

Aus der Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. A. Warnke

**Elektrophysiologische Untersuchung zur Wirksamkeit
von Methylphenidat anhand einer Vergleichsuntersuchung
von Kindern mit und ohne ADHS**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität
zu Würzburg

vorgelegt von
Jürgen Seifert
aus Giessen

Würzburg im April 2004

Referent: Prof. Dr. med. A. Warnke

Koreferent: Prof. Dr. med. H. M. Straßburg

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2004

Der Promovend ist Arzt

Diese Arbeit widme ich
meinen Eltern und
meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Theorie | 2 |
| 2.1 | Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) | 2 |
| 2.1.1 | Definition und klinisches Bild | 2 |
| 2.1.2 | Klassifikation | 3 |
| 2.1.3 | Epidemiologie | 7 |
| 2.1.4 | Ätiologie und Pathogenese | 8 |
| 2.2 | Aufmerksamkeit und Impulskontrolle | 9 |
| 2.2.1 | Aufmerksamkeitsformen | 9 |
| 2.2.3 | Aufmerksamkeitsmodelle bei hyperaktiven Kindern | 10 |
| 2.2.3.1 | Additive factor modell (AFM) | 10 |
| 2.2.3.2 | Das kognitiv-energetische Modell der Aufmerksamkeit | 11 |
| 2.2.3.3 | Reifung von Aufmerksamkeitskomponenten | 13 |
| 2.2.3.4 | Zusammenfassung | 13 |
| 2.2.4 | Neuropsychologische Untersuchungsverfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörung und Impulsivität | 13 |
| 2.2.5 | Beobachtungsskalen zur Erfassung hyperaktiver Symptomatik | 15 |
| 2.3 | Hirnfunktion und Psychophysiologie | 15 |
| 2.3.1 | Neuroanatomie des Aufmerksamkeitsnetzwerks | 16 |
| 2.3.2 | Hirnelektrische Verfahren | 16 |
| 2.3.2.1 | EEG-Befunde bei hyperaktiven Kindern | 17 |
| 2.3.2.2 | Computergestützte EEG-Analyse bei Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung | 17 |
| 2.3.2.3 | Ereigniskorrelierte Potentiale (ERP) | 18 |
| 2.3.2.4 | Komponenten der ereigniskorrelierten Potentiale | 20 |
| 2.3.3 | Datenverarbeitung unter Berücksichtigung der Topographie | 24 |
| 2.3.4 | ERPs bei Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung | 25 |
| 2.3.5 | Methylphenidateffekt bei hyperaktiven Kindern | 26 |
| 2.3.6 | Einfluss von Methylphenidat auf ERPs | 26 |
| 3 | Fragestellung und Hypothesen | 27 |
| 3.1 | Fragestellung | 27 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.2 | Statistische Hypothesen | 28 |
| 4 | Methodik | 29 |
| 4.1.1 | Versuchsablauf | 30 |
| 4.1.2 | Medikation | 31 |
| 4.1.3 | Untersuchungsbedingungen | 31 |
| 4.1.4 | Stimulationsmethode | 32 |
| 4.2 | Untersuchungsgruppen und Auswahlkriterien | 34 |
| 4.3 | Untersuchungsdurchführung | 35 |
| 4.4 | EEG-Aufzeichnung | 36 |
| 4.5 | Datenanalyse | 37 |
| 4.5.1 | Artefakterkennung | 37 |
| 4.5.2 | Mittelung | 37 |
| 4.5.3 | Berechnung der globalen Feldstärke (Global field power = GFP) | 37 |
| 4.5.4 | Berechnung der topographischen Beschreibungsparameter | 38 |
| 4.5.5 | Berechnung der CPT-Ergebnisse auf Verhaltensebene | 38 |
| 4.6 | Auswertung | 39 |
| 4.6.1 | Segmentierung | 39 |
| 4.6.2 | Statistische Analyse | 39 |
| 4.6.3 | Varianzanalytische Berechnungen | 39 |
| 4.6.4 | Ergebnisse der Eltern-Lehrerfragebögen | 40 |
| 5 | Ergebnisse | 40 |
| 5.1 | Ergebnisse der Segmentierung | 40 |
| 5.2 | Ergebnisse der varianzanalytischen Berechnungen | 42 |
| 5.2.1 | Überprüfung der Hypothesen 1 und 2 für das Segment 3 | 42 |
| 5.2.2 | Überprüfung der Hypothese 3 für das Segment 3 | 45 |
| 5.2.3 | Überprüfung der Hypothese 4 für das Segment 3 | 46 |
| 5.2.4.1 | Gruppenvergleich mit Medikation | 47 |
| 6 | Diskussion | 50 |
| 6.1 | Diskussion der Ergebnisse der Segmentierung | 50 |
| 6.2 | Diskussion der Effekte in den Konditionen „Primer“ und „Distractor“ | 52 |
| 6.2.1 | Diskussion der Ergebnisse bezüglich der „Primer“- und „Distractor“- Konditionen im Segment 3 im Vergleich zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe | 52 |

| | | |
|-------|---|----|
| 6.2.2 | Diskussion der Ergebnisse der „Go“- und „NoGo“-Konditionen im Segment 3 im Vergleich zwischen der Gruppe der gesunden Kontrollkinder und der Gruppe der hyperaktiven Jungen | 53 |
| 6.3 | Diskussion der Effekte in den Konditionen „Primer“ und „NoGo“ ohne und mit Methylphenidatmedikation | 54 |
| 6.3.1 | Diskussion der Ergebnisse bezüglich der „Primer“-Kondition im Segment 3 bei hyperaktiven Kindern ohne und mit Methylphenidatmedikation im Vergleich zu den gesunden Kontrollkindern | 55 |
| 6.3.2 | Diskussion der Ergebnisse bezüglich der „NoGo“-Kondition im Segment 3 bei hyperaktiven Kindern ohne und mit Methylphenidatmedikation im Vergleich zu den gesunden Kontrollkindern | 56 |
| 6.4 | Interpretation der CPT-Ergebnisse | 57 |
| 6.5 | Zusammenfassung | 58 |
| 7 | Literatur | 64 |
| 8 | Anhang | 94 |
| A1 | Eltern-Lehrer-Fragebogen (Kurzform) | 94 |
| A2 | Instruktion für den CPT-Versuch | 95 |
| A3 | Formelsammlung | 96 |
| A4 | Abkürzungen | 98 |

Elektrophysiologische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Methylphenidat anhand einer Vergleichsuntersuchung von Kindern mit und ohne ADHS

1. Einleitung

Durch zahlreiche Forschungsarbeiten mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen konnte gezeigt werden, dass mit ADHS verschiedene neuronale Dysfunktionen insbesondere der Aufmerksamkeits- und Hemmungskontrollprozesse assoziiert sind. In psychophysiologischen Studien können unter symptombezogenen Aufgabenstellungen Unterschiede zwischen Kindern mit hyperkinetischem Syndrom und gesunden Kontrollkindern unter standardisierten Bedingungen erfasst werden. Als geeignetes und für die differenzierte Darstellung von Verhaltensmerkmalen von Aufmerksamkeit und Impulsivität sensitives, psychometrisches Untersuchungsverfahren hat sich der Continuous-Performance-Test (CPT) bewährt und ermöglicht die Unterscheidung von hyperkinetischen, aufmerksamkeitsgestörten und gesunden Kindern sowohl auf der Verhaltens- als auch auf hirnelektrischer Ebene.

Die Symptomatik der hyperkinetischen Störung lässt sich effektiv durch eine Stimulantienmedikation reduzieren. Dies konnte in einer Vielzahl sowohl klinischer als auch testpsychologisch orientierter Studien belegt werden. Stimulantien wie z. B. das Methylphenidat (MPH) bewirken signifikante Verbesserungen der jeweiligen Testleistungen. Der Continuous-Performance-Test ist im Rahmen der Erfassung von symptomspezifischen Indikatoren für Aufmerksamkeit und Impulsivität auch ein geeignetes Testverfahren, um Effekte der Stimulantienmedikation nachzuweisen.

Als wesentliche Ursache der hyperkinetischen Symptomatik wird eine Störung in den Informationsverarbeitungsprozessen postuliert; diese kann durch eine psychopharmakologische Behandlung mit Stimulantien verbessert oder sogar vollständig behoben werden. Elektrophysiologische Methoden, hier besonders die Auswertung ereigniskorrelierter Potentiale (ERP) mittels eines weiter entwickelten Continuous-Performance-Tests trugen in den letzten 20-30 Jahren wesentlich zu einem tieferen Verständnis der zeitlichen Abfolge von Informationsverarbeitungsprozessen bei. Dies gilt gleichermaßen auch für Störungen der zeitlichen Abläufe kognitiver Prozesse bei aufmerksamkeitsgestörten Kindern, Jugendlichen oder Erwachsenen und deren Beeinflussung durch Stimulantien.

In der vorliegenden Studie soll mittels eines modifizierten CPT-Tests im Kontrollgruppenvergleich das hirnelektrische Korrelat einer klinisch wirksamen Medikation von MPH bei Kindern mit ADHS nachgewiesen werden.

Dazu wurde erstens untersucht, ob gesunde Kontrollkinder ebenso wie die Kinder mit hyperkinetischem Syndrom, die von Zillessen et al. (2001) beschrieben wurden, bei Reizen, die eine erhöhte Aufmerksamkeitsreaktion erfordern („Primer“) im Vergleich zu neutralen Reizen („Distractor“) und bei Reizen, die eine Hemmungskontrolle verlangen („NoGo“) im Vergleich zu Aktivitätsreizen („Go“) unterschiedlich ausgeprägte ERP-Amplituden zeigen.

Zweitens wurde untersucht, ob die P-300-Amplituden, der Patientengruppe mit ADHS bei Aufmerksamkeitsanforderung unter Methylphenidatmedikation den Werten von gesunden Kontrollgruppenpersonen entsprechen und ob die P-300-Amplituden der Gruppe mit ADHS bei der Hinweisreiz- und Hemmreizbedingung unter MPH-Medikation die Werte von gesunden Kontrollpersonen erreichen.

2. Theorie

2.1. Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

2.1.1. Definition und klinisches Bild

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurde bereits im 19. Jahrhundert beschrieben und stellt eine der häufigsten kinderpsychiatrischen Störungen dar. Das klinische Bild ist charakterisiert durch die Symptom-Trias Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität. Dies zeigt sich darin, dass Aufgaben vorzeitig abgebrochen und Tätigkeiten beendet, sowie Aktivitäten häufig gewechselt werden, ohne dass die jeweiligen Beschäftigungen zu einem Ende gebracht werden. Auf der Verhaltensebene imponieren betroffene Kinder und Jugendliche durch impulsives, zum Teil leichtsinniges, unüberlegtes Handeln und zeigen eine erniedrigte Frustrationstoleranz sowie die Tendenz nach rascher Bedürfnisbefriedigung (Dilling et al., 1994). Die Impulsivität als Neigung zu vorschnellem, unüberlegtem Handeln tritt sowohl im Alltagsleben als auch besonders in Leistungssituationen auf. Dies führt in der Regel zu einem unangepassten und überstürzten Arbeitsstil. Die motorische Überaktivität bedeutet nicht nur einen stärkeren Bewegungsdrang, sondern eine exzessive Ruhelosigkeit, die besonders in Situationen, die relative Ruhe verlangen, auffällig wird. Die verminderte Fähigkeit zu selbstkontrolliertem Handeln führt oft dazu, dass hyperaktive Kinder wegen der resultierenden Strukturlosigkeit verstärkte Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsstörungen entwickeln, die wiederum zu Gedächtnis- und Lernbeeinträchtigungen führen. Sie erscheinen deshalb oft ungeschickt, oberflächlich, nicht selten ungehorsam oder gar „böartig“. In überschaubaren und kontrollierten Einzelsituationen und bei guter Motivation können hyperaktive Kinder über relativ lange Zeit konzentriert arbeiten und zur Ruhe kommen. In Gruppensituationen hingegen wirken sie eher unorganisiert, sprunghaft, ständig abgelenkt und impulsiv (Trott, 1993).

Besonders aufgrund der Sekundärsymptomatik (Lern- und Leistungsprobleme, emotionale Störungen, Kontaktschwierigkeiten sowie gehäuft aggressive und oppositionelle bzw. dissoziale Verhaltensstörungen) imponiert das hyperkinetische Syndrom als heterogenes Krankheitsbild und ist differentialdiagnostisch gegenüber situativer Hyperaktivität, z. B. durch schulische Überforderung, Teilleistungsstörungen (sowohl im sprachlichen, schriftsprachlichen als auch im motorischen Bereich), Angststörungen, depressiven Entwicklungen, Sozialisationsstörungen oder auch Psychosen im Kindesalter, chronischen Vergiftungszuständen, hirnorganischen Erkrankungen oder cerebralen Anfallsleiden abzugrenzen.

Das Störungsbild manifestiert sich in der Regel zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr, wobei die Kinder oft bereits als leicht irritierbare und erregbare Säuglinge auffallen (Stewart et al., 1996).

Im Verlauf kommt es in der Regel während der Adoleszenz zu einem Rückgang der hypermotorischen Symptomatik während die Impulsivität und die Aufmerksamkeitsstörung erhalten bleiben (Minde, 1971). Dies führt vielfach zu Anpassungsstörungen, die sich in emotionaler Unreife, unterdurchschnittlicher Schulleistung und in Form belasteter sozialer Beziehungen widerspiegeln (Dyckmann und Ackermann, 1980; Esser & Schmitt, 1987).

Sowohl retrospektive als auch Follow-Up-Studien belegen in neuerer Zeit, dass das hyperkinetische Syndrom nicht spontan remittiert, sondern bis in das Erwachsenenalter persistiert und damit zu vielfältigen Begleitproblemen führt. Diese sind auf die primären Defizite, wie Aufmerksamkeitsstörung und Impulsivität, verbunden mit der mangelnden Fähigkeit zur Selbstkontrolle sowie auch auf sekundäre Störungen der Emotionen und des Kontaktverhaltens, Leistungsversagen und dissoziale Verhaltensweisen zurück zu führen. Im Erwachsenenalter entwickeln sich häufig Angstsyndrome (53%), Alkohol- (34%) und Drogenmissbrauch (30%), Dysthymien (25%) (Shekim et al., 1990) sowie gehäuft antisoziale Persönlichkeitsstörungen (Gittelman et al., 1985). Personen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung sind im Erwachsenenalter signifikant häufiger ursächlich in Verkehrsunfälle verwickelt als gleichaltrige Kontrollpersonen (Beck et al., 1996).

2.1.2. Klassifikation

In der Literatur ist früher in vielen Fällen eine Gleichsetzung mit den Diagnosen „minimal brain damage“ (Gesell und Amatruda, 1949), „minimal cerebral Dysfunction“ (MCD) (Clements, 1966), „frühkindliches psycho-organisches Syndrom“ (Corboz, 1967), „organically driven children“ (Cohen, 1971/ 1972) vorgenommen worden. Das Konzept der „minimalen cerebralen Dysfunktion“ wurde in den späten 70er und 80er Jahren zunehmend kritisch gesehen, da, einerseits, viele Kinder mit überaktiven Verhaltensweisen und Unruhe keine „neurological soft signs“ (nach Touwen, 1982) zeigten und, andererseits, eindeutig cerebral geschädigte Kinder die hyperkinetische Symptomatik nicht aufwiesen (Esser und Schmitt, 1987).

Einhergehend mit Erfahrungen der pharmakologischen Therapiemöglichkeit rückte der funktionelle Aspekt der Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit in den Blickpunkt der Forschung (Laufer und Denhoff, 1957). Die gesteigerte motorische Unruhe wurde als Folge der beeinträchtigten Aufmerksamkeit gesehen (Douglas und Peters, 1979). Eine kanadische Arbeitsgruppe aus Montreal zeigte in den 70er Jahren in einer Serie von Studien, dass hyperaktive Kinder signifikant schlechtere Vigilanzleistungen als gesunde Kontrollkinder aufweisen (Sykes et al., 1971; Sykes et al., 1973). Außerdem zeigte sich, dass hyperaktive Kinder gehäuft zu impulsiven als reflektiven Reaktionsstrategien tendieren (Campbell et al., 1971; Cohen et al., 1972; Hopkins et al., 1979). Darüber hinaus zeigte die Forschung, dass Kinder mit ADHS in bestimmten ZNS-Strukturen verminderte Aktivierungsniveaus aufweisen (Campbell et al., 1996) und schneller als gesunde Kinder habituieren (Satterfield und Dawson, 1971). In der Folge kam es zu einem Paradigmenwechsel: Von der Auffassung des hyperkinetischen Syndroms als hirnorganische Störung hin zu der Ansicht einer funktionellen Aufmerksamkeitsstörung in Verbindung mit hyperkinetischer Symptomatik. Hiermit kam es auch zu einem Wechsel der klassifikatorischen Begriffe in DSM II (American psychiatric association, 1968) – „hyperkinetische Reaktion des Kindesalters“ – zu DSM III (American psychiatric association, 1980) – „Attention deficit disorder with hyperactivity / Attention deficit disorder without hyperactivity“ – bis hin zu – „Attention deficit hyperactivity disorder“ – (DSM III R).

In der aktuellen DSM IV Klassifikation werden drei Subtypen des Aufmerksamkeitsdefizit Syndroms unterschieden. Die Zuordnung erfolgt nach der individuell gegebenen Symptomkonstellation der für Unaufmerksamkeit (A1) sowie für Hyperaktivität und Impulsivität (A2) definierten Symptomgruppen. Typ 1 ist gegeben wenn die Kriterien A1 und A2 während der letzten sechs Monate erfüllt waren: DSM-IV 314.01 (ICD-10 F 90.00). Dies entspricht einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom Mischtypus. Typ 2 liegt

vor wenn Kriterium A1, nicht aber Kriterium A2 während der letzten sechs Monate erfüllt war: DSM-IV 314.0 (ICD-10 F 98.8). Hier spricht man von einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend unaufmerksamen Typus. Typ 3 liegt vor wenn Kriterium A2, nicht aber Kriterium A1 während der letzten sechs Monate erfüllt war: DSM-IV 314.01 (ICD-10 F 90.1), entsprechend einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vom vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typus. Bei Personen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt ADD/ADHD-Symptome zeigen, aber nicht mehr alle Kriterien erfüllen, wird „teilremittiert“ spezifiziert.

Auch im Klassifikationsschema der Weltgesundheitsorganisation ICD 10 (International classification of diseases Nr. 10) wurde dieser Entwicklung Rechnung getragen (Dilling et al., 1993). Für die Diagnose der hyperkinetischen Störung (ICD 10 F 90) ist das Vorhandensein der Hauptsymptome, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und Überaktivität, nebeneinander in mehr als einer Situation (z. B. zu Hause, in der Schule und in der Klinik) notwendig. Weiter wird unterschieden zwischen einer einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (ICD 10 F 90.0), einer hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (ICD 10 F 90.1) und in der Kategorie, sonstige Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend, die Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (ICD 10 F 98.8).

Neben den Kardinalssymptomen sind Begleitmerkmale aufgeführt, die für die eigentliche Diagnosestellung nicht obligat sind, diese jedoch stützen können. Hierzu zählen: Distanzminderung in sozialen Beziehungen, Unbekümmertheit in gefahrenträchtigen Situationen und impulsive Missachtung sozialer Regeln (z. B. Einmischung in oder Unterbrechung von Aktivitäten anderer, vorschnelles Beantworten noch nicht vollständig gestellter Fragen, u. a.). Eine Gegenüberstellung der diagnostischen Kriterien des DSM IV und des ICD 10 ist in den Tabellen 1.1 und 1.2 dargestellt.

Diagnostische Kriterien für Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung gemäß DSM IV

A) Entweder Punkt (1) oder Punkt (2) müssen zutreffen:

(1) sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen.

Unaufmerksamkeit

- a) beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten,
- b) Hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spiel aufrechtzuerhalten,
- c) Scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen,
- d) Führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund oppositionellen Verhaltens oder Verständnisschwierigkeiten),
- e) Hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
- f) Vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die längerdauernde geistige Anstrengung erfordern (wie Mitarbeit im Unterricht oder bei Hausaufgaben),
- g) Verliert häufig Gegenstände, die er/sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (z.B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug),
- h) Lässt sich öfter durch äußere Reize leicht ablenken,
- i) Ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich;

(2) sechs (oder mehr) der folgenden Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen:

Hyperaktivität

- a) zappelt häufig mit den Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum,
- b) steht in der Klasse oder in anderen Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird, häufig auf,
- c) läuft herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen und Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben),
- d) hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen,
- e) ist häufig auf „Achse“ oder handelt oftmals, als wäre er/sie „getrieben“,
- f) redet häufig und übermäßig viel;

Impulsivität

- a) platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist,
- b) kann nur schwer warten, bis er an der Reihe ist,
- c) unterbricht und stört andere häufig (platzt z.B. in Gespräche oder in Spiele hinein).

B) Einige Symptome der Hyperaktivität-Impulsivität oder Unaufmerksamkeit, die Beeinträchtigungen verursachen, treten bereits vor dem Alter von sieben Jahren auf.

C) Beeinträchtigungen durch diese Symptome zeigen sich in zwei oder mehr Bereichen (z.B. Schule bzw. am Arbeitsplatz und zu Hause).

D) Es müssen deutliche Hinweise auf klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit vorhanden sein.

E) Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z.B. Affektive Störung, Angststörung, Dissoziative Störung oder eine Persönlichkeitsstörung).

Tabelle 1.1: Diagnostische Kriterien der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung gemäß DSM IV

Forschungskriterien für hyperkinetische Störungen gemäß ICD-10

A) Für das Alter und den Entwicklungsstand des Kindes abnorme nachweisbare Störung der Aufmerksamkeit und des Verhaltens zu Hause, ersichtlich aus mindestens drei der folgenden Aufmerksamkeitsprobleme:

1. kurze Dauer spontaner Aktivität;
2. spielerische Aktivitäten bleiben oft unbeendet;
3. allzu häufiger Wechsel zwischen verschiedenen Aktivitäten;
4. vermindertes Durchhaltevermögen für Aufgaben, die von Erwachsenen gestellt wurden;
5. übermäßige hohe Ablenkbarkeit z.B. bei den Hausaufgaben oder beim Lesen;

und durch mindestens drei der folgenden Störungen der Aktivität:

6. anhaltende motorische Unruhe (laufen; springen etc.);
7. deutlich exzessives Wackeln und Zappeln bei spontanen Aktivitäten;
8. deutlich exzessive Aktivität in Situationen, in denen relative Ruhe erwartet wird (z.B. Mahlzeiten, beim Reisen, bei Besuch oder in der Kirche);
9. Schwierigkeit, sitzen zu bleiben, wenn es gefordert wird.

B) Für das Alter und den Entwicklungsstand des Kindes abnorme Störung der Aufmerksamkeit und der Aktivität in der Schule oder im Kindergarten, ersichtlich aus mindestens zwei der folgenden Aufmerksamkeitsprobleme:

1. herabgesetztes Durchhaltevermögen bei Aufgaben;
2. übermäßig hohe Ablenkbarkeit, d.h. häufiges Orientieren an äußeren Stimuli;
3. übermäßiger Wechsel zwischen verschiedenen Aktivitäten, wenn eine Wahl erlaubt ist;
4. außergewöhnlich kurze spielerische Aktivität;

und durch mindestens drei der folgenden Aktivitätsprobleme:

5. anhaltende und exzessive motorische Unruhe (laufen; springen etc.) in Situationen, in denen freie Aktivität erlaubt ist;
6. deutlich exzessives Wackeln und Zappeln in strukturierten Situationen;
7. hohes Maß an Pausenzeiten während gestellter Aufgaben;
8. übermäßig häufiges Aufstehen, wenn Sitzenbleiben erforderlich ist.

C) Direkt beobachtbare Störung der Aufmerksamkeit und Aktivität in einem für das Alter und den Entwicklungsstand des Kindes übermäßigen Ausmaß. Der Nachweis kann in einer der folgenden Möglichkeiten bestehen:

1. direkte Beobachtung der Kriterien A oder B (oben), d.h. nicht nur Bericht der Eltern und/oder des Lehrers;
2. Beobachtung eines hohen Maßes an motorischer Aktivität oder ziellosem Verhalten oder Mangel an Durchhaltevermögen bei Aktivitäten in einer Umgebung außerhalb von zu Hause oder der Schule (z.B. in der Klinik oder im Labor);
3. deutliche Leistungsbeeinträchtigung in psychometrischen Aufmerksamkeitsstests;
4. Die Kriterien für eine tiefgreifende Entwicklungsstörung (F84), eine manische (F30), eine depressive (F30) oder eine Angststörung (F41) sind nicht erfüllt.

D) Beginn vor dem 6. Lebensjahr.

E) Dauer mindestens 6 Monate.

F) IQ über 50

Tabelle 1.2: Forschungskriterien der hyperkinetischen Störung gemäß ICD 10

2.1.3. Epidemiologie

Bei den hyperkinetischen Störungen bzw. bei den Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndromen handelt es sich um zeit- und kulturunabhängige Störungsbilder. Die Prävalenzraten variieren jedoch in Abhängigkeit von den jeweils verwendeten Diagnosekriterien und –instrumenten.

In einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland werden hyperkinetische Kernsymptome (Unruhe, Aufmerksamkeitsstörung, Impulsivität) im Urteil der Eltern bei 3% bis knapp 10% aller Kinder im Alter von vier bis zehn Jahren als deutlich ausgeprägt vorhanden eingeschätzt (Lehmkuhl et al., 1998). In dem Altersbereich von 4 bis 18 Jahren werden Jungen in allen Altersstufen im Vergleich zu Mädchen auf der Skala, die Aufmerksamkeitsprobleme, hyperkinetische Auffälligkeiten und verwandte Merkmale erfasst, von den Eltern als deutlich auffälliger eingeschätzt. Bei den älteren Kindern und Jugendlichen sind diese Merkmale nach Einschätzung der Eltern geringer ausgeprägt als bei den jüngeren Kindern. Im Selbsturteil von Jugendlichen sind ab dem Alter von 11 Jahren allerdings weder eindeutige Alters- noch Geschlechtseffekte nachweisbar (Döpfner et al., 1997). Deutsche Eltern unterscheiden sich nicht von Eltern in den Niederlanden und in den USA in der Beurteilung hyperkinetischer Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen (Döpfner et al., 1996) und auch nicht wesentlich von Eltern aus 12 anderen Ländern und Kulturen (Crijnen et al., 1999). Die ermittelten Prävalenzraten variieren dabei in den verschiedenen Ländern zwischen 2% in Israel (Shalef et al., 1990), 4%-7% in Kanada, (4,3% Offord et al., 1987), der Bundesrepublik Deutschland (4,2% Schmitt et al., 1987), den USA (4,3%, Veles et al., 1989), China (5,8% Shen et al., 1985), Neuseeland (6,7%, Anderson, 1990), Südafrika (7% Cartwright et al., 1981), bis hin zu 12% in Italien (O Leary et al., 1985) und 21% in Uganda (Minde und Cohen, 1978). Die Variabilität der Häufigkeitsangaben ist mit Divergenzen hinsichtlich der verwendeten Diagnosekriterien, der eingesetzten diagnostischen Instrumente, der Komorbidität und der Symptombewertung zu erklären (Sergeant und Steinhausen, 1992).

Angaben zur Häufigkeit von hyperkinetischen Störungen entsprechend den Diagnosekriterien weisen aufgrund der unterschiedlichen diagnostischen Kriterien ein breites Spektrum auf. Die deutlich niedrigeren DSM-IV-Kriterien für die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung führen dazu, dass die Prävalenz von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen deutlich höher ist als die der Störung von Aktivität und Aufmerksamkeit nach ICD-10. In Abhängigkeit von Diagnosekriterien, Alter und Erhebungsmethode wird die Diagnose in den USA nach DSM-III anhand von strukturierten Interviews der Eltern bei 7% bis 17% aller Jungen und bei 3,3% bis 6% aller Mädchen gestellt (z.B. Szatmari et al., 1989; Cohen et al., 1993).

In den wenigsten Studien werden jedoch die Angaben von Eltern und von Lehrern über hyperkinetische Auffälligkeiten des Kindes in der Schule und in der Familie miteinander kombiniert. Die relativ hohen Prävalenzraten in diesen Studien können daher nicht als Prävalenz situationsübergreifender hyperkinetischer Störungen betrachtet werden. Das DSM-IV schätzt die Prävalenz situationsübergreifender Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen im Schulalter auf 3 bis 5%. Prävalenzraten nach ICD-10 liegen deutlich darunter. Nach Taylor und Mitarbeitern (1991) werden sie nur bei 1,7% aller Jungen im Grundschulalter festgestellt. Auf der Grundlage von ICD-9 stellten Esser und Mitarbeiter (1990) in einer deutschen Stichprobe im Alter von 8 Jahren bei 8,3% aller Jungen und fünf Jahre später im Alter von 13 Jahren bei 3% aller Jungen eine hyperkinetische Störung fest.

Prävalenzraten auf der Basis von Eltern- oder Lehrerfragebögen nach DSM-IV schwanken von 8,8% bis 17,8% für die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung

nach DSM-IV (AD/HD) (Brühl et al., 2000). In einer Studie an den deutschen Grundschulen stellten Baumgaertel und Mitarbeiter (1995) auf der Grundlage eines Lehrerfragebogens nach DSM-IV eine Rate von Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung von 17,8% fest, wobei 4,8% eine Störung vom gemischten Subtypus, 3,9% eine Störung vom vorherrschend hyperaktiv-impulsiven Subtypus und 9% eine Störung vom vorherrschend unaufmerksamen Subtypus aufwiesen.

Brühl und Mitarbeiter (2000) ermittelten bei deutschen Kindern im Alter von sechs bis zehn Jahren für eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV eine Diagnoseprävalenz von 6% und für eine hyperkinetische Störung nach ICD-10 von 2,4%. Prävalenzraten auf der Basis von Eltern- und Lehrerbeurteilungen legten erstmals Gomez und Mitarbeiter (1999) für Australien vor. Bei Kindern von fünf bis elf Jahren fanden sich Prävalenzen von 9,9% für Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung auf der Basis des Elternurteils. Die in der gleichen Stichprobe ermittelten Prävalenzen nach Lehrerbeurteilungen lagen bei 8,8%. Bei Kombination von Eltern- und Lehrerurteil vermindert sich jedoch die Rate der übereinstimmend als hyperkinetisch auffällig diagnostizierten Kinder auf 2,4%.

Jungen sind gegenüber Mädchen deutlich häufiger von der Symptomatik betroffen. Das Verhältnis wird in den meisten Studien zwischen 3:1 und 9:1 angegeben (Döpfner, 2000). In der deutschen Studie von Baumgaertel und Mitarbeitern (1995) lag die Jungen-Mädchen-Relation je nach Subtyp zwischen 2:1 beim vorherrschend unaufmerksamen Subtypus und 5:1 beim hyperaktiv-impulsiven Subtypus.

2.1.4. Ätiologie und Pathogenese

Nach den heute bestehenden wissenschaftlichen Erkenntnissen kann festgestellt werden, dass der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung primär neurobiologische Ursachen zugrunde liegen. Hinsichtlich des Schweregrades und der Ausprägung von Sekundärsymptomen werden Wechselwirkungen mit verschiedenen exogenen Faktoren angenommen. Umwelteinflüsse scheinen auch den langfristigen Verlauf mit zu beeinflussen.

Genetische Ursachen

Familienuntersuchungen und Zwillingsstudien lassen bezüglich der erblich verankerten Disposition für die Entstehung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung auf einen polygenetischen Erbgang schließen. So weisen Eltern sowie Verwandte 2. Grades hyperkinetischer Kinder gehäuft die entsprechenden Symptome auf (Biedermann et al., 1990). Halbgeschwister weisen seltener als Vollgeschwister, zweieiige seltener als eineiige Zwillinge hyperaktive Verhaltensweisen auf (Safer, 1973; Gillis et al., 1992; Edelbrock et al., 1995).

Neurochemisch, neuroanatomische Genese

Auf der Grundlage neurochemischer und neuroanatomischer bzw. neurohistologischer Forschungsergebnisse wird angenommen, dass Störungen im Zusammenwirken des frontalen Cortex und verschiedener Mittelhirnstrukturen ursächlich für die Störung seien. Insbesondere sei dabei eine noradrenerg vermittelte, inhibitorische Beeinflussung der Strukturen des Striatums, durch den frontalen Cortex, beeinträchtigt (Mattes, 1980; Chelune et al., 1986; Barkley et al., 1992).

Dieses pathophysiologische Erklärungsmodell wird durch eine Reihe von Untersuchungsbefunden mittels funktioneller, bildgebender Verfahren unterstützt. In SPECT-Untersuchungen wiesen Lou und Mitarbeiter (1989) bei hyperkinetischen Kindern eine verminderte frontale Perfusion im Bereich des Lobus frontalis, des Nucleus caudatus und des rechten Striatums nach. Diese konnte durch die Gabe von Methylphenidat jeweils gesteigert werden. Zametkin belegte bei erwachsenen ADHD-Patienten in PET-Studien eine niedrigere Glukoseutilisation im prämotorischen und oberen präfrontalen Cortex (Zametkin et al., 1990/1993).

2.2. Aufmerksamkeit und Impulskontrolle

Kinder mit einer Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörung unterscheiden sich von gesunden Gleichaltrigen durch überdurchschnittliche Schwierigkeiten in Aufmerksamkeit erfordernden Situationen; insbesondere bei anspruchsvolleren, repetitiven Aufgabenstellungen schneiden sie im Vergleich signifikant schlechter ab (Barkley, 1991).

Die Impulsivität manifestiert sich bei den Betroffenen in einer verminderten Fähigkeit, Reaktionen kontrolliert zurück zu halten. Die Beherrschung eines Wunsches oder Antriebes im Sinne einer Impulskontrolle ist deutlich beeinträchtigt (Peters, 1990; Rubia et al., 1998; Yong-Liang et al., 2000). Hieraus ergibt sich die Neigung zu plötzlichen, unüberlegten oder unerwarteten Handlungen sowie eine reduzierte Fähigkeit, komplexere Handlungsabläufe zu planen und strukturiert durchzuführen (Dilling et al., 1994; American Psychiatric Association, 1994).

2.2.1. Aufmerksamkeitsformen

Der Begriff von Aufmerksamkeit, welcher der vorliegenden Studie zugrunde liegt, kann wie folgt definiert werden:

Aufmerksamkeit ist die Ausrichtung der geistigen Aktivität auf einen oder mehrere bestimmte Gegenstände, was als aktive Zuwendung oder als passives Angezogenensein in Erscheinung treten kann. Zu dem Begriff gehört ein Absehen (Ausblenden) von anderen Gegenständen des Wahrnehmungsfeldes als aktive Leistung. Die Aufmerksamkeit ist von vielen äußeren (Zahl der sich anbietenden Eindrücke) und inneren (Gestimmtheit, Motivation, Ausgeruhtheit) Faktoren abhängig (Peters, 1990).

Den selektiven Charakter von Aufmerksamkeitsleistungen definierte unter anderem bereits im Jahr 1890 William James: „Aufmerksamkeit ist das klare und lebhaft Besitztgreifen des Geistes von einem aus mehreren, anscheinend gleichzeitig möglichen Objekten oder Gedankengängen.“

Fokussierte Aufmerksamkeit (focused attention), bezeichnet die Fähigkeit, sich auf relevante Informationen zu konzentrieren und irrelevante Informationen unbeachtet zu lassen, „geteilte Aufmerksamkeit“ (divided attention), bezeichnet die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf verschiedene notwendige, kognitive Operationen zu verteilen (Schneider und Shiffrin, 1977).

Nach Parasuraman (1980/ 1984) ist Aufmerksamkeit die Fähigkeit, über eine Zeitperiode Signale zu entdecken und zu registrieren.

Im folgenden werden einige Modelle von Aufmerksamkeit referiert, die für die Erforschung von Aufmerksamkeitsprozessen bei Kindern mit ADHS Bedeutung gewonnen haben.

2.2.3. Aufmerksamkeitsmodelle bei hyperaktiven Kindern

2.2.3.1. Additive factor modell (AFM)

Sternberg geht davon aus, dass die Informationsverarbeitung bei Aufmerksamkeitsprozessen stufenweise erfolgt. Die Informationsverarbeitung wird dabei als die Summe aus der Aufschlüsselung eines Sinnesreizes (encoding), der Gedächtnisabfrage bzw. dem zentralen Vergleich (memory search), des Entscheidungsprozesses (decision making) und der Reaktionsvorbereitung (response organisation) gesehen (Sternberg, 1969). Das Modell hat Studien zur weiteren Erforschung von Aufmerksamkeit bei ADHS angeregt.

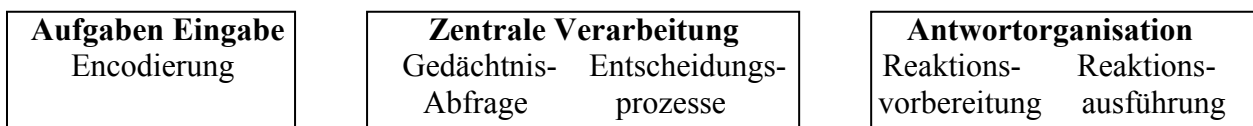


Abbildung 2.1: Das Additiv-Factor-Modell nach Sternberg (1969)

Die Mehrzahl der bisher experimentell gewonnenen Erkenntnisse spricht dafür, dass der Prozess der Encodierung bei hyperaktiven Kindern nicht gestört ist (Malone et al., 1988; Balthazor et al., 1991; Sergeant, 1995).

Prozesse der geteilten und der fokussierten Aufmerksamkeit, auf der Stufe der zentralen Informationsverarbeitung (Erinnerungssuche und Entscheidung), können mit Paradigmen zur selektiven Aufmerksamkeit differenziert werden (Schneider und Schiffrin, 1977). Bei hyperaktiven Kindern ist für beide Formen der Aufmerksamkeit kein spezifisches Defizit nachgewiesen worden (Fitzpatrick et al., 1988; Sergeant und Scholten, 1985; van der Meere und Sergeant, 1988). Im Vergleich zwischen hyperaktiven und normalen Kindern besteht kein Unterschied in der Geschwindigkeit der Gedächtnisabfrage (memory scanning), bei zunehmender Menge an Vergleichsreizen (memory load) (Sergeant, 1985). Bezüglich kapazitätsabhängiger Aspekte der zentralen Verarbeitung war ebenfalls kein spezifisches Defizit bei hyperkinetischen Kindern zu eruieren (Klormann, 1991). In Bezug auf automatisierte Verarbeitung unterscheiden sich hyperkinetische Kinder nicht von gesunden Kindern (van der Meere und Sergeant, 1988).

Bezüglich der Antwortorganisation motorischer Reaktionen (response preparation) entwickelte Frowein (1981) in Erweiterung zu dem Additive-factor-Modell von Sternberg vier separate Stufen (siehe Tabelle 2.1.). Diese Output-Stufen der Informationsverarbeitung können mit folgenden Aufgabenvariablen differenziert untersucht werden (Sergeant, 1995)

| Stufen der Antwortorganisation (Frowein, 1981) | Paradigmen (Sergeant, 1995) |
|---|---|
| Reaktionsauswahl | Reiz-Reaktionskompatibilität (S-R-Kompatibilität) |
| Programmierung der motorischen Reaktion | Vorbereitungsintervall |
| Einleitung der motorischen Reaktion | Stop-Intervall |
| Anpassung der motorischen Reaktion | Ereignisrate |

Tabelle 2.1: Stufen der Antwortorganisation und Paradigmen zur differenzierten Untersuchung der Antwortorganisation

Schachar und Logan (1990) entwickelten mit dem Stoppsignal-Paradigma und der differenzierten Messung der Geschwindigkeit von Reaktionsausführung und Reaktionsunterdrückung (inhibition control) ein objektives Testverfahren, um Störungen im exekutiven Teil der Informationsverarbeitung quantitativ nachzuweisen. Mittels Messung der Hemmungskontrolle differenzierten Schachar und Logan (1990) hyperaktive von gesunden Kontrollkindern. Mit dem Stoppsignal-Paradigma belegte Tannock (1989) die Wirkung von Methylphenidat auf den ausführenden Teil der Informationsverarbeitung anhand der Beschleunigung des Hemmungsprozesses bei hyperkinetischen Kindern.

In anderen Studien, welche die Ereignisrate bei Aufmerksamkeitstestungen hyperaktiver Kinder variierten, konnten Defizite in der Vorbereitung der motorischen Reaktion belegt werden. Hyperaktiven Kindern unterlaufen bei sehr langsamer und sehr schneller Ereignisrate signifikant mehr Reaktionsfehler. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit ist bei Kindern mit einer einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung mit abnehmender Ereignisrate stärker reduziert als bei gesunden Kindern (Chee et al., 1989; van der Meere et al., 1992).

Die genannten Untersuchungsergebnisse weisen auf ein spezifisches Defizit der Informationsverarbeitung bei hyperaktiven Kindern hin, welches zeitlich im Anschluss an die Reizevaluation im Bereich der motorischen Ausführung zu lokalisieren ist. In diesem Zusammenhang scheint die gestörte Hemmungskontrolle im letzten Teil der Informationsverarbeitung, welche sich klinisch in gesteigerter Impulsivität manifestiert, als spezifisches Defizit der hyperaktiven Störung zugrunde zu liegen (Sergeant, 1995).

Von diesen Ergebnissen waren für den methodischen Ansatz der eigenen Studie entscheidungsrelevant: das Stoppsignal-Paradigma zur Erfassung von Fertigkeiten der Hemmungskontrolle.

2.2.3.2. Das kognitiv-energetische Modell der Aufmerksamkeit

Nach Fenders (1983) werden drei Ebenen der Aufmerksamkeit unterschieden, welche aus dem Stufenmodell der Aufmerksamkeit (Additiv-factor-Modell) nach Sternberg abgeleitet wurden.

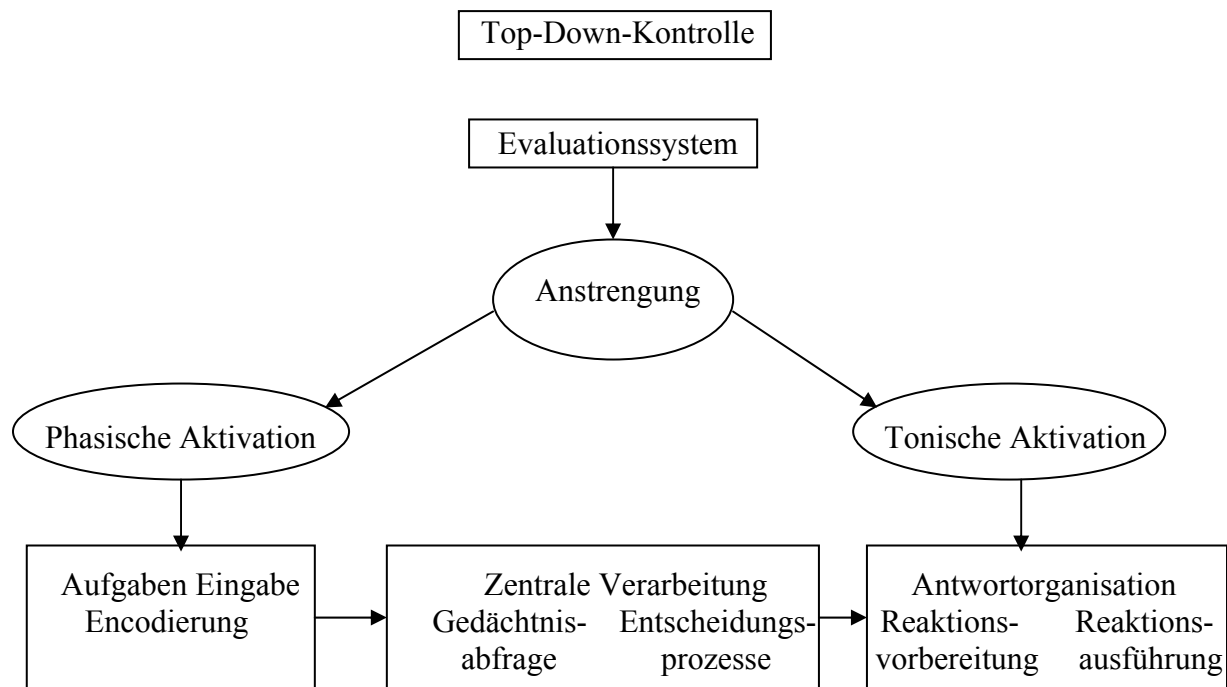


Abbildung 2.2: Das kognitiv-energetische Aufmerksamkeitsmodell nach Fenders aus Sergeant (1995)

Das *niedrigste Niveau* entspricht dabei den Verarbeitungsstufen der Encodierung, der zentralen Verarbeitung und der Organisation bzw. Ausführung der Reaktion wie im AFM.

Ein *mittleres Niveau* umfasst die energetischen Ressourcen der energetischen Triade aus physischer Aktivierung (Arousal), tonischer Aktivierung und Anstrengung, wie sie von Pribham und Mc Guinness, (1975) definiert wurden. Sanders nahm an, dass die physische Aktivierung (Arousal) die Codierung beeinflusst und ordnet sie der „Input-Seite“ der Informationsverarbeitung zu. Die tonische Aktivierung beeinflusst dagegen die motorische Reaktion der „Output-Seite.“ Beide stehen unter dem Einfluss der Anstrengung. Hierzu zählen energetische Aspekte wie z. B. die Quelle von Ressourcen, welche Ausführungs- und Kontrollfunktion haben (z. B. Kapazität und Anstrengung). In diesem Zusammenhang wird der Input-Seite des Verarbeitungsprozesses, das Arousal in Form einer physischen Aktivierung, der Output-Seite und der Antwortorganisation dagegen eine tonische Aktivierung zugeordnet. Diese Funktionen unterliegen jeweils einer bewussten Kontrolle.

Das *höchste Niveau* entspricht einem Evaluationssystem, welches eine „Top-Down-Kontrolle“ ermöglicht, im Sinne einer bewussten höheren Kontrolle über die vorher genannten Ebenen der Informationsverarbeitung (Sergeant, 1995).

Eine Reihe von Untersuchungen weisen darauf hin, dass den Aufmerksamkeitsproblemen hyperaktiver Kinder Beeinträchtigungen im Ressourcen-Management und der Rückkopplungswirkung zugrunde liegen (Douglas und Parry, 1983; Sergeant und Scholten, 1985; Sergeant und van der Meere, 1991). Methylphenidat verbessert die Qualität der Aufgabenausführung von Doppelaufgaben auf Kosten der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Dies wurde als eine verbesserte Kontrolle und effektivere Nutzung von Aufmerksamkeitsressourcen interpretiert (Carlson, 1991).

Nach Studien von Borcharding und Mitarbeitern (1988), Douglas und Benzera (1990) und O'Neil und Douglas (1991) ist bei hyperaktiven Kindern die anstrengungsreiche Verarbeitung und strategische Kontrolle vermindert. Insbesondere die Aufrechterhaltung der Anstrengung bei Versagenserlebnissen wird durch Methylphenidat verbessert (Milich et al. 1991).

2.2.3.3. Reifung von Aufmerksamkeitskomponenten

Sowohl die Verarbeitungsgeschwindigkeit als auch unterschiedliche Fehlermaße und die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung des Leistungsniveaus über eine definierte Zeit verbessern sich mit zunehmendem Lebensalter. Signifikante Steigerungen finden zwischen dem 7. und 9. Lebensjahr statt (Sykes et al., 1971). Levy (1980) fand in einer Normalpopulation, dass zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr die Fähigkeit zur Daueraufmerksamkeit und zur Hemmung einer motorischen Antwort in einem Continuous-Performance-Test-Paradigma deutlich zunimmt.

2.2.3.4. Zusammenfassung

Einfache Modelle der Aufmerksamkeitsstörungen reichen nicht aus um die Defizite bei hyperkinetischen Kindern hinreichend differenziert zu erklären. Studienergebnisse nach operationalisierbaren Aufmerksamkeitsmodellen belegen komplexere Störungen der Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeitsprozesse. In diesem Zusammenhang konnten sowohl sogenannte „bottom up“-Defizite, die die motorische Planung betreffen, als auch sogenannte „top down“-Defizite, welche die Kontrolle der Anstrengung, Strategieplanung, Ressourcenorganisation und der Inhibition einschließen (Sergeant, 1995), aufgezeigt werden.

2.2.4. Neuropsychologische Untersuchungsverfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörung und Impulsivität

Die vorgenannten theoretischen Modelle von Aufmerksamkeit waren bestimmend für die Messverfahren zur Operationalisierung von Aufmerksamkeit.

Zur quantitativen Differenzierung zwischen Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und gesunden Kindern sind sogenannte Go/NoGo-Tests gut geeignet. Hierbei soll eine Versuchsperson auf eine Vielreizsequenz repetitiv präsentierter, optischer Stimuli eine Funktionstaste drücken. Auf eine Stopsequenz hin soll keine Reaktion erfolgen. Nach Trommer und Mitarbeitern (1988) ist dieser Test sensitiv bezüglich Frontalhirndefiziten und der Wirkung von Methylphenidat bei hyperaktiven Kindern. Dabei wird die Anzahl falsch positiver Reaktionen (commission errors) als Parameter gesteigerter Impulsivität angesehen und ist bei hyperaktiven Kindern signifikant erhöht (Trommer et al., 1988/1991). Diese Befunde belegen, dass der Go/NoGo-Test als Messverfahren geeignet ist eine mangelnde Verhaltenskontrolle wie Impulsivität zu objektivieren (Barkley et al., 1992).

Als weiteres bewährtes Testverfahren für neuropsychologische Laboruntersuchungen bei hyperaktiven Kindern ist der Continuous-Performance-Test (CPT nach Rosvold et al., 1956) zu nennen. Dieser Test wird sowohl mit visuellen als auch mit akustischen Stimuli eingesetzt. In seiner ursprünglichen Form bestand der CPT aus der Darbietung einer Sequenz von 6 Buchstaben, die jeweils 60mal in zufälliger Reihenfolge für jeweils 50 Millisekunden pro Sekunde auf einem Bildschirm präsentiert wurden. Auf den Zielreiz (X) sollte der Proband eine Reaktionstaste drücken.

Diese simultane Diskriminationsaufgabe wurde später zu einem komplexeren CPT-O-X-Paradigma weiter entwickelt, bei dem der Proband nur nach der Buchstabensequenz „O-X“ die Reaktionstaste drücken sollte. Dabei wird im Vergleich zu dem ursprünglichen CPT-Paradigma eine höhere Anforderung an die sukzessive Unterscheidung von Reizen, Gedächtnisleistung und Hemmungskontrolle zur Unterdrückung der Reaktion bei nicht relevanten Stimuli nach dem „O“ gestellt (Wohlberg und Konetzky, 1973; Schachar et al., 1988).

Der Continuous-Performance-Test wurde noch zu weiteren Versionen wie z. B. dem „CPT-Double“, bei dem auf Doppelsequenzen reagiert werden soll, weiter entwickelt (Friedmann, 1978). Hierbei ist eine noch höhere Anforderung an Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung aufgrund der kontinuierlichen Reizevaluation und Memorisierung bei fehlendem Warnsignal nötig.

Eine Metaanalyse der CPT-Studien belegt lediglich für CPTs mit sukzessiver Diskrimination (CPT-OX oder CPT-Double) signifikante Leistungsabnahmen im Verlauf der Untersuchungen. Dies zeigt die Erschöpfung von Leistungsressourcen in der Reizevaluation und des Gedächtnisses an (Parasuraman und Davies, 1984). Eine Vielzahl von Studien belegen die valide Differenzierbarkeit von hyperaktiven und gesunden Kindern mittels der CPT-Methode, unabhängig von den verschiedenen, im Detail variierenden Versionen (Douglas, 1983; Parasuraman und Davies, 1984; Fischer, 1990; Grodzinsky und Diamond, 1990; Barkley et al., 1992; Corkum und Siegel, 1993). Die reproduzierbare Differenzierung von Subgruppen der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung anhand des Continuous-Performance-Tests ist anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht möglich (Barkley et al., 1990).

Als quantifizierbare Maße im Rahmen der CPT-Untersuchung werden die richtig positiven Antworten, falsch negative Antworten (omission-error) und falsch positive Antworten (commission-error) erfasst. Eine hohe Sensitivität der Methode bezüglich einer Methylphenidatmedikation ist nachgewiesen (Barkley et al., 1991). Er belegte eine signifikante Korrelation der CPT Fehlermaße mit dem Score aktometrisch erfasster Hyperaktivität bei hyperkinetischen Kindern (Barkley, 1991).

Verschiedene Aufgabenvariablen wie die Ereignisrate, Reizpräsentationsdauer (DT), Interstimulusintervall (ISI) und Aufgabenkomplexität beeinflussen die Sensitivität verschiedener Aufmerksamkeitstests. Lange DTs vermindern den Leistungsabfall über die Bearbeitungszeit (Parasuraman und Davies, 1984). Sykes und Mitarbeiter (1971) zeigten, dass unabhängig, ob gesund oder aufmerksamkeitsgestört, bei längerem Interstimulusintervall (z.B. 1500 statt 1000 Millisekunden) die Fehlerrate signifikant abnahm. Der Effekt der Bearbeitungsdauer (time-on-task-Effekt) auf die Fehlerrate interagiert besonders stark mit der DT und ISI (Chee et al., 1989). Eine kurze Reizpräsentationsdauer (50-150 Millisekunden), lange Interstimulusintervalle (z. B. 1500 Millisekunden) und lange Bearbeitungszeiten (z. B. 15 Minuten) scheinen die deutlichsten Unterschiede in den CPT-Leistungen zwischen gesunden und hyperaktiven Kindern hervorzurufen (Corkum und Siegel, 1993).

Umgebungsvariablen wie Tageszeit, Kenntnis über das aktuelle Testergebnis, Geräusche und Belohnung verändern die Wahrnehmungssensibilität und die Vigilanz. Insbesondere Umgebungsgeräusche scheinen das Aufmerksamkeitsniveau durch eine Steigerung des Arousal teilweise zu verbessern (Parasuraman und Davies, 1984).

2.2.5. Beobachtungsskalen zur Erfassung hyperaktiver Symptomatik

Neben der Anamneseerhebung und Verhaltensbeobachtung gibt es zur ergänzenden Diagnostik Fragebögen und Schätzsskalen zur Erfassung der relevanten Verhaltensmerkmale. International haben sich sowohl zur Symptomerfassung als auch zur Verlaufsbeurteilung bei der wiederholten Beobachtung der selben Kinder die Fragebögen für Lehrer und Eltern von Conners und Mitarbeitern (Conners, 1973/ 1990; Goyette et al., 1978) bewährt. Die Kurzfassung der Connersskalen (Conners, 1973) mit 10 Items hat sich als valides, semiquantitatives Verfahren zur Identifikation hyperaktiver Kinder und von Medikamenteneffekten im Verlauf einer Behandlung erwiesen (Sprague und Sleator, 1977). Die ursprünglichen Connersskalen umfassen mit 93 Items bzw. 39 Items eine umfangreichere Faktorenstruktur, ohne dadurch jedoch in der diagnostischen Aussagekraft der späteren Kurzfassung überlegen zu sein. Eine deutsche Fassung wurde von Steinhausen herausgegeben (Steinhausen, 1995). Eine Punktzahl von 15 Punkten oder mehr hat sich als sicherer Hyperaktivitäts-Index herausgestellt. Im Verlauf einer Behandlung kann eine Senkung der Punktzahl unter 15 in der Kurzform der Conners-Skala für Eltern und Lehrer als Therapieerfolg betrachtet werden (Haden et al., 1994).

In den ebenfalls weit verbreiteten Fragebögen für Eltern (Child-behaviour-checklist, CBCL), Lehrer (Teacher-Reportform, TRF) und Jugendliche (Youth-self-ratings, YSR) (Achenbach et al., 1979/1983/1993) sind u. a. jeweils eine Skala für Aufmerksamkeitsstörungen und die Hyperaktivität enthalten. Von der „Arbeitsgruppe Deutsche Child-behaviour-checklist“ (1993/ 1998) wurde eine Konsensusfassung erstellt und normiert. Von Biedermann und Mitarbeitern (1993) konnte eine hohe Korrelation zwischen der Skala „Aufmerksamkeitsprobleme“ und der Diagnose „Störung der Aufmerksamkeit und Aktivität“ nach dem DSM-III-R belegt werden. Zur sicheren diagnostischen Diskrimination zwischen normaler Psychopathologie und Hyperaktivität/Aufmerksamkeitsstörung erwies sich ein „Cut-Off-T-Wert“ von 60 als sicher. Dies entspricht einer Standardabweichung (Biedermann et al., 1993). Weiterhin zeigte sich, dass ein „Cut-Off-T-Wert“ von 60 sicher zwischen aufmerksamkeitsgestörten/hyperkinetischen Kindern ohne Komorbidität und gesunden Kindern unterscheidet, wohingegen ein „Cut-Off-T-Wert“ von 70 schwere hyperkinetische Störungen mit einer hohen Komorbidität von zusätzlichen Störungen wie Sozialverhaltensstörungen oder Angst und Depression erfasst (Edelbrock und Costello, 1982; Kazdin und Heidish, 1984).

Desweiteren sollen noch die Diagnose-Checkliste für hyperkinetische Störungen (DCL-HKS), der Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) und der Selbstbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (SBB-HKS) aus dem Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-KJ) erwähnt werden (Döpfner und Lehmkuhl, 1998). Diese Verfahren werden hier nicht weiter dargestellt, da sie in der vorliegenden Studie nicht verwendet wurden.

2.3. Hirnfunktion und Psychophysiologie

Anhand psychophysiologischer Untersuchungen ist es möglich, physiologische Größen zur Klärung psychologischer Prozesse und Verhaltensweisen zu messen. In diesem Zusammenhang werden u. a. metabolische und hirnelektrische Verfahren unterschieden. In ihrer Aussagekraft und Interpretierbarkeit ergänzen sie sich in vielen Fällen, da sie verschiedene Funktionen messen. In der exakteren zeitlichen und räumlichen Zuordnung kognitiver Prozesse sowie ihrer Defizite bei verschiedenen Krankheitsbildern sind diese

Verfahren von großer Relevanz. Eindeutige Vorteile der hirnelektrischen Messung gegenüber metabolischen Untersuchungen liegen in der hohen zeitlichen Auflösung (Millisekundenbereich) und im direkten Bezug zu der neuronalen Aktivität (Verbaten et al., 1994; Posner und Raichle, 1994; Brandeis, 1995).

2.3.1. Neuroanatomie des Aufmerksamkeitsnetzwerks

Im Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsprozessen kommt der rechten Gehirnhemisphäre eine entscheidende funktionelle Bedeutung zu. Dabei scheint besonders die rechtspräfrontale Hirnregion eine zentrale Funktion zu übernehmen (Diamond und Beaumont, 1973; Heilmann et al., 1991; Mesulam, 1981). Diesen Hirnregionen werden sowohl Aufmerksamkeitsfunktionen wie die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit als auch Regulationen der Anstrengung zugeschrieben (Benson, 1991; Mattes, 1980; Shue und Douglas, 1992). In metabolischen Studien konnte gezeigt werden, dass der Sauerstoffverbrauch rechtspräfrontal während eines Continuous-Performance-Tests signifikant gegenüber links gesenkt wird (Fallgatter und Strick, 1997). Die fokale Hypoperfusion im präfrontalen Cortex des Lobus frontalis sowie auch im Mesencephalon und in den Basalganglien konnte bei hyperaktiven Jugendlichen durch Methylphenidat normalisiert werden. Dieser Effekt wird auf eine Aktivierung der dopaminergen Neuronennetze zwischen Mesencephalon und präfrontalem Cortex zurückgeführt (Lou et al., 1984; Zametkin et al., 1993). Bei einer Steigerung der Zielreizwahrscheinlichkeit während selektiver Aufmerksamkeitstests konnte eine zunehmende Aktivierung des anterioren Cingulum in PET-Studien nachgewiesen werden (Posner und Raichle, 1994). Diese mittelliniennahe Hirnstruktur zusammen mit dem präfrontalen Cortex scheint in der kontrollierten, selektiven Sinnesreizverarbeitung eine wichtige Rolle zu spielen. Für die Generierung der P-300-Komponente scheinen unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse aus Studien mit Tiefenelektroden neben der Regio entorhinalis, Nucleus amygdala und mediotemporalen Strukturen (Hippokampusformation) noch weitere zentralnervöse Strukturen verantwortlich zu sein (Halgren et al., 1980/ 1987; Johnson und Fedio, 1986). Temporoparietale Hirnläsionen bewirken im Unterschied zu isolierten Temporallobektomien eine erhebliche Veränderung des P-3-Komplexes (Verlager et al., 1994). Den tieferen Strukturen des Temporallappens werden modulierende Wirkungen auf die Auswirkung der P-300-Komponente zugeschrieben (Halgren und Smith, 1987; Halgren et al., 1980; Smith et al., 1986), während die Achse Hippokampus-Corpus-amygdaloideus-präfrontaler Cortex regulierend auf die selektive Aufmerksamkeit zu wirken scheint (Salzmann et al., 1993; De France, 1996). Die Aufrechterhaltung der Daueraufmerksamkeit und „up-regulation“ des Wachheitszustandes werden wesentlich durch die medialen Anteile des präfrontalen Cortex sowie ein rechtsparietales, cortikales Areal gewährleistet (Pardo et al., 1991; Wilkins et al., 1987).

2.3.2. Hirnelektrische Verfahren

Durch die elektrische Aktivität von Nervenzellgruppen des Gehirns werden permanente wechselnde Spannungsverhältnisse an der Kopfhaut erzeugt. Diese hirnelektrischen Spannungen und die Frequenz der Spannungsschwankungen hängen u. a. ab vom Reifegrad bzw. Alter des ZNS, von der Vigilanz und der Stoffwechsellage. Darüber hinaus werden sie beeinflusst durch systemische und hirnlokale Erkrankungen, durch verschiedene Aktivitäten oder kognitive Zustände und durch zentral wirksame Medikamente (Rothenberger, 1988).

Erstmals wurden die Oberflächenspannungen von Berger abgeleitet und verstärkt als Elektroencephalogramm (EEG) aufgezeichnet (Berger, 1929). Das EEG hat sich als eine Standardmethode in der Diagnostik von Erkrankungen und Funktionsstörungen des Gehirns etabliert. Diese zeigen sich in Frequenz- und Amplitudenveränderungen, spezifischen Spitzen und/oder Wellenpotentialen oder in Form einer Synchronisation von Spitzen und/oder Wellenpotentialen.

2.3.2.1. EEG-Befunde bei hyperaktiven Kindern

Von Hastings und Barkley (1978) wurden bei visuellen EEG-Analysen von Kindern mit hyperkinetischem Syndrom in 15-40% vermehrt langsame Wellen mit frontaler Betonung sowie gehäufte Sharp-Wave-Komplexe beschrieben. Im Vergleich mit gesunden Kontrollkindern zeigten Satterfield und Mitarbeiter (1997) signifikante generalisierte Verlangsamungen bei hyperkinetischen Kindern. Diese langsamere Aktivität im Elektroencephalogramm bei hyperaktiven Kindern wird übereinstimmend als vermindertes Arousal bzw. Vigilanz-Phänomen interpretiert. Montagu (1975) belegte eine stärkere Kohärenz der EEG-Signale im Frequenzbereich unter 8 Hertz, woraus er auf eine verminderte kortikale Aktivierung bei hyperaktiven Kindern schloss.

Eine medikamentöse Behandlung mit Methylphenidat führt bei hyperaktiven Kindern zu einer Abnahme der Beta- und Theta-Aktivität sowie zu einer Zunahme der Alpha-Aktivität, woraus Craggs und Mitarbeiter (1980) auf eine pharmakologische Steigerung des Arousal schlossen.

Nur in einem Teil der Studien mit auf visuell analysierten EEG-Befunden basierenden Untersuchungen sind Stimulantieneffekte nachgewiesen worden. Wegen der insgesamt geringen Spezifität der Daten können die Befunde aus Standard-EEG-Ableitungen nur partiell Aspekte der klinischen Symptomatik und/oder von Hypothesen der verzögerten Hirnreifung bzw. verminderter kortikaler Aktivierung erklären (Satterfield et al., 1973, 1974; Montague, 1975; Yellin, 1978). Damit ist der methodische Wert von visuell analysierten EEG-Ableitungen sowohl als diagnostisches Instrument zur Identifikation einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung als auch als Prädiktor für die Wirksamkeit von Stimulantien erheblich eingeschränkt.

2.3.2.2. Computergestützte EEG-Analyse bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Durch eine quantitative Frequenzanalyse des computergestützten EEGs sind dagegen aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen. Anhand quantitativer EEG-Analysen (Q-EEG) sind in etwa 80% eine langfristige Stimulantieneffektivität nach einmaliger Methylphenidat-medikation korrekt vorhersagbar (Steinhausen und Mitarbeiter, 1984).

Darüber hinaus ist es unter Nutzung der EEG-Kanäle, in denen MPH zu einer signifikanten Veränderung führt, möglich, alle Patienten zutreffend der „responder“- oder „non-responder“-Gruppe zuzuordnen.

Eine andere Arbeitsgruppe von McIntyre (1981) versuchte aus einer Gruppe von 27 hyperaktiven Kindern zwischen 6 und 13 Jahren mittels computerisierter EEG-Frequenzanalysen Kriterien zur Differenzierung von „respondern und non-respondern“ auf eine Stimulantientherapie abzuleiten. Die Stimulantenresponder zeigten dabei eine signifikant erhöhte Frequenz der Beta-Aktivität; einzelne Probanden konnten anhand der EEG-Frequenzanalyse jedoch nicht korrekt einer der beiden Gruppen zugeordnet werden.

Mittels EEG-Frequenzanalyse belegten De France und Mitarbeiter (1996) bei hyperaktiven Kindern einen größeren Anteil langsamer Aktivität (Thetaband) sowie eine geringer ausgeprägte Alpha-Aktivität im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Sie schlossen daraus auf eine relative neuronale Unreife bei Kindern mit hyperkinetischem Syndrom. Eine sichere Differenzierung zwischen aufmerksamkeitsgestörten und gesunden Kindern war den Autoren anhand des Frequenzkriteriums jedoch nicht möglich. Des Weiteren zeigten sie, dass eine Verminderung der Alpha-Aktivität durch kognitive Anstrengungen nur in der Kontrollgruppe und nicht bei den hyperaktiven Kindern nachweisbar war. Sie schlossen daraus auf eine Störung in der Anpassung und Modulation des Arousal-Systems aufmerksamkeitsgestörter Kinder.

2.3.2.3. Ereigniskorrelierte Potentiale (ERP)

Mittels der Analysen des Ruhe-EEGs oder der quantitativen EEG-Auswerteverfahren ist es bedingt möglich, zwischen hyperkinetischen Kindern und gesunden Kontrollgruppenkindern bzw. „Respondern“ und „Non-Respondern“ auf eine Stimulantienmedikation zu differenzieren. Spezifische Zusammenhänge zwischen Defiziten der Kognition bzw. des Verhaltens und elektrophysiologischen Parametern sind aus den so gewonnenen Daten jedoch nicht sicher ableitbar (Brandeis, 1995).

Durch die zeitliche Kopplung an Verhaltensparameter oder kognitive Ereignisse ist es möglich, den zeitlichen Ablauf der assoziierten hirnelektrischen Ereignisse anhand von sogenannten ereigniskorrelierten Potentialen (ERP) zu studieren. Auf der Grundlage von Informationsverarbeitungsmodellen ist es so möglich, bestimmte Defizite definierten Verarbeitungsschritten zuzuordnen. So wurde die Trennung von Reizevaluationsprozessen und Vorgängen der Auswahl und Organisation der motorischen Antwort nur durch die Kombination von Ergebnissen der neurophysiologischen und der ERP-Forschung möglich (Brandeis und Lehmann, 1986).

Ereigniskorrelierte Potentiale (ERP) reflektieren die Neuronenaktivität des Gehirns, welche die hirnelektrischen Spannungsveränderungen an der Kopfhaut, in fixer zeitlicher Relation zur Informationsafferenz oder Efferenz generieren. Bei der Ableitung von ERPs werden die hirnelektrischen Potentiale zwischen einzelnen Kanälen verschiedener Ableitpunkte (z. B. FZ, CZ, PZ, OZ und Referenzelektrode) registriert. Anschließend werden die gemessenen Potentialschwankungen nach relevanten Ereignissen gemittelt und über die Zeit aufgetragen. Die daraus resultierenden Kurven stellen den Spannungsablauf mit Amplitudenmaxima und –minima dar. ERPs geben einen direkten Einblick in den zeitlichen Ablauf der Informationsverarbeitung, sind relativ einfach abzuleiten und nicht invasiv (Rothenberger, 1988; Brandeis und Lehmann, 1995). Durch eine Mittelung der Einzelkurven wird das reizkorrelierte Signal von den irrelevanten EEG-Signalen, dem sogenannten „Rauschen“ getrennt. Dabei gilt, dass die Absenkung der Hintergrundaktivität bei der Mittelung proportional der Quadratwurzel aus N der Anzahl der Einzelpotentiale ist (Quadratwurzelgesetz). Die Anzahl der zur Mittelung notwendigen Einzelpotentiale kann bei bekannter Amplitude des erwarteten Signals und der Hintergrundaktivität berechnet werden. Z. B. benötigt man zur Senkung des Hintergrundrauschens um den Faktor 10 etwa 100 Einzelpotentiale, um den Faktor 5 etwa 25 Einzelpotentiale (Rothenberger, 1988).

Ein ereigniskorreliertes Potential ist durch seine Polarität, Latenz und Topographie charakterisiert sowie im weiteren Sinne auch durch das Untersuchungsparadigma, bei dem die

verschiedenen Komponenten zur Beobachtung kommen. Z. B. ist die „klassische“ P-300-Welle eine Komponente, deren Gipfel positive Potentialwerte und eine Latenz von etwa 340 Millisekunden aufweist und deren Skalpverteilung ein parieto-occipitales Amplitudenmaximum zeigt. Der genannte Latenzwert findet sich bei leicht diskriminierbaren akustischen Reizen. Bei optischer Reizmodalität sowie bei Erschwerung der Signalerkennung oder Signalklassifizierung können um mehrere Hundert Millisekunden längere P-3-Latenzen gemessen werden (Mc Carthy und Donchin, 1981). In jüngerer Zeit wird anstelle der Latenz das Kriterium der Komponentenbeschreibung bevorzugt. Die P-3-Komponente (anstatt „P-300“) bedeutet, dass es sich hierbei um die 3. positive Welle handelt wenn man in der hirnelektrischen Antwort auf einen Signalreiz die Komponenten, beginnend bei den Vertexpotentialen P1, N1 und P2, nacheinander durchnummeriert (Hillyard et al., 1983/1986).

| Exogene Komponenten (reizkorrelierte Potentiale) | Endogene Komponenten (kognitive Potentiale) |
|---|---|
| Reiz-Modalität | Intrapsychische Gegebenheiten bei der -Detektion des Reizes |
| Reiz-Intensität | -Mustererkennung des Reizes |
| Reiz-Qualität | -Kategorisierung des Reizes |
| Reiz-Dauer | Spezifische Instruktion für die Verarbeitung des Reizes |
| Reiz-Frequenz | Subjektive Erwartung für Reize (globale und lokale Auftretenswahrscheinlichkeit von Reizen) |
| Reiz-Ausdehnung | |
| Reiz-Struktur | Bewußtseinslage |
| | Selektive Aufmerksamkeit |

Tabelle 2.4: Gegenüberstellung der Parameter, welche exogene und endogene Potentiale beeinflussen (Olbrich, 1989)

| | Komponente | Latenzbereich | Kognitiver Aspekt | Literatur |
|------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|--|
| Verarbeitungs-negativität | Nd (N1-Effekt) | 50-400 ms | Selektive Aufmerksamkeit | Näätänen, Michie (1979) Hillyard et al., (1973) |
| | selection negativities | 100-300 ms | Selektive Aufmerksamkeit | Harter et al. (1982) |
| N2-Gruppe | MMN | 80-300 ms | Orientierungsreaktion | Näätänen et al. (1978) |
| | N 2b | um 290 ms | Orientierungsreaktion | Renault, Lesevre (1978) |
| | Classification N 2 | um 310 ms | Stimulusklassifikation | Ritter et al. (1983) |
| P3-Komplex | Novel P 3 | um 370 ms | Orientierungsreaktion | Courchesne et al. (1975) |
| | P 3a | um 250 ms | Orientierungsreaktion | Squires et al. (1975) |
| | P 3b | um 340 ms | Kontextaktualisierung | Donchin (1981) |
| | SW | 350-1000 ms | | Ruchkin et al. (1988) |
| Sprachrelevante Komponenten | N 400 | um 400 ms | Semantische Verarbeitung | Kutas, Hillyard (1980) |

Tabelle 2.5: Zusammenstellung verschiedener ereigniskorrelierter Potentiale, deren Latenzen und Studien, in denen sie untersucht wurden (Olbrich, 1989)

2.3.2.4. Komponenten der ereigniskorrelierten Potentiale

Frühe Potentialschwankungen

Sehr frühe Potentialschwankungen (2-4 Millisekunden nach Reiz) haben kleine Amplituden und sind stark vom physikalischen Aspekt des Reizes abhängig. Sie reflektieren die frühe afferente Reizverarbeitung im Bereich des Hirnstamms und haben sich klinisch in der topographischen Zuordnung von erregten Strukturen der nervalen Leitungsbahnen und deren Störungen als nützlich erwiesen (Brandeis und Lehmann, 1986). In Abhängigkeit von der jeweiligen sensorischen Qualität differieren die frühen Potentialschwankungen der akustisch evozierten Potentiale (AEP 1-6 Millisekunden), der visuell evozierten Potentiale (VEP bis 120 Millisekunden) und der somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP bis 20 Millisekunden) (Hillyard und Kutas, 1983; Ritter et al., 1983). Die frühen Potentiale geben Aufschluss über die Entwicklung sensorischer Funktionen des Hirnstamms und seiner Nervenleitungsbahnen. Ab einer Latenz von ca. 60 Millisekunden geht man von kortikalen Generatoren der Potentiale aus (Rothenberger, 1988).

P-1:

Durch taktile, akustische oder visuelle Provokationen kann nach 100 Millisekunden eine hochamplitudige Potentialschwankung, die sogenannte P-100 gemessen werden. Sie repräsentiert eine initiale Orientierungsreaktion und kann als Maß für die diskriminatorische Leistungsfähigkeit erachtet werden (Hillyard et al., 1973, Kenemans et al., 1989).

Der sogenannte N1-P2-Komplex mit einer Latenz von 60 bis 200 Millisekunden wird mit der primären selektiven Aufmerksamkeit und Wahrnehmung im Zusammenhang gesehen. Dieser Prozess wird unterschieden von der Identifikation und Wiedererkennung eines Zielreizes, welcher mit der späteren, sogenannten P-300 in Verbindung gebracht wird. Bei dem N1-P2-Komplex scheint die gerichtete Aufmerksamkeit auf die Stimuli relevant zu sein (Grünewald et al., 1982). Das Maximum der N1-P2 liegt über CZ. Eine medikamentöse Beeinflussung der Amplitude durch Medikamente wie Clonitin (Duncan und Kaye, 1986) oder Methylphenidat konnte nicht nachgewiesen werden (Klormann et al., 1990; Verbaten et al., 1994). Diese Befunde stützen die Hypothese, dass die noradrenerge Wirkungskomponente von MPH auf die Ausbildung der N1-P2 keinen Einfluss hat (Verbaten, 1994).

P 2:

Nach abweichenden Stimuli in einer Reihe von Standardreizen eines akustischen „oddball“-Paradigmas beschrieben Näätänen und Mitarbeiter (1979) in dem Latenzfenster von 100 bis 300 Millisekunden eine zentrale Negativierung. Diese wird als Mismatch Negativity (MMN) bezeichnet. Eine ähnliche Komponente findet man in visuellen „oddball-Paradigmen“ mit längerer Latenz um ca. 300 Millisekunden und einem Maximum über CZ. Diese wird auch als P2-N2-Komplex bezeichnet und wird ebenso wie die MMN mit automatischen zentralnervösen Prozessen der Gedächtnisabfrage (memory scanning) eines devianten Reizes mit einem bestehenden neuronalen Modell des erwarteten Standard-Reizes (siehe Abb. 2.2.) in Zusammenhang gebracht (Kenemans et al., 1989, 1992). In dem gleichen Latenzfenster wiesen Compton und Mitarbeiter (1991) in ERP-Studien die Differenzierung zwischen Wörtern und sinnlosen Konsonantfolgen im Sinne einer Stimulusklassifikation in den linksoccipitalen Hirnregionen nahe der Mittellinie nach.

Des Weiteren wird sowohl für den visuell als auch für den akustischen Modus eine Negativität mit frontozentralem Maximum im P2-Latenzbereich beschrieben, die als Processing-negativity (PN) bezeichnet wird. Diese ist durch die Differenz der P2-Kurve unter aktiver und passiver Zielreizverarbeitung definiert. Die PN repräsentiert die zusätzliche Informationsextraktion eines Reizes (siehe Abb. 2.4.), welche sich an die Selektion eines beachteten Reizes anschließt (Hillyard und Jansen, 1986; Harter und Guido, 1980). Nach Verbaten und Mitarbeitern (1994) wird diese zielreizassoziierte Informationsverarbeitung durch Methylphenidat beeinflusst.

Unter Anwendung eines Go- NoGo-Paradigmas bei Kindern zeigte sich in ERP-Studien eine Positivität mit einem zentralen Maximum und einer Latenz um ca. 300 Millisekunden, besonders bei NoGo-Reizen. Die nach Stamm und Mitarbeitern (1982) als P2-Welle bezeichnete Positivität zeigte deutlich entwicklungsbedingte Veränderungen und war im Vergleich mit Erwachsenen nur noch niedrig ausgeprägt.

Grünewald und Mitarbeiter (1982) fanden bei aufmerksamkeitsgestörten Kindern im Vergleich mit gesunden Kontrollkindern erniedrigte P2-N2-Amplituden und verlängerte Latenzen der P2; sie schlossen daraus auf eine gestörte Stimulusverarbeitung und Orientierungsreaktion bei aufmerksamkeitsbeeinträchtigten Kindern

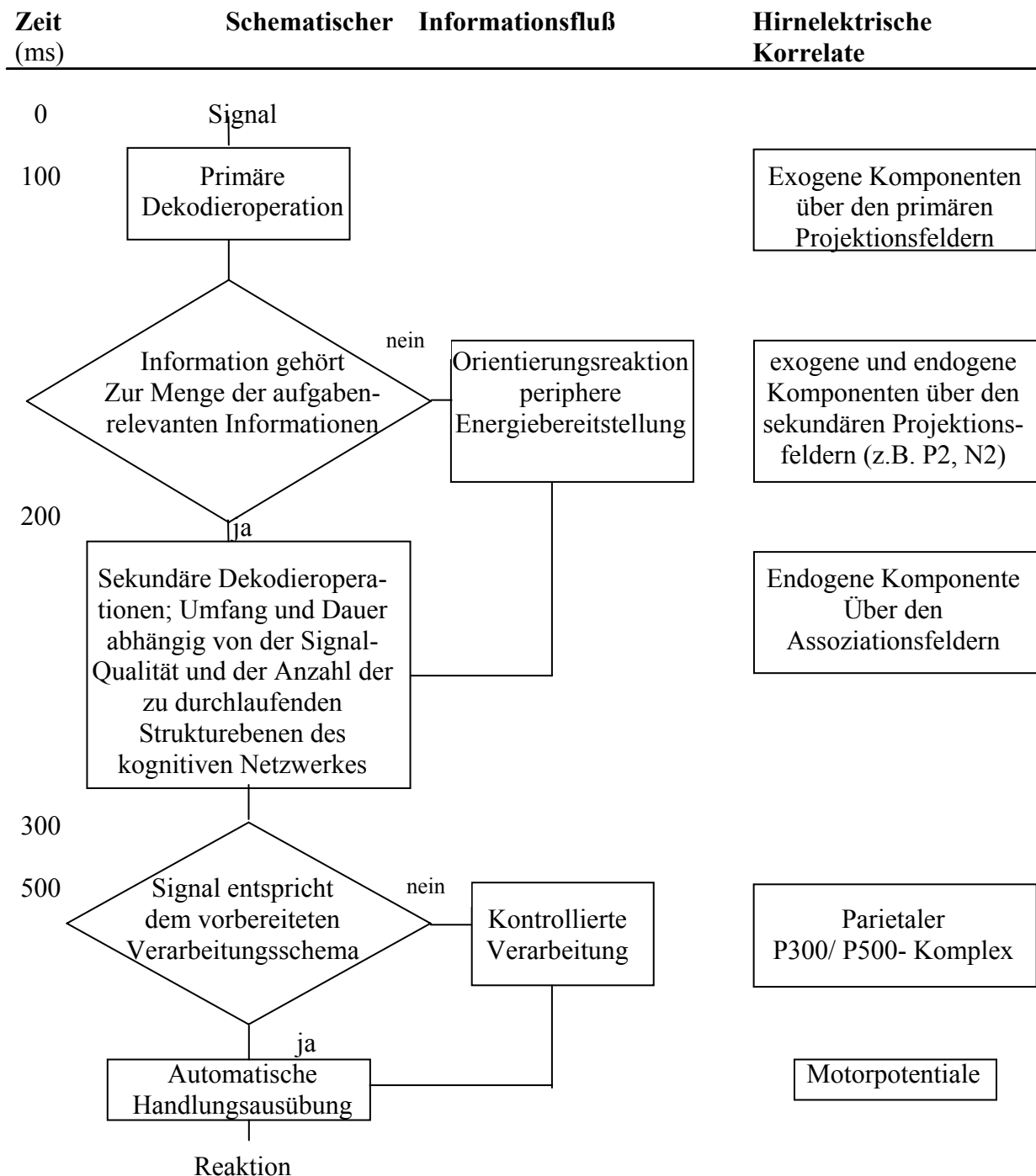


Abbildung 2.4: Zuordnung zwischen verschiedenen Stufen der Informationsverarbeitung und Komponenten ereigniskorrelierter Potentiale (nach Rössler, 1982)

P 3 und Subkomponenten

Erstmals beschrieb Sutton (1965) eine späte positive Welle mit parietalem Maximum und Latenzen zwischen 300 und 800 Millisekunden. In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass diese P 300 Verarbeitungsprozesse spiegelt, bei denen Stimuli mit bekannten,

gespeicherten Informationen verglichen werden. Sie tritt nach seltenen, unerwarteten und für die Aufgabe relevanten Zielreizen auf. Die P 300 ist signifikant abhängig von der Auftretenswahrscheinlichkeit und der Bedeutung eines seltenen Reizes in einer Serie irrelevanter Reize (Pritchard, 1981).

In einer Studienreihe über die P 300 in Doppel-Warn-Aufgaben (double-priming-tasks), schloss Rösler (1983), dass die P 300 durch kontrollierte Informationsverarbeitung evoziert wird, welche bei der Informationsintegration in Entscheidungsprozessen gefordert ist.

Andere Untersuchungsergebnisse von Kutas und Mitarbeitern (1977) interpretieren die P 300 im Kontext mit dem vollständigen Abschluss der Reizevaluation. Magliero und Mitarbeiter (1984) und Mc Carthy und Donchin (1981) sehen in der P 300 ein elektrophysiologisches Korrelat, welches Perzeptions- und Entscheidungsprozessen zuzuordnen ist und nicht in Beziehung steht mit antwortbezogenen Prozessen.

Grundsätzlich werden eine frühe P 3a- und eine späte P 3b-Komponente unterschieden (Klorman, 1991). In einem Go-NoGo-Paradigma tritt diese frühe P 3a -Komponente besonders betont nach dem Zielreiz O-X in Erscheinung. Dies wird im Sinne einer adaptiven Resonanz bzw. der Übereinstimmung („matching“) des afferenten Stimulus mit dem unerwarteten Stimulus interpretiert (Stamm et al., 1982).

Die spätere P 3b-Komponente wird besonders in NoGo-Konditionen mit längerer Latenz gesehen und als „mismatch“ interpretiert, bei welcher die Afferenz nicht dem erwarteten Stimulus entspricht (Stamm, et al., 1982). In anderen Studien wiederum wird die P 3b-Amplitude als ein Maß für den energetischen Aufwand für Wahrnehmung und Entscheidung bei kontrollierter Reizverarbeitung gesehen, da die Reduktion der P 3b-Amplitude der Schwierigkeit einer konkurrierenden Aufgabe proportional ist (Israel et al., 1980; Donchin et al., 1986; Johnson, 1986).

In mehreren ERP-Studien konnte gezeigt werden, dass die Latenz der P 3b auf relevante Reize kürzer ist als auf irrelevante Reize und mit gesteigerter kognitiver Gedächtnisanforderung zunimmt. Dies führte zu der Annahme, dass vor dem Gipfel der P 3b Evaluationsprozesse stattfinden, welche der Antwortauswahl und Ausführung vorausgehen (Stamm et al., 1982; Halliday und Callaway, 1983; Ford et al., 1982; Mulder et al., 1984; Donchin et al., 1986; Klormann et al., 1991).

Nach ERP-Studien mit Tiefenelektroden durch Halgren und Mitarbeiter (1982 und 1987) wird die P 300 in den Hirnstrukturen der Regio entorhinalis, nucleus amygdala und medio-temporalen Strukturen (Hippocampusformation) generiert. Darüber hinaus erscheinen tiefe Strukturen des Temporallappens modulierende Wirkung auf die Ausprägung der P 300-Komponente zu haben (Johnson und Fedio, 1986; Halgren und Smith, 1987).

Veränderungen der P 300-Komponenten mit längeren Latenzen und niedrigeren Amplituden wurden für demenzielle Syndrome (Olbrich et al., 1989), Schizophrenien, Depressionen, Alkoholabhängigkeit (Brecher et al., 1987; Blackwood et al, 1987) nachgewiesen. Darüber hinaus ist die P 300-Amplitude reduziert bei mentaler Retardierung, Lernbehinderung und bei autistischen Syndromen (Harter, et al., 1988). Die P 300-Amplitudenabnahme wird bei der Schizophrenie und Demenz als Glutamatdefizit und dadurch bedingte Unterbrechung des Informationsflusses von der Regio entorhinalis zur Amygdala und zum Hippocampus angesehen. Ein relativer Mangel an Glutamat und aminergen Neurotransmittern liegt ebenfalls bei demenziellen Syndromen vor.

Unter Physostigmin-Medikation (Azetylcholinesterasehemmer) konnten Maurer und Mitarbeiter (1989) eine P 300-Amplitudenzunahme, unter Biperiden-Medikation (Anticholinergikum) eine Reduktion der P 300-Amplituden belegen.

Methylphenidat (MPH) verkürzt die Reaktionszeit, jedoch nicht die Latenz der P 300. Es wird daraus auf eine spezifische Wirkung des MPH auf die Antwortauswahl bzw. auf die motorische Antwortvorbereitung geschlossen. Frohweins Befunde über eine differenzierte Beeinflussungsmöglichkeit der Informationsverarbeitungsstufen durch Stimulantien bzw. Barbiturate stützen diese Ergebnisse grundsätzlich (Frowein, 1981; Halliday und Callaway, 1983). Scopolamin, ein Anticholinergikum, welches Muskarinrezeptoren blockiert und Barbiturate verlängern die P 3-Latenz und die Reaktionszeit, wodurch die These gestützt wird, dass diese Medikamente ein cholinerges Arousal- oder Wachheitssystem hemmen, das in der Stimulusevaluation relevant beteiligt ist (Frowein, 1981; Callaway, 1984).

Die Verminderung der Amplituden und eine Zunahme der Latenz der P 3b bei fortschreitender Daueraufmerksamkeitsbelastung weisen auf eine Abnahme der Verarbeitungsressourcen und eine Verlangsamung der Reizevaluation hin (Klormann, 1991).

2.3.3. Datenverarbeitung unter Berücksichtigung der Topographie

Die oben dargestellten Studienergebnisse basieren auf Untersuchungen evozierter Potentiale an klassischen, vorselektierten Oberflächenelektroden. Dabei sind die gemessenen Spannungsveränderungen stark abhängig von der Wahl der Referenz und der Wahl der Lokalisation der Indexelektrode. An jeder aktiven Elektrode ist ein anderer Kurvenverlauf und damit andere Latenzen und Amplituden der Spannungsmaxima und Minima zu messen. Aussagen und Interpretationen bezüglich psychophysiologischer und physiologischer Prozesse sind angesichts der Vieldeutigkeit der Amplituden und Polarität bei unterschiedlichen Referenzelektroden und Elektrodenlokalisationen nicht mit ausreichender Sicherheit möglich (Brandeis und Lehmann, 1986).

Offner (1950) führte zur Verbesserung der Beurteilung elektrophysiologischer Daten die Methode der „average reference“ ein, welche der Mittelung aller momentanen Elektrodenpotentiale zu einem lokalisationsunabhängigen Durchschnitt entspricht. Lehmann und Skrandis (1980, 1984) berechneten referenzunabhängige Kriterien zur Beschreibung hirnelektrischer Karten, in welche die Informationen aller aktiven Elektrodenspannungen eingeht. Dabei ist die Höhe der Potentialamplituden referenzabhängig, die Topographie der Karte ist von der gewählten Referenz unabhängig (Lehmann und Skrandis, 1984). Zur Datenreduktion der Kartensequenzen berechneten Lehmann und Skrandis weiterhin referenzunabhängige Felddeskriptoren. Hierbei haben sich die Maxima der globalen Feldstärke (GFP) sowie die Lokalisation der Potentialmaxima und -minima, aber auch Berechnungen der Schwerpunkte der positiven und negativen Potentiale, die sogenannten Zentroide bewährt (Lehmann, 1987; Wackermann et al., 1993). Somit kann zusätzlich zu der klassischen ERP-Komponentenbeschreibung die global-field-power über die Zeit mit deren Maxima und Minima bestimmt werden. Dabei ist die Ausprägung und die räumliche Verteilung der Topographie abhängig von der Aktivität der Nervenzellverbände, welche als Generatoren der hirnelektrischen Potentiale aktiv sind (Brandeis und Lehmann, 1986). In diesem Verfahren werden alle Elektrodenlokalisationen gleichwertig gewichtet (Lehmann und Skrandis, 1980).

Mittels der so gewonnenen referenzunabhängigen Felddeskriptoren werden Zustände räumlich stabiler Feldkonfigurationen als kognitive Mikrozustände („cognitive microstates“) bezeichnet.

beschrieben (Lehmann, 1987). Lehmann und Skrandies (1980) benutzten als Parameter zur Segmentierung der Map-Sequenzen den Parameter der globalen Kartendifferenz („global map dissimilarity = GMD“), einen Index für die Unterschiedlichkeit aufeinanderfolgender Karten. Fallgatter und Mitarbeiter (1997) akzeptieren als Segmentgrenzen die Minima der GFP-Kurven, welche auf GFP-Maxima folgen. Diese zeigen eine große zeitliche Übereinstimmung zu den Maxima der globalen map dissimilarity.

Eine Analyse der so gewonnenen datengetriebenen definierten Segmente lässt Rückschlüsse auf zugrundeliegende kognitive Prozesse, deren Stärke und Veränderungen zu. Veränderte bzw. gestörte Prozesse der Informationsverarbeitung und deren medikamentöse Beeinflussung lassen sich mit dieser Methode objektivieren (Brandeis und Lehmann, 1986/1994; Brandeis et al., 1994/1995; Fallgatter et al., 1997).

| | EP - Kurve | Topographische Karte |
|--|--|-----------------------------|
| Änderung der Referenzelektroden | Latenz und Amplitude wird verändert | Topographie bleibt konstant |
| Änderung der Baseline | EP-Kurve bleibt konstant Absolute Spannung wird verändert | Topographie wird verändert |

Tabelle 2.6: Auswirkungen der Änderung der Referenzelektroden und der Baseline auf die EP-Kurven, bzw. die Topographie evozierter hirnelektrischer Karten (nach Lehmann, 1987)

2.3.4. ERPs bei Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung

In einer Reihe von ERP-Studien konnten bei hyperkinetischen Kindern niedrigere P 3-Amplituden als bei gesunden Kontrollkindern belegt werden (Loiselle et al., 1980; Klorman et al., 1991; Verbaten et al., 1994; De France et al., 1996; Heine und Roth, 1996). Dabei ließen sich signifikante ERP-Differenzen im Vergleich zwischen hyperaktiven und gesunden Kindern nur auf aufmerksamkeitsrelevante Zielreize nachweisen. Ebenso konnten Unterschiede anhand der P 3 in Kontrollgruppenvergleichen nur dann nachgewiesen werden, wenn sich die Ergebnisse auf der Verhaltensebene signifikant unterschieden (Callaway et al., 1983; Harter und Anllo-Vento, 1988; Satterfiel et al., 1988). Aus diesen Ergebnissen wurde einerseits auf eine gestörte selektive Aufmerksamkeit geschlossen (Loiselle et al., 1980; Holcomb et al., 1985) und andererseits die Hypothese abgeleitet, dass bei hyperaktiven Kindern kontextspezifische kognitive Defizite anzunehmen sind, welche nur durch spezielle Untersuchungsparadigmen, die selektive Anforderungen stellen, aktivierbar und messbar sind (Banaschewski et al., 1997; Brandeis et al., 1995/2002). Von einer allgemeinen neurophysiologischen Störung sei nicht auszugehen (Klorman, 1991).

Unter Anwendung eines CPT-O-X-Paradigmas zeigten Roth und Schlottke (1992) signifikante Differenzen zwischen gesunden und hyperaktiven Kindern im Bereich der P 3a- und P 3b-Komponenten. Dabei wiesen gesunde Kinder sowohl unter Zielreiz (O-X oder Go) als auch unter Ablenkreiz- oder Hemmreizbedingungen (O-Not-X oder NoGo) größere Amplitudenmaxima auf. Von den Autoren wurden diese Ergebnisse als eine mangelnde

Fähigkeit bei hyperaktiven Kindern, konsistente Verhaltenserwartungen auszubilden, interpretiert.

Auch in einem Subgruppenvergleich hyperkinetischer Kinder mit erhöhter Impulsivität (ADHD-IM) bzw. mit verstärkter Aufmerksamkeitsstörung (ADHD-I a) mit gesunden Kindern mit einem abgewandelten visuellen CPT-Paradigma wiesen De France und Mitarbeiter (1996) jeweils signifikant niedrigere P 350- und P 500-Amplituden nach.

Jonkmann und Mitarbeiter (1997) differenzierten darüber hinaus signifikante Amplitudendifferenzen im Bereich der P 300, in Abhängigkeit von der jeweiligen Reizqualität. Sie fanden bezüglich der parietalen P 3b-Komponenten signifikant höhere Amplituden nach Zielreizen im Vergleich zu Standardreizen sowie nach beachteten im Vergleich zu unbeachteten, irrelevanten Reizen. Darüber hinaus wurden bei den hyperaktiven Kindern sowohl im P 3a - als auch im P 3b-Segment niedrigere Amplituden als bei den gesunden Kontrollkindern gemessen. Diese gingen sowohl mit mehr falsch negativen und falsch positiven als auch mit weniger richtig positiven Reaktionen einher. Die Autoren schlossen daraus auf eine Schwäche in der Aktivierung der kontrollierten Reizverarbeitung sowie der motorischen Vorbereitung und Antwortauswahl bei hyperaktiven Kindern.

2.3.5. Methylphenidateffekt bei hyperaktiven Kindern

Im Jahr 1963 wurde Methylphenidat von Eisenberg und Connors erstmals erfolgreich in der Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung eingesetzt. Bereits seit dem Einsatz von Amphetamin durch Dreadly (1937) war die günstige Wirkung von Stimulantien auf die Symptomatik der hyperkinetischen Störung bekannt. Dies konnte später in einer Vielzahl von Studien belegt werden (Gittelman-Klein, 1975; Rapport, 1990; Barkley et al., 1990; Jacobvitz et al., 1990; Elia, 1993; Denney et al., 2001). Methylphenidat bewirkt eine Verbesserung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung sowie eine Reduktion der motorischen Unruhe und eine Verminderung der Ablenkbarkeit in Anforderungssituationen, womit insbesondere auch eine Verbesserung schulrelevanter Fähigkeiten einhergeht (Porrino et al., 1987; Trott, 1993).

Die Wirkung des Methylphenidats resultiert aus einer Hemmung der Monoaminoxidase (Brown et al., 1984; Shekim et al., 1982/1986). Verschiedene MAO-A-Inhibitoren zeigen gute Wirkung in der Behandlung der hyperkinetischen Störung (Zametkin, 1985; Trott et al., 1991). Es konnte nachgewiesen werden, dass Kinder mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung, unter Einfluss von D-Amphetamin weniger von dem Hauptmetaboliten des Noradrenalins (3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol; MHPG), einem spezifischen Indikator für die MAO-Aktivität, im Urin ausscheiden, während Dopamin und Serotoninmetaboliten unverändert bleiben (Brown et al., 1981; Shekim et al., 1977; Irwin et al., 1981). Ebenfalls durch die Gabe von Methylphenidat wird die Ausscheidung von MHPG, Indikator für die Aktivität des MAO-vermittelten Noradrenalinabbaus, hochsignifikant vermindert.

In niedrigeren Dosierungen hemmt MPH die präsynaptische Dopaminwiederaufnahme und fördert die Freisetzung von Dopamin aus reserpinsensitiven zytoplasmatischen Granula (Schweri et al., 1985; Porrino und Lucignani, 1987). MPH bewirkt darüber hinaus auch eine Hemmung der Wiederaufnahme des Serotonins und der Katecholamine an der Synapse (Garattini und Mennini, 1988), wodurch insgesamt die Konzentration der Katecholamine im synaptischen Spalt steigt. Die höchste Konzentration spezifischer MPH-Bindungsstellen wurde an Dopamintransportkomplexen in der Membran dopaminerger Nervenendigungen im Striatum gefunden (Schweri et al., 1985; Janowski et al., 1985; Hauger et al., 1990).

2.3.6. Einfluss von Methylphenidat auf ERPs

Zur differenzierteren Erfassung der Effekte einer Methylphenidatmedikation auf die gestörten kognitiven Prozesse wurden vermehrt Studien zur Wirkung der MPH-Medikation auf die ERPs hyperkinetischer Kinder durchgeführt. Als Aufmerksamkeitstest kamen dabei der CPT oder andere „odd-ball“-Verfahren zum Einsatz.

Klorman und Mitarbeiter (1991) konnten in ERP-Studien nachweisen, dass Stimulantien zu einer Zunahme der P 3b-Amplitude sowie zu einer Verringerung der P 3b-Latenz im Verlauf von Konzentrationsaufgaben führen. Hieraus wurde sowohl auf einen positiven Wirkeffekt hinsichtlich des Abfalls der Aufmerksamkeitsleistung als auch auf eine progrediente Abnahme der Verarbeitungskapazitäten im Verlauf von Konzentrationsaufgaben geschlossen. Die Zunahme der P 3b-Amplitude konnte gleichzeitig bei gesunden Kontrollkindern und auch bei gesunden Erwachsenen nachgewiesen werden (Coons et al., 1981; Peloquin und Klormann, 1986; Strauss et al., 1984). Coons und Mitarbeiter konnten darüber hinaus einen signifikanten Zusammenhang der P 3b-Amplituden mit dem Schwierigkeitsgrad der jeweiligen Aufgabenstellung zeigen, wobei der Vergleich zwischen relevanten und irrelevanten Reizen keine signifikanten Unterschiede ergab. Hieraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass MPH die Aufmerksamkeit nicht selektiv verbessert.

Mehrere Arbeitsgruppen zeigten anhand von CPT-Studien, dass Methylphenidat bei hyperaktiven Kindern die Reaktionszeit (RT) verkürzt, die P 3-Latenz dabei jedoch nicht beeinflusst wird. Daraus wurde geschlossen, dass Methylphenidat eine relativ spezifische Wirkung auf Prozesse der Antwort- und Reaktionsvorbereitung besitzt, ohne die Reizevaluation vor dem P 3b-Prozess nennenswert zu verändern (Halliday und Callaway, 1982; Naylor et al., 1985; Klorman, 1991). In einer Studie mit dem CPT-X-Paradigma konnten Verbaten und Mitarbeiter (1994) im P 3-Fenster unter Mittelung aller Elektroden zunächst keine Methylphenidateffekte belegen. Eine weitere gezielte Analyse der relevanten P 3-Elektroden (CZ, PZ, OZ) ergab dann signifikante Effekte mit höheren Amplituden in den definierten positiven Maxima P 3 (1) und P 3 (2) unter MPH-Medikation. Diese Ergebnisse waren sowohl für Standard- als auch für Zielreize reproduzierbar.

In einer Placebostudie wiesen Jonkman und Mitarbeiter (1997) bei 21 Kindern mit hyperkinetischem Syndrom signifikante Amplitudenzunahmen in den Segmenten N 2 und P 3 nach. Für die P 1-, N 1- und P 2-Komponenten des visuellen Klassifizierungsparadigmas konnten sie keine signifikanten MPH-Effekte belegen.

3. Fragestellung und Hypothesen

3.1. Fragestellung

Unter Bezugnahme auf die vorausgegangenen Ausführungen interessiert uns folgende Frage:

Ist die klinische Wirksamkeit von Methylphenidat (MPH) bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auch durch elektrophysiologische Ergebnisse im Kontrollgruppenvergleich mit gesunden Kindern zu belegen ?

3.2. Statistische Hypothesen

Aus der **Fragestellung**:⁶⁶ „Ist die klinische Wirksamkeit von Methylphenidat (MPH) bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auch durch elektrophysiologische Ergebnisse im Kontrollgruppenvergleich mit gesunden Kindern zu belegen?“ wurden die folgenden vier **statistischen Hypothesen** abgeleitet:

Hypothese 1:

Zum Vergleich zwischen Signalreiz (Primer) und irrelevantem Reiz (Distractor) ohne MPH:

Ohne MPH-Medikation besteht bezüglich der ERP-Amplituden im P 3-Intervall zwischen der Kondition nach Signalreizen und der Kondition nach irrelevanten Reizen kein (H 0) bzw. ein (H 1) signifikanter Unterschied.

Hypothese 2:

Zum Vergleich zwischen Hemmreiz (NoGo) und Zielreiz (Go) ohne MPH:

Ohne MPH-Medikation besteht bezüglich der ERP-Amplituden im P 3-Intervall zwischen der Kondition nach Hemmreizen und der Kondition nach Zielreizen kein (H 0) bzw. ein (H 1) signifikanter Unterschied.

Hypothese 3:

Zum Vergleich der Hinweisreizbedingung zwischen Patientengruppe mit ADHS unter Methylphenidatmedikation und gesunden Kontrollkindern:

Mit MPH-Medikation besteht in der Hinweisreizbedingung bezüglich der ERP-Amplituden im P 3-Intervall zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollkindern kein (H 0) bzw. ein (H 1) signifikanter Unterschied.

Hypothese 4:

Zum Vergleich der Hemmreizbedingung zwischen Patientengruppe mit ADHS unter Methylphenidatmedikation und gesunden Kontrollkindern:

Mit MPH-Medikation besteht in der Hemmreizbedingung bezüglich der ERP-Amplituden im P 3-Intervall zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollkindern kein (H 0) bzw. ein (H 1) signifikanter Unterschied.

4. Methodik

Die Überprüfung der Hypothesen wurde wie folgt durchgeführt:

4.1. Untersuchungsverfahren

In einer vorausgegangenen Untersuchung (Zillessen, 2001) führten 17 hyperkinetische Jungen an zwei Untersuchungstagen im Abstand von 1 Woche jeweils 2mal den Continuous-Performance-Test (CPT), einen Aufmerksamkeitstest mit 400 visuellen, sequentiell dargebotenen Stimuli durch. Während der insgesamt 4 durchgeführten CPT-Durchgänge wurden die hirnelektrischen Ströme digitalisiert aufgezeichnet und anschließend die Topographie der evozierten Potentiale bei 4 verschiedenen Stimulusbedingungen berechnet.

In der aktuellen Untersuchung führten 20 gesunde Kontrollkinder 1mal den CPT unter den gleichen Bedingungen durch.

Aus dieser Versuchsanordnung ergaben sich 2 unabhängige Variablen (UV).

UV 1: 4 Stimulusbedingungen

1. Primerkondition oder Signalreizkondition:

Stimulus „O“: die Aufmerksamkeit soll auf den nächsten Reiz gerichtet werden. Der Buchstabe „O“ dient damit als Signal zur Vorbereitung einer motorischen Antwort und bewirkt eine Orientierungsreaktion sowie eine Aktivierung zielgerichteter Aufmerksamkeitsprozesse.

2. Distractorkondition oder irrelevante Reizkondition:

Irrelevante Stimuli haben für den Probanden keine spezielle Bedeutung (alle Buchstaben außer „O“ und „X“ und ausgenommen der Buchstaben nach einem „O“). Die 10 beliebigen Buchstaben (A, B, C, D, E, F, G, H, J und L) dienen demnach als bedeutungslose Reize, wenn sie nach einem anderen Buchstaben als nach einem „O“ präsentiert werden.

3. Go-Kondition oder Zielreizkondition:

Stimulussequenz „O-X“: Die Reaktionstaste soll gedrückt werden. Erscheint nach einem „O“ ein „X“ soll eine motorische Antwort in Form eines Mausklick erfolgen.

4. NoGo-Kondition oder Hemmreizkondition:

Die Stimulussequenz „O-Nicht-X“: die Reaktionstaste soll nicht gedrückt werden. Erscheint nach einem „O“ kein „X“, ist dies als Hemmsignal zu werten, da in diesem Fall die Maustaste nicht zu drücken ist.

UV 2: Zwei Medikationskonditionen in der Patientengruppe:

- 1. Ohne Methylphenidatmedikation (Ritalin)**
- 2. Mit je 10 mg Methylphenidatmedikation (Ritalin)**

4.1.1. Versuchsablauf

Die untersuchte Patientengruppe rekrutierte sich aus Kindern, die wegen des Verdachts auf das Bestehen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung im Zeitraum von März bis August 1996 in der Poliklinik der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Würzburg vorgestellt wurden.

Nachdem die zweifelsfreie Diagnose der hyperkinetischen Störung nach ICD 10 (F 90.0) gestellt worden war, musste darüber hinaus eine intellektuelle Leistungsfähigkeit im Durchschnittsbereich nachgewiesen und eine psychiatrische oder somatische Komorbidität ausgeschlossen werden. Die Patienten wurden dann zu einem zweiten und dritten Termin im Abstand von jeweils einer Woche zur Durchführung der computergesteuerten Aufmerksamkeitstestung und Ableitung der Hirnströme eingeladen.

Die insgesamt 17 Versuchspersonen durchliefen die Untersuchung einmal unmediziert und einmal mediziert. An beiden Zeitpunkten wurden jeweils 2 CPT-Durchgänge von je 12 Minuten durchgeführt. Beide CPT-Durchgänge waren durch eine Pause von je 5 Minuten getrennt. Getestet wurde mit einer modifizierten Version des klassischen Continuous-Performance-Tests (CPT) (Rosvold, 1956; Fallgatter et al., 1999).

Mit dem Ziel, Übungeffekte auszugleichen, wurde die Stichprobe der Patienten in zwei Gruppen unterteilt. 10 Patienten (Gruppe A) führten zunächst zwei CPT-Durchgänge in unmedizierter Kondition durch. Nach einer Woche medikamentöser Behandlung führten sie die identischen zwei CPT-Durchgänge unter Methylphenidatmedikation durch. 7 Patienten (Gruppe B) durchliefen die Untersuchung in umgekehrter Reihenfolge.

Von der Gruppe A wurde in der ersten Woche ohne Medikation, von der Gruppe B in der zweiten Woche ohne Medikation eine „Baseline-Beurteilung“ der Symptomatik durch die Eltern und Lehrer anhand der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners (1973) durchgeführt. Zum Vergleich der Symptomatik unter MPH-Medikation wurde die Beurteilung in den entsprechenden Tagen mit 10 mg MPH-Medikation erneut durchgeführt.

Die Kontrollgruppe umfasste 20, aus einer nicht klinischen Stichprobe rekrutierte, gesunde Kinder. Diese wurden mit der Patientengruppe nach Alter, Geschlecht und Händigkeit parallelisiert. Eine relevante Intelligenzminderung und somatische oder psychiatrische Störungen wurden ausgeschlossen. Die Kontrollkinder absolvierten einmalig 2 CPT-Durchgänge von je 12 Minuten Dauer mit einer dazwischenliegenden 5minütigen Pause.

4.1.2. Medikation

Zur Beantwortung der zweiten Fragestellung und damit der Hypothesen 3 und 4 wurde das Medikament Ritalin (Methylphenidat, MPH) als klinisch bewährtes und wirksames Stimulanz mit sehr geringen Nebenwirkungen ausgewählt.

Zur Minimierung kognitiver Nebenwirkungen und Optimierung der Wirkung während der CPT-Untersuchung wurde mit der Einnahme einer Tablette a 10 mg morgens eine Dosierung im mittleren Bereich vorgenommen. Auf das Körpergewicht bezogen lag die Dosierung in der Patientengruppe damit zwischen 0,27 und 0,35 mg MPH/kg Körpergewicht. Nach Gabe von je 5mg MPH morgens nach dem Frühstück wurde die Dosis, bei guter Verträglichkeit, am 4. Tag auf 10 mg erhöht. Nach weiteren 3 bis 4 Tagen wurde dann unter konstanter Dosierung der Stimulanzienmedikation die CPT-Untersuchung durchgeführt.

Die Patienten wurden gebeten, am Tag der CPT-Untersuchung in Begleitung ihrer Eltern in der Poliklinik zu erscheinen und erst dort die 10 mg-MPH-Tablette einzunehmen. Bis zum Beginn der CPT-Untersuchung und Ableitung der Hirnströme vergingen mit dem Kleben der Elektroden und Einführung in die Aufgabenstellung etwa 60- bis 70 Minuten. Die CPT-Durchgänge wurden damit im Zeitraum der nach pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Erkenntnissen zu erwartenden optimalen MPH-Wirksamkeit durchgeführt.

4.1.3. Untersuchungsbedingungen

Die Untersuchung wurde in einem abgedunkelten, ruhigen und weitestgehend elektrisch abgeschirmtem Raum durchgeführt.

Die Patienten und die gesunden Kontrollkinder saßen auf einem Stuhl. Der Kopf wurde mittels einer gepolsterten Kinnauflage in angenehmer Position gegen Bewegung stabilisiert. Die Arme wurden bis zu den Ellenbogen auf einem vor dem Probanden befindlichen Tisch abgelegt. Mit der rechten Hand wurde eine Computermaus umfasst und der Zeigefinger lag locker auf der linken Taste (Reaktionstaste). In einem Abstand von 80 cm war auf Augenhöhe ein 14-Zoll-Computerbildschirm positioniert, bei dem in definierter Sequenz Buchstaben des CPT erschienen.

Der Untersuchungsleiter und die Kontrollbildschirme befanden sich im gleichen Raum hinter einer Sichtschutzwand von dem Patienten getrennt (siehe Abbildung 4.2).

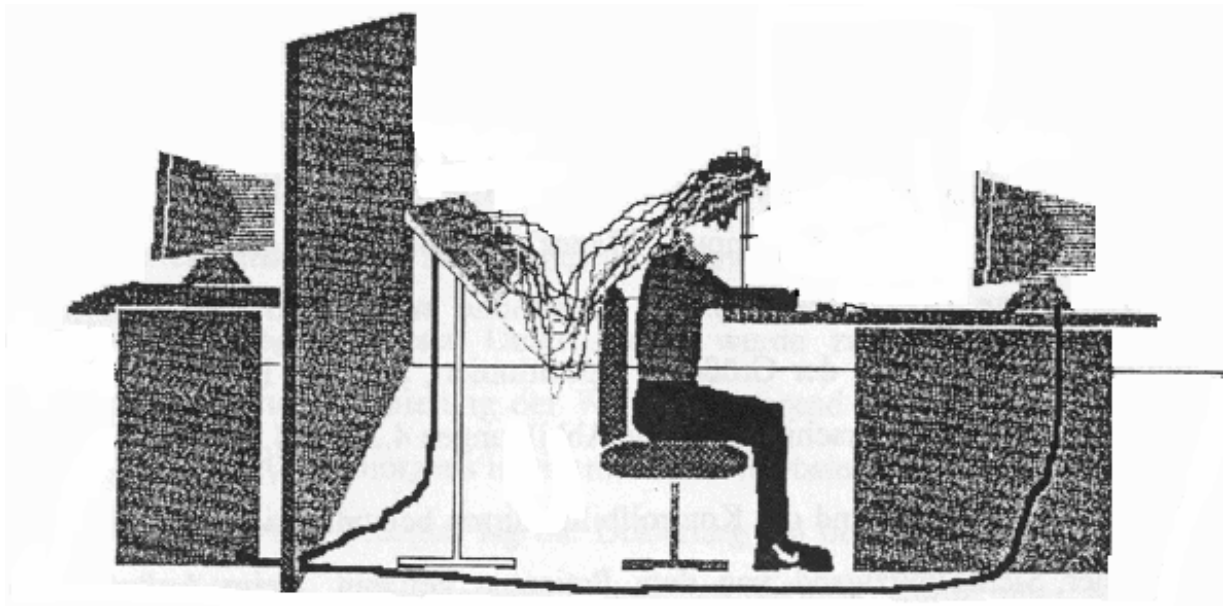


Abbildung 4.2: Versuchsanordnung während der CPT-Durchführung

Die Patienten wurden instruiert, sich bei Erscheinen des Buchstaben „O“ auf dem Bildschirm auf den nachfolgenden Buchstaben zu konzentrieren. Falls der Buchstabe „X“ dem „O“ folgte, sollten sie so schnell wie möglich die Reaktionstaste mit dem rechten Zeigefinger drücken. Falls der Buchstabe nach dem „O“ nicht einem „X“ entsprach, sollte die Reaktionstaste nicht gedrückt werden. Ebenso sollte bei allen anderen Buchstaben und nach einem „X“ ohne vorhergehendes „O“ die Reaktionstaste nicht gedrückt werden.

4.1.4. Stimulationsmethode

Die Untersuchungen wurden mit einer modifizierten Form (CPT-O-X) des klassischen CPT (Rosvold et al., 1956) durchgeführt. Jeder Testdurchgang umfasste die Präsentation von 400 Buchstaben auf einem Computerbildschirm (12 verschiedene Buchstaben in quasi zufälliger Reihenfolge nacheinander für jeweils 150 Millisekunden bei einem Interstimulusintervall von 1650 Millisekunden) und entsprach einem „O-X-Paradigma“ (Sequenz-CPT). Die Aufgabenstellung lautete: „drücke sofort auf die linke Maustaste, wenn direkt nach dem „O“ ein „X“ folgt.“

Folgende Bedingungen wurden dabei untersucht:

Signalreiz (Primerkondition):

Der Buchstabe „O“ diente als Signalreiz zur Vorbereitung einer motorischen Antwort. Die Patienten wurden angewiesen, auf den Buchstaben „O“ hin ihre Aufmerksamkeit auf den folgenden Buchstaben zu richten und einen Reaktionstastendruck vorzubereiten. Der Buchstaben „O“ erschien insgesamt 80mal, entsprechend einem Anteil von 20% an allen 400 Buchstaben (siehe Tabelle 4.1).

Irrelevanter Reiz (Distractor-Kondition):

Die 10 beliebigen Buchstaben „A, B, C, D, E, F, G, H, J und L“ hatten für die Probanden keine Bedeutung, wenn sie nach einem anderen Buchstaben als nach einem „O“ präsentiert wurden. Irrelevante Reize bewirkten damit keine Orientierungsreaktion und keine Aktivierung zielgerichteter Aufmerksamkeitsprozesse. Bedeutungslose Buchstaben erschienen insgesamt 200mal, entsprechend einem Gesamtanteil von 50% (siehe Tabelle 4.1).

Zielreiz (Go-Kondition):

Erschien nach einem „O“ der Buchstabe „X“ hatte dieser die Bedeutung eines Zielreizes, in der Form, dass eine vorbereitete motorische Antwort (Reaktionstastendruck) schnellstmöglich ausgeführt werden sollte. Die Zielsequenz „O-X“ erschien 40mal. Dies entsprach einem Anteil von 10% an allen 400 Buchstaben (siehe Tabelle 4.1).

Hemmreiz (NoGo-Kondition):

Folgte dem „O“ ein beliebiger anderer Buchstabe außer dem „X“, so hatte dieser die Bedeutung eines Stoppsignals. In der Hemmreizbedingung hatten die Probanden den Auftrag, den vorbereiteten Tastendruck zu unterlassen bzw. zu unterdrücken. Diese Sequenz von „O-Nicht-X“ wurde 40mal präsentiert, entsprechend einem Anteil von 10% an allen 400 dargebotenen Buchstaben (siehe Tabelle 4.1).

| Stimulus | Buchstaben | Häufigkeit absolut | Häufigkeit in % |
|---|-------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Buchstaben | total | 400 | 100 % |
| Vorsignal (Primer-Kondition) | O | 80 | 20 % |
| 1. Irrelevante Reize (Distractor Kondition I) | A, B, C, D, E, F, G, H, J, L | 200 | 50 % |
| 2. Irrelevante Reize (Distractor Kondition II) | not O - X | 40 | 10 % |
| Zielreiz (Go-Kondition) | O - X | 40 | 10 % |
| Stoppreiz (NoGo-Kondition) | O – not X | 40 | 10 % |

Tabelle 4.1: CPT-Variablen

Die Buchstaben „O“ und „X“ erschienen in pseudorandomisierter Sequenz, d. h. ihre Reihenfolge ist zufällig, die Gesamthäufigkeit ist jedoch festgelegt und eine Folge „O-O“, „X-O“ und „X-X“ ist jeweils ausgeschlossen.

Die Buchstaben wurden im Zentrum eines Computerbildschirms der Größe 26:22cm vor einem hellgrauen Hintergrund, jeweils zwischen 2 senkrechten Linien, die der Blickfixation

dienten, präsentiert. Die Höhe der Buchstaben betrug 12 mm, die Breite 11 mm. Dies entsprach einem Sehwinkel von etwa 1,1 Grad.

Die Gesamtdauer eines CPT-Durchgangs betrug 12 Minuten, die Buchstaben wurden 150 Millisekunden auf dem Bildschirm präsentiert (Displaytime = DT). Anschließend folgte eine Pause ohne Buchstaben mit einer Dauer von je 1650 Millisekunden, dem Interstimulusintervall (ISI). Die Zeit von Beginn des einen bis zum Beginn des darauffolgenden Reizes (stimulus onset asynchrony = SOA) betrug somit 1800 Millisekunden.

4.2. Untersuchungsgruppen und Auswahlkriterien

Die Gesamtstichprobe der untersuchten Patienten rekrutierte sich aus Kindern, die in der Poliklinik der Kinder- und Jugendpsychiatrie ambulant mit Verdacht auf eine Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) vorgestellt wurden.

Hieraus wurden 17 Kinder im Alter von 7,2 bis 11,7 Jahren ausgewählt, Durchschnittsalter 9,5 Jahre, welche nach der differenzierten Untersuchung die Diagnosekriterien der 10. Internationalen Klassifikation von Krankheiten (ICD 10) (Dilling, et al., 1994) einer hyperkinetische Störung (F 90) im Sinne einer einfachen Störung der Aufmerksamkeit und Aktivität (F 90.0) erfüllten. Bei den 20 gesunden Kontrollgruppenkindern im Alter von 8,2 bis 11,8 Jahren, Durchschnittsalter 9,7 Jahre, wurde insbesondere das Vorliegen einer hyperaktiven Störung explizit ausgeschlossen.

Eine intellektuelle Minderbegabung im Sinne einer Lernbehinderung oder einer geistigen Behinderung galt ebenfalls als Ausschlusskriterium. Zur standardisierten Erfassung wurde die Patientengruppe mit orientierenden Intelligenzmessverfahren (SPM, CPM) oder einem ausführlichen Intelligenzmessverfahren (HAWIK-R, -III, K-ABC) untersucht. Letztere kamen bei den gesunden Kontrollgruppenkindern ausschließlich zur Anwendung. Bei den Stichprobenpatienten lag die intellektuelle Leistungsfähigkeit zwischen IQ 83 und IQ 121, im Durchschnitt bei einem IQ von 106; bei den Kontrollkindern zwischen IQ 97 und IQ 132, bei einem Durchschnitts-IQ von 112.

Zum Ausschluss komorbider Störungen, besonders von Teilleistungsstörungen (Lese-Rechtschreibstörung, Rechenstörung), eines cerebralen Anfallsleidens, psychotisch bedingter Hyperaktivität, Seh- oder Hörminderungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, anderer hirnorganischer Funktionsstörungen infolge prä-, peri- oder postnataler Schädigungen (z. B. Alkoholembryopathie, Asphyxie u. a.) wurden die Probanden einer pädiatrisch-internistischen und einer neurologischen Untersuchung unterzogen, ein Standard-EEG wurde abgeleitet und eine Screening-Diagnostik der wichtigsten blutchemischen Parameter sowie ein Urinstatus wurde durchgeführt.

Eine Medikation jeglicher Art lag bei den untersuchten Patienten, ebenso wie in der Kontrollgruppe, nicht vor. Im Falle einer aktuellen oder früheren Stimulanzienmedikation wurde diese für mindestens eine Woche vor dem Untersuchungszeitpunkt abgesetzt.

Um die Homogenität der Untersuchungsgruppen zu verbessern und aufgrund der deutlich höheren Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung bei Jungen wurden nur Buben in die Stichproben aufgenommen. Wegen möglicher seitendifferenzierender Topographie der hirnelektrischen Karten im Bereich der prämotorischen Potentiale oder seitendifferenzierender

MPH-Wirkungen (Campbell et al., 1996; Malone et al., 1994) zwischen Kindern mit rechtsseitiger im Vergleich zu linksseitiger Dominanz wurden nur Jungen mit rechtsseitiger Dominanz zugelassen. Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh- Test ermittelt.

Als zusätzliches, die Diagnose stützendes Instrument diente die deutsche Fassung der Child-behavior-checklist (Arbeitsgruppe Deutsche Child-behavior-checklist, 1993), welche von den Eltern ausgefüllt wurde. Für die Diagnose einer Aufmerksamkeitsstörung sollte ein T-Wert > 60 in der Subskala „Aufmerksamkeitsprobleme“ vorliegen.

| | Stichprobenkriterien: |
|-----------------------------|--|
| Alter: | ➤ 7 – 12 Jahre |
| Geschlecht: | ➤ männlich |
| Händigkeit: | ➤ Rechtshänder |
| Medikation: | ➤ Keine Stimulantien (1 Woche vor Testung ohne MPH) ➤ Keine sonstige Medikation |
| Klassifikation: | ➤ ICD 10: Einfache Störung der Aktivität und Aufmerksamkeit ➤ (F 90.0; Forschungskriterien) |
| Intelligenzniveau: | ➤ Gesamt-IQ>80 (CPM / SPM / HAWIK-R (III) / K – ABC) |
| Ausschluß von Komorbidität: | ➤ Lese- Rechtschreibstörung ➤ Ticstörung ➤ Cerebrales Anfallsleiden ➤ Psychotische Hyperaktivität / -Aufmerksamkeitsstörung ➤ Störung des Sozialverhaltens ➤ Visusstörung |
| Conners Skalen: | ➤ >15 Punkte im Eltern-Lehrer-Fragebogen (Kurzform) (Conners 1973, bearbeitet von H.-C. Steinhausen 1995) |
| CBCL: | ➤ Skalen der Aktivität und Aufmerksamkeit: T-Wert |

Tabelle 4.3: Stichprobenkriterien

Die Ergebnisse der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogen nach Conners (Conners, 1973, deutsche Bearbeitung: von Steinhausen, 1988) wurden zur Beurteilung der Verhaltensparameter der Patienten in der unmedizierten und medizierten Kondition zugrunde gelegt. Lehrer und Eltern waren gebeten worden, für die Woche ohne MPH-Medikation und die Woche mit MPH-Medikation die Fragebögen auszufüllen.

4.3. Untersuchungsdurchführung

Die Patienten und die gesunden Kontrollkinder erschienen an den Untersuchungstagen jeweils um 9 Uhr in der Poliklinik der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg. Dort wurden den Patienten vor der medizierten Untersuchung 10 mg Methylphenidat (Ritalin) in Tablettenform gegeben. Im Untersuchungsraum wurden sie anschließend mit dem weiteren Ablauf der Untersuchung und den notwendigen Apparaturen vertraut gemacht. Während des Klebens der Elektroden wurde in einfacher Weise die Aufgabe erklärt. Bei den Patienten wurde dann, ca. 1 Stunde nach Medikamentengabe, der erste CPT-Durchgang, nach ca. 1 Stunde und 20 Minuten der zweite CPT-Durchgang

begonnen. Die Kontrollgruppenkinder absolvierten nach entsprechender Anleitung einen einfachen Untersuchungsgang, jeweils zwischen 10 und 12 Uhr.

In der Patientengruppe erfolgte zwischen dem ersten und dem zweiten CPT-Durchgang eine 5minütige Pause.

4.4. EEG-Aufzeichnung

Während des Testdurchgangs wurde ein kontinuierliches EEG abgeleitet. Dazu dienten insgesamt 21 auf der Kopfhaut nach dem 10-20-System (Jaspers, 1958) geklebte Goldelektroden. Eine zusätzliche Elektrode, als neutrale Erdungselektrode, wurde parietal zwischen Cz, P und Oz geklebt. Zwei weitere Elektroden waren an beide Mastoide geklebt.

Weitere drei Elektroden (EOG-Elektrode) wurden über dem rechten Jochbein, am unteren Orbitalrand sowie im Bereich der äußeren Epikanthi beider Augen befestigt, um horizontale und vertikale Bulbusbewegungen als Augenartefakte zu erfassen. Als Referenzelektrode wurden die zusammenschalteten Mastoidelektroden genommen („linked ears“).

Die Elektrodenimpedanz lag stets unter 5 Kilo-Ohm.

Vor Beginn der Ableitung wurde jeweils mittels eines externen Funktionsgenerators eine Kalibrierung mit einem Kalibrationssignal von 100 μ Volt und 10 Hz Sinuswechselspannung vorgenommen.

Die EEG-Aufzeichnung erfolgte mit einem 32-Kanal-Wechselspannungsverstärker (Brain-Star-System) und der Software „SCAN“ bei einer analog-digital-Konvertierungsrate (ADC-Rate) von 256 Hz.

Ein Bandpassfilter mit einem Tiefpass von 70 Hz und einem Hochpass von 0,3 Hz wurde verwendet.

Im Verlauf der Ableitung erfolgte die Steuerung der Buchstabenpräsentation auf dem Bildschirm durch das GC-Stimulationsprogramm. Gleichzeitig mit der Stimulationspräsