben unserer Studie, die im Juli 2010 im „Journal of Psychiatric Research“ veröffentlicht wurde (Schecklmann et al., 2010) und Gegenstand dieser Arbeit ist, untersuchten zehn weitere Arbeiten mit funktioneller Bildgebung speziell das Arbeitsgedächtnis bei ADHS (siehe Tabelle 1). Sieben Arbeitsgruppen konnten dabei einen Gruppenunterschied in der Aktivierung im PFC während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe messen. Mit dem Ziel diesen Trend zu bestätigen und die zentrale Exekutive näher zu untersuchen, analysierten wir mithilfe der funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) und einer frontalen Messhaube Aktivierungsänderungen in dieser Hirnregion. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der erwähnten zehn Arbeiten beschrieben werden, wobei zuerst auf die sechs Studien eingegangen wird, die Erwachsene als Probanden rekrutierten. Jedes der sechs Studienprotokolle sah Aufgaben vor, die ausschließlich das verbale Arbeitsgedächtnis betrafen. Schweitzer et al. (2000) verglichen während einer Additionsaufgabe mithilfe der PET die regionale zerebrale Durchblutung (rCBF; engl. regional cerebral blood flow) bei Patienten mit ADHS und Gesunden. Bei vergleichbarer Leistung wiesen die Probanden der Kontrollgruppe Änderungen der rCBF primär in frontalen und temporalen Regionen auf, während bei Erwachsenen mit ADHS eher ein weit verbreitetes Aktivierungsmuster mit okzipitaler Prominenz nachgewiesen werden konnte. Diese Beobachtung wurde interpretiert als eine

Rekrutierung neuer neuronaler Bahnen zur Kompensation einer verminderten frontalen Gehirnaktivierung. Auch Hale und Kollegen (2007) zeigten in ihrer fMRT-Studie während einer komplexen Zahlenspannenaufgabe bei gleicher Leistung Aktivierungsunterschiede zwischen den Versuchsgruppen. Zwar benutzten beide Kohorten ähnliche Hirnareale zur Bewältigung der Aufgabe, nämlich den DLPFC, den VLPFC und den parietalen Kortex, doch zeigte sich parietal bei gesunden Versuchspersonen eine größere Aktivierung bezüglich Magnitude und räumlicher Ausdehnung. Bei Patienten mit ADHS fiel dagegen eine erhöhte Aktivierung im linksseitigen Temporallappen, im Gyrus angularis und im Zingulum auf. In dieser Arbeit wurden die erhöhten Aktivierungsmuster allerdings nur im Rahmen der einfachen, das Kurzzeitgedächtnis betreffenden Aufgabe als Kompensationsvorgänge interpretiert. Von Valera et al. (2005; 2010) wurden innerhalb von fünf Jahren zwei verschiedene Untersuchungen jeweils unter Verwendung der fMRT und einer 2-back-Aufgabe bei relativ großen Stichproben ( $n = 20$  und  $n = 44$ ) durchgeführt. In der ersten Veröffentlichung konnte bei Probanden mit ADHS, die zu 60 % männlich waren, eine signifikant verminderte Aktivierung in zerebellären und okzipitalen Regionen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Im PFC zeigte sich eine solche allerdings nur mit statistischem Trend. In der 2010 erschienenen zweiten Studie wurde eine Differenzierung nach Geschlecht vorgenommen. Es stellte sich heraus, dass nur bei den Männern Gruppenunterschiede in Hinblick auf die Aktivierung vorlagen. Diese spiegelten unter anderem eine signifikant reduzierte Aktivierung im PFC bei Männern mit ADHS wider. Die Autoren postulierten folglich, dass zukünftige Studien eine getrennte Untersuchung der Geschlechter berücksichtigen sollten, um bestehende Gruppenunterschiede innerhalb eines Geschlechtes nicht zu maskieren. In den bislang beschriebenen Arbeiten wurden zwar Aufgaben verwendet, die verschiedene Prozesse des verbalen Arbeitsgedächtnisses beinhalteten, allerdings wurden diese bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Wolf et. al (2009) differenzierten hingegen bei der von ihnen verwendeten parametrische Buchstaben-Aufgabe eine „delay“-Periode, die die Prozesse Manipulation und Speicherung enthielt, und eine Testperiode, die den Abgleich des gezeigten mit dem manipulierten Stimulus repräsentierte. Nur während der erstgenannten Periode wurde bei den Versuchspersonen mit ADHS eine signifikant verminderte Aktivierung im linken VLPFC, im Kleinhirn und in okzipitalen Regionen eruiert. In der Abgleichphase ergaben sich hingegen keine Gruppenunterschiede. Die Probanden dieser

Studie wurden mit der fMRT untersucht. Die fNIRS birgt gegenüber der fMRT einige Vorteile, die an anderer Stelle der Arbeit ausgeführt werden (siehe Kapitel 1.5) und Grund zur Anwendung dieser Untersuchungsmethode gaben. So verwendeten Ehlis et. al 2008 erstmals die fNIRS zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses bei Erwachsenen mit ADHS. Während einer 2-back-Aufgabe kam die gleiche Messhaube zum Einsatz, die auch in unserer Studie Anwendung fand und mit welcher die Detektion von Aktivierungsänderungen in frontalen Bereichen möglich wird. Das Ergebnis einer herabgesetzten Aktivierung im VLPFC bei ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe bestätigt die Hypothese einer präfrontalen Dysfunktion bei ADHS.

Im Gegensatz zu den funktionell bildgebenden Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei Erwachsenen mit ADHS, wurden bei Kindern und Jugendlichen bisher nicht nur Aufgaben zum verbalen, sondern auch zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis angewandt. Eine fMRT-Studie an männlichen Jugendlichen ergab während einer mentalen Rotationsaufgabe Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen, die vor allem präfrontal, striatal und parietal lokalisiert waren (Silk et al., 2005). Auch in Hinblick auf die Leistung konnte ein Gruppenunterschied verzeichnet werden. Vance und Kollegen (2007) gingen unter Verwendung der gleichen Untersuchungsmethode und Aufgabe der Frage nach, ob sich dieses Ergebnis bei Jungen mit ADHS im Alter von 8–12 Jahren replizieren ließe. Es zeigte sich eine verminderte Aktivierung in ähnlichen Bereichen, nämlich im rechten inferioren Parietallappen (BA 40), im rechten Nucleus caudatus und im rechten Okzipitallappen, allerdings nicht wie bei Silk et al. im Frontallappen. Die konvergierenden Ergebnisse wurden in beiden Arbeiten als Reifungsdefizit bei ADHS interpretiert, wohingegen der bei den Jüngeren fehlende Aktivierungsunterschied im Frontallappen auf die in diesem Alter noch nicht vollständig abgeschlossene Reifung des PFC zurückgeführt wurde. Kobel und Kollegen (2009) wiederum konnten bei Kindern den schon bei Jugendlichen detektierten Aktivierungsunterschied im PFC bestätigen, er erwies sich wie auch die parietalen und okzipitalen Aktivierungsunterschiede als unabhängig von einer Medikation mit MPH. Ziel der Studie war es, den Effekt von MPH auf das Arbeitsgedächtnis bei ADHS aufzuklären. Während das Aktivierungsmuster unbeeinflusst blieb, verbesserte MPH die Leistung der Kinder in einer 2-, 3-back-Aufgabe, sodass zwischen Kontrollgruppe und medizierten Kindern kein Verhaltensunterschied auftrat. Auch nach mindestens 24-stündigem Absetzen der Medikation ergab sich kein signifikanter Verhaltensunterschied zur Kontrollgruppe.

Innerhalb der Patientengruppe trat vor und nach Absetzen der Medikation lediglich im Rahmen der 3-back-Aufgabe ein signifikant unterschiedliches Verhalten auf. Einer neuen Frage, nämlich der der Effizienz des PFC bei ADHS, gingen Sheridan et. al (2007) unter Anwendung der fMRT nach. Sie fanden während einer „delayed match to sample“-Aufgabe zwar weder in der Leistung noch in der Aktivierung signifikante Gruppenunterschiede, konnten aber in beiden Versuchskohorten jeweils eine Korrelation zwischen Reaktionszeit und räumlicher Ausdehnung der Aktivierung im PFC nachweisen. Bei Jugendlichen mit ADHS ergab sich eine negative Wechselbeziehung, welche auf eine relativ geringe Effizienz der präfrontalen Funktion zurückgeführt wurde. Ein Vorzug dieser Arbeit ist, dass im Rahmen der Auswertung die verschiedenen Aufgabenprozesse insofern berücksichtigt wurden, als für die „delay“- (Speicher-) und die „matching“- (Abgleich-) Phase der Aufgabe die „blood oxygen level dependency“ (engl. BOLD)-Effekte jeweils getrennt voneinander ermittelt wurden. Nur so ist es möglich, Aktivierungsunterschiede den entsprechenden Prozessen der zentralen Exekutive oder der sogenannten Sklavensysteme zuzuordnen. Auch wir berücksichtigten bei der Auswertung die verschiedenen Perioden der von uns gewählten Aufgabe und gewährleisteten somit eine getrennte Untersuchung von Sklavensystem (passive Speicherung und aktiver Wiederholungsprozess) und zentraler Exekutive (Abgleich). Bei den bildgebenden Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses von Kindern mit ADHS wurde bisher zwei Mal das verbale und zwei Mal das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis untersucht, allerdings noch nie das visuell-bildliche oder zwei verschiedene Komponenten gleichzeitig. Daher wählten wir das schon von Courtney et al. (1996) bei Gesunden angewandte Paradigma, welches sowohl das visuell-bildliche als auch das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis beansprucht und somit einen Vergleich dieser Komponenten in Hinblick auf Leistung und zerebrale Aktivierung zuließ. Durch Verwendung der nichtinvasiven und kostengünstigen fNIRS als bildgebendes Verfahren, konnten wir einerseits die in unserem Hauptinteresse stehende präfrontale Aktivierung messen und andererseits die Stichprobe im Vergleich zu bisherigen Studien an Kindern mit ADHS vergrößern. Insgesamt betrachtet, ist unsere Studie somit die erste, die sowohl verschiedene Komponenten (OWM und VWM) als auch Prozesse (Speicher- und Abgleichphase) des Arbeitsgedächtnisses untersucht.

**Tabelle 1: Review über funktionell bildgebende Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei ADHS (modifiziert nach Schecklmann et al., 2010).**

	Alter (Jahre)	n (K/U/H)	gematched nach	Stimulantien abgesetzt seit	Bildgebung	Aufgabe	AG-komponente	AG-prozess	Differenzierung der Prozesse in	Patienten vs. Kontrollgruppe								
										Verhalten	PFC	TC	Zingulum	Zerebellum	PC	BG	OC	
<b>Erwachsene</b>																		
Schweitzer et al. (2000)	28,5±8,9	6 (?)	Nur Männer, Alter, IQ	Keine Medikation	PET	Additionsaufgabe	VWM	Speicherung <sup>1</sup> , Manipulation		+	+	+	+	+		+		
Valera et al. (2005)	34,0±11,8	20 (?)	Alter, Geschlecht, Händigkeit, IQ	24 h	fMRT	2-back-Aufgabe	VWM	Speicherung, Manipulation		(+)*	(+)*			+			+	
Hale et al. (2007)	34,9±8,1	10 (3/7/0)	Alter, Geschlecht, IQ, Schulbildung	2 Wochen	fMRT	Zahlenreihen-Aufgabe rückw.	VWM	Speicherung, Manipulation	Diskussion			+				+	+	
Ehlis et al. (2008)	29,8±8,0	13 (?)	Alter, Geschlecht, Schulbildung	Keine Dauermedik.	fNIRS frontal	2-back-Aufgabe	VWM	Speicherung, Manipulation	Diskussion	(+)*	+							
Wolf et al. (2009)	22,2±4,4	12 (8/2/2)	Nur Männer, Alter, Händigkeit, IQ, Schulbildung	3 Tage – 6 Wochen	fMRT	Parametric letters	VWM	1. Speicherung, Manipulation 2. Abgleich	Auswertung		+	+**		+			+	
Valera et al. (2010)	36,8±11,0	44 (13/17/1)	Alter, Geschlecht, Händigkeit, IQ	24 h	fMRT	2-back-Aufgabe	VWM	Speicherung, Manipulation			+							
										<i>Männer</i>	+	+		+	+	+	+	
										<i>Frauen</i>	+	+		+	+	+	+	
<b>Kinder</b>																		
Silk et al. (2005)	11-17	7 (7/0/0)	Nur Jungen, Alter, IQ	Medikamenten naïv	fMRT	Mentale Rotationsaufg.	SWM	Manipulation	Diskussion	+	+	+	+			+	+	
Vance et al. (2007)	8-12	12 (12/0/0)	Nur Jungen, Alter, IQ	Medikamenten naïv	fMRT	Mentale Rotationsaufg.	SWM	Manipulation		(+)*						+	+	
Sheridan et al. (2007)	11-17	10 (6/4/0)	Nur Mädchen, Alter, für IQ kovariierend	24 h	fMRT ROI: frontal	Delayed-match-to-sample	VWM	1. Speicherung 2. Abgleich	Auswertung									
Kobel et al. (2008)	10,4±1,3	14 (9/5/0)	Nur Jungen, Alter, IQ	24 h	fMRT	2-, 3-back-Aufgabe	VMW	Speicherung, Manipulation			+			+		+		
Schecklmann et al. (2010)	11,6±1,4	19 (19/0/0)	Alter, Geschlecht, Händigkeit, IQ	24 h	fNIRS frontal	Delayed-match-to-sample	OWM, SWM	1. Speicherung 2. Abgleich	Auswertung									

+ Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe, \* nicht signifikant, aber mit großer Effektgröße, \*\* Insel, 1: beinhaltet in allen Studien die passive Speicherung und aktive Wiederholung, K kombinierter Typ, U unaufmerksamer Typ, H hyperaktiver Typ, AG Arbeitsgedächtnis, VWM engl.verbal working memory = verbales AG, SWM engl.spatial working memory = visuell-räumliches AG, OWM engl. object working memory = visuell-bildliches AG, PFC präfrontaler Kortex, TC temporaler Kortex, PC parietaler Kortex, BG Basalganglien, OC okzipitaler Kortex, letzte Zeile: Schecklmann et al. (2010), Veröffentlichung unserer Studie in Journal of Psychiatric Research.

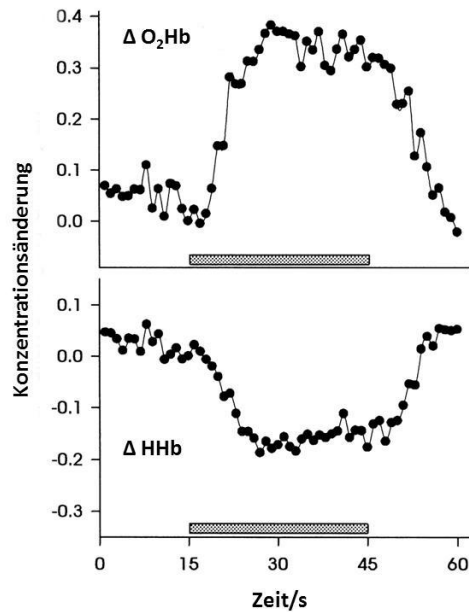


## 1.4 Einführung in die funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie

Die Untersuchung von Kindern setzt eine nichtinvasive Methodik voraus, die weder Nebenwirkungen noch eine hohe Empfindlichkeit für Bewegungsartefakte aufweist und in natürlicher Umgebung durchgeführt werden kann. Die fNIRS erfüllt mit ihrem optischen Ansatz zur Messung von Hirnaktivität diesen Anspruch (Obrig & Villringer, 2003).

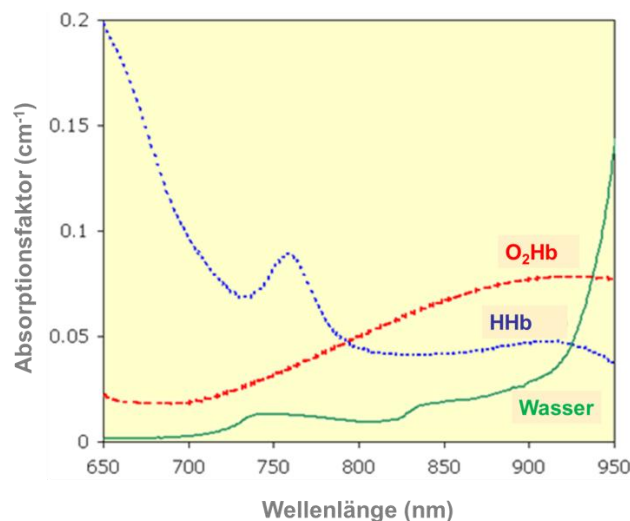
Im Gegensatz zu den ebenfalls auf hämodynamischen Veränderungen beruhenden Untersuchungen der fMRT und der PET wird nicht die magnetische bzw. die radioaktive Material transportierende Eigenschaft des zerebralen Blutes genutzt, sondern die unterschiedlichen optischen Eigenschaften der beiden Chromophore oxygeniertes ( $O_2Hb$ ) und deoxygeniertes Hämoglobin (HHb).

Zum Verständnis der fNIRS ist zum einen das Prinzip der neurovaskulären Kopplung (Roy & Sherrington, 1890) und zum anderen das Prinzip des optischen Fensters (Strangman et al., 2002) von besonderer Bedeutung. Die neurovaskuläre Kopplung besagt, dass eine lokale neuronale Aktivierung in engem räumlichen und zeitlichen Zusammenhang zu einer Zunahme des zerebralen Blutflusses steht. Durch den erhöhten Sauerstoff- und Energieverbrauch der Neurone kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg des HHb, welcher jedoch durch den sich anschließenden Anstieg des Blutflusses überkompensiert wird. Die resultierende Hyperoxygenierung (Fox & Raichle, 1986) in den aktivierten zerebralen Regionen beinhaltet einen Anstieg von  $O_2Hb$  und einen Abfall von HHb (vgl. Abbildung 3). Innerhalb von 10-15 Sekunden nach Beendigung der Stimulation kehren die Konzentrationen der Chromophore wieder auf ihren Ausgangswert zurück (Obrig et al., 2000). Die Konzentrationsänderungen dieser Chromophore stellen die wichtigsten abhängigen Variablen der fNIRS dar und können aufgrund unterschiedlicher Absorptionsspektren differenziert berechnet werden.



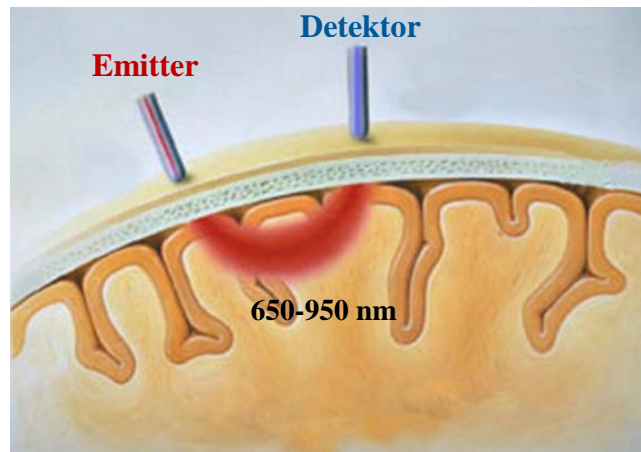
**Abbildung 3: Prinzip der neurovaskulären Kopplung. Typische Verläufe von O<sub>2</sub>Hb und HHb als Antwort auf visuelle Stimulation (grauer Balken), abgeleitet über dem okzipitalen Kortex. Bildmaterial modifiziert nach Obrig et al. (2000).**

Das zweite Prinzip der NIRS beruht auf der Tatsache, dass Licht aus dem Nah-Infrarot-Spektrum von biologischem Gewebe kaum absorbiert wird, Haut und Schädelknochen daher leicht passieren kann und schließlich in kalottennahen Gehirnregionen von den Chromophoren O<sub>2</sub>Hb und HHb absorbiert wird (siehe Abb. 4; Fallgatter et al., 2004). Hieraus ergibt sich, dass Licht im Wellenlängenbereich von 650 nm bis 950 nm einerseits als „optisches Fenster“ in biologisches Gewebe interpretiert werden kann und andererseits insbesondere von den Chromophoren absorbiert wird, die als relevante Marker für Hirnaktivierung angesehen werden (Strangman et al., 2002).



**Abbildung 4: Prinzip des optischen Fensters. Wellenlängenbereich 650-950 nm: Höhere Absorptionskoeffizienten für O<sub>2</sub>Hb und HHb im Vergleich zu Wasser, dem Hauptbestandteil biologischen Gewebes.**

Das nahinfrarote Licht wird über Emitter ausgestrahlt und über Detektoren wieder empfangen. Die Messfühler sitzen in einer Plastikplatte („probeset“) dicht auf der Schädeloberfläche. Die emittierten Photonen unterliegen auf ihrem Weg durch die äußeren kortikalen Bereiche Streuung und Absorption. Nur der reflektierte Lichtanteil, der einen bananenförmigen Verlauf zurückgelegt hat, wird auf der Kopfoberfläche detektiert und dient der Berechnung der Extinktion (siehe Abb. 5).



**Abbildung 5: Bananenförmiger Verlauf der Photonen durch den äußeren Kortex.**

Mithilfe des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes<sup>1</sup> können anschließend unter Verwendung von mindestens zwei verschiedenen Wellenlängen die Konzentrationen der beiden Chromophore berechnet werden, bei Ableitung nach der Zeit auch deren Änderungen.

Das bei einer Hirnaktivierung, zum Beispiel während der Bearbeitung einer kognitiven Aufgabe, auftretende typische fNIRS-Signal besteht aus einem Anstieg von O<sub>2</sub>Hb und einem gleichzeitigen Abfall von HHb (Villringer et al., 1993). Allerdings wird bisher noch kontrovers diskutiert, ob beide Parameter die gleiche Aussagekraft besitzen. HHb lieferte in einigen Studien weniger valide Ergebnisse als O<sub>2</sub>Hb (Obrig et al., 2000; Ehlis et al., 2005; Ehlis et al., 2007) oder zeigte sogar einen Konzentrationsanstieg während kognitiver Aufgaben (Villringer et al., 1994). Wir untersuchten daher die beiden Parameter getrennt voneinander und definierten einen O<sub>2</sub>Hb-Anstieg unabhängig vom Konzentrationsverhalten von HHb als Oxygenierung.

---

<sup>1</sup>  $\Delta E \lambda = \Delta c \times \epsilon \lambda \times d \times DPF(\lambda)$  ; E = Extinktion, c = Konzentration des Chromophors,  $\epsilon(\lambda)$  = Extinktionskoeffizient des Chromophors bei der Wellenlänge  $\lambda$ , d = Abstand der Optoden, DPF = differentieller Pfadlängenfaktor.

## **1.5 Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie bei ADHS bzw. zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses**

Im Gegensatz zur fNIRS beruht die fMRT entsprechend ihres BOLD-Effektes allein auf Änderungen des HHb, ein isolierter Anstieg des O<sub>2</sub>Hb würde nicht detektiert werden und eine Hirnaktivierung bliebe unentdeckt (Obrig & Villringer, 2003). Dennoch wird die fMRT wegen ihrer guten räumlichen Auflösung und der hohen Sensitivität in tieferen Schichten des Gehirns oft als „Goldstandard“ (Sassaroli et al., 2006) bezeichnet und hat sich in vielen Studien zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses bei Kindern mit ADHS bewährt (Sheridan et al., 2007; Vance et al., 2007; Kobel et al., 2009). Die fNIRS hingegen hat als Folge des relativ großen Optodenabstandes und der hohen Streuung der Photonen nur eine geringe räumliche Auflösung (Obrig & Villringer, 2003; Sassaroli et al., 2006). Auch die Eindringtiefe des nahinfraroten Lichtes ist begrenzt auf maximal 2 cm (Sassaroli et al., 2006) und erreicht somit nur die äußeren 2-3 mm des Kortex (Firbank et al., 1998). Trotz dieser Nachteile erlangte die fNIRS in den letzten Jahren einen wachsenden Stellenwert in der funktionellen Bildgebung. Die relative Unempfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten ist insbesondere bei der Untersuchung von Personen mit hyperaktiver Störung von entscheidendem Vorteil (Strangman et al., 2002). Außerdem bietet die fNIRS gegenüber der fMRT eine natürlichere Untersuchungssituation, sodass infolge der praktischen Durchführbarkeit im Sitzen und der Abwesenheit einer störenden Geräuschkulisse die gleichzeitige Bearbeitung kognitiver Aufgaben möglich wird. Neben der im Vergleich zur fMRT hohen zeitlichen Auflösung, konnte durch die Anwendung von Mehrkanalsystemen auch die räumliche Auflösung vergrößert werden. Die Ergebnisse der fNIRS erwiesen sich als replizierbar und verlässlich (Plichta et al., 2006; Kono et al., 2007; Schecklmann et al., 2008a).

Sowohl Schreppel und Kollegen (2008) als auch Sumitani und Kollegen (2005) untersuchten mit der fNIRS und jeweils unterschiedlichen Paradigmen das Arbeitsgedächtnis bei Gesunden und beschrieben als Ausdruck neuronaler Aktivierung einen Anstieg von O<sub>2</sub>Hb im PFC. Die in dieser Region bei ADHS bestehenden Defizite sind ebenfalls Gegenstand einiger fNIRS-Studien. So konnten Ehlis et al. (2008) und Schecklmann et al. (2008b) bei Erwachsene mit ADHS während der Bearbeitung von Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis (n-back) bzw. zur Wortflüssigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe eine reduzierte Aktivierung im lateralen PFC nachweisen.

Die Arbeitsgruppe von Weber und Kollegen (2005) war die erste, die unter Verwendung der fNIRS auch bei Kindern mit ADHS eine Analyse exekutiver Funktionen durchführte. Sie interpretierte die zerebralen hämodynamischen Veränderungen während des Trail-Making-Tests (TMT), der zur Untersuchung der Aufmerksamkeit dient, als eine linksseitig betonte Unterfunktion des PFC. 2008 fanden Moser und Kollegen während der inkongruenten Aufgaben eines Stroop-Testes (Farb-Wort-Interferenz-Test) bei Jungen mit ADHS einen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhten O<sub>2</sub>-Verbrauch im rechten DLPFC. Dieser wurde als erhöhte rechtsseitige Aktivierung zur Kompensation einer linksseitigen Dysfunktion ausgelegt. Der Stroop-Test prüft die exekutiven Prozesse „selektive Aufmerksamkeit“ und „Antworthemmung“. Wie sich in einigen fMRT-Studien jedoch abzeichnete, sind beim klassischen Stroop-Test tiefer liegende Regionen des frontalen Lappens von besonderer Bedeutung (Pardo et al., 1990; Peterson et al., 1999; Leung et al., 2000; Peterson et al., 2002). So bezeichneten Pardo und Kollegen (1990) den anterioren Gyrus cinguli als die wichtigste Region bei der Bewältigung der erzeugten kognitiven Interferenz. Und auch Leung und Kollegen (2000) sprachen dieser Region zusammen mit mittleren frontalen Regionen (BA 46, 9) die größte Aktivierung zu. Zur Untersuchung oberflächlicher Regionen des PFC scheint daher eine Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis besser geeignet zu sein als der Stroop-Test (Fletcher & Henson, 2001). Diese These konvergiert mit unserer Absicht die beiden Komponenten und Prozesse des Arbeitsgedächtnisses näher zu untersuchen und resultierte in der Verwendung einer entsprechenden Aufgabe. Abgesehen von der Wahl der Aufgabe, gaben auch die relativ kleinen Stichprobengrößen (Weber: n = 11, Moser: n = 12), die geringe Anzahl an Messkanälen (Weber: 2, Moser: 4) und die Interpretation der hämodynamischen Antwort, bei der sich unsere Vorgänger nicht konsequent an das Modell der neurovaskulären Kopplung hielten, Grund zur Versuchsoptimierung. Wir verwirklichteten diese mithilfe eines Versuchsprotokolls, das sowohl eine vergleichsweise große Stichprobe als auch die Anwendung einer Multikanal-Messhaube forderte und somit repräsentativere Ergebnisse und eine differenziertere räumliche Analyse der Aktivierungsmuster möglich machte. Unsere Studie ist die erstedi mit der Methode der fNIRS bei Kindern mit ADHS das Arbeitsgedächtnis untersucht und trägt zur Etablierung der fNIRS in der Gehirnforschung bei.

## 1.6 Fragestellungen

### Auf Voruntersuchungen beruhende Fragestellungen

**Fragestellung 1:** Die von uns gewählte Aufgabe orientiert sich an dem schon von Courtney und Kollegen 1996 durchgeführten Paradigma und berücksichtigt die verschiedenen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses. Es stellt sich die Frage, ob für einen Aufgabentyp (Aufgabe zum OWM oder zum SWM) eine bessere Leistung erzielt wird als für den anderen.

**Fragestellung 2:** Die räumliche Ausdehnung des Arbeitsgedächtnisses im Gehirn wurde in Kapitel 1.2 beschrieben (siehe auch Abbildung 2). Mit der fNIRS soll diese Lokalisation in definierten „regions of interest“ (ROIs, zur näheren Beschreibung siehe Kapitel 2.4) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Prozesse bestätigt werden. Wir stellen die Hypothese auf, dass während der Speicherphase einerseits eine Aktivierung im VLPFC und superioren frontalen Sulcus (SFS; aktiver Wiederholungsprozess) auftritt und andererseits eine in posterioren Bereichen liegenden Aktivierung (passive Speicherung) mit unserer Methode nicht detektiert werden kann. Während der Abgleichphase erwarten wir eine Aktivierung im DLPFC.

**Fragestellung 3:** Neuropsychologische Untersuchungen an Kindern mit ADHS ergaben im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit gesunden Kindern eine eingeschränkte Leistung im visuell-räumlichen (Martinussen et al., 2005; Willcutt et al., 2005) und im visuell-bildlichen Arbeitsgedächtnis (Pasini et al., 2007). Diese Ergebnisse sollen unter Verwendung eines Paradigmas, das sowohl Aufgaben zum visuell-räumlichen als auch zum visuell-bildlichen Arbeitsgedächtnis enthält, repliziert werden. Wir erwarten, dass die Patientengruppe bei der Ausübung der Arbeitsgedächtnisaufgabe sowohl in Hinblick auf den Anteil an korrekten Antworten als auch in Hinblick auf die Reaktionszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe schlechter abschneiden wird.

**Fragestellung 4:** Wie in Tabelle 1 zu sehen ist, wurden in funktionell bildgebenden Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei ADHS im PFC Aktivierungsunterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben. Dieser Trend soll mit der fNIRS in den

definierten ROIs unter Berücksichtigung der verschiedenen Prozesse und Komponenten des Arbeitsgedächtnisses bestätigt werden. Wir stellen die Hypothese auf, dass sich die beiden Gruppen in der Aktivierung der ROIs unterscheiden.

### **Explorative Analysen**

**Fragestellung 5:** Sowohl die kognitive Leistung des Arbeitsgedächtnisses als auch die funktionelle Organisation des PFC weisen während der Kindheit eine Entwicklung bzw. Reifung auf (Luciana & Nelson, 1998; Gogtay et al., 2004). Daher soll in einer offenen Fragestellung untersucht werden, ob in den einzelnen Gruppen Korrelationen zwischen Alter und Verhalten bzw. zwischen Alter und zerebraler Oxygenierung bestehen.

**Fragestellung 6:** Die Medikation mit Methylphenidat hat neben kurzfristigen Effekten auch langfristig Einfluss auf den zerebralen Blutfluss und die neuronale Entwicklung des Gehirns (Lee et al., 2005; Kim et al., 2009). In einer ungerichteten Fragestellung soll untersucht werden, ob innerhalb der Patientengruppe zwischen den Kindern mit abgesetzter Dauermedikation und den MPH-naiven Probanden Unterschiede im Verhalten oder der Oxygenierung bestehen.

## 2 Methoden

### 2.1 Stichprobe

An der Studie nahmen insgesamt 60 Kinder teil, 35 ambulante Patienten mit ADHS vom kombinierten Typ und 25 gesunde Kinder als Kontrollgruppe. Aus technischen Gründen konnten die Daten von 16 Kindern mit ADHS nicht verwertet werden, die Daten von 6 Kontrollkindern gingen aufgrund der Parallelisierung nicht in die Auswertung mit ein. Alle Patienten waren im Rahmen der Klinischen Forschergruppe 125-1 nach DSM-IV (Saß et al., 1998) diagnostiziert worden. Mithilfe eines semistrukturierten Interviews (Kiddie-Sads – Present and Lifetime Version, German Version; Kaufman et al., 1997), welches bei einer früheren Konsultation durch einen erfahrenen Arzt geführt worden war, konnten psychiatrische Komorbiditäten erhoben werden. Insgesamt zehn Kinder waren von solch einer Begleiterkrankung betroffen. Drei litten an einer Ausscheidungsstörung, zwei an einer emotionalen Störung mit Trennungsangst, vier an einer Störung des Sozialverhaltens, zwei an einer Lesestörung und fünf an einer Anpassungsstörung. Ausschlusskriterium für die Kontrollgruppe waren neurologische oder psychiatrische Erkrankungen. Die Eltern aller Probanden erhielten vorab zwei verschiedene Fragebögen, die „child behavior check list“ (CBCL; Achenbach & Rescorla, 2001; Krol et al., 2006) und die „ADHD-diagnostic checklist“ (ADHD-DC; Rosler et al., 2004). Die CBCL gab Aufschluss über Verhaltensprobleme und soziale Kompetenzen der Kinder und diente als Screeningverfahren zur Erfassung psychiatrischer Störungen basierend auf dem Urteil der Eltern (Biederman et al., 2005). Die ADHD-DC ist nach den drei Hauptsymptomen Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität gegliedert und beurteilt, ebenfalls aus Sicht der Eltern, die klinische Symptomatik der ADHS. Die Gruppe der Kinder mit ADHS hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der CBCL als auch in der ADHD-DC eine signifikant höhere Gesamtpunktzahl (vgl. Tabelle 2). Elf Patienten nahmen seit mindestens drei Monaten täglich MPH ein. Die Medikation wurde am Tag vor der Untersuchung abgesetzt, sodass bis zum Zeitpunkt der Messung mindestens ein Fünffaches der Halbwertszeit verstrichen war. Beide Gruppen waren vergleichbar nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Intelligenzquotient (IQ; vgl. Tabelle 2). Als Intelligenztest wurde im klinischen Setting vor Studienbeginn entweder der Grundintelligenztest (Weiss, 1998), der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III



(Tewes et al., 1999), die Kaufman Assessment Battery for Children (Melchers & Preuss, 2001) oder der Raven-Matrizen-Test (Heller et al., 1998) verwendet. Alle Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

**Tabelle 2: Deskriptive Beschreibung der Stichproben (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung; verwendete Tests: t-Tests,  $\chi^2$ -Tests)**

	<b>Patienten, n = 19</b>	<b>Kontrollen, n = 19</b>	<b>Statistische Kennwerte</b>
<b>Alter</b> (Monate)	139 $\pm$ 17,3 (n = 19)	138 $\pm$ 16,5 (n = 19)	T = 0,156, df = 36, p = 0,877
<b>Intelligenz</b> (IQ)	110,0 $\pm$ 11,8 (n = 17)	113,5 $\pm$ 10,7 (n = 19)	T = 0,920, df = 34, p = 0,364
<b>Händigkeit</b> (rechts/links)	16/3	16/3	
<b>Geschlecht</b> (männlich/weiblich)	17/2	15/4	$\chi^2 = 0,792$ , df = 1, p = 0,374
<b>MPH-Dauermedikation</b> (ja/nein)	11/8	0/19	
<b>Psychiatrische Komorbidität</b> (ja/nein)	10/9	0/19	
<b>CBCL</b> (Gesamtpunktzahl)	36,3 $\pm$ 17,7	8,5 $\pm$ 7,2	T = 6,197, df = 35, p < 0,001
<b>ADHD-DC</b> (Gesamtpunktzahl)	27,1 $\pm$ 10,4	3,0 $\pm$ 3,0	T = 9,170, df = 34, p < 0,001

## 2.2 Versuchsablauf

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte im Rahmen der Klinischen Forschergruppe KFO 125-1 telefonisch durch den Versuchsleiter. Die von ADHS betroffenen Probanden waren ambulante Patienten und hatten sich bei einer früheren Konsultation bereit erklärt, an zukünftigen klinischen Studien teilzunehmen. Die Kinder der Kontrollgruppe wurden über Zeitungsanzeigen, Schulen und Sportvereine rekrutiert. Bei telefonisch geäußertem Interesse an der Studie, erhielten die Eltern vorab per Post ein Anschreiben (Anhang A), Aufklärungsbögen zur Untersuchungsmethode der fNIRS (Anhang B) sowie zwei verschiedenen Fragebögen (CBCL und ADHD-DC; Anhang C), die unterschrieben bzw. ausgefüllt zum vereinbarten Termin mitgebracht werden sollten. Offene Fragen wurden entweder im Rahmen des Telefongespräches oder zu Beginn des Untersuchungstermins geklärt. Die Messung mit der fNIRS fand im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg statt. Der Proband nahm auf einem bequemen Stuhl Platz. Vor ihm stand ein Tisch, auf dem die zur Beantwortung der Fragen benötigte Tastatur lag. Der Abstand zwischen den Augen und dem mit schwarzer Folie umgebenen Bildschirm betrug ca. einen Meter. Nachdem ein Fragebogen zu demographischen Daten (Anhang D) ausgefüllt war, wurde die Funktionsweise der fNIRS erklärt und anschließend die Einverständniserklärung (Anhang B) von der Versuchsperson unterschrieben. Somit lag zu Beginn jeder Messung sowohl von den teilnehmenden Kindern selbst als auch von deren Sorgeberechtigten eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Es folgte die ausführliche Erläuterung des Paradigmas, welches in einem anschließenden Probedurchlauf so lange geübt wurde, bis es eindeutig verstanden war. Vor dem eigentlichen Versuchsbeginn wurde der Kopf des Probanden entsprechend des internationalen 10-20-Systems (Jasper, 1957) vermessen. Mit einem Rotstift wurden drei Orientierungspunkte auf die Kopfhaut aufgezeichnet und nach diesen die Haube angepasst. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, mussten insbesondere hyperaktive Kinder zu einer ruhigen Körperhaltung und Gesichtsmuskulatur angehalten werden. Anschließend wurde das Licht gelöscht und die erste fünfminütige Versuchsperiode begann. Jeweils nach dem 30. und 60. Trial wurde zur Entspannung und gegebenenfalls zur weiteren Instruktion eine kurze Pause gemacht. Das fNIRS-Gerät stand hinter der Versuchsperson. Der Versuchsleiter hatte somit sowohl den Bildschirm des fNIRS-Gerätes als auch den Probanden im Blick. Auf einem Schreibtisch neben der

Versuchsperson befand sich der das Paradigma abspielende Computer sowie eine Schreibtischlampe. Diese diente während der Messung als einzige Lichtquelle des Raumes, wobei die Intensität des Lichtes durch eine vorgestellte Stoffwand abgeschwächt wurde. Der Versuchsaufbau war von der Ethikkommission der Universität Würzburg geprüft und bewilligt worden.

### 2.3 Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis

Wir wählten eine Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis, die sowohl eine Differenzierung zwischen OWM und SWM als auch zwischen den Prozessen zentrale Exekutive und Sklavensystem beinhaltet. Das Design dieser Aufgabe betreffend diente ein von Courtney und Kollegen bereits 1996 angewandtes Paradigma als Orientierung. Ein Stimulus bestand aus 24 grauen, irregulär angeordneten Quadraten. In einem dieser Quadrate war immer ein Gesicht zu sehen, welches dem „Karolinska Directed Emotional Faces“ entnommen worden war (Lundqvist et al., 1998). Die Abbildung dieses Gesichtes beinhaltete nur die Augen, den Mund und die Nase und sparte Kleidung und Haare aus. Während eines Trials wurden nach der Instruktion (1000 ms) hintereinander drei Stimuli (je 1500 ms) dargeboten, die sich darin unterschieden, dass verschiedene Gesichter an verschiedenen Positionen gezeigt wurden. In dieser Phase ging es um die Speicherung der drei Stimuli und somit um die Inanspruchnahme der untergeordneten Subsysteme. Es folgte für 500 ms ein schwarzer Bildschirm und ein erneuter Stimulus für 2000 ms. Dieser Teststimulus sollte im Rahmen der zentralen Exekutive mit den drei zuvor gezeigten, gespeicherten Stimuli verglichen werden (Abgleichphase). Eine Übereinstimmung wurde durch Drücken mit dem rechten Zeigefinger auf die linke Pfeiltaste bejaht und durch Drücken mit dem rechten Ringfinger auf die rechte Pfeiltaste verneint.

Es wurden drei verschiedene Aufgabentypen unterschieden. Vor Beginn jeder Aufgabe erschien auf dem Bildschirm als Instruktion entweder „Gleiches Gesicht?“ für die visuell-bildliche Aufgabe, „Gleiche Stelle?“ für die visuell-räumliche Aufgabe oder „Rechts oder Links?“ zur Einleitung der Kontrollaufgabe (CON; siehe Abb. 6). Bei der visuell-bildlichen Aufgabe sollte per Tastendruck entschieden werden, ob das vierte Gesicht, welches nie an einer der drei vorherigen Stellen auftauchte, sich bereits unter den drei ersten Gesichtern befunden hatte. Die visuell-räumliche Aufgabe erforderte eine Entscheidung über die Lage des Teststimulus im Vergleich zu den drei ersten Stimuli, wobei in einem Trial nie ein vorher gezeigtes Gesicht erschien. Bei der senso-motorischen Kontrollaufgabe wurden alle Gesichter verschwommen gezeigt. Für ihre Beantwortung mussten die Stimuli in der Speicherphase ignoriert werden, entscheidend war nur die Lage des Teststimulus zur Mittellinie. War dieser in der linken Bildschirmhälfte zu sehen, so galt es dies durch Drücken der linken Pfeiltaste zu bestätigen, entsprechendes galt für die rechte Seite. Auch bei dieser Aufgabe waren innerhalb eines Trials weder gleiche Gesichter zu sehen noch die gleichen Quadrate besetzt. Die Auswahl und Reihenfolge der

Stimuli und Antworten erfolgte pseudorandomisiert. Insgesamt wurden pro Aufgabe 30 Trials gezeigt, wobei je 15 Aufgaben mit Rechtsdruck und Linksdruck zu beantworten waren. Die reine fNIRS-Messung betrug ca. 15 Minuten, nach fünf und nach zehn Minuten wurde jeweils eine kurze Pause gemacht. Zum Vergleich der beiden Gruppen in Hinblick auf das Verhalten wurden Varianzanalysen (ANOVAs, engl. analysis of variance) mit den abhängigen Variablen Reaktionszeit und Anteil korrekter Antworten berechnet.

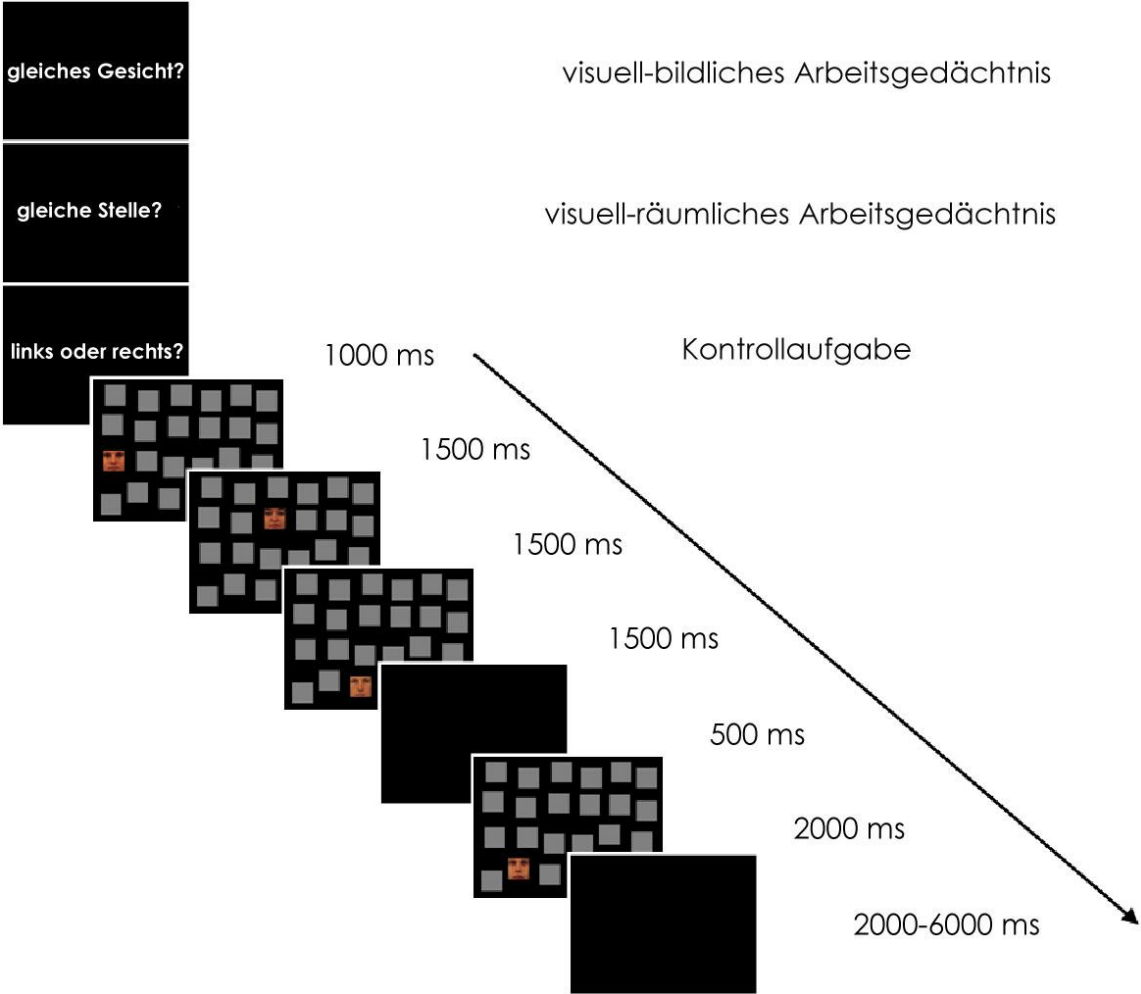


Abbildung 6: Paradigma zur Arbeitsgedächtnisaufgabe

## 2.4 Methode der Nah-Infrarot Spektroskopie

Die Messung wurde mit dem ETG-4000 (Optical Topography System, Hitachi Medical Co.) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein „continuous-wave“-System, das kontinuierlich Licht zweier Wellenlängen ( $695 \pm 20$  nm und  $830 \pm 20$  nm) ins Gewebe einstrahlt und die reflektierte Lichtintensität misst. Empfangene Signale wurden mit einer Frequenz von 10 Hz gemessen und mithilfe des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes in die Konzentrationsänderungen der Chromophore  $O_2Hb$  und  $HHb$  transformiert. Als deren Einheit ergab sich  $mM \times mm$ , da durch das „continuous-wave“-System der DPF nicht berechnet werden konnte und lediglich eine relative Quantifizierung möglich war.

Das Probeset bestand aus drei Reihen mit jeweils 11 Optoden, die in einer biegsamen Plastikplatte steckten. 17 Emittier und 16 Detektoren waren in 3 cm großen Abständen schachbrettartig angeordnet. Dadurch ergaben sich 52 Messkanäle und eine Eindringtiefe des Lichtes von ca. 2 cm (Hoshi, 2007). Die Anpassung der Messhaube an die Kopfoberfläche erfolgte gemäß dem internationalen 10-20-System (siehe Abb. 7; Jasper, 1957). Am Hinterkopf regulierbare Gummibänder hielten das Probeset so über dem Stirnbein fixiert, dass die mittlere Optode der unteren Optodenreihe über  $F_{pz}$  lag und die untere Optodenreihe in Richtung  $T_3$  bzw.  $T_4$  ausgerichtet war. Nach Okamoto et al. (2004) konnte durch diese Positionierung jedem Kanal eine spezifische, darunter liegende Gehirnregion zugeordnet und folglich die Lokalisation der hämodynamischen Veränderungen bestimmt werden (siehe Abb. 8).

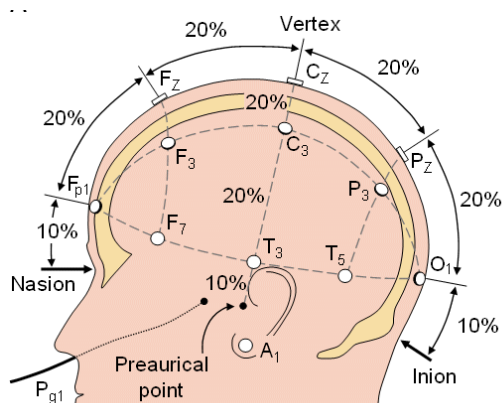
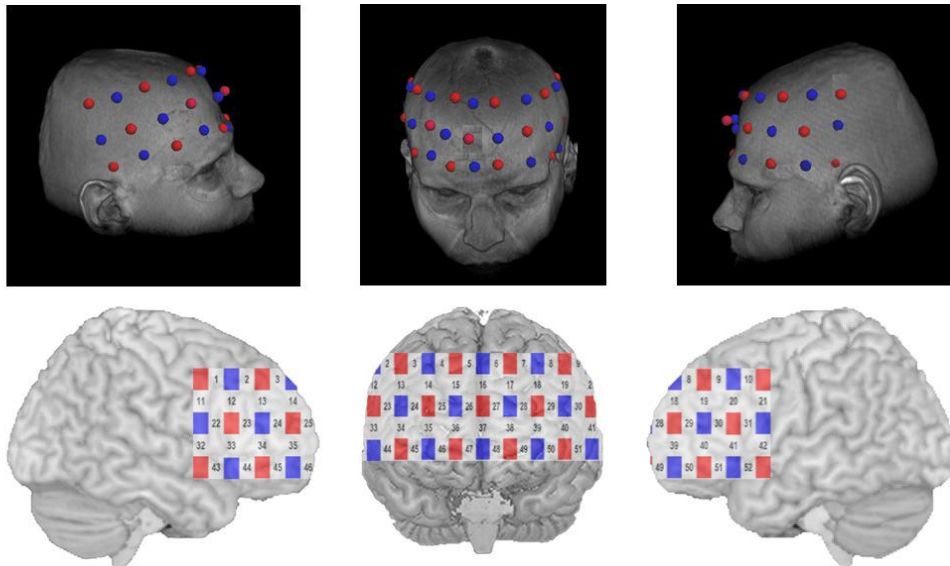


Abbildung 7: 10-20-System (links, <http://www.bci2000.org>) und Probeset auf dem Vorderkopf einer Versuchsperson (rechts).



**Abbildung 8:** Darstellung der räumlichen Anordnung der Optoden (rot = Emitter, blau = Detektoren) auf einem Beispielkopf mittels Neuronavigation (Localite GmbH, Deutschland) und Projektion der entstandenen Kanäle auf ein exemplarisches Gehirn (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>).

Die Analyse der fNIRS-Daten erfolgte mit Matlab. Um hohe Frequenzen zu filtern, wurde mit einem Moving-Average-Verfahren das Signal mit einem Zeitfenster von 5 s geglättet. Als Prädiktor für die hämodynamische Antwortfunktion (HRF, engl. haemodynamic response function) diente eine Gamma-Funktion. Eine Delta-Funktion kennzeichnete den Beginn jedes Stimulus und wurde mit der HFR gefaltet. So entstanden sechs prädiktive Variablen, für jede der drei Bedingungen jeweils eine für den Speicherprozess und eine für den Prozess der zentralen Exekutiv. Es folgte die Schätzung der Beta-Gewichte nach dem Verfahren der Kleinst-Quadrate-Methode (Friston et al., 1995; Plichta et al., 2007). Die Beta-Gewichte entsprachen den Amplituden der HRF, die ihren Scheitelpunkt nach 8 s erreichte (Schroeter et al., 2004). Sie sind ein Maß für die Gehirnaktivierung und waren somit die Basis für die statistischen Analysen.

Regionale Hirnaktivierung im Arbeitsgedächtnis wurde indiziert durch einen Anstieg von O<sub>2</sub>Hb (Oxygenierung) oder einen Abfall von HHb (Deoxygenierung) während der Arbeitsgedächtnisaufgaben im Vergleich zur Kontrollaufgabe. In die weitere Analyse gingen allerdings nur die Konzentrationsänderungen bestimmter Kanäle mit ein. Diese sogenannten „regions of interest“ (ROIs) wurden a priori entsprechend bisheriger Studien festgelegt. So erwiesen sich bei bildgebenden Untersuchungen des visuell-bildlichen und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses der VLPFC (BA 44/45/47), der DLPFC (BA 9/10/46) sowie der SFS (BA 6/8) als Regionen mit der konstantesten Aktivierung und wurden daher in unserer Studie für die rechte und linke Hemisphäre als ROIs definiert

(siehe auch Kapitel 1.2; Courtney et al., 1996; Haxby et al., 2000; Baddeley, 2003). Die gruppierten, innerhalb der ROIs liegenden Kanäle korrespondierten, ähnlich wie bei Suda et al. (2009), mit den darunter liegenden Gehirnregionen rechter DLPFC (Kanäle 3, 4, 13, 14, 15, 24, 25), linker DLPFC (Kanäle 7, 8, 17, 18, 19, 28, 29), rechter VLPFC (Kanäle 34, 35, 45, 46), linker VLPFC (Kanäle 39, 40, 49, 50), rechter SFS (Kanäle 1, 2, 11, 12) und linker SFS (Kanäle 9, 10, 20, 21; vgl auch Abb. 13).



## 2.5 Statistische Auswertungsmethoden

Zur Verarbeitung, statistischen Auswertung und grafischen Darstellung der erhobenen Daten wurden die Computerprogramme MatLab (The MathWork Inc., USA), SPSS (SPSS Inc., USA), Adobe Photoshop (Adobe Systems Inc., USA), Microsoft Office PowerPoint (Microsoft Corp., Deutschland) und GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., USA, Testversion) verwendet.

Zur näheren Beschreibung der Stichprobe wurden die metrischen Variablen Alter, IQ und Punktezahl in der CBCL und der ADHD-DC mithilfe von t-Tests auf Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen geprüft. Die kategorialen Variablen Geschlecht und Händigkeit wurden mithilfe des  $\chi^2$ -Unabhängigkeitstestes auf Gruppenunterschiede getestet. Unter Verwendung einer 3 x 2 ANOVA mit den unabhängigen Variablen Bedingung (OWM, SWM und CON) und Gruppe (Patienten und Kontrollgruppe) und der abhängigen Variablen Anteil korrekter Antworten bzw. Reaktionszeit erfolgte die Untersuchung der Verhaltensdaten auf signifikante Haupt- und Interaktionseffekte, welche anschließend in Post-Hoc t-Tests näher analysiert wurden. Die fNIRS-Aktivierungsdaten wurden für eine erste Übersicht grafisch in t-Maps abgebildet. Dafür wurden für alle 52 Messkanäle über die Beta-Gewichte von O<sub>2</sub>Hb und HHb t-Tests gegen 0 gerechnet. Die resultierenden T-Werte wurden farblich kodiert und zwischen den Kanälen interpoliert als t-Maps dargestellt. Zur Untersuchung der Aktivierungsdaten auf Haupt- und Interaktionseffekte wurden die gleichen ANOVAs verwendet wie schon für die Verhaltensdaten. Die abhängige Variable war dabei die Oxygenierung bzw. die Deoxygenierung in der jeweiligen ROI, als zusätzliche unabhängige Variable kam der Faktor Hemisphäre hinzu. Post-Hoc t-Tests vervollständigten die Analyse.

Die in der ersten explorativen Analyse berechneten Korrelationen zwischen dem Alter und den abhängigen Variablen Verhalten und Oxygenierung wurden unter Verwendung von Pearson-Korrelationskoeffizienten verdeutlicht. In der zweiten explorativen Analyse wurden mithilfe von t-Tests die Patienten mit und ohne Dauermedikation sowie die Kontrollgruppe bezüglich der abhängigen Variablen Verhalten und Oxygenierung miteinander verglichen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Fragestellung 1 und 3: Einfluss der Bedingungen und der Gruppen auf das Verhalten

Von den im Folgenden beschriebenen Effekten beziehen sich mögliche Bedingungshaupteffekte auf die Fragestellung 1 und mögliche Gruppenhaupteffekte sowie Gruppen-Interaktionseffekte auf die Fragestellung 3.

#### 3.1.1 Anteil korrekter Antworten

In der berechneten ANOVA mit den unabhängigen Variablen Bedingung (OWM, SWM und CON) und Gruppe (Patienten und Kontrollgruppe) und der abhängigen Variablen Anteil korrekter Antworten ergab sich ein Haupteffekt Bedingung ( $F = 91,3$ ;  $df = 2,72$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,717$ ). In Abbildung 9 erkennt man die Abhängigkeit der Variablen Anteil korrekter Antworten von den einzelnen Bedingungen. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant im Anteil der korrekten Antworten ( $F = 0,5$ ;  $df = 1,36$ ;  $p = 0,463$ ;  $\eta^2 = 0,015$ ), auch nicht speziell innerhalb einzelner Bedingungen (d.h. kein Interaktionseffekt Bedingung\*Gruppe;  $F = 1,1$ ;  $df = 2,72$ ;  $p = 0,335$ ;  $\eta^2 = 0,030$ ).

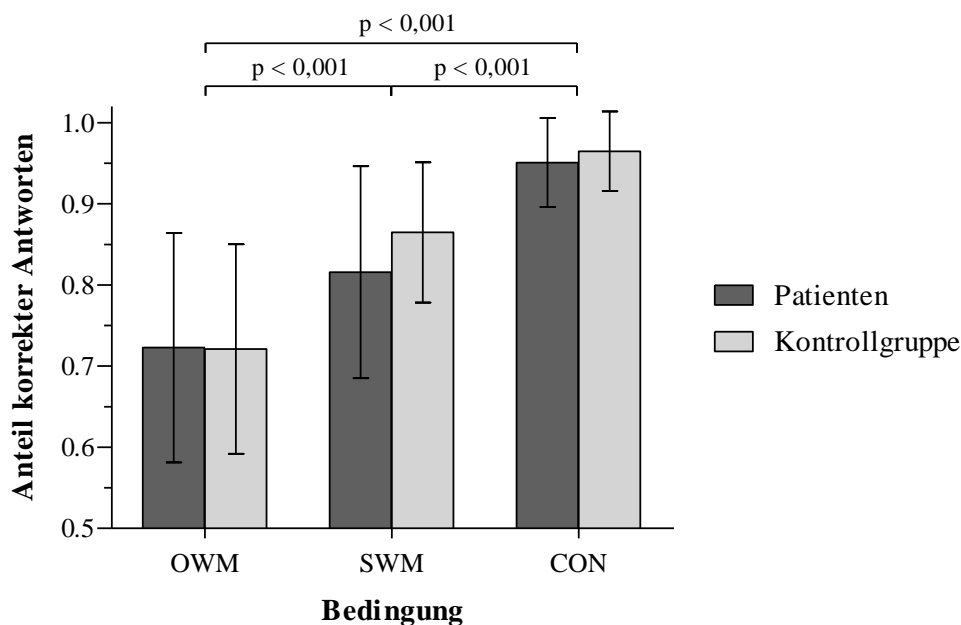
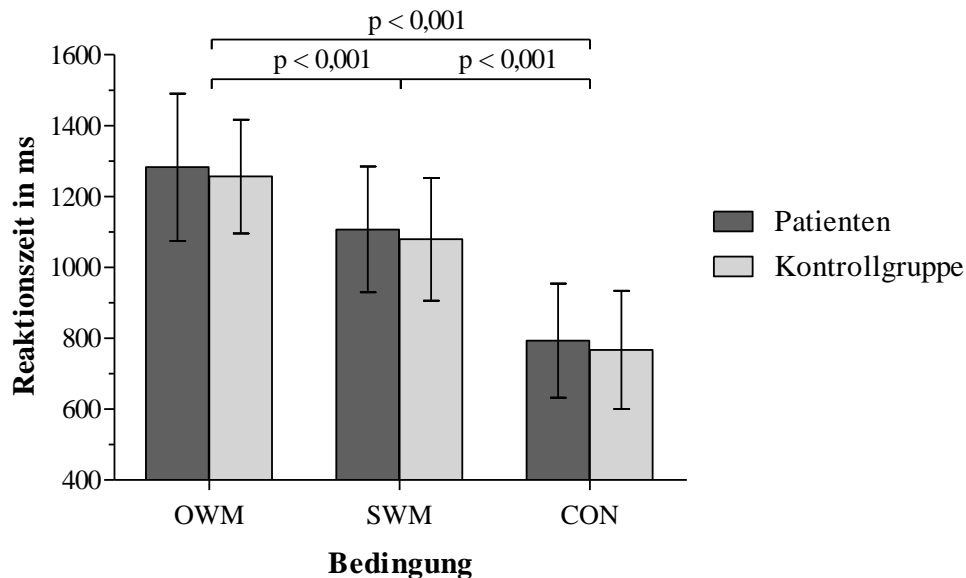


Abbildung 9: Mittelwerte für den Anteil korrekter Antworten in den unterschiedlichen Bedingungen. Die p-Werte verdeutlichen signifikant unterschiedliche Mittelwerte in den Bedingungen.

Post-Hoc t-Tests verglichen die Mittelwerte der einzelnen Bedingungen miteinander. In der Aufgabe zum OWM schnitten die Versuchspersonen signifikant schlechter ab als in der Aufgabe zum SWM ( $T = 6,2$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zur Kontrollaufgabe wurde sowohl in der Aufgabe zum OWM ( $T = 12,1$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ) als auch zum SWM ( $T = 8,9$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ) eine signifikant schlechtere Leistung erzielt.

### 3.1.2 Reaktionszeit

In den berechneten ANOVA mit den unabhängigen Variablen Bedingung (OWM, SWM und CON) und Gruppe (Patienten und Kontrollgruppe) und der abhängigen Variablen Reaktionszeit ergab sich ein Haupteffekt Bedingung ( $F = 360,8$ ;  $df = 2,72$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,909$ ). In Abbildung 10 erkennt man die Abhängigkeit der Variablen Reaktionszeit von den einzelnen Bedingungen. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant in der Reaktionszeit ( $F = 0,3$ ;  $df = 1,36$ ;  $p = 0,614$ ;  $\eta^2 = 0,007$ ); auch nicht speziell innerhalb einzelner Bedingungen (d.h. keine Interaktionseffekte Bedingung\*Gruppe;  $F < 0,1$ ;  $df = 2,72$ ;  $p \geq 0,999$ ;  $\eta^2 < 0,001$ ).



**Abbildung 10: Mittelwerte für die Reaktionszeit in den unterschiedlichen Bedingungen. Die p-Werte verdeutlichen die signifikant unterschiedliche Reaktionszeit in den Bedingungen.**

Post-Hoc t-Tests verglichen die Mittelwerte der einzelnen Bedingungen miteinander. In der Aufgabe zum OWM schnitten die Versuchspersonen signifikant schlechter ab als in der Aufgabe zum SWM ( $T = 10,4$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zur Kontrollaufgabe wurde sowohl in der Aufgabe zum OWM ( $T = 24,0$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ) als auch zum SWM ( $T = 18,4$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ) eine signifikant schlechtere Leistung erzielt.

## 3.2 Fragestellung 2 und 4: Einfluss des Prozesses bzw. Einfluss der Gruppe auf die Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses

### 3.2.1 Hirnaktivierung während der Speicherphase

Als erste Übersicht sollen die als Aktivierung bzw. Deaktivierung definierten Konzentrationsänderungen der beiden Chromophore  $O_2Hb$  und  $HHb$  bildlich in t-Maps dargestellt werden. Dafür wurden für  $O_2Hb$  und  $HHb$  jeweils separat für die verschiedenen Bedingungen und Gruppen über die Beta-Gewichte der 52 Kanäle t-Tests gegen 0 gerechnet. Die farbliche Kodierung erfolgte je nach Höhe der T-Werte, sodass eine visuelle Darstellung der Aktivierungsmuster möglich wurde. Von Aktivierung ausgegangen wurde entweder bei einem Anstieg von  $O_2Hb$  (Oxygenierung), der sich positiven T-Werten entsprechend als gelb bis rote Färbung darstellte oder bei einem Abfall von  $HHb$  (Deoxygenierung), der durch grün-blaue Farbtönen signalisiert wurde. Für eine Deaktivierung galt entsprechend Umgekehrtes. Eine Aktivierung hatte dann ihren Ursprung im Arbeitsgedächtnis, wenn sie sich im Vergleich zur Aktivierung während der Kontrollaufgabe größer darstellte. Für die Speicherphase und die Abgleichphase wurde jeweils eine eigene t-Map erstellt (siehe Abb. 11 und Abb. 12). Da sich während der Speicherperiode keine typische Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses zeigte und sogar eine Deaktivierung in OWM und SWM im Vergleich zu CON auffiel, wurde im Folgenden die Auswertung auf die Phase der zentralen Exekutive beschränkt.

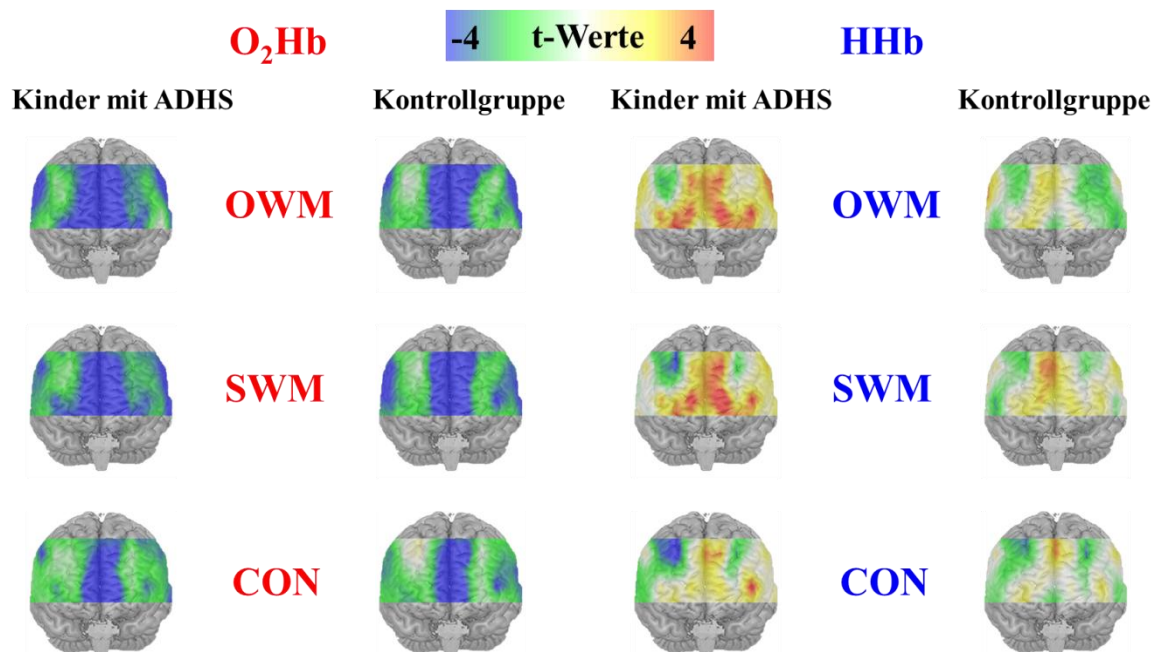


Abbildung 11: t-Maps während der Speicherphase.

### 3.2.2 Hirnaktivierung während der Abgleichphase

#### 3.2.2.1 Grafische Darstellung der Aktivierungsdaten

Die t-Maps, die die Aktivierung während der Abgleichphase widerspiegeln (siehe Abb. 12), gaben bereits Hinweise auf die Beantwortung der Fragestellungen 2 und 4. In den Bedingungen OWM und SWM zeigte sich im Vergleich zu CON eine höhere Aktivierung, was auf deren Ursprung im Arbeitsgedächtnis hindeutete.

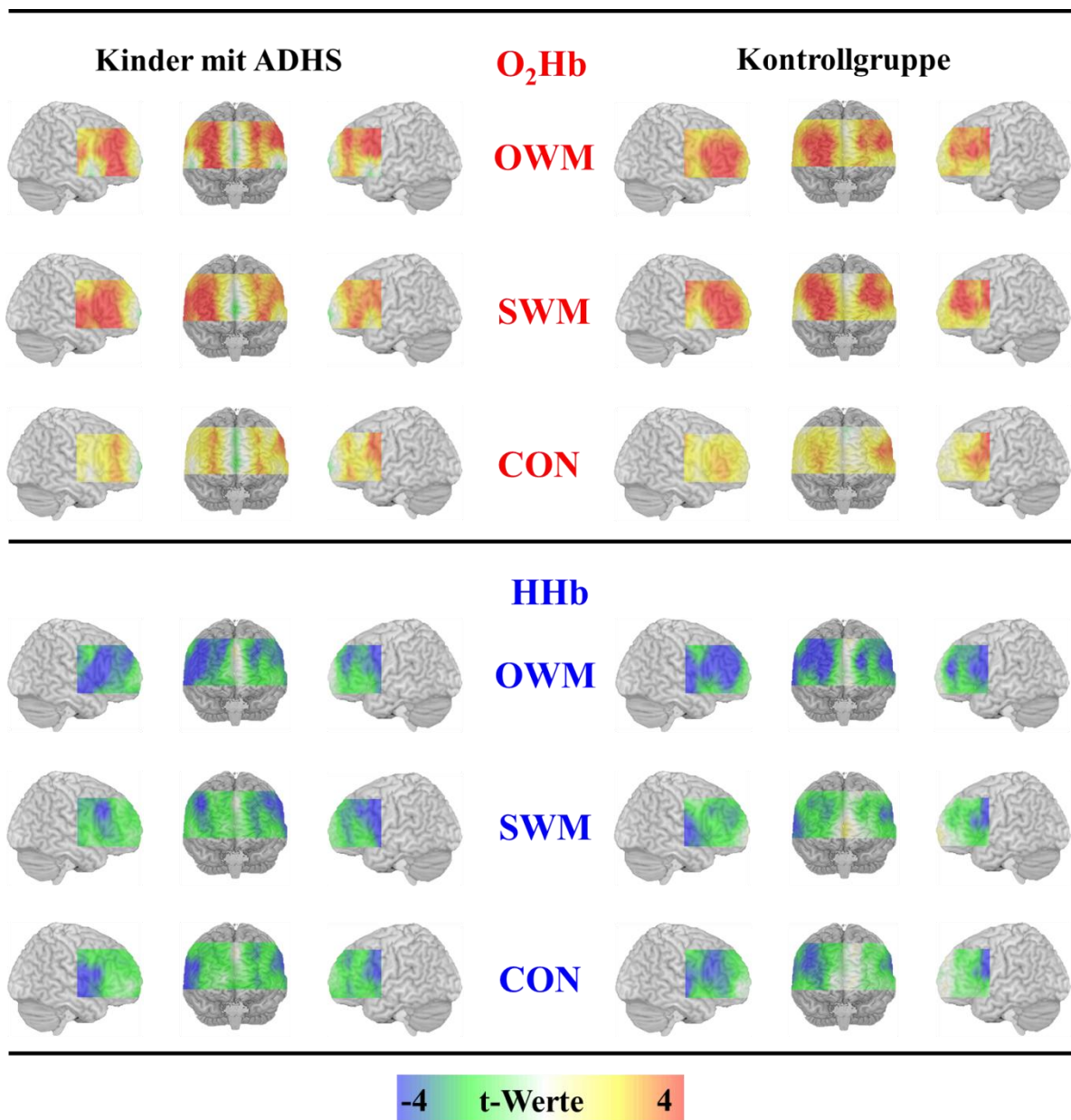
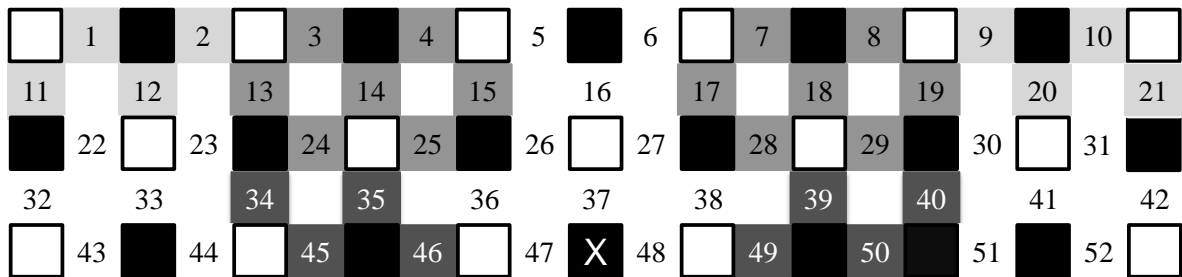


Abbildung 12: t-Maps während der Abgleichphase.

### 3.2.2.2 Aktivierung in den ROIs

Die Prüfung des in den t-Maps erkennbaren Bedingungs-effektes auf Signifikanz sowie die Untersuchung auf weitere Effekte erfolgte durch die statistische Analyse der fNIRS-Aktivierungsdaten mit SPSS. Dabei wurden, wie schon in Kapitel 2.4 beschrieben, nur bestimmte Kanäle berücksichtigt. Diese gruppieren sich in der rechten und linken Hemisphäre jeweils zu drei ROIs und wurden entsprechend ihrer Lage SFS, DLPFC und VLPFC genannt (siehe Abb. 13).

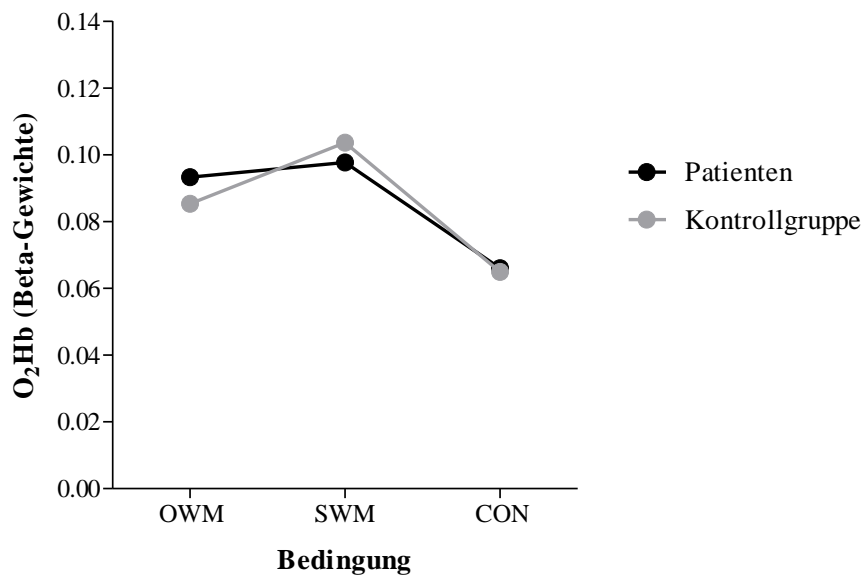


**Abbildung 13:** Schematisches Probeset (Emitter sind weiß, Detektoren sind schwarz, „X“ liegt über Fpz) mit Darstellung der ROIs. Die Kanäle des SFS sind hellgrau, die des DLPFC mittelgrau und die des VLPFC dunkelgrau unterlegt.

Jeweils für O<sub>2</sub>Hb und HHb wurden ANOVAs mit den unabhängigen Variablen Bedingung, Gruppe und Hemisphäre und der abhängigen Variablen Aktivierung in der jeweiligen ROI gerechnet, wobei eine ROI immer die entsprechenden Kanäle der rechten und linken Hemisphäre einschloss. Bedingungs-effekte bezogen sich auf Fragestellung 2. Die Untersuchung auf Gruppeneffekte und Interaktionseffekte mit dem Faktor Gruppe diente der Beantwortung der Fragestellung 4. Unter den Interaktionseffekt mit der Gruppe fallen drei Einzeleffekte, nämlich die Interaktionseffekte Bedingung\*Gruppe, Seite\*Gruppe und Bedingung\*Seite\*Gruppe, die im Folgenden zusammengefasst dargestellt werden. Alle anderen Effekte werden nicht präsentiert.

## Aktivierung im SFS

In der gerechneten ANOVA mit der abhängigen Variablen O<sub>2</sub>Hb-Anstieg in der ROI SFS zeigte sich ein Haupteffekt Bedingung ( $F = 3,535$ ;  $df = 2,72$ ;  $p = 0,034$ ;  $\eta^2 = 0,089$ ). Es konnten weder ein Haupteffekt Gruppe ( $F = 0,001$ ;  $df = 1,36$ ;  $p = 0,973$ ;  $\eta^2 < 0,001$ ) noch Interaktionseffekte mit dem Faktor Gruppe ( $F < 0,752$ ;  $p > 0,475$ ;  $\eta^2 < 0,020$ ) nachgewiesen werden (siehe Abb. 14). Post-Hoc t-Tests verglichen die Mittelwerte der O<sub>2</sub>Hb-Aktivierungsdaten der einzelnen Bedingungen miteinander, es ergab sich eine höhere Aktivierung für OWM im Vergleich zu CON ( $T = 2,204$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,034$ ) und für SWM im Vergleich zu CON ( $T = 2,415$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,021$ ), wobei sich OWM und SWM nicht signifikant unterschieden ( $T = 0,788$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,436$ ).



**Abbildung 14: Oxygenierung im SFS, dargestellt über Beta-Gewichte für O<sub>2</sub>Hb.**

In der gerechneten ANOVA mit der abhängigen Variablen HHb-Abfall in der ROI SFS zeigte sich ein Haupteffekt Bedingung ( $F = 3,485$ ;  $df = 2,72$ ;  $p = 0,036$ ). Es konnten weder ein Haupteffekt Gruppe ( $F = 0,032$ ;  $df = 1,36$ ;  $p = 0,858$ ) noch Interaktionseffekte mit dem Faktor Gruppe ( $F < 2,535$ ;  $p > 0,086$ ) nachgewiesen werden (siehe Abb. 15). Post-Hoc t-Tests verglichen die Mittelwerte der HHb-Aktivierungsdaten der einzelnen Bedingungen miteinander, es ergab sich eine höhere Aktivierung für OWM im Vergleich zu CON ( $T = -3,083$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,004$ ). SWM und CON ( $T = -1,252$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,218$ ) sowie OWM und SWM ( $T = -1,177$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,247$ ) unterschieden sich nicht signifikant.



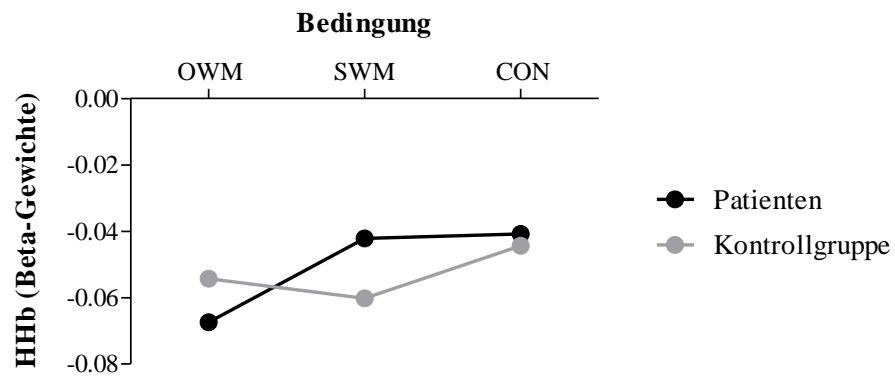
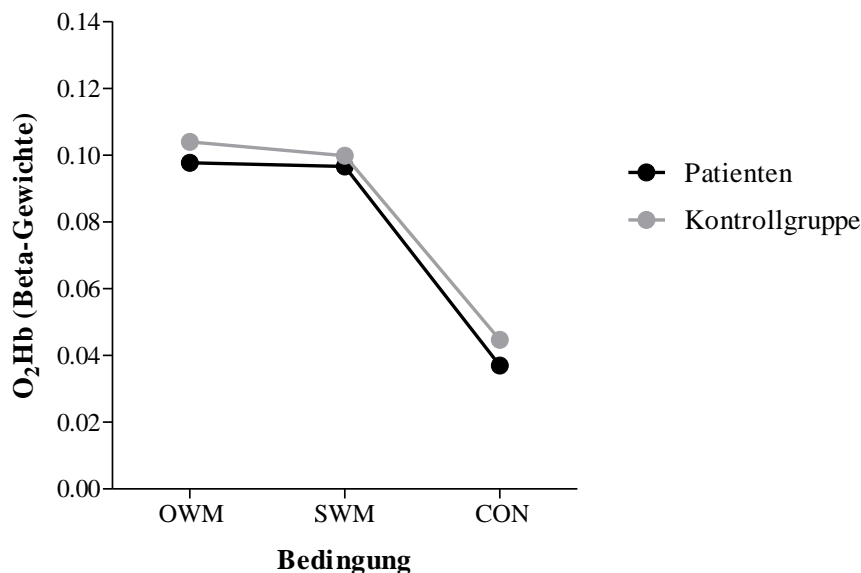


Abbildung 15: Deoxygenierung im SFS, dargestellt über Beta-Gewichte für HHb.

Folglich erwiesen sich im SFS für O<sub>2</sub>Hb und HHb die gleichen Effekte als signifikant.

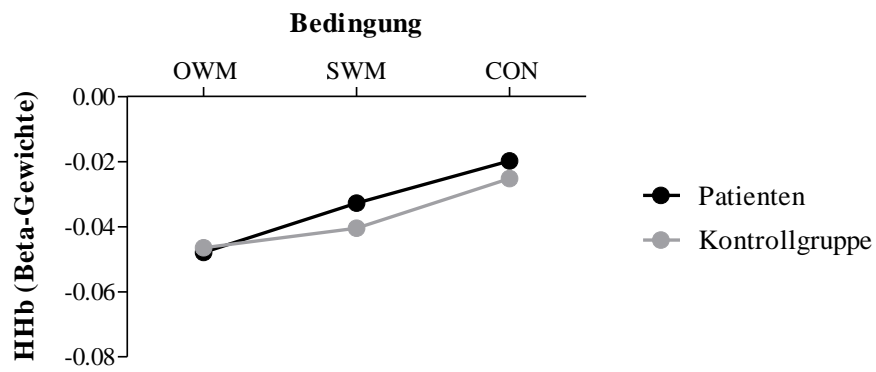
## Aktivierung im DLPFC

In der gerechneten ANOVA mit der abhängigen Variablen O<sub>2</sub>Hb-Anstieg in der ROI DLPFC zeigte sich ein Haupteffekt Bedingung ( $F = 11,922$ ;  $df = 2,72$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,249$ ). Es konnten weder ein Haupteffekt Gruppe ( $F = 0,028$ ;  $df = 1,36$ ;  $p = 0,869$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ) noch Interaktionseffekte mit dem Faktor Gruppe ( $F < 0,655$ ;  $p > 0,424$ ;  $\eta^2 < 0,018$ ) nachgewiesen werden (siehe Abb. 16). Post-Hoc t-Tests verglichen die Mittelwerte der O<sub>2</sub>Hb-Aktivierungsdaten der einzelnen Bedingungen miteinander, es ergab sich eine höhere Aktivierung für OWM im Vergleich zu CON ( $T = 5,049$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ) und für SWM im Vergleich zu CON ( $T = 3,881$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ), wobei sich OWM und SWM nicht signifikant unterschieden ( $T = 0,184$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,855$ ).



**Abbildung 16: Oxygenierung im DLPFC, dargestellt über Beta-Gewichte für O<sub>2</sub>Hb.**

In der gerechneten ANOVA mit der abhängigen Variablen HHb-Abfall in der ROI DLPFC zeigte sich ein Haupteffekt Bedingung ( $F = 8,551$ ;  $df = 2,72$ ;  $p < 0,001$ ). Es konnten weder ein Haupteffekt Gruppe ( $F = 0,079$ ;  $df = 1,36$ ;  $p = 0,780$ ) noch Interaktionseffekte mit dem Faktor Gruppe ( $F < 3,726$ ;  $p > 0,061$ ) nachgewiesen werden (siehe Abb. 17). Post-Hoc t-Tests verglichen die Mittelwerte der HHb-Aktivierungsdaten der einzelnen Bedingungen miteinander, es ergab sich eine höhere Aktivierung für OWM im Vergleich zu CON ( $T = -4,973$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ) und für SWM im Vergleich zu CON ( $T = -2,116$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,041$ ), wobei sich OWM und SWM nicht signifikant unterschieden ( $T = -1,750$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,088$ ).

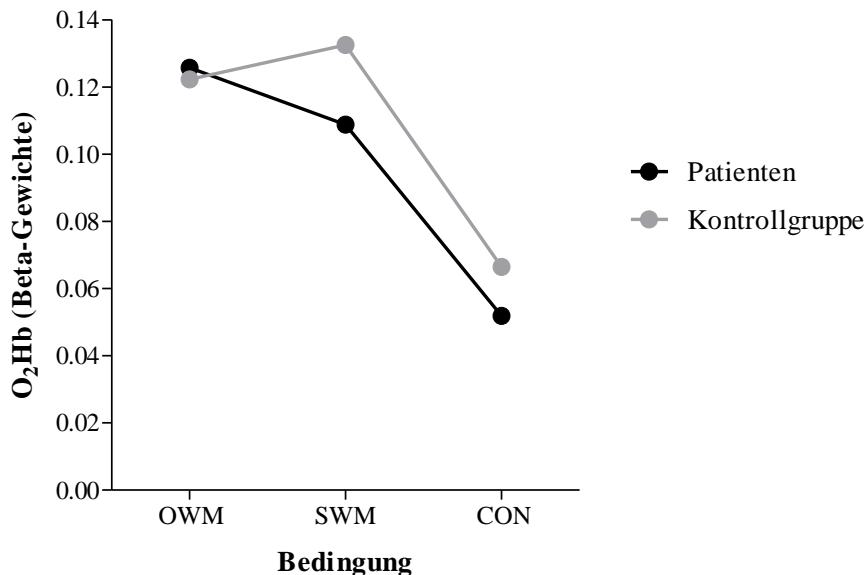


**Abbildung 17: Deoxygenierung im DLPFC, dargestellt über Beta-Gewichte für HHb.**

Folglich erwiesen sich im DLPFC für O<sub>2</sub>Hb und HHb die gleichen Effekte als signifikant.

## Aktivierung im VLPFC

In der gerechneten ANOVA mit der abhängigen Variablen O<sub>2</sub>Hb-Anstieg in der ROI VLPFC zeigte sich ein Haupteffekt Bedingung ( $F = 8,457$ ;  $df = 2,72$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,190$ ). Es konnten weder ein Haupteffekt Gruppe ( $F = 0,154$ ;  $df = 1,36$ ;  $p = 0,697$ ;  $\eta^2 = 0,004$ ) noch Interaktionseffekte mit dem Faktor Gruppe ( $F < 0,730$ ;  $p > 0,418$ ;  $\eta^2 < 0,020$ ) nachgewiesen werden (siehe Abb. 18). Post-Hoc t-Tests verglichen die Mittelwerte der O<sub>2</sub>Hb-Aktivierungsdaten der einzelnen Bedingungen miteinander, es ergab sich eine höhere Aktivierung für OWM im Vergleich zu CON ( $T = 4,185$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0,001$ ) und für SWM im Vergleich zu CON ( $T = 3,486$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,001$ ), wobei sich OWM und SWM nicht signifikant unterschieden ( $T = 0,172$ ;  $df = 37$ ;  $p = 0,864$ ).



**Abbildung 18: Oxygenierung im VLPFC, dargestellt über Beta-Gewichte für O<sub>2</sub>Hb.**

In der gerechneten ANOVA mit der abhängigen Variablen HHb-Abfall in der ROI VLPFC erwies sich keiner der von uns untersuchten Effekte, wie der Haupteffekt Bedingung ( $F = 3,099$ ;  $df = 2,36$ ;  $p = 0,051$ ), der Haupteffekt Gruppe ( $F = 0,642$ ;  $df = 1,36$ ;  $p = 0,428$ ) und Interaktionseffekte mit dem Faktor Gruppe ( $F < 1,361$ ;  $p > 0,263$ ), als signifikant (siehe Abb. 19).

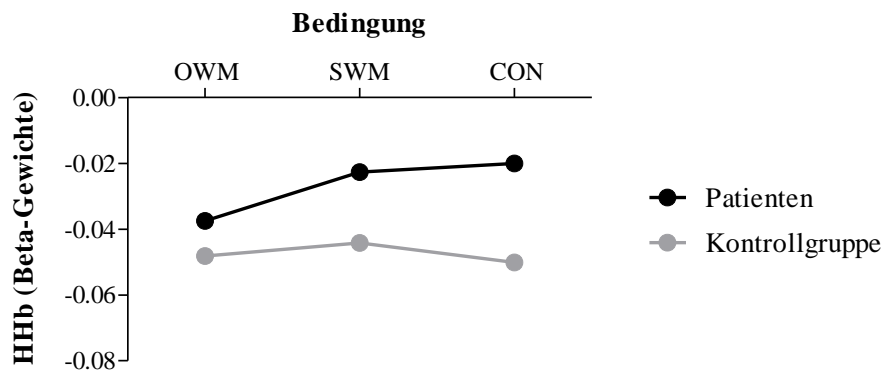


Abbildung 19: Deoxygenierung im VLPFC, dargestellt über Beta-Gewichte für HHb.

### 3.3 Fragestellung 5: Korrelationen des Alters mit den abhängigen Variablen Verhalten und Oxygenierung

Als explorative Analyse wurde für beide Gruppen jeweils für OWM und SWM das Alter mit den abhängigen Variablen Verhalten (Anteil korrekter Antworten und Reaktionszeit) und Oxygenierung in den ROIs korreliert. In der Patientengruppe waren zwei von vier der Korrelationskoeffizienten, die einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Verhalten anzeigten, signifikant und deuteten folglich auf eine in der Patientengruppe bestehende positive Korrelation zwischen Alter und Verhalten hin (siehe Tabelle 3). In der Kontrollgruppe korrelierte das Alter nicht signifikant mit dem Verhalten, allerdings konnte dort ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und Oxygenierung festgestellt werden. Fünf von zwölf der entsprechenden Korrelationskoeffizienten erwiesen sich als signifikant (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Pearson-Korrelationskoeffizienten des Alters mit den abhängigen Variablen Verhalten und Oxygenierung.**

			Patienten	Kontrollen	
Verhalten	OWM	Anteil korrekter Antworten	0,482*	0,062	
		Reaktionszeit	-0,304	-0,195	
	SWM	Anteil korrekter Antworten	0,527*	0,345	
		Reaktionszeit	-0,396	-0,407	
Oxygenierung	OWM	SFS	links	-0,178	0,048
			rechts	-0,104	0,433
		DLPFC	links	0,152	0,466*
			rechts	0,256	0,442
	SWM	VLPFC	links	0,446	0,484*
			rechts	0,364	0,087
		SFS	links	-0,155	0,099
			rechts	0,104	0,520*
	SWM	DLPFC	links	0,157	0,457*
			rechts	0,285	0,499*
		VLPFC	links	0,291	0,444
			rechts	0,418	0,336

\*p < 0,05

### **3.4 Fragestellung 6: Einfluss der Dauermedikation mit MPH auf die Oxygenierung und das Verhalten**

Im Rahmen einer zweiten explorativen Analyse wurde die Patientengruppe abhängig von einer Dauermedikation mit MPH in zwei Untergruppen geteilt. Der Vergleich der Oxygenierungswerte dieser beider Gruppen sowohl untereinander als auch mit der Oxygenierung der Kontrollgruppe ergab in allen ROIs und für beide Arbeitsgedächtnisbedingungen die gleiche Rangordnung. So fiel für die Gruppe der Patienten ohne eine chronische Medikation ( $n = 8$ ) eine größere Aktivierung auf als für die Gruppe der Patienten mit chronischer MPH-Einnahme ( $n = 11$ ). Die Kontrollgruppe lag mit ihren Oxygenierungswerten zwischen diesen beiden Gruppen (siehe Abb. 20). In den durchgeführten t-Tests blieben diese Gruppenunterschiede jedoch größtenteils ohne Signifikanz. Lediglich ein statistischer Trend mit  $p < 0,1$  konnte beim Vergleich der beiden Patientengruppen für SWM im linken SFS ( $T = 1,848$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,082$ ) und im rechten DLPFC ( $T = 1,981$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,064$ ) detektiert werden.

Der Vergleich der drei Gruppen bezüglich der Verhaltensdaten ergab keine signifikanten Unterschiede.

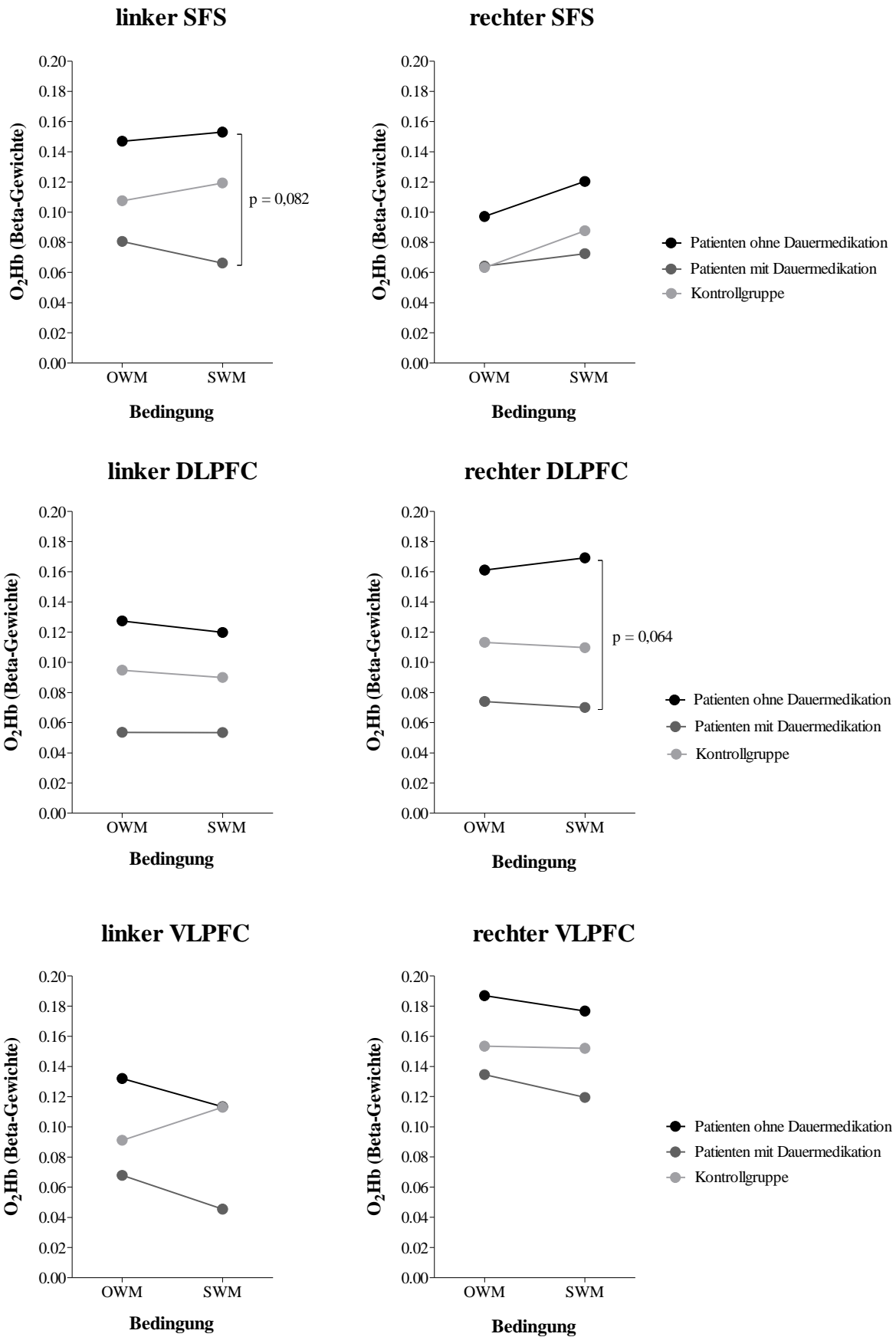


Abbildung 20: Einfluss der MPH-Dauermedikation auf die Oxygenierung. Im linken SFS und rechten DLPFC signalisieren die p-Werte in SWM einen signifikanten Gruppenunterschied (Signifikanzniveau  $p < 0,1$ ).



## 4 Diskussion

Unsere Studie steht zusammen mit zehn weiteren Arbeiten unter dem Überbegriff „funktionell bildgebende Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei ADHS“ und ist die fünfte Arbeit, die in diesem Zusammenhang Kinder mit ADHS untersucht. Die Mehrzahl der vorhergehenden Studien zeigte bezüglich des Verhaltens und der präfrontalen Aktivierung signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Ziel unserer Studie war es, diese Ergebnisse zu replizieren. Unsere Arbeit zeichnete sich im Vergleich zu den bisherigen Studien zum einen durch die vergleichsweise große Stichprobe mit jeweils 19 Kindern in der Patienten- und der Kontrollgruppe und zum anderen durch die Anwendung eines Paradigmas, das sowohl die verschiedenen Prozesse als auch Komponenten des Arbeitsgedächtnisses berücksichtigte, aus (vgl. Tabelle 1). Durch diese Differenzierung sollten spezifischere Kenntnisse über Defizite bei ADHS erlangt werden. Mit der Absicht, die Ergebnisse unserer Studie besser interpretieren zu können und möglicherweise differenziertere Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken, führten wir explorative Analysen durch (Fragestellung 5 und 6), die sich jeweils auf die Oxygenierung und das Verhalten bezogen und deren Ergebnisse entsprechend im Rahmen der Fragestellungen 3 und 4 diskutiert werden.

### 4.1 Fragestellung 1: Einfluss der Bedingungen auf das Verhalten

Zur Bestimmung der Leistung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde zum einen der Anteil an korrekten Antworten und zum anderen die Reaktionszeit herangezogen. Die drei Bedingungen OWM, SWM und CON wurden in Hinblick auf diese beiden Parameter miteinander verglichen und dadurch eine Abhängigkeit des Verhaltens von der Bedingung nachgewiesen. Für OWM zeigte sich der geringste Anteil an korrekten Antworten und die längste Reaktionszeit, d.h. für beide Variablen die schlechteste Leistung. Für CON ergab sich für beide Parameter die beste Leistung, SWM nahm eine Mittelstellung zwischen OWM und CON ein. Die Arbeitsgruppe von Courtney et al. (1996) hatte unter Verwendung eines sehr ähnlichen Paradigmas korrespondierende Ergebnisse erzielt. Als Interpretation wird davon ausgegangen, dass die Aufgabe zum OWM einen höheren Schwierigkeitsgrad besaß als die Aufgabe zum SWM. Dass unter der Bedingung CON die beste Leistung mit beinahe 100-prozentigem Anteil an korrekten Antworten erzielt wurde,

lag in der Kontrollaufgabe selbst begründet, die weniger kognitive, sondern hauptsächlich somato-motorische Anforderungen stellte und somit am leichtesten war.

## **4.2 Fragestellung 2: Einfluss des Prozesses auf die Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses**

Das prozessspezifische Modell postuliert einen Ansatz zum Verständnis der Lokalisation des Arbeitsgedächtnisses, der eine räumliche Trennung der verschiedenen Prozesse impliziert (siehe Kapitel 1.2; Owen et al., 1999; Hartley & Speer, 2000; Baddeley, 2003). Die nach Baddeley und Hitch (1974) definierten Prozesse des Sklavensystems und der übergeordneten zentralen Exekutive konnten auch in unserem Paradigma differenziert werden. Die Speicherphase, welche sowohl die passive Speicherung als auch die aktive Aufrechterhaltung der ersten drei Stimuli enthielt, stellte das Äquivalent zum Sklavensystem dar, wohingegen der Abgleich mit dem Teststimulus dem Prozess der zentralen Exekutive entsprach. Wir untersuchten beide Phasen bezüglich der Aktivierung in den ROIs getrennt voneinander. Während der Speicherphase erwarteten wir einerseits dem aktiven Wiederholungsprozess entsprechend eine Aktivierung im SFS und im VLPFC, andererseits gingen wir davon aus, dass die in posterioren Bereichen lokalisierte Aktivierung während der passiven Speicherung mit unserer Methode nicht detektierbar sein würde (vgl. Abb. 2). In den für die Speicherphase erstellten t-Maps zeigte sich keine typische Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses, da weder für O<sub>2</sub>Hb noch für HHb in den Arbeitsgedächtnisbedingungen eine größere Aktivierung im Vergleich zu CON gemessen werden konnte. Diese Beobachtung kann zum einen durch die bei passiver Speicherung weiter hinten liegende Aktivierung erklärt werden und scheint zum anderen in Zusammenhang mit postnatalen Reifungsprozessen zu stehen. So vollzieht sich die funktionelle Reifung des mit höheren kognitiven Leistungen und in unserem Fall mit dem aktiven Wiederholungsprozess assoziierten PFC im Gegensatz zu Bereichen mit basaleren Funktionen relativ spät in der postnatalen Ontogenese (Casey et al., 2005). Erst im Alter von ca. 20 Jahren ist die Reifung abgeschlossen und der frontale Kortex in vollem Ausmaß zu den erwarteten Aktivierungsmustern befähigt. Klingberg et al. (2002) untersuchten bei 9-18-Jährigen mit der fMRT explizit den Zusammenhang zwischen Alter und frontaler sowie parietaler Aktivierung während Arbeitsgedächtnisaufgaben. Sie fanden bei den jüngeren Kindern eine geringere Aktivierung im SFS als bei den älteren

Probanden und führten dies auf den während der Kindheit fortbestehenden Prozess der Myelinisierung zurück. Im Gegensatz zur Speicherphase konnten wir während der Abgleichphase für beide Arbeitsgedächtnisbedingungen in allen ROIs eine Aktivierung messen und diese durch die Ermittlung entsprechender Bedingungeffekte und durch Post-Hoc-Tests als typische Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses identifizieren. Für O<sub>2</sub>Hb trat in jeder ROI ein Haupteffekt Bedingung auf, der für OWM und SWM eine größere Aktivierung im Vergleich zu CON beinhaltete. Die größte Effektstärke ergab sich dabei für den DLPFC, sodass dieser ROI während der Abgleichphase die größte Aktivierung im Arbeitsgedächtnis zugeschrieben werden konnte. Für den aussageschwächeren Parameter HHb zeigten sich nur für den SFS und den DLPFC Bedingungeffekte, Post-Hoc-Tests konnten wiederum nur im DLPFC für OWM und SWM eine im Vergleich zu CON größere und somit vom Arbeitsgedächtnis ausgehende Aktivierung ermitteln. Im SFS erwies sich lediglich die Aktivierung für OWM als signifikant höher im Vergleich zu CON. Insgesamt betrachtet können wir also gemäß beiden Aktivierungsparametern davon ausgehen, dass dem DLPFC bezüglich der Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses während der Abgleichphase unserer Aufgabe eine herausragende Rolle zukam. Dies kongruiert mit der im prozessspezifischen Modell geforderten Lage der zentralen Exekutive (Owen et al., 1999; Hartley & Speer, 2000; Baddeley, 2003). Die von uns aufgestellte Hypothese kann folglich nur für die Abgleichphase angenommen werden und muss für die Speicherphase verworfen werden. Die hypothesenkonforme Aktivierung im PFC lässt zusammen mit dem unter Fragestellung 1 beschriebenen bedingungsabhängigen Verhalten darauf schließen, dass sowohl unser Paradigma als auch die Methode der fNIRS zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses auf Gruppenunterschiede zwischen Kindern mit ADHS und gesunden Kindern geeignet sind.

### **4.3 Fragestellung 3 unter Einbezug der explorativen Analysen: Einfluss der Gruppe auf das Verhalten**

Neuropsychologischen Untersuchungen zufolge erwarteten wir in der Arbeitsgedächtnisaufgabe ein Leistungsdefizit in der Gruppe der Kinder mit ADHS. In den durchgeführten ANOVAs ließen sich jedoch weder bezüglich des Anteiles an korrekten Antworten noch bezüglich der Reaktionszeit signifikante Gruppeneffekte oder Interaktionseffekte mit der Gruppe nachweisen. Somit schnitten die Patienten weder insgesamt noch speziell bedingungsabhängig schlechter ab als die gleichaltrigen Kontrollpersonen.

Es ist zu beachten, dass ein Zusammenhang zwischen dem Verhalten und der Aktivierung bzw. der funktionellen Organisation des Arbeitsgedächtnisses angenommen wird (Luciana & Nelson, 1998; Klingberg et al., 2002; Crone et al., 2006) und sich folglich die Ursachen für nicht vorhandene Gruppenunterschiede nicht immer eindeutig auf das Verhalten oder die Aktivierung beziehen lassen. Entgegen dieser Hypothese fällt jedoch bei vier von zehn der in Tabelle 1 zusammengefassten Arbeiten ein konträres Auftreten von Gruppenunterschieden im Verhalten und Gruppenunterschieden in der Aktivierung auf, was einem unmittelbaren Zusammenhang zwischen Verhalten und Aktivierung eher widerspricht. Unter Berücksichtigung beider Beobachtungen gehen wir daher einerseits von einer möglichen gegenseitigen Beeinflussung der Gruppenunterschiede im Verhalten und der Gruppenunterschiede in der Aktivierung aus, wollen jedoch andererseits die beiden Parameter so weit wie möglich getrennt voneinander betrachten. Die im Folgenden genannten Gründe beziehen sich daher primär auf das Nichtauftreten eines Gruppenunterschiedes im Verhalten.

Zunächst stellt sich die Frage, ob die von uns untersuchte Versuchsgruppe aufgrund ihrer Größe keine ausreichende statistische Power gewährleisten konnte. Die von Martinussen et al. (2005) in ihrer Meta-Analyse beschriebenen Effektgrößen (Speicherung im SWM:  $d^2 = 0,85$ , zentrale Exekutive im SWM:  $d = 1,06$ ) signalisierten, dass eine Replikation der Leistungsdefizite im SWM bei Kindern mit ADHS auch in einer vergleichsweise kleinen Stichprobe möglich wäre. Willcutt et al. (2005) gingen jedoch davon aus, dass nur die Hälfte aller Kinder mit ADHS eine herabgesetzte Leistung in exekutiven Funktionen aufweise, was sich für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis in einem entsprechend

---

<sup>2</sup>Effektgröße;  $d = 0,2$ : kleiner Effekt,  $d = 0,5$ : mittelgroßer Effekt,  $d = 0,8$ : großer Effekt.

kleineren Effekt von mittlerer Größe ( $d = 0,63$ ) widerspiegelte. Signifikante Unterschiede hätten demzufolge nur in einer großen Stichprobe repliziert werden können, sodass das Nichtauftreten in unserer Studie nicht unerwartet ist. Da sich bei uns alle Effektgrößen der Gruppen- und Gruppeninteraktionseffekte sogar als klein ( $\eta^{23} < 0,03$ ) darstellten, wären auch in einer vergleichsweise großen Stichprobe keine signifikanten Gruppenunterschiede aufgefallen. Daraus schließen wir, dass das Nichtauftreten von signifikanten Gruppenunterschieden nicht vom Umfang unserer Stichprobe abhing und eine ausreichende Teststärke gegeben war.

Als nächstes soll der Frage nachgegangen werden, ob das Design unserer Aufgabe für das Nichtvorhandensein von Gruppenunterschieden verantwortlich gemacht werden kann. Die Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses in einem gewissen Ausmaß gilt als Voraussetzung für das Auftreten von Gruppenunterschieden im Verhalten, sodass die Aufgabe einen relativ hohen Schwierigkeitsgrad aufzuweisen hat (Brocki et al., 2008). Da die von uns angewandte Arbeitsgedächtnisaufgabe diese Forderung erfüllte und in ähnlicher Form von Courtney et al. (1996) auch schon an Erwachsenen durchgeführt worden war, kann eine zu geringe Beanspruchung als Ursache der fehlenden Verhaltensunterschiede ausgeschlossen werden. Andererseits sind die verschiedenen Aufgabentypen auch nicht als zu schwierig einstuftbar, da selbst bei der schwierigsten, das OWM betreffenden Aufgabe mehr als 70 % korrekt beantwortet wurde. Somit fallen auch Deckeneffekte als Erklärung der Gruppengleichheit nicht ins Gewicht. Neben dem Attribut der relativ hohen Schwierigkeit kann unserer Aufgabe auch eine gewisse Kurzweiligkeit zugeschrieben werden, die vermutlich eine motivierende Wirkung besaß. Es ist bekannt, dass Kinder mit ADHS bei weniger interessanten Aufgaben unter einem Mangel an Motivation und Konzentration leiden (Sonuga-Barke, 2005), was sich negativ auf die Leistung auswirken kann. Bei interessanten Aufgaben, die gegebenenfalls von Spaß, Lob oder Belohnung begleitet werden, kann dagegen bei Personen mit ADHS eine sogenannte Hyperfokussierung auftreten, die zu hoher Konzentration und guter Leistung führt (Schecklmann et al., 2008b). Shiels und Kollegen (2008) untersuchten die Wirkung von Anreiz und Motivation auf das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis von Kindern mit ADHS und wiesen eine Verbesserung der Leistung speziell in der exekutiven Funktion der Manipulation nach. Bezogen auf unsere Studie fällt auf, dass sowohl die Aufgabe selbst als auch die das Kind in den Mittelpunkt stellende Versuchssituation und die

---

<sup>3</sup>Effektgröße bei Varianzanalysen;  $\eta^2 = 0,01$ : kleiner Effekt,  $\eta^2 = 0,06$ : mittelgroßer Effekt,  $\eta^2 = 0,14$ : großer Effekt.

Äußerungen des Versuchsleiters eine hohe Motivation hervorriefen. Diese könnte ursächlich dafür sein, dass bei den Kindern mit ADHS Leistungsdefizite kompensiert wurden und folglich keine Unterschiede zum Verhalten der Kontrollgruppe auftraten.

Als nächster Punkt soll diskutiert werden, ob die Einschlusskriterien bzw. die Charakteristika der Stichprobe einen Einfluss auf das Nichtauftreten von Gruppenunterschieden im Verhalten gehabt haben könnten. Ein Einschlusskriterium der Patientengruppe war, dass die Probanden an dem kombinierten Subtypen der ADHS (nach DSM-VI) litten. Zahlreiche Studien gingen der Frage nach, ob es zwischen dem kombinierten und dem unaufmerksamen Typ der kindlichen ADHS Unterschiede in der Ausführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben (Alloway et al.; Diamond, 2005) bzw. allgemein von exekutiven Funktionen (Faraone et al., 1998; Houghton et al., 1999; Schmitz et al., 2002; Geurts et al., 2005) gebe. Die Ergebnisse gestalteten sich allerdings als nicht eindeutig. So fanden einige Arbeitsgruppen keine oder nur minimale Verhaltensunterschiede zwischen den beiden Subtypen (Alloway et al.; Faraone et al., 1998; Geurts et al., 2005), während andere dem unaufmerksamen Typ ein vergleichsweise größeres Defizit in Hinblick auf das Arbeitsgedächtnis (Diamond, 2005) bzw. auf exekutive Funktionen (Houghton et al., 1999; Schmitz et al., 2002) zuschrieben. Die Auswahl unserer Patientengruppe, die lediglich Kinder vom weniger leistungsbeeinträchtigten kombinierten Subtypen einschloss, könnte also eine Ursache für die fehlenden Gruppenunterschiede im Verhalten darstellen. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass in den meisten klinischen Studien (vgl. Tabelle 1) ein Großteil der Patientengruppe vom kombinierten Subtypen betroffen war und dennoch im Vergleich zur Kontrollgruppe eine herabgesetzte Leistung gemessen wurde.

Eine weitere Bedingung für die Teilnahme an unserer Studie war ein Alter zwischen 8 und 15 Jahren. Daraus ergab sich eine relativ große Altersspanne von sieben Jahren, innerhalb der die beiden Gruppen sorgfältig gematcht waren. In vorhergehenden neuropsychologischen Studien traten die Gruppenunterschiede im Verhalten zwar altersunabhängig auf (Martinussen et al., 2005; Willcutt et al., 2005), dennoch darf die Forderung einer möglichst kleinen Altersspanne nicht außer Acht gelassen werden, da nur so eine Maskierung von Unterschieden im Verhalten durch Unterschiede in der kognitiven Entwicklung verhindert werden kann (Kipp, 2005). Viele Studien analysierten die kognitive Entwicklung des Arbeitsgedächtnisses gesunder Kinder und wiesen einstimmig auf eine Leistungszunahme mit wachsendem Alter hin (Hale et al., 1997; Luciana & Nelson, 1998; Klingberg et al., 2002). Es gibt allerdings noch keine Erkenntnis darüber,

ob sich diese Entwicklung bei gesunden Kindern und bei Kindern mit ADHS in einem vergleichbaren zeitlichen und qualitativen Rahmen abspielt. So wäre bezüglich einer bestimmten Altersspanne innerhalb der Gruppen eine unterschiedlich ausgeprägte kognitive Reifung möglich, die Gruppenunterschiede verschwimmen ließe. Eine von uns durchgeführte explorative Analyse mag die Vermutung zulassen, dass es sich in unseren Versuchsgruppen so verhielte. So konnten wir lediglich in der Patientengruppe eine positive Korrelation zwischen Alter und Leistung nachweisen, die als Hinweis auf eine sich in der betreffenden Altersspanne abspielende kognitive Entwicklung des Arbeitsgedächtnisses gewertet werden könnte. In der Kontrollgruppe zeigte sich im Gegensatz dazu weder ein positiver noch ein negativer Zusammenhang dieser beider Parameter (**Fragestellung 5**).

Ein anderes Charakteristikum der Stichprobe, nämlich der IQ, steht ebenfalls im Verdacht einen Einfluss auf die Verhaltensdaten gehabt zu haben. Da Defizite im Arbeitsgedächtnis in standardisierten Intelligenztests ein schlechteres Ergebnis verursachen können (Barkley, 1997), ist es möglich, dass der Abgleich der Versuchsgruppen nach dem IQ partiell auch zu einem Abgleich nach der Leistung im Arbeitsgedächtnis führte (Colom et al., 2004). Allerdings wurden in vorhergehenden Studien die Gruppen ebenfalls nach dem IQ gematcht und dennoch Gruppenunterschiede im Verhalten gemessen (vgl. Tabelle 1). Zu erwähnen ist weiterhin, dass der durchschnittliche IQ bei unseren Versuchspersonen über dem des Bevölkerungsdurchschnitts lag, sodass von Einbußen in der Repräsentativität ausgegangen werden muss. Außerdem wurde in der Patientengruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe keine einheitliche Bestimmung des IQs vorgenommen, sondern verschiedene Tests angewandt. Dieses Vorgehen könnte eine zu niedrige Bewertung des IQs in der Patientengruppe bewirkt haben und würde bei tatsächlich höher liegenden IQ-Werten eine Kompensation von Leistungsdefiziten wahrscheinlich machen. Ein zu berücksichtigender Punkt in der Diskussion möglicher Ursachen für fehlende Gruppenunterschiede im Verhalten ist außerdem der Umstand, dass in unserer Patientengruppe sowohl Kinder mit MPH-Dauermedikation als auch Kinder ohne MPH-Dauermedikation zusammengefasst wurden. Die positive Wirkung von MPH auf kognitive Funktionen einschließlich der Leistung des Arbeitsgedächtnisses konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Arnsten, 2006; Kobel et al., 2009). Allerdings ist bisher noch unklar, ob auch langfristige Effekte auf das Verhalten bestehen. In einer zweiten explorativen Analyse verglichen wir das Verhalten der drei Untergruppen (Patienten mit Dauermedikation, Patienten ohne Dauermedikation und Kontrollkinder)

miteinander. Da keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten, stellte auch die Inhomogenität der Patientengruppe bezüglich einer Dauermedikation mit MPH keine Erklärung für fehlende Gruppenunterschiede im Verhalten dar (**Fragestellung 6**).

#### **4.4 Fragestellung 4 unter Einbezug der explorativen Analysen: Einfluss der Gruppe auf die Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses**

Bildgebenden Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei ADHS ergaben einen Trend zu einer abweichenden Aktivierung im PFC im Vergleich zur Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 1). In unserer Studie konnte dieser Gruppenunterschied jedoch nicht repliziert werden, die durchgeführten ANOVAs ergaben in allen ROIs weder für O<sub>2</sub>Hb noch für HHb signifikante Gruppeneffekte oder Interaktionseffekte mit der Gruppe. Im Folgenden sollen mögliche Gründe für das Nichtauftreten von Gruppenunterschieden in der Aktivierung diskutiert werden.

Zunächst soll auf die Frage eingegangen werden, ob die Größe der Stichprobe für die fehlende Signifikanz der Effekte verantwortlich war und es unserer Studie folglich an statistischer Power fehlte. Da die Effektgrößen mit  $\eta^2 < 0,02$  jedoch klein waren, hätte auch eine vergleichsweise große Stichprobe zu keiner Signifikanz geführt.

Des Weiteren soll das Design unserer Aufgabe näher betrachtet werden in Hinblick auf mögliche Ursachen für das Fehlen von Gruppenunterschieden in der Aktivierung. Um unsere Arbeitsgedächtnisaufgabe möglichst interessant und motivierend zu gestalten, wählten wir in Anlehnung an Courtney et al. (1996) ein Paradigma, in dem die visuelle Information in Form von Gesichtern enthalten war. Sowohl die Verwendung einer Aufgabe zum visuell-bildlichen Arbeitsgedächtnis als auch das Erscheinen von Gesichtern als Stimulus wurden in unserer Studie erstmalig zur Untersuchung der Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses bei Personen mit ADHS wirksam. Vorhergehende bildgebende Studien analysierten dagegen ausschließlich Gruppenunterschiede im verbalen oder visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Unter Berücksichtigung des materialspezifischen Modells, welches je nach Informationsmaterial von einer spezifischen Lokalisation der Aktivierung ausgeht, nämlich für visuell-räumliche Information im dorsalen PFC und für visuell-bildliche Information im ventralen PFC (Ungerleider & Haxby, 1994; Courtney et al., 1996; Levy & Goldman-Rakic, 2000), wäre denkbar, dass auch Gruppenunterschiede in der Aktivierung abhängig von der Art des Stimulus bzw. der beanspruchten



Komponente des Arbeitsgedächtnisses auftreten. Neueren Studien zufolge ist jedoch eine solch klare Segregation der Aktivierung abhängig vom Stimulus-Typ nicht möglich (Nystrom et al., 2000; Brahmhatt et al., 2008). So konnten Nystrom et al. (2000) mit der fMRT weder für verbale noch für visuell-räumliche oder visuell-bildliche Stimuli während der exekutiven Phase eine stimuluspezifische Aktivierung messen. Vielmehr gingen sie davon aus, dass die durch unterschiedliche Qualität der Stimuli charakterisierten Aufgabentypen jeweils die gleichen kognitiven Strategien in variierender Kombination nutzten und folglich ähnliche Gehirnbereiche aktiviert wurden. Dementsprechend vertreten wir die Annahme, dass fehlende Gruppenunterschiede in der Aktivierung des visuell-bildlichen Arbeitsgedächtnisses wahrscheinlich unabhängig von der Art des Stimulus waren. Dennoch kann nicht komplett ausgeschlossen werden, dass die erstmalig in diesem Zusammenhang verwendeten Gesichtsstimuli weniger zu Gruppenunterschieden in der präfrontalen Aktivierung führten als verbale oder visuell-räumliche Information. Das Nichtauftreten von Gruppenunterschieden in der Aktivierung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses kann mit diesem Ansatz nicht erklärt werden. Wir differenzierten in unserer Aufgabe zwischen einer Speicherphase und einer Abgleichphase und führten auch die Auswertung getrennt nach diesen beiden Phasen durch. Im Folgenden wollen wir der Frage nachgehen, ob diese Vorgehensweise eine Ursache für die fehlende Detektion von Gruppenunterschieden in der Aktivierung darstellen könnte. In den meisten der vorhergehenden Arbeiten wurde zwar im Design der Aufgabe zwischen Speicher- und Manipulationsphase unterschieden, in der Auswertung jedoch keine Differenzierung vorgenommen (siehe Tabelle 1). Aufgetretene Gruppenunterschiede in der präfrontalen Aktivierung konnten in diesen, meist an Erwachsenen durchgeführten Studien folglich nicht eindeutig der Manipulationsphase bzw. der zentralen Exekutiven zugeordnet werden und waren eventuell zumindest teilweise in der Speicherphase entstanden. Diese Annahme wird durch Arbeiten unterstützt, die bei Erwachsenen eine präfrontale Aktivierung eher mit der Speicherphase als mit der Abgleichphase assoziiert sahen (Jay, 2010; Beck, 2011). Auch wenn in unserem Paradigma das Intervall zwischen drittem Stimulus und Teststimulus zu kurz gewählt war, um Überschneidungen der fNIRS-Signale zwischen Speicher- und Abgleichphase komplett auszuschließen, führte die Auswertung getrennt nach Phasen zur Detektion phasenspezifischer Aktivierungsmuster (vgl. Kapitel 3.2). Die präfrontal gemessene Aktivierung spiegelte folglich lediglich den Prozess des Abgleichs wider, sodass das Nichtauftreten von Gruppenunterschieden einzig damit in Verbindung gebracht

werden kann und sich nicht aus der Speicherphase ableiten lässt. Geht man also davon aus, dass in vorhergehenden Studien die Speicherphase an den detektierten Gruppenunterschieden mit beteiligt war, so scheint es weniger unerwartet, dass wir in unserer Studie keine Gruppenunterschiede in der präfrontalen Aktivierung nachweisen konnten. Geht man jedoch andererseits davon aus, dass die zentrale Exekutive Ursprung der in vorhergehenden Studien gezeigten Gruppenunterschiede im PFC war, so fällt auf, dass diese nur bei Beteiligung eines Manipulationsprozesses auftraten. Dagegen konnte in den Aufgaben, die wie die unsrige eine Abgleichphase enthielten, kein Gruppenunterschied detektiert werden (vgl. Tabelle 1; Sheridan et al., 2007; Wolf et al., 2009). Dies wirft die Frage auf, ob die Abgleichphase, die lediglich einen Vergleich, aber keine Veränderung der Information beinhaltete, ein geeignetes Aufgabenelement zur Ermittlung von Gruppenunterschieden in der präfrontalen Aktivierung darstellte. Um detailliertere Informationen über die Natur der Defizite im Arbeitsgedächtnis bei ADHS zu erlangen sowie deren Zuordnung zu einem Prozess zu ermöglichen, sollten auch in zukünftigen Studien verschiedene Aufgabentypen unterschieden und innerhalb derer eine prozessspezifische Auswertung durchgeführt werden.

Neben dem Aufgabendesign sollen auch die Eigenschaften der Stichprobe auf eine ursächliche Wirkung in Hinblick auf das Fehlen von Gruppenunterschieden in der Aktivierung geprüft werden. Unsere gesamte Versuchsgruppe hatte ein mittleres Alter von 11,5 Jahren. Im menschlichen PFC finden jedoch bis ins 20. Lebensjahr Reifungsprozesse in Form von Synapsenorganisation der grauen Substanz oder Myelinisierung statt, sodass der PFC, und innerhalb dessen speziell der DLPFC, als einer der letzten Bereiche des Gehirns seine vollständige Reifung erreicht (Diamond, 2002; Gogtay et al., 2004). Es wäre daher möglich, dass sich Gruppenunterschiede in der präfrontalen Aktivierung erst in einem weiter fortgeschrittenen Reifungszustand herausbilden. Diese Annahme wird von der Hypothese einer bei ADHS bestehenden Entwicklungsverzögerung des Gehirns, die speziell im lateralen PFC ausgebildet sein soll, unterstützt (Shaw et al., 2007). Auch Vance et al. (2007) gingen davon aus, dass die noch unvollständige frontale Reifung ursächlich dafür war, dass sie bei Kindern mit ADHS die in einer Vorgängerstudie (Silk et al., 2005) an Jugendlichen detektierten Gruppenunterschiede im PFC nicht replizieren konnten. Vance et al. (2007) schlossen Kinder in ihre Studie ein, die im mittleren Alter etwa den von uns untersuchten Kindern entsprachen, davon abgesehen befolgten sie das gleiche Studienprotokoll wie Silk und Kollegen (2005). Die bei 11-17-Jährigen (mittleres Alter 14,38 Jahre) mit ADHS nachgewiesene herabgesetzte Aktivierung im PFC konnten

sie jedoch nicht replizieren (vgl. Tabelle 1). Eine verringerte Aktivierung im parietalen und okzipitalen Lappen zeigte sich dagegen in den Patientengruppen beider Studien und schien daher alters- und entwicklungsunabhängig aufzutreten. Diese Ergebnisse bringen zum Ausdruck, dass während des Kindesalters die Untersuchung von weiter hinten liegenden Bereichen des Gehirns ebenfalls von Interesse wäre und eventuell zur Detektion von Gruppenunterschieden in der Aktivierung führen würde. Insgesamt betrachtet sollte das junge Alter unserer Versuchsgruppe als mögliche Ursachenkomponente für nicht aufgetretene Gruppenunterschiede in der präfrontalen Aktivierung in Betracht gezogen werden. Mit Ausnahme der Arbeit von Kobel et al. (2009), konnte der besagte Unterschied bisher nur bei Jugendlichen oder Erwachsenen nachgewiesen werden.

Doch nicht nur das absolute Alter, sondern auch die relativ große Altersspanne, die bei uns sieben Jahre umfasste, sollte als ursächlich beteiligt erwogen werden. Eine große Altersspanne kann dazu führen, dass Gruppenunterschiede in einzelnen Altersklassen infolge von altersabhängigen und gruppenspezifischen Reifungsprozessen maskiert werden (Kipp, 2005). Daher sollten zumindest bei Studien mit Kindern oder Jugendlichen möglichst enge Altersspannen gewählt werden. Um den Einfluss des Alters auf die Aktivierung in den einzelnen Gruppen zu eruieren und daraus eventuell Schlussfolgerungen zu ziehen, rechneten wir als explorative Analyse Korrelationen zwischen Alter und Oxygenierung (**Fragestellung 5**). Das Ergebnis lässt jedoch nur mit größter Vorsicht den Rückschluss zu, dass die Reifung des PFC in den beiden Gruppen unterschiedlich verlief. So zeigte sich nur in der Kontrollgruppe ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und Oxygenierung, welcher als Folge eines mit dem Alter fortschreitenden Reifungsprozesses interpretiert werden könnte, wohingegen in der Patientengruppe keine Korrelation auffiel.

Einen weiteren Aspekt der Zusammensetzung der Stichprobe nahmen Valera und Kollegen (2010) in ihrer fMRT-Studie auf, in der sie in Patienten- und Kontrollgruppe eine Differenzierung nach dem Geschlecht vornahmen und unterschiedliche Gruppen\*Geschlecht-Interaktionseffekte in der Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses ermittelten (vgl. Tabelle 1). Sie postulierten daraufhin, dass zur Verhinderung einer Maskierung von geschlechtsspezifischen Aktivierungsunterschieden funktionelle Untersuchungen der ADHS getrennt nach Geschlecht durchgeführt werden sollten. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass bei Valera et al. (2010) eine sehr große Stichprobe mit insgesamt 93 Probanden vorlag, wohingegen bei unserer kleinen Stichprobe, die neben 38 Jungen nur 4 Mädchen beinhaltete, eine Trennung nach dem Geschlecht keine

repräsentativen Ergebnisse hätte erwarten lassen.

Unsere Patientengruppe stellte sich nicht nur in Hinsicht auf das Geschlecht, sondern auch auf eine chronische Einnahme von MPH als inhomogen dar. So nahmen elf Patienten regelmäßig MPH ein, wohingegen acht Patienten keine chronische Medikation erhielten. Akute Effekte des MPH konnten aufgrund der Tatsache, dass die Medikation mindestens einen Tag vor der Untersuchung eingestellt worden war, ausgeschlossen werden. Eine Dauermedikation mit MPH betreffend ist bekannt, dass diese Veränderungen sowohl auf neurobiologischer (Pliszka, 2005) und neuronaler Ebene (Kim et al., 2009) als auch in der präfrontalen Durchblutung (Lee et al., 2005) hervorrufen kann und somit auch eine Beeinflussung der Aktivierung möglich wäre. Wir gingen daher der Frage nach, ob sich aus dem Umstand der uneinheitlichen chronischen MPH-Einnahme ein Grund für die nicht aufgetretenen Gruppenunterschiede in der Aktivierung ableiten ließe. In einer explorativen Analyse erfolgte der Vergleich der Oxygenierung zwischen Patienten mit MPH-Dauermedikation, Patienten ohne chronische Medikation und Kontrollgruppe (**Fragestellung 6**). Die Gehirnaktivierung erwies sich in allen ROIs für Patienten ohne MPH-Dauermedikation am größten und für Patienten mit MPH-Dauermedikation am kleinsten, wobei die Kontrollgruppe eine mittlere Position einnahm. Signifikante Aktivierungsunterschiede (Signifikanzniveau  $p < 0,1$ ) ergaben sich jedoch nur in zwei ROIs und innerhalb derer lediglich zwischen den beiden Patientengruppen. Dennoch könnte die Vereinigung von Kindern mit und ohne Dauermedikation als Erklärung für nicht aufgetretene Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe dienen.

## 4.5 Fazit, Kritik und Ausblick

Die in Fragestellung 3 und 4 beschriebenen Hypothesen, die sich auf Gruppenunterschiede in den abhängigen Variablen bezogen und somit in unserem Hauptinteresse standen, konnten durch unsere Studie nicht bestätigt werden. So war der Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen Kindern mit ADHS und gesunden Kindern während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe weder im Verhalten noch in der präfrontalen Aktivierung möglich und folglich eine Replikation der Ergebnisse vorhergehender Studien nicht gelungen. Der einzige Gruppenunterschied, der in unserer Untersuchung auffiel, bezog sich nicht direkt auf die abhängigen Variablen Verhalten und Aktivierung, sondern auf Korrelationen derer mit dem Alter. In der Patientengruppe zeigte sich dabei ein positiver Zusammenhang zwischen Verhalten und Alter, wohingegen die Kontrollgruppe eine positive Korrelation zwischen Oxygenierung und Alter aufwies. Zwar stellte sich eine definitive Interpretation dieser Wechselbeziehungen als schwierig dar, jedoch sollten Entwicklungs- und Reifungsprozesse als ursächlich in Betracht gezogen werden. Die Diskussion der Ergebnisse brachte verschiedene mögliche Ursachen für das Fehlen von Gruppenunterschieden hervor. Dabei wurde auch auf Kritikpunkte an unserem Studiendesign eingegangen, welche sich hauptsächlich auf die Charakteristika der Stichprobe bezogen. So wurde der IQ in der Patientengruppe nicht einheitlich untersucht, sodass die Intelligenzniveaus möglicherweise nur eingeschränkt vergleichbar waren. Außerdem lag der IQ-Mittelwert der gesamten Stichprobe über dem des Bevölkerungsdurchschnittes, was Einbußen in der Repräsentativität bewirkt haben könnte. Neben der bereits in der Diskussion erwähnten großen Altersspanne und Inhomogenität der Patientengruppe bezüglich einer chronischen MPH-Einnahme, mögen auch der relativ kleine Anteil an Mädchen und die hohe Komorbiditätenrate als Mängel unserer Studie gewertet werden. Des Weiteren limitierte die Verwendung einer Messhaube, die nur frontale Kopfbereiche bedeckte, die Aussagekraft unserer Untersuchungsmethode und machte die Detektion etwaiger posterior liegender Gruppenunterschiede unmöglich. Sowohl die Kritik an der Methodik unserer Studie als auch die Diskussion anderweitiger Ursachen für das Fehlen von Gruppenunterschieden bieten zusammen mit der Offenlegung von Defiziten vorhergehender Arbeiten zukünftigen Studien Ansatzpunkte zur Versuchsoptimierung. Somit kann unsere Studie einen Beitrag zur Entschlüsselung der bestehenden Widersprüche in der funktionellen Bildgebung bei ADHS leisten. Darüber hinaus trugen wir zur Etablierung der Untersuchungsmethode der fNIRS bei, die

sich zur Messung der Aktivierung im Arbeitsgedächtnis sowie zur Anwendung an hyperaktiven Kindern als geeignet erwies. Weitere Forschung ist nötig, um die bei ADHS vorliegenden Defizite einer bestimmten Komponenten oder einem Prozess des Arbeitsgedächtnisses zuordnen zu können und den genauen Einfluss von Alter, Reifungsprozessen, chronischer MPH-Medikation oder Aufgabendesign besser zu verstehen.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** In neuropsychologischen Untersuchungen konnte bisher eine signifikante Beeinträchtigung sowohl im verbalen als auch im visuell-räumlichen und visuell-bildlichen Arbeitsgedächtnis bei ADHS bestätigt werden. Daneben zeigten sich in zahlreichen Studien, die mit funktioneller Bildgebung die Hirnaktivierung während Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis darstellten, zwischen Personen mit ADHS und Gesunden Unterschiede in der präfrontalen Aktivierung. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde jedoch in noch keiner Untersuchung der Frage nachgegangen, ob diese Defizite bei ADHS eher mit dem visuell-räumlichen (SWM) oder dem visuell-bildlichen Arbeitsgedächtnis (OWM) assoziiert sind oder ob diese Defizite vom Prozess des Arbeitsgedächtnisses (untergeordnete Speichersysteme oder zentrale Exekutive) abhängen. Diese Arbeit ist die erste, die mit der funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) das Arbeitsgedächtnis bei Kindern mit ADHS untersucht. Dabei war das Hauptziel zum einen die Replikation von Gruppenunterschieden in Verhalten und präfrontaler Aktivierung und zum anderen die Gewinnung näherer Informationen über die differentielle Ausprägung der präfrontalen Defizite in verschiedenen Komponenten (visuell-räumlich und visuell-bildlich) und Prozessen (Sklavensystem und zentrale Exekutive) des Arbeitsgedächtnisses bei Kindern mit ADHS.

**Methoden:** Die Stichprobe bestand aus 19 Kindern mit ADHS vom kombinierten Typ (DSM-IV) und 19 Kontrollkindern, die vergleichbar waren nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Intelligenz. Das von uns gewählte Paradigma differenzierte zwischen Aufgaben zum visuell-bildlichen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis, innerhalb derer wiederum zwei prozessabhängige Phasen (Speicherung und Abgleich) unterschieden wurden, und enthielt zusätzlich eine Kontrollaufgabe (CON). Die mit dem Arbeitsgedächtnis assoziierte Aktivierung wurde im präfrontalen Kortex (PFC) mittels fNIRS über die Konzentrationsänderungen der Chromophoren oxygeniertes Hämoglobin (O<sub>2</sub>Hb) und deoxygeniertes Hämoglobin (HHb) bestimmt. Dabei gingen nur die Aktivierungsdaten der in den „regions of interest“ (ROIs; jeweils für rechte und linke Hemisphäre: superiorer frontaler Sulcus (SFS), dorsolateraler PFC (DLPFC) und ventrolateraler PFC (VLPFC)) liegenden Kanäle in die Auswertung mit ein. Die Untersuchung der Verhaltens- und Aktivierungsdaten auf signifikante Haupt- und Interaktionseffekte erfolgte jeweils unter Verwendung von 3 x 2 Varianzanalysen (3

Bedingungen: OWM, SWM und CON und 2 Gruppen: Kinder mit ADHS und Kontrollgruppe). Post-Hoc t-Tests ermöglichten die anschließende nähere Analyse der Effekte. Um in einer explorativen Analyse das Alter mit dem Verhalten bzw. mit der Oxygenierung zu korrelieren wurden Pearson-Korrelationskoeffizienten herangezogen. In einer zweiten explorativen Untersuchung wurden die Patienten mit Methylphenidat(MPH)-Dauermedikation, die Patienten ohne MPH-Dauermedikation sowie die Kontrollgruppe mithilfe von t-Tests in Hinblick auf die abhängigen Variablen Verhalten und Oxygenierung miteinander verglichen.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich ein signifikant unterschiedliches Verhalten abhängig von der Bedingung, wobei für OWM die schlechteste und für CON die beste Leistung erbracht wurde und SWM eine Mittelstellung einnahm. Eine typische Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses, die sich in größeren Aktivierungswerten für OWM und SWM im Vergleich zu CON manifestierte, beschränkte sich im PFC auf die Abgleichphase (zentrale Exekutive). Dabei fiel im DLPFC die größte Aktivierung auf. Weder bezüglich des Verhaltens noch bezüglich der präfrontalen Aktivierung konnten signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Auch die Effektgrößen waren klein. Die erste explorative Analyse zeigte in der Patientengruppe einen positiven Zusammenhang zwischen Verhalten und Alter, wohingegen die Kontrollgruppe eine positive Korrelation zwischen Oxygenierung und Alter aufwies. In der zweiten explorativen Analyse erwies sich die Gehirnaktivierung für Patienten ohne MPH-Dauermedikation am größten und für Patienten mit MPH-Dauermedikation am kleinsten, wobei die Kontrollgruppe eine mittlere Position einnahm. Tatsächlich diesem Muster entsprechende signifikante Aktivierungsunterschiede (Signifikanzniveau  $p < 0,1$ ) konnten jedoch nur in zwei ROIs und innerhalb derer lediglich zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. In Hinblick auf die Verhaltensdaten ergab der Vergleich der drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

**Diskussion und Ausblick:** Unsere Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis zeigte eine Schwierigkeitsabstufung der drei Bedingungen (OWM schwerer als SWM schwerer als CON). Eine typische präfrontale Aktivierung konnte nur für die Abgleichphase mit der höchsten Aktivierung im DLPFC gemessen werden. Wie in Voruntersuchungen bestätigt, repräsentierte diese Aktivierung die Tätigkeit der zentralen Exekutive. Die fehlende präfrontale Aktivierung während der Speicherphase könnte auf altersabhängige zerebrale Entwicklungsprozesse zurückzuführen sein. Die Replikation der in vorhergehenden Studien gezeigten und in unserem Hauptinteresse stehenden Gruppenunterschiede



bezüglich Verhalten und präfrontaler Aktivierung war in unserer Studie jedoch nicht möglich. Explorative Analysen legten allerdings nahe, dass Kinder mit ADHS und gesunde Kinder unterschiedlichen Reifungsprozessen unterliegen. So korrelierte das Alter gruppenabhängig mit dem Verhalten oder der Hirnoxygenierung. Auch scheint die chronische Einnahme der ADHS-Standardmedikation einen Einfluss auf die Hirnaktivität zu nehmen. In zukünftigen Untersuchungen an Kindern oder Jugendlichen sind demnach möglichst kleine Altersspannen sowie eine bezüglich der MPH-Medikation homogene Patientengruppe anzustreben. Darüber hinaus müssen weitere Faktoren, wie die Anwendung von Gesichtsstimuli, die Wahl des Abgleichs als Prozess der zentralen Exekutive und die Einschränkung der Patienten auf Kinder mit ADHS vom kombinierten Typ (nach DSM-IV), als ursächlich für fehlende Gruppenunterschiede in Betracht gezogen werden. Als Kritikpunkte am Design unserer Studie können die uneinheitliche IQ-Messung innerhalb der Patientengruppe, der überdurchschnittlich hohe IQ-Mittelwert der gesamten Stichprobe, der kleine Anteil an Mädchen, die hohe Komorbiditätenrate sowie die Einschränkung der fNIRS-Untersuchung auf frontale Bereiche angeführt werden. Doch auch die Methodik vorhergehender funktionell-bildgebender Studien ließ Mängel erkennen, wie die Anwendung nachteiliger Untersuchungsmethoden oder den Verzicht sowohl auf eine gleichzeitige Untersuchung mehrerer Komponenten des Arbeitsgedächtnisses als auch auf eine phasengetrennte Auswertung. Die Offenlegung der genannten Kritikpunkte lieferte zusammen mit der Diskussion möglicher Ursachen für fehlende Gruppenunterschiede wichtige Ansatzpunkte zur Versuchsoptimierung. So könnte die Umsetzung dieser Punkte in zukünftigen Studien eine nähere Beschreibung der bei ADHS vorliegenden Defizite sowie deren Zuordnung zu einer bestimmten Komponente bzw. einem Prozess ermöglichen. Darüber hinaus ist weitere Forschung nötig, um detailliertere Kenntnisse über den Einfluss von Alter, Reifungsprozessen, chronischer MPH-Medikation, ADHS-Subtypen und dem Aufgabendesign zu erlangen. Die von uns gewählte Untersuchungsmethode der fNIRS erwies sich sowohl zur Messung der Aktivierung im Arbeitsgedächtnis als auch zur Untersuchung von hyperaktiven Kindern als geeignet und kann somit in zukünftigen Studien vermehrt Anwendung finden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Achenbach, T. M., Rescorla, L. A. (2001). Manual for the ASEBA school-age forms, and profiles, Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families.
- Alloway, T. P., Elliott, J., Place, M. "Investigating the relationship between attention and working memory in clinical and community samples." *Child Neuropsychol* 16(3): 242-54.
- Arnsten, A. F. (2006). "Stimulants: Therapeutic actions in ADHD." *Neuropsychopharmacology* 31(11): 2376-83.
- Baddeley, A. (2003). "Working memory: looking back and looking forward." *Nat Rev Neurosci* 4(10): 829-39.
- Baddeley, A. D., Hitch, G. J. (1974). "Working memory." *New York: Academic Press* 8: 47-89.
- Barkley, R. A. (1997). "Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD." *Psychol Bull* 121(1): 65-94.
- Beck, S. (2011). "Visuelles Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit bipolarer Störung - eine Untersuchung mit funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie." *Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg*.
- Biederman, J., Faraone, S. V. (2005). "Attention-deficit hyperactivity disorder." *The Lancet* 366(9481): 237-248.
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Kendrick, E., Klein, K. L., Faraone, S. V. (2005). "The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in paediatric patients with ADHD." *Arch Dis Child* 90(10): 1010-5.
- Brahmbhatt, S. B., McAuley, T., Barch, D. M. (2008). "Functional developmental similarities and differences in the neural correlates of verbal and nonverbal working memory tasks." *Neuropsychologia* 46(4): 1020-1031.
- Brocki, K. C., Randall, K. D., Bohlin, G., Kerns, K. A. (2008). "Working memory in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type: Are deficits modality specific and are they independent of impaired inhibitory control?" *J Clin Exp Neuropsychol*: 1-11.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., Durston, S. (2005). "Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development?" *Trends in Cognitive Sciences*

- 9(3): 104-110.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E., Vauss, Y. C., Snell, J. W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A. L., Ritchie, G. F., Rajapakse, J. C., Rapoport, J. L. (1996). "Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder." *Archives of General Psychiatry* 53(7): 607-16.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., Tannock, R. (2006). "Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction." *Trends in Cognitive Sciences* 10(3): 117-123.
- Clark, L., Blackwell, A. D., Aron, A. R., Turner, D. C., Dowson, J., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. (2007). "Association between response inhibition and working memory in adult ADHD: a link to right frontal cortex pathology?" *Biol Psychiatry* 61(12): 1395-401.
- Colom, R., Rebollo, I., Palacios, A., Juan-Espinosa, M., Kyllonen, P. C. (2004). "Working memory is (almost) perfectly predicted by g." *Intelligence* 32(3): 277-296.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., Haxby, J. V. (1996). "Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex." *Cerebral Cortex* 6(1): 39-49.
- Crone, E. A., Wendelken, C., Donohue, S., van Leijenhorst, L., Bunge, S. A. (2006). "Neurocognitive development of the ability to manipulate information in working memory." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(24): 9315-20.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., Grossman, M. (1995). "The neural basis of the central executive system of working memory." *Nature* 378(6554): 279-81.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Rypma, B. (2000). "Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies." *Experimental Brain Research* 133(1): 3-11.
- Diamond, A. (2002). Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy, and biochemistry, New York: Oxford University press.
- Diamond, A. (2005). "Attention-deficit disorder (attention-deficit/ hyperactivity disorder without hyperactivity): a neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity)." *Dev Psychopathol* 17(3): 807-25.

- Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., Faraone, S. V. (2005). "Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes." *Biological Psychiatry* 57(11): 1324-35.
- Durston, S. (2003). "A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies?" *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 9(3): 184-95.
- Ehlis, A. C., Bahne, C. G., Jacob, C. P., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J. (2008). "Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study." *Journal of Psychiatric Research*.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Fallgatter, A. J. (2007). "Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy." *Psychiatry Res* 156(1): 1-13.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wagener, A., Fallgatter, A. J. (2005). "Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials." *Biological Psychology* 69(3): 315-331.
- Fallgatter, A. J., Ehlis A. C, Wagener, A., Michel, T., J., H. M. (2004). "Nah-infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie." *Nervenarzt* 75: 911-916.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Weber, W., Russell, R. L. (1998). "Psychiatric, Neuropsychological, and Psychosocial Features of DSM-IV Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results From a Clinically Referred Sample." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 37(2): 185-193.
- Faraone, S. V., Mick, E. (2010). "Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder." *Psychiatric Clinics of North America* 33(1): 159-180.
- Firbank, M., Okada, E., Delpy, D. T. (1998). "A Theoretical Study of the Signal Contribution of Regions of the Adult Head to Near-Infrared Spectroscopy Studies of Visual Evoked Responses." *Neuroimage* 8(1): 69-78.
- Fletcher, P. C., Henson, R. N. (2001). "Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging." *Brain* 124(Pt 5): 849-81.
- Fox, P. T., Raichle, M. E. (1986). "Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects." *Proc Natl Acad Sci U S A* 83(4): 1140-4.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C. R., Frackowiak, R. S. J., Turner, R. (1995). "Analysis of fMRI Time-Series Revisited." *Neuroimage*

2(1): 45-53.

- Funahashi, S., Bruce, C. J., Goldman-Rakic, P. S. (1989). "Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex." *J Neurophysiol* 61(2): 331-349.
- Fuster, J. M., Alexander, G. E. (1971). "Neuron activity related to short term memory." *Science*(1971, Aug 13, 173 (997)): 652-4.
- Gallagher, R., Blader, J. (2001). "The diagnosis and neuropsychological assessment of adult attention deficit/hyperactivity disorder. Scientific study and practical guidelines." *Ann N Y Acad Sci* 931: 148-71.
- Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., Sergeant, J. A. (2005). "ADHD subtypes: do they differ in their executive functioning profile?" *Archives of Clinical Neuropsychology* 20(4): 457-477.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., 3rd, Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., Thompson, P. M. (2004). "Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(21): 8174-9.
- Hale, S., Bronik, M. D., Fry, A. F. (1997). "Verbal and spatial working memory in school-age children: developmental differences in susceptibility to interference." *Dev Psychol* 33(2): 364-71.
- Hale, T. S., Bookheimer, S., McGough, J. J., Phillips, J. M., McCracken, J. T. (2007). "Atypical brain activation during simple & complex levels of processing in adult ADHD: an fMRI study." *J Atten Disord* 11(2): 125-40.
- Hartley, A. A., Speer, N. K. (2000). "Locating and fractionating working memory using functional neuroimaging: storage, maintenance, and executive functions." *Microsc Res Tech* 51(1): 45-53.
- Haxby, J. V., Petit, L., Ungerleider, L. G., Courtney, S. M. (2000). "Distinguishing the Functional Roles of Multiple Regions in Distributed Neural Systems for Visual Working Memory." *Neuroimage* 11(5): 380-391.
- Heller, K. A., Kratzmeier, H., Lengfelder, A. (1998). *Matrizen-Test-Manual Band 1, Ein Handbuch mit deutschen Normen zu den Standard Progressive Matrices von J.C. Raven*, Goettingen: Hogrefe-Verlag.
- Hill, D. E., Yeo, R. A., Campbell, R. A., Hart, B., Vigil, J., Brooks, W. (2003). "Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children." *Neuropsychology* 17(3): 496-506.

- Hoshi, Y. (2007). "Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects." *J Biomed Opt* 12(6): 062106.
- Houghton, S., Douglas, G., West, J., Whiting, K., Wall, M., Langsford, S., Powell, L., Carroll, A. (1999). "Differential Patterns of Executive Function in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder According to Gender and Subtype." *Journal of Child Neurology* 14(12): 801-805.
- Jasper (1957). "The ten twenty electrode system of the international federation."
- Jay, J. (2010). "Präfrontale Hirnoxxygenierung während einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit einer unipolaren Depression." *Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg*.
- Karnath, H. O., Thier, P. (2006). *Neuropsychologie*, Springer Berlin Heidelberg.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., Ryan, N. (1997). "Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(7): 980-988.
- Kim, Y., Teylan, M. A., Baron, M., Sands, A., Nairn, A. C., Greengard, P. (2009). "Methylphenidate-induced dendritic spine formation and DeltaFosB expression in nucleus accumbens." *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(8): 2915-20.
- Kipp, K. (2005). "A Developmental Perspective on the Measurement of Cognitive Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Biol Psychiatry* 57(11): 1256-1260.
- Klingberg, T., Forssberg, H., Westerberg, H. (2002). "Increased Brain Activity in Frontal and Parietal Cortex Underlies the Development of Visuospatial Working Memory Capacity during Childhood." *Journal of Cognitive Neuroscience* 14(1): 1-10.
- Kobel, M., Bechtel, N., Weber, P., Specht, K., Klarhöfer, M., Scheffler, K., Opwis, K., Penner, I.-K. (2009). "Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder." *European Journal of Paediatric Neurology* 13(6): 516-523.
- Kono, T., Matsuo, K., Tsunashima, K., Kasai, K., Takizawa, R., Rogers, M. A., Yamasue, H., Yano, T., Taketani, Y., Kato, N. (2007). "Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men." *Neuroscience Research* 57(4): 504-512.
- Krol, N. P., De Bruyn, E. E., Coolen, J. C., van Aarle, E. J. (2006). "From CBCL to DSM: a comparison of two methods to screen for DSM-IV diagnoses using CBCL data." *J Clin Child Adolesc Psychol* 35(1): 127-35.

- Lara, C., Fayyad, J., de Graaf, R., Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Lépine, J.-P., Mora, M. E. M., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sampson, N. (2009). "Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative." *Biol Psychiatry* 65(1): 46-54.
- Lee, J. S., Kim, B. N., Kang, E., Lee, D. S., Kim, Y. K., Chung, J.-K., Lee, M. C., Cho, S. C. (2005). "Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: Comparison before and after methylphenidate treatment." *Human Brain Mapping* 24(3): 157-164.
- Leung, H. C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S., Gore, J. C. (2000). "An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task." *Cereb Cortex* 10(6): 552-60.
- Levy, R., Goldman-Rakic, P. S. (2000). "Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex." *Experimental Brain Research* 133(1): 23-32.
- Luciana, M., Nelson, C. A. (1998). "The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four- to eight-year-old children." *Neuropsychologia* 36(3): 273-293.
- Lundqvist, D., Flykt, A., Öhman, A. (1998). The Karolinska Directed Emotional Faces, Department of Clinical Neuroscience, Psychology Section, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.
- Manoach, D. S., White, N. S., Lindgren, K. A., Heckers, S., Coleman, M. J., Dubal, S., Holzman, P. S. (2004). "Hemispheric specialization of the lateral prefrontal cortex for strategic processing during spatial and shape working memory." *Neuroimage* 21(3): 894-903.
- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S., Tannock, R. (2005). "A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of American Academy Child Adolescent Psychiatry* 44(4): 377-84.
- Melchers, P., Preuss, U. (2001). K-ABC Kaufman assessment battery for children, Deutsche Version, Goettingen: Hogrefe-Verlag.
- Miyake, A., Shah, P. (1999). Models of working memory. Cambridge, Cambridge University press
- Nystrom, L. E., Braver, T. S., Sabb, F. W., Delgado, M. R., Noll, D. C., Cohen, J. D.

- (2000). "Working Memory for Letters, Shapes, and Locations: fMRI Evidence against Stimulus-Based Regional Organization in Human Prefrontal Cortex." *Neuroimage* 11(5): 424-446.
- Obrig, H., Villringer, A. (2003). "Beyond the visible--imaging the human brain with light." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 23(1): 1-18.
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., Thomas, F., Villringer, A. (2000). "Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?" *International Journal of Psychophysiology* 35(2-3): 125-42.
- Owen, A. M., Herrod, N. J., Menon, D. K., Clark, J. C., Downey, S. P., Carpenter, T. A., Minhas, P. S., Turkheimer, F. E., Williams, E. J., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., Petrides, M., Pickard, J. D. (1999). "Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex." *The European Journal of Neuroscience* 11(2): 567-74.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., Bullmore, E. (2005). "N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies." *Human Brain Mapping* 25(1): 46-59.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., Raichle, M. E. (1990). "The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm." *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(1): 256-9.
- Pasini, A., Paloscia, C., Alessandrelli, R., Porfirio, M. C., Curatolo, P. (2007). "Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes." *Brain Dev* 29(7): 400-8.
- Peterson, B. S., Kane, M. J., Alexander, G. M., Lacadie, C., Skudlarski, P., Leung, H.-C., May, J., Gore, J. C. (2002). "An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks." *Cognitive Brain Research* 13(3): 427-440.
- Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Zhang, H., Anderson, A. W., Gore, J. C. (1999). "An fMRI study of stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems." *Biol Psychiatry* 45(10): 1237-1258.
- Plichta, M. M., Heinzl, S., Ehlis, A. C., Pauli, P., Fallgatter, A. J. (2007). "Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (NIRS) data: a parametric validation study." *Neuroimage* 35(2): 625-34.



- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., Fallgatter, A. J. (2006). "Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Are the measurements reliable?" *Neuroimage* 31(1): 116-124.
- Pliszka, S. R. (2005). "The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Biol Psychiatry* 57(11): 1385-1390.
- Polanczyk, G., Rohde, L. A. (2007). "Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan." *Curr Opin Psychiatry* 20(4): 386-92.
- Rapport, M. D., Alderson, R. M., Kofler, M. J., Sarver, D. E., Bolden, J., Sims, V. (2008). "Working memory deficits in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the contribution of central executive and subsystem processes." *J Abnorm Child Psychol* 36(6): 825-37.
- Reck, S. G., Hund, A. M., Landau, S. (2010). "Memory for object locations in boys with and without ADHD." *J Atten Disord* 13(5): 505-15.
- Rosler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Thome, J., Supprian, T., Nissen, T., Stieglitz, R. D., Blocher, D., Hengesach, G., Trott, G. E. (2004). "[Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Self-rating behaviour questionnaire and diagnostic checklist]." *Nervenarzt* 75(9): 888-95.
- Roy, C. S., Sherrington, C. S. (1890). "On the Regulation of the Blood-supply of the Brain." *J Physiol* 11(1-2): 85-158 17.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. (1998). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV, Hogrefe-Verlag.
- Sassaroli, A., Frederick, B. d., Tong, Y., Renshaw, P. F., Fantini, S. (2006). "Spatially weighted BOLD signal for comparison of functional magnetic resonance imaging and near-infrared imaging of the brain." *Neuroimage* 33(2): 505-514.
- Schecklmann, M., Ehlis, A.-C., Plichta, M. M., Fallgatter, A. J. (2008a). "Functional near-infrared spectroscopy: A long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency." *Neuroimage* 43(1): 147-155.
- Schecklmann, M., Ehlis, A.-C., Plichta, M. M., Romanos, J., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., Jacob, C., Fallgatter, A. J. (2008b). "Diminished prefrontal oxygenation with normal and above-average verbal fluency performance in adult ADHD." *J Psychiatr Res* 43(2): 98-106.
- Schecklmann, M., Romanos, M., Bretscher, F., Plichta, M. M., Warnke, A., Fallgatter, A. J. (2010). "Prefrontal oxygenation during working memory in ADHD." *J Psychiatr Res* 44(10): 621-628.

- Schmitz, M., Cadore, L., Paczko, M., Kipper, L., Chaves, M., Rohde, L. A., Moura, C., Knijnik, M. (2002). "Neuropsychological performance in DSM-IV ADHD subtypes: an exploratory study with untreated adolescents." *Can J Psychiatry* 47(9): 863-9.
- Schneider, M., Retz, W., Coogan, A., Thome, J., Rosler, M. (2006). "Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)--a neurological view." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256 Suppl 1: i32-41.
- Schroeter, M. L., Zysset, S., Wahl, M., von Cramon, D. Y. (2004). "Prefrontal activation due to Stroop interference increases during development--an event-related fNIRS study." *Neuroimage* 23(4): 1317-1325.
- Schweitzer, J., Hanford, R., Medoff, D. (2006). "Working memory deficits in adults with ADHD: is there evidence for subtype differences?" *Behavioral and Brain Functions* 2(1): 43.
- Schweitzer, J. B., Faber, T. L., Grafton, S. T., Tune, L. E., Hoffman, J. M., Kilts, C. D. (2000). "Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder." *The American Journal of Psychiatry* 157(2): 278-80.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Rapoport, J. L. (2007). "Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(49): 19649-54.
- Sheridan, M. A., Hinshaw, S., D'Esposito, M. (2007). "Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry* 46(10): 1357-66.
- Shiels, K., Hawk, L. W., Jr., Lysczek, C. L., Tannock, R., Pelham, W. E., Jr., Spencer, S. V., Gangloff, B. P., Waschbusch, D. A. (2008). "The effects of incentives on visual-spatial working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *J Abnorm Child Psychol* 36(6): 903-13.
- Silk, T., Vance, A., Rinehart, N., Egan, G., O'Boyle, M., Bradshaw, J. L., Cunnington, R. (2005). "Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study." *The British Journal of Psychiatry* 187(3): 282-283.
- Sonuga-Barke, E. J. S. (2005). "Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways." *Biol Psychiatry* 57(11): 1231-1238.
- Strangman, G., Boas, D. A., Sutton, J. P. (2002). "Non-invasive neuroimaging using near-

- infrared light." *Biol Psychiatry* 52(7): 679-93.
- Suda, M., Fukuda, M., Sato, T., Iwata, S., Song, M., Kameyama, M., Mikuni, M. (2009). "Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex." *Brain Research* 1252: 152-160.
- Sumitani, S., Tanaka, T., Tayoshi, S., Ota, K., Kameoka, N., Mormune, M., Shibuya-Tayoshi, S., Kinouchi, S., Ueno, S., Ohmori, T. (2005). "Hemodynamic changes in the prefrontal cortex during mental works as measured by multi channel near-infrared spectroscopy (NIRS)." *The Journal of Medical Investigation* 52: 302-303.
- Tewes, U., Schallberger, P., Rossmann, U. (1999). Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III), Bern: Huber.
- Ungerleider, L. G., Haxby, J. V. (1994). "'What' and 'where' in the human brain." *Current Opinion in Neurobiology* 4: 157-165.
- Valera, E. M., Brown, A., Biederman, J., Faraone, S. V., Makris, N., Monuteaux, M. C., Whitfield-Gabrieli, S., Vitulano, M., Schiller, M., Seidman, L. J. (2010). "Sex differences in the functional neuroanatomy of working memory in adults with ADHD." *Am J Psychiatry* 167(1): 86-94.
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Biederman, J., Poldrack, R. A., Seidman, L. J. (2005). "Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biol Psychiatry* 57(5): 439-47.
- Vance, A., Silk, T. J., Casey, M., Rinehart, N. J., Bradshaw, J. L., Bellgrove, M. A., Cunnington, R. (2007). "Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study." *Mol Psychiatry* 12(9): 826-832.
- Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L., Dirnagl, U. (1993). "Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults." *Neuroscience Letters* 154(1-2): 101-4.
- Villringer, A., Planck, J., Stodieck, S., Botzel, K., Schleinkofer, L., Dirnagl, U. (1994). "Noninvasive assessment of cerebral hemodynamics and tissue oxygenation during activation of brain cell function in human adults using near infrared spectroscopy." *Adv Exp Med Biol* 345: 559-65.
- Weber, P., Lutschg, J., Fahrenstich, H. (2005). "Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy." *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 26(2): 105-11.

Weiss, R. H. (1998). Grundintelligenztest Skala 2 CFT 20, Goettingen: Hogrefe-Verlag.

Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., Pennington, B. F. (2005).

"Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review." *Biological Psychiatry* 57(11): 1336-46.

Wolf, R. C., Plichta, M. M., Sambataro, F., Fallgatter, A. J., Jacob, C., Lesch, K.-P.,

Herrmann, M. J., Schönfeldt-Lecuona, C., Connemann, B. J., Grön, G., Vasic, N.

(2009). "Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral prefrontal cortex during working memory processing in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Human Brain Mapping* 30(7): 2252-2266.

# Anhang

## Anhang A: Anschreiben an die Eltern der Kinder mit ADHS bzw. an die Eltern der gesunden Kinder

**Universitätsklinikum Würzburg**  
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

**Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie**  
Direktor: Prof. Dr. A. Warnke

**Klinische Forschergruppe Würzburg - ADHS**



Liebe Familie **XXX**,

Würzburg, 26.09.2007

Bereits mehrfach haben Sie an Studien in unserem Haus zum Thema **Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)** teilgenommen. Dafür erneut herzlichen Dank an die gesamte Familie. Wir versuchen fortlaufend, neue Erkenntnisse der Forschung aufzugreifen und unsere Untersuchungen anzupassen. Daher haben wir eine neue Studie initiiert, die mithilfe einer neuen Technik die Funktion bestimmter Hirnareale bei Gedächtnisaufgaben untersucht. Aus anderen Studien wissen wir, dass Kinder mit ADHS häufig Defizite in diesen Tests aufweisen. Bei der neuen Technik handelt es sich um die **Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)**, welche mit Licht spezieller Wellenlänge die Hirndurchblutung messen kann und völlig nebenwirkungsfrei ist. Hierzu wird eine Haube auf den Kopf gesetzt, die am ehesten einer EEG-Haube ähnelt. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie uns erneut bei unserer Arbeit unterstützen könnten.

*Welche Untersuchungen werden durchgeführt?*

- a. eine NIRS-Untersuchung, bei welcher eine Gedächtnisaufgabe am Computer gemacht wird und welche mit Vorbereitung ca. 45 Min. dauert.
- b. Zwei Fragebögen für die Eltern, Dauer ca. 10 Min.

Als kleines Dankeschön für die Teilnahme erhalten alle Kinder einen **Kinogutschein**. Eine erneute Blutentnahme wird **nicht** durchgeführt. Wie telefonisch besprochen möchten wir darum bitten, eine eventuelle **Medikation** mit Methylphenidat am Untersuchungstag sowie am Vortag **abzusetzen**. Bitte bringen Sie die Aufklärungsbögen unterschrieben zur Termin mit.

Alle Untersuchungen sind völlig ungefährlich und wir erhielten die Zustimmung zur Durchführung der Untersuchungen durch die Ethikkommission der Universität Würzburg. Alle erhobenen Daten werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt. Die Studie wird von der Doktorandin Franziska Bretscher durchgeführt, die Sie bereits telefonisch kontaktiert hat. Bei weiteren **Fragen** oder zur **Terminabsprache** können Sie uns erreichen unter: **Tel. 0931 - 30 58 049, email: f\_bretscher@yahoo.de**

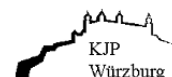
**XXX** Termin: \_\_\_\_\_  
Treffpunkt: \_\_\_\_\_

Herzlichen Dank, mit freundlichen Grüßen,

Dr. med. M. Romanos  
0931 - 201 12  
Romanos@kjp.uni-wuerzburg.de

Klinik und Poliklinik für Kinder- und  
Jugendpsychiatrie und Psychotherapie  
Füchsleinstr. 15  
97080 Würzburg

Tel.: (09 31) 2 01 – 7 79 50  
Fax: (09 31) 2 01 – 7 80 20  
kjp@nervenklinik.uni-wuerzburg.de  
www.uni-wuerzburg.de/kjpsych/



Liebe Familie **XXX**,

Würzburg, 13.11.2007

Wir versuchen fortlaufend, neue Erkenntnisse der Forschung aufzugreifen und unsere Untersuchungen anzupassen. Daher haben wir eine neue Studie initiiert, die mithilfe einer neuen Technik die Funktion bestimmter Hirnareale bei Gedächtnisaufgaben untersucht. Aus anderen Studien wissen wir, dass Kinder mit **Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)** häufig Defizite in diesen Tests aufweisen und wir möchten nun auch gesunde Kinder als Vergleichsgruppe untersuchen. Bei der neuen Technik handelt es sich um die **Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)**, welche mit Licht spezieller Wellenlänge die Hirndurchblutung messen kann und völlig nebenwirkungsfrei ist. Hierzu wird eine Haube auf den Kopf gesetzt, die am ehesten einer EEG-Haube ähnelt. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie uns erneut bei unserer Arbeit unterstützen könnten.

*Welche Untersuchungen werden durchgeführt?*

- eine NIRS-Untersuchung, bei welcher eine Gedächtnisaufgabe am Computer gemacht wird und welche mit Vorbereitung ca. 45 Min. dauert.
- Zwei Fragebögen für die Eltern, Dauer ca. 10 Min.

Als kleines Dankeschön für die Teilnahme erhalten alle Kinder einen **Kinogutschein**. Eine erneute Blutentnahme wird **nicht** durchgeführt. Bitte bringen Sie die Aufklärungsbögen unterschrieben zur Termin mit.

Alle Untersuchungen sind völlig ungefährlich und wir erhielten die Zustimmung zur Durchführung der Untersuchungen durch die Ethikkommission der Universität Würzburg. Alle erhobenen Daten werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt. Die Studie wird von der Doktorandin Franziska Bretscher durchgeführt, die Sie bereits telefonisch kontaktiert hat. Bei weiteren **Fragen** oder zur **Terminabsprache** können Sie uns erreichen unter: **Tel. 0931 - 30 58 049, email: f\_bretscher@yahoo.de**

**XXX** Termin: \_\_\_\_\_  
Treffpunkt: \_\_\_\_\_

Herzlichen Dank, mit freundlichen Grüßen,



Dr. med. M. Romanos  
0931 - 201 12  
Romanos@kjp.uni-wuerzburg.de

# **Anhang B: Aufklärung über die Untersuchungsmethode der fNIRS und Einverständniserklärung an der Teilnahme der Studie**

## **Universitätsklinikum Würzburg**

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



**Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie**

Direktor: Prof. Dr. med. A. Warnke

**Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung**

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

**Labor für Pharmakogenetik**

Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Ansprechpartner:** Dr. med. M. Romanos

Füchleinstraße 15

97080 Würzburg

Telefon: 0931-201-77430

Telefax: 0931-201-77550

Version 1 vom 14.08.2007

## **KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND HIRNFUNKTIONELLE MESSUNGEN ZU RIECHSTÖRUNGEN BEI PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN**

### **AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR KINDER & JUGENDLICHE MIT ADHS**

#### **SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG**

Du gehörst zu den Kindern bzw. Jugendlichen, welche Schwierigkeiten haben, sich z.B. in der Schule nicht ablenken zu lassen. Vielleicht bist Du auch oft unruhig und es fällt Dir schwer, länger still sitzen zu bleiben. Man nennt diese Symptome auch ADHS. Es gibt Hinweise darauf, dass Menschen mit ADHS schlechter riechen können als Andere. Wir möchten daher untersuchen, ob Kinder und Jugendliche mit ADHS in Riechtestests schlechter abschneiden. Außerdem wollen wir überprüfen, ob wir in einer weiteren Untersuchung sehen können, wie das Gehirn beim Riechen arbeitet. Möglicherweise kann die Untersuchung helfen, zukünftig ADHS besser zu erkennen und zu behandeln.

#### **WIE FUNKTIONIERT EIN RIECHTEST?**

Der Test dauert insgesamt maximal 30 Minuten. Dabei ist es wichtig, dass Du eine Brille trägst, durch die Du nichts sehen kannst. Erst dann halten wir Dir Geruchsproben, die wie Filzstifte ausschauen, nah an Deine Nase. Du hast drei verschiedene Aufgaben: 1. Einen bestimmten Geruch heraus riechen, der immer schwächer wird, 2. verschiedene Gerüche unterscheiden, 3. Gerüche erkennen und beim Namen nennen.

Nach der Auswertung wird Dir das Ergebnis der Riechprüfung sofort mitgeteilt.

#### **WELCHE NEBENWIRKUNGEN KÖNNEN AUFTRETEN?**

Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Alle Gerüche sind ungefährlich und in vielen anderen Kosmetikprodukten enthalten.

#### **WIE FUNKTIONIERT DIE HIRNFUNKTIONSMESSUNG?**

Der Test dauert höchstens 45 Minuten. Mit der Nah-Infrarot Spektroskopie (**NIRS**) kann man ohne Schmerzen und ohne in den Körper eingreifen zu müssen, die Durchblutung des Gehirns messen. Dazu werden Messinstrumente in einer kleinen Gummipatte auf die Kopfhaut gelegt und mit einem Gummiband befestigt. Diese Messinstrumente sind kleine Lampen, die ganz bestimmtes unschädliches Licht abgeben und die messen können,

wie viel Licht vom Gehirn zurückgeworfen wird. Aus diesem Messergebnis kann dann errechnet werden, wie sich die Durchblutung des Gehirns ändert.

Mit dem Elektroenzephalogramm (**EEG**) werden an der Kopfoberfläche die schwachen elektrischen Ströme gemessen, mit denen das Gehirn arbeitet. Hierfür werden mit einer Paste Messelektroden auf die Kopfhaut geklebt. Die Hirnstrommessung selbst ist nicht zu bemerken. Die Paste lässt sich problemlos durch Haare waschen wieder entfernen.

#### **IST DIE UNTERSUCHUNG GEFÄHRLICH?**

Sowohl die NIRS wie auch die EEG-Untersuchung sind völlig ungefährlich und es gibt keine bekannten Nebenwirkungen.

#### **BLUTENTNAHME**

Um zu sehen, ob das Riechen mit der Vererbung zusammenhängt nehmen wir Dir zusätzlich bei den immer durchgeführten Blutuntersuchungen ein weiteres Röhrchen Blut ab. Normalerweise musst Du dafür nicht extra gestochen werden.

#### **WELCHE ANDEREN UNTERSUCHUNGEN WERDEN GEMACHT?**

Zusätzlich zum Riechtest füllen Du und Deine Eltern Fragebögen aus und wir stellen Dir und Deinen Eltern noch weitere Fragen. Das machen wir, um genau zu erfahren, in welchen Situation Du Schwierigkeiten hast.

#### **IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?**

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung abgebrochen werden, ohne dass Dir daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

#### **DATENSCHUTZERKLÄRUNG**

Für diese Untersuchung werden die Daten über Dich und die Ergebnisse des Riechtests im Computer gespeichert. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

#### **EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Diese Informationen habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde vom Untersuchungsleiter erklärt, alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der Durchführung der oben beschriebenen Untersuchungen sowie einer Speicherung, Verarbeitung und evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in anonymisierter Form (d. h. ohne Angabe des Namens) bin ich einverstanden.

Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für mich abgebrochen werden kann.

Ich, \_\_\_\_\_  
Vor- und Nachname

erkläre mich somit einverstanden, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Patient/in \_\_\_\_\_ Untersuchungsleiter/in \_\_\_\_\_  
Datum



# Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

## Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



## Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. A. Warnke

## Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

## Labor für Pharmakogenetik

Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Ansprechpartner:** Dr. med. M. Romanos

Füchslinstraße 15

97080 Würzburg

Telefon: 0931-201-77430

Telefax: 0931-201-77550

Version 1 vom 14.08.2007

## KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND GENOMISCHE HIRNFUNKTIONSMESSUNG ZU RIECHSTÖRUNGEN BEI PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

### AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR ELTERN VON KINDERN MIT ADHS

#### **SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG**

Bei Ihrem Kind wurde die Diagnose einer Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (ADHS) gestellt. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patienten mit dieser Diagnose die Riechwahrnehmung beeinträchtigt sein könnte. Bei anderen Erkrankungen wie Morbus Parkinson (Schüttellähmung) werden Riechtests als Früherkennungsmethoden eingesetzt. Wir möchten daher untersuchen, inwiefern Kinder und Jugendliche mit ADHS in Riechtests Defizite aufweisen. Außerdem wollen wir überprüfen, ob sich die klinische Riechleistung in einer neurophysiologischen Untersuchung widerspiegelt. Möglicherweise könnten die Ergebnisse dazu beitragen, zukünftig die Diagnostik und Therapie der Störung zu verbessern.

#### **WIE FUNKTIONIERT EIN RIECHTEST?**

In der Untersuchung findet ein kommerzieller Riechtest („Sniffin Sticks“, Firma Burghart, Wedel) Verwendung. Die Testung dauert insgesamt maximal 30 Minuten. Der Test besteht aus drei Teilen, die der Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle, der Unterscheidung von Gerüchen, sowie der Erkennung von Gerüchen dienen. Den Patienten werden nach Ankündigung für ca. 3 Sekunden filzstiftähnliche Stifte 2 cm vor die Nase gehalten. Nach Öffnen der Kappe verströmen natürliche und künstliche Aromen. Teilweise muss bei der Testung eine Schlafbrille getragen, um das Ergebnis durch unterschiedliches Aussehen der Stifte nicht zu verfälschen.

Nach der Auswertung wird das Ergebnis der Riechprüfung sofort mitgeteilt.

#### **WELCHE NEBENWIRKUNGEN KÖNNEN AUFTRETEN?**

Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Alle dargebotenen Gerüche sind gesundheitlich unbedenklich und in herkömmlichen Kosmetikprodukten enthalten.

#### **WIE FUNKTIONIERT DIE HIRNFUNKTIONSMESSUNG?**

Der Test dauert höchstens 45 Minuten. Mit der Nah-Infrarot Spektroskopie (**NIRS**) kann man ohne Schmerzen und ohne in den Körper eingreifen zu müssen, die Durchblutung des Gehirns messen. Dazu werden Messinstrumente in einer kleinen Gummipatte auf die Kopfhaut gelegt und mit einem Gummiband befestigt. Diese Messinstrumente sind kleine

Lampen, die ganz bestimmtes unschädliches Licht abgeben und die messen können, wie viel Licht vom Gehirn zurückgeworfen wird. Aus diesem Messergebnis kann dann errechnet werden, wie sich die Durchblutung des Gehirns ändert.

Mit dem Elektroenzephalogramm (**EEG**) werden an der Kopfoberfläche die schwachen elektrischen Ströme gemessen, mit denen das Gehirn arbeitet. Hierfür werden mit einer Paste Messelektroden auf die Kopfhaut geklebt. Die Hirnstrommessung selbst ist nicht zu bemerken. Die Paste lässt sich problemlos durch Haare waschen wieder entfernen.

#### **IST DIE UNTERSUCHUNG GEFÄHRLICH?**

Sowohl die NIRS wie auch die EEG-Untersuchung sind völlig ungefährlich und es gibt keine bekannten Nebenwirkungen.

#### **BLUTENTNAHME**

Zur genetischen Analyse werden 10 ml Blut aus der Armvene entnommen. Die Blutentnahme kann normalerweise im Rahmen der üblichen Routineuntersuchungen durchgeführt werden, so dass keine zusätzliche Punktion notwendig wird.

#### **WELCHE ANDEREN UNTERSUCHUNGEN WERDEN GEMACHT?**

Die Untersuchungen, die abgesehen von der Riechtestung und der neurophysiologischen Untersuchung durchgeführt werden, dienen der klinischen Diagnostik und der Diagnose evtl. zusätzlicher Störungen. Die meisten Fragebögen werden in unserer Klinik standardmäßig bei allen Patienten gemacht. Zusätzlich möchten wir Sie in einem Interview nach verschiedenen möglichen Problembereichen zu Ihrem Kind befragen. Die zusätzliche Diagnostik kann in der Regel im Rahmen der Routinediagnostik erfolgen.

#### **IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?**

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung widerrufen werden, ohne dass daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

#### **DATENSCHUTZERKLÄRUNG**

Für diese Untersuchung werden die personenbezogenen Daten und die Ergebnisse der Riechprüfung elektronisch gespeichert. Alle Daten werden vertraulich behandelt und nur zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

#### **EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Diese Informationen habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde vom Untersuchungsleiter erklärt, alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der Durchführung der oben beschriebenen Untersuchungen sowie einer Speicherung, Verarbeitung und evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in anonymisierter Form (d. h. ohne Angabe des Namens) bin ich einverstanden.

Ich erkläre mich einverstanden, dass mein Kind

\_\_\_\_\_ an der oben beschriebenen Studie teilnimmt.

Name Kind

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Sorgeberechtigte/r

\_\_\_\_\_  
Untersuchungsleiter/in

# Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

## Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

## Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. A. Warnke

## Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

## Labor für Pharmakogenetik

Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



**Ansprechpartner:** Dr. med. M. Romanos

Füchslinstraße 15

97080 Würzburg

Telefon: 0931-201-77430

Telefax: 0931-201-77550

Version 2 vom 26.10.2009

## KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND HIRNFUNKTIONELLE MESSUNGEN ZU RIECHSTÖRUNGEN BEI PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

### AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR GESUNDE KINDER & JUGENDLICHE

#### **SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG**

Manche Kinder und Jugendliche mit bestimmten psychischen Erkrankungen scheinen schlechter riechen zu können als gesunde Kinder. Mit einer Riechprüfung und einer Hirnfunktionsmessung können wir den Geruchssinn dieser Kinder mit dem von gesunden vergleichen. Durch Deine Teilnahme hilfst Du uns, diese Riechstörungen bei psychisch kranken Kindern zu erkennen, und möglicherweise kann die Untersuchung dazu beitragen, zukünftig den Kindern besser zu helfen.

#### **WIE FUNKTIONIERT EIN RIECHTEST?**

Der Test dauert insgesamt maximal 30 Minuten. Dabei ist es wichtig, dass Du eine Brille trägst, durch die Du nichts sehen kannst. Erst dann halten wir Dir Geruchsproben, die wie Filzstifte ausschauen, nah an Deine Nase. Du hast drei verschiedene Aufgaben: 1. Einen bestimmten Geruch heraus riechen, der immer schwächer wird, 2. verschiedene Gerüche unterscheiden, 3. Gerüche erkennen und beim Namen nennen.

Nach der Auswertung wird Dir das Ergebnis der Riechprüfung sofort mitgeteilt.

#### **WELCHE NEBENWIRKUNGEN KÖNNEN AUFTRETEN?**

Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Alle Gerüche sind ungefährlich und in vielen anderen Kosmetikprodukten enthalten.

#### **WIE FUNKTIONIERT DIE HIRNFUNKTIONSMESSUNG?**

Der Test dauert höchstens 45 Minuten. Mit der Nah-Infrarot Spektroskopie (**NIRS**) kann man ohne Schmerzen und ohne in den Körper eingreifen zu müssen, die Durchblutung des Gehirns messen. Dazu werden Messinstrumente in einer kleinen Gummipatte auf die Kopfhaut gelegt und mit einem Gummiband befestigt. Diese Messinstrumente sind kleine Lampen, die ganz bestimmtes unschädliches Licht abgeben und die messen können, wie viel Licht vom Gehirn zurückgeworfen wird. Aus diesem Messergebnis kann dann errechnet werden, wie sich die Durchblutung des Gehirns ändert.

Mit dem Elektroenzephalogramm (**EEG**) werden an der Kopfoberfläche die schwachen elektrischen Ströme gemessen, mit denen das Gehirn arbeitet. Hierfür werden mit einer Paste Messelektroden auf die Kopfhaut geklebt. Die Hirnstrommessung selbst ist nicht zu bemerken. Die Paste lässt sich problemlos durch Haare waschen wieder entfernen.

**IST DIE UNTERSUCHUNG GEFÄHRLICH?**

Sowohl die NIRS wie auch die EEG-Untersuchung sind völlig ungefährlich und es gibt keine bekannten Nebenwirkungen.

**BLUTENTNAHME**

Um zu sehen, ob das Riechen mit der Vererbung zusammenhängt nehmen wir Dir zwei Röhrchen Blut ab. Manchmal bildet sich dort ein blauer Fleck, der aber nach ein paar Tagen wieder weggeht.

**WELCHE ANDEREN UNTERSUCHUNGEN WERDEN GEMACHT?**

Zusätzlich zum Riechtest füllen Du und Deine Eltern Fragebögen aus und wir stellen Dir und Deinen Eltern noch weitere Fragen. Dies wird genauso gemacht bei den Kindern mit psychischen Erkrankungen, um zu erfahren, in welchen Situationen sie bestimmte Schwierigkeiten haben.

**IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?**

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung abgebrochen werden, ohne dass Dir daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

**DATENSCHUTZERKLÄRUNG**

Für diese Untersuchung werden die Daten über Dich und die Ergebnisse des Riechtests im Computer gespeichert. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

**EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Diese Informationen habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde vom Untersuchungsleiter erklärt, alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der Durchführung der oben beschriebenen Untersuchungen sowie einer Speicherung, Verarbeitung und evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in anonymisierter Form (d. h. ohne Angabe des Namens) bin ich einverstanden.

Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für mich abgebrochen werden kann.

Ich, \_\_\_\_\_  
Vor- und Nachname

erkläre mich somit einverstanden, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

\_\_\_\_\_  
Datum                      Proband/in                      Untersuchungsleiter/in

# Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

## Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



## Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. A. Warnke

## Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

## Labor für Pharmakogenetik

Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Ansprechpartner:** Dr. med. M. Romanos

Füchleinstraße 15

97080 Würzburg

Telefon: 0931-201-77430

Telefax: 0931-201-77550

Version 2 vom 26.10.2009

## **KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND GENOMISCHE HIRNFUNKTIONSMESSUNG ZU RIECHSTÖRUNGEN BEI PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN**

### **AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR ELTERN VON KONTROLLKINDERN**

#### **SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG**

Bei Kindern mit verschiedenen kinder- und jugendpsychiatrischen Krankheitsbildern ergaben sich Hinweise darauf, dass bei den Betroffenen die Riechwahrnehmung beeinträchtigt sein könnte. Bei anderen Erkrankungen wie Morbus Parkinson (Schüttellähmung) werden Riechtests als Früherkennungsmethoden eingesetzt. Wir möchten daher untersuchen, inwiefern Kinder und Jugendliche mit einer Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, Psychose oder Anorexie in Riechtests Defizite aufweisen.

Außerdem wollen wir überprüfen, ob sich die klinische Riechleistung in einer neurophysiologischen Untersuchung widerspiegelt. Um die Ergebnisse sinnvoll auswerten zu können, benötigen wir eine gesunde Vergleichsgruppe. Möglicherweise könnten die Ergebnisse dazu beitragen, zukünftig die Diagnostik und Therapie der Störung zu verbessern.

#### **WIE FUNKTIONIERT EIN RIECHTEST?**

In der Untersuchung findet ein kommerzieller Riechtest („Sniffin Sticks“, Firma Burghart, Wedel) Verwendung. Die Testung dauert insgesamt maximal 30 Minuten. Der Test besteht aus drei Teilen, die der Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle, der Unterscheidung von Gerüchen, sowie der Erkennung von Gerüchen dienen. Den Probanden werden nach Ankündigung für ca. 3 Sekunden filzstiftähnliche Stifte 2 cm vor die Nase gehalten. Nach Öffnen der Kappe verströmen natürliche und künstliche Aromen. Teilweise muss bei der Testung eine Schlafbrille getragen, um das Ergebnis durch unterschiedliches Aussehen der Stifte nicht zu verfälschen.

Nach der Auswertung wird das Ergebnis der Riechprüfung sofort mitgeteilt.

#### **WELCHE NEBENWIRKUNGEN KÖNNEN AUFTRETEN?**

Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Alle dargebotenen Gerüche sind gesundheitlich unbedenklich und in herkömmlichen Kosmetikprodukten enthalten.

#### **WIE FUNKTIONIERT DIE HIRNFUNKTIONSMESSUNG?**

Der Test dauert höchstens 45 Minuten. Mit der Nah-Infrarot Spektroskopie (**NIRS**) kann man ohne Schmerzen und ohne in den Körper eingreifen zu müssen, die Durchblutung

des Gehirns messen. Dazu werden Messinstrumente in einer kleinen Gummiplatte auf die Kopfhaut gelegt und mit einem Gummiband befestigt. Diese Messinstrumente sind kleine Lampen, die ganz bestimmtes unschädliches Licht abgeben und die messen können, wie viel Licht vom Gehirn zurückgeworfen wird. Aus diesem Messergebnis kann dann errechnet werden, wie sich die Durchblutung des Gehirns ändert.

Mit dem Elektroenzephalogramm (**EEG**) werden an der Kopfoberfläche die schwachen elektrischen Ströme gemessen, mit denen das Gehirn arbeitet. Hierfür werden mit einer Paste Messelektroden auf die Kopfhaut geklebt. Die Hirnstrommessung selbst ist nicht zu bemerken. Die Paste lässt sich problemlos durch Haare waschen wieder entfernen.

#### **IST DIE UNTERSUCHUNG GEFÄHRLICH?**

Sowohl die NIRS wie auch die EEG-Untersuchung sind völlig ungefährlich und es gibt keine bekannten Nebenwirkungen.

#### **BLUTENTNAHME**

Zur genetischen Analyse werden 20 ml Blut aus der Armvene entnommen. An der Einstichstelle kann es zu einem Hämatom („blauen Fleck“) kommen.

#### **WELCHE ANDEREN UNTERSUCHUNGEN WERDEN GEMACHT?**

Die Untersuchungen, die abgesehen von der eigentlichen Riechtestung durchgeführt werden, dienen dem klinischen Ausschluss kinder- und jugendpsychiatrischer Störungen und werden in gleicher Weise bei allen Patientengruppen durchgeführt. Es kommen verschiedene Fragebögen zum Einsatz, außerdem führen wir mit Ihnen ein Interview durch, in dem wir Sie nach verschiedenen möglichen Problemen Ihres Kindes befragen.

#### **IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?**

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung widerrufen werden, ohne dass daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

#### **DATENSCHUTZERKLÄRUNG**

Für diese Untersuchung werden die personenbezogenen Daten und die Ergebnisse der Riechprüfung elektronisch gespeichert. Alle Daten werden vertraulich behandelt und nur zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

#### **EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Diese Informationen habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde vom Untersuchungsleiter erklärt, alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der Durchführung der oben beschriebenen Untersuchungen sowie einer Speicherung, Verarbeitung und evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in anonymisierter Form (d. h. ohne Angabe des Namens) bin ich einverstanden.

Ich erkläre mich einverstanden, dass mein Kind

\_\_\_\_\_ an der oben beschriebenen Studie teilnimmt.  
Name Kind

\_\_\_\_\_ Datum                      \_\_\_\_\_ Sorgeberechtigte/r                      \_\_\_\_\_ Untersuchungsleiter/in

## Anhang C: Fragebögen

### ADHS-DC

Codierung: \_\_\_\_\_

**A: Unaufmerksamkeit:** Der Patient/die Patientin ...

	nicht vorhanden	leicht	mittel	schwer
1. ist häufig unaufmerksam gegenüber Details oder macht Sorgfaltsfehler bei der Arbeit und sonstigen Aktivitäten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ist häufig nicht in der Lage, die Aufmerksamkeit bei der Arbeit oder sonstigen Aktivitäten (z.B. Lesen, Fernsehen) aufrechtzuerhalten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. hört häufig scheinbar nicht zu, auch wenn er direkt angesprochen wird.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. führt Aufgaben und Pflichten am Arbeitsplatz nicht so zu Ende, wie sie ihm erläutert wurden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ist häufig beeinträchtigt, Aufgaben, Vorhaben und Aktivitäten zu organisieren (z.B. Urlaubsplanungen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. vermeidet Arbeiten, die geistige Anstrengung erfordern. Er fühlt sich bei solchen Arbeiten unwohl und sie widerstreben ihm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. verlegt häufig wichtige Gegenstände (z.B. Schlüssel, Portemonnaie, Werkzeug, Brille).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. wird häufig von externen Stimuli abgelenkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ist im Alltag (Termine, Telefonate, Verabredungen) oft vergesslich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Inatt: \_\_\_\_\_

**B: Überaktivität:** Der Patient/die Patientin ...

10. zappelt häufig mit Händen und Füßen oder windet sich beim Sitzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. fällt es schwer, längere Zeit sitzen zu bleiben (z.B. im Kino, Theater).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. fühlt sich häufig unruhig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. kann sich häufig schlecht leise beschäftigen oder ist laut dabei.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ist ständig in Bewegung und wirkt wie aufgezogen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hyp: \_\_\_\_\_

**C: Impulsivität:** Der Patient/die Patientin ...

15. fällt es häufig schwer abzuwarten, bis andere ausgesprochen haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. ist häufig ungeduldig und kann nicht warten, bis er an der Reihe ist (z.B. beim Einkaufen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. unterbricht und stört häufig andere bei ihren Beschäftigungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. redet häufig exzessiv, ohne Rücksicht auf Reaktionen aus der Umgebung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Imp: \_\_\_\_\_

**Gesamt:** \_\_\_\_\_

19. Diese Schwierigkeiten treten in unterschiedlichen Lebenssituationen auf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**D: Beeinträchtigung**

20. Es besteht ein Leidensdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Es liegt eine Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit vor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# CBCL

Sie finden im folgenden eine Reihe von Aussagen über bestimmte Verhaltensweisen, die auf Kinder und Jugendliche zutreffen können. Prüfen Sie bitte bei jeder Aussage, ob sie auf Ihren Sohn/Ihre Tochter **jetzt** oder innerhalb der **letzten 6 Monate** zutrifft.

Wenn das Verhalten Ihren Sohn/Ihre Tochter ziemlich genau kennzeichnet oder häufig auftritt, kreuzen Sie bitte die 2 an. Wenn die Aussage etwas oder manchmal zutrifft, kreuzen Sie bitte die 1 an. Wenn Ihr Sohn/Ihre Tochter das Verhalten nicht zeigt (nicht zutreffend), so kreuzen Sie bitte die 0 an.

**0 = nicht zutreffend**

**1 = etwas/manchmal**

**2 = genau/häufig**

- |   |  |
|---|--|
| <p>1. Verhält sich zu jung für sein/ihr Alter ..... 0 1 2</p> <p>2. Leidet unter einer Allergie ..... 0 1 2<br/>Bitte beschreiben: _____</p> <p>3. Streitet sich, widerspricht ..... 0 1 2</p> <p>4. Leidet unter Asthma ..... 0 1 2</p> <p>5. Bei Jungen: verhält sich wie ein Mädchen ..... 0 1 2<br/>Bei Mädchen: verhält sich wie ein Junge ..... 0 1 2</p> <p>6. Kotet ein ..... 0 1 2</p> <p>7. Gibt an, schneidet auf (prahlt) ..... 0 1 2</p> <p>8. Kann sich nicht konzentrieren, begrenzte Aufmerksamkeit ..... 0 1 2</p> <p>9. Kommt von bestimmten Gedanken nicht los ..... 0 1 2<br/>Bitte beschreiben: _____</p> <p>10. Kann nicht still sitzen, ist zappelig, zu aktiv ..... 0 1 2</p> <p>11. Ist für sein/ihr Alter zu abhängig von Erwachsenen ..... 0 1 2</p> <p>12. Beklagt sich über Alleinsein, fühlt sich einsam ..... 0 1 2</p> <p>13. Ist verwirrt oder zerstreut ..... 0 1 2</p> <p>14. Weint viel ..... 0 1 2</p> <p>15. Ist grausam zu Tieren ..... 0 1 2</p> <p>16. Ist gemein, rücksichtslos, schüchtert andere ein ..... 0 1 2</p> <p>17. Hat Tagträume, ist gedankenverloren ..... 0 1 2</p> <p>18. Hat sich absichtlich verletzt oder Selbstmord versucht ..... 0 1 2</p> <p>19. Fordert viel Aufmerksamkeit und Beachtung ..... 0 1 2</p> <p>20. Macht seine/ihre Sachen kaputt ..... 0 1 2</p> <p>21. Macht Sachen kaputt, die anderen gehören ..... 0 1 2</p> <p>22. Ist zu Hause/den Eltern gegenüber ungehorsam ..... 0 1 2</p> <p>23. Ist in der Schule ungehorsam ..... 0 1 2</p> <p>24. Ist schlecht ..... 0 1 2</p> <p>25. Kommt mit anderen im gleichen Alter nicht aus ..... 0 1 2</p> <p>26. Fühlt sich nicht schuldig, wenn er/sie etwas Unerlaubtes getan hat ..... 0 1 2</p> <p>27. Wird leicht eifersüchtig ..... 0 1 2</p> <p>28. Ist oder trinkt Dinge, die ungenießbar sind ..... 0 1 2<br/>Bitte beschreiben: _____</p> <p>29. Fürchtet sich vor bestimmten Tieren, Situationen oder Plätzen (Schule ausgenommen) ..... 0 1 2<br/>Bitte beschreiben: _____</p> <p>30. Hat Angst zur Schule zu gehen ..... 0 1 2</p> <p>31. Befürchtet, er/sie könnte etwas Schlimmes denken oder tun ..... 0 1 2</p> <p>32. Glaubte, perfekt sein zu müssen ..... 0 1 2</p> <p>33. Fühlt oder sagt, daß niemand ihn/sie mag ..... 0 1 2</p> <p>34. Glaubte, andere wollten ihm/ihr etwas antun ..... 0 1 2</p> <p>35. Fühlt sich wertlos oder unterlegen ..... 0 1 2</p> <p>36. Zieht sich ungewollt Verletzungen zu, neigt zu Unfällen ..... 0 1 2</p> <p>37. Gerät leicht in Raufereien, Schlägereien ..... 0 1 2</p> | <p>38. Wird gehänselt ..... 0 1 2</p> <p>39. Hat Umgang mit Jungen/Mädchen, die Probleme oder Scherereien bereiten ..... 0 1 2</p> <p>40. Hört etwas, das nicht da ist ..... 0 1 2<br/>Bitte beschreiben: _____</p> <p>41. Handelt ohne zu überlegen, ist impulsiv ..... 0 1 2</p> <p>42. Möchte lieber allein sein als mit anderen zusammen ..... 0 1 2</p> <p>43. Lügt, schwindelt oder betrügt ..... 0 1 2</p> <p>44. Kaut an den Fingernägeln ..... 0 1 2</p> <p>45. Ist nervös, reizbar oder gespannt ..... 0 1 2</p> <p>46. Leidet unter Zuckungen (Tics) oder nervösen Bewegungen ..... 0 1 2<br/>Bitte beschreiben: _____</p> <p>47. Hat Alpträume ..... 0 1 2</p> <p>48. Ist bei anderen (Kindern/Jugendlichen) nicht beliebt ..... 0 1 2</p> <p>49. Leidet an Verstopfung, hat keinen Stuhlgang ..... 0 1 2</p> <p>50. Ist zu furchtsam oder ängstlich ..... 0 1 2</p> <p>51. Klagt über Schwindel ..... 0 1 2</p> <p>52. Hat starke Schuldgefühle ..... 0 1 2</p> <p>53. Ist zuviel ..... 0 1 2</p> <p>54. Ist übermüdet ..... 0 1 2</p> <p>55. Hat Übergewicht ..... 0 1 2</p> <p>56. Körperliche Beschwerden ohne bekannte medizinische Ursache (der Arzt hat nichts gefunden):<br/>a) Schmerzen ..... 0 1 2<br/>b) Kopfweh ..... 0 1 2<br/>c) Übelkeit, Unwohlsein ..... 0 1 2<br/>d) Augenbeschwerden. Bitte beschreiben: _____ 0 1 2<br/>e) Hautausschläge oder andere Hautprobleme ..... 0 1 2<br/>f) Magenschmerzen oder Bauchkrämpfe ..... 0 1 2<br/>g) Erbrechen, Würgen ..... 0 1 2<br/>h) andere Beschwerden. Bitte beschreiben: _____ 0 1 2</p> <p>57. Greift andere körperlich an ..... 0 1 2</p> <p>58. Bohrt in der Nase, zupft an der Haut oder anderen Körperstellen ..... 0 1 2<br/>Bitte beschreiben: _____</p> <p>59. Spielt in der Öffentlichkeit an den Geschlechtsteilen ..... 0 1 2</p> <p>60. Spielt zuviel an seinen/ihren Geschlechtsteilen ..... 0 1 2</p> <p>61. Ist schlecht in der Schule ..... 0 1 2</p> <p>62. Ist körperlich unbeholfen oder schwerfällig ..... 0 1 2</p> <p>63. Ist lieber mit Älteren als mit Gleichaltrigen zusammen ..... 0 1 2</p> <p>64. Ist lieber mit Jüngeren als mit Gleichaltrigen zusammen ..... 0 1 2</p> <p>65. Will nicht reden ..... 0 1 2</p> <p>66. Wiederholt bestimmte Handlungen immer wieder (wie unter Zwang) ..... 0 1 2</p> <p>67. Ist von zuhause weggelaufen ..... 0 1 2</p> |
|---|--|



68. Schreit laut, kreischt .....0 1 2
69. Ist verschlossen, behält Dinge für sich .....0 1 2
70. Sieht Dinge, die nicht da sind .....0 1 2  
Bitte beschreiben: \_\_\_\_\_
71. Ist befangen oder wird leicht verlegen .....0 1 2
72. Zündelt gern bzw. hat schon etwas angesteckt ..0 1 2
73. Hat sexuelle Probleme .....0 1 2  
Bitte beschreiben: \_\_\_\_\_
74. Produziert sich gern, kaspert herum, macht Faxen .....0 1 2
75. Ist schüchtern oder zaghaft/ängstlich .....0 1 2
76. Schläft weniger als die meisten Gleichaltrigen ..0 1 2
77. Schläft tagsüber und/oder nachts mehr als die meisten Gleichaltrigen. Bitte genauer beschreiben: \_\_\_\_\_
78. Schmiert oder spielt mit Kot .....0 1 2
79. Hat Probleme mit dem Sprechen .....0 1 2  
Bitte beschreiben: \_\_\_\_\_
80. Starrt ins Leere oder vor sich hin .....0 1 2
81. Hat zu Hause gestohlen .....0 1 2
82. Hat anderswo (nicht zu Hause) gestohlen .....0 1 2
83. Hortet Dinge, die er/sie nicht braucht .....0 1 2  
Bitte beschreiben: \_\_\_\_\_
84. Verhält sich eigenartig .....0 1 2  
Bitte beschreiben: \_\_\_\_\_
85. Hat seltsame Gedanken/Ideen .....0 1 2  
Bitte beschreiben: \_\_\_\_\_
86. Ist eigensinnig, mürrisch oder dickköpfig .....0 1 2
87. Zeigt plötzliche Stimmungs- oder Gefühlswechsel .....0 1 2
88. Schmolzt, ist leicht eingeschnappt/beleidigt .....0 1 2
89. Ist mißtrauisch .....0 1 2
90. Flucht oder gebraucht schmutzige Ausdrücke ..0 1 2
91. Hat schon davon gesprochen sich umzubringen .....0 1 2
92. Redet oder wandelt im Schlaf .....0 1 2  
Bitte beschreiben: \_\_\_\_\_
93. Redet zuviel .....0 1 2
94. Hänzelt andere gern .....0 1 2
95. Hat Wutausbrüche, wird leicht jähzornig/reizbar .....0 1 2
96. Denkt zuviel an Sex .....0 1 2
97. Bedroht andere/will sie verletzen .....0 1 2
98. Lutscht am Daumen .....0 1 2
99. Ist zu sehr auf Ordentlichkeit oder Sauberkeit bedacht .....0 1 2

100. Hat Schlafstörungen .....0 1 2  
Bitte beschreiben: \_\_\_\_\_
101. Schwänzt die Schule (auch einzelne Unterrichtsstunden) .....0 1 2
102. Hat nicht genug Energie, ist zu langsam oder träge .....0 1 2
103. Ist unglücklich, traurig oder niedergeschlagen .....0 1 2
104. Ist ungewöhnlich laut .....0 1 2
105. Trinkt Alkohol, nimmt Drogen oder mißbraucht Medikamente .....0 1 2
106. Richtet mutwillig Zerstörungen an .....0 1 2
107. Näßt tagsüber ein .....0 1 2
108. Näßt im Bett ein .....0 1 2
109. Jammert und quengelt .....0 1 2
110. Möchte gern vom anderen Geschlecht sein .....0 1 2
111. Zieht sich zurück, nimmt keinen Kontakt zu anderen auf .....0 1 2
112. Macht sich Sorgen .....0 1 2
113. Bitte beschreiben Sie hier die Probleme Ihres Sohnes/Ihrer Tochter, die bisher noch nicht erwähnt wurden: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_ 0 1 2
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_ 0 1 2
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

**Bitte überprüfen Sie nochmal, ob sie alle Fragen beantwortet haben.**



## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Andreas J. Fallgatter für die Überlassung des interessanten Themas und die Möglichkeit im Rahmen seiner Arbeitsgruppe für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung die Messungen mit der fNIRS durchzuführen und meine Dissertationsarbeit zu erstellen.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Andreas Warnke für die freundliche Übernahme der Zweitkorrektur.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Martin Schecklmann für die intensive Betreuung und engagierte Hilfe bei allen praktischen und theoretischen Fragen. Seine stete Diskussionsbereitschaft und konstruktive Korrektur der Arbeit weiß ich sehr zu schätzen.

Auch danke ich Priv.-Doz. Dr. med. Marcel Romanos für die Hilfe bei der Rekrutierung der Probanden, die motivierenden Gespräche und die Korrektur der Arbeit.

Nicht vergessen werden dürfen all die Kinder und Eltern, ohne deren Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich danke ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund David für die immerwährende moralische Unterstützung und Motivation.

# Lebenslauf

## Zu meiner Person

Name	Franziska Bretscher
Geburtsdatum und -ort	28.12.1982 in Tübingen
Familienstand	ledig, keine Kinder

## Berufliche Tätigkeit

seit 12/2010	Assistenzärztin in der Abteilung für Kardiologie des Krankenhauses Barmherzige Brüder in Regensburg
--------------	---

## Hochschulstudium

06/2010	Approbation als Ärztin
05/2010	Ärztliche Prüfung
04/2003 – 05/2010	Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg
09/2006 – 06/2007	Auslandsstudienjahr an der Universität Umeå/Schweden, Stipendiatin im Austauschprogramm der Universitäten Würzburg und Umeå
03/2005	Ärztliche Vorprüfung
10/2002 – 02/2003	Studium der Biologie an der Universität Freiburg

## Schulbildung

1995 - 2002	Allgemeine Hochschulreife Olympia-Morata-Gymnasium in Schweinfurt
1993 - 1995	Eugen-Bolz-Gymnasium in Rottenburg am Neckar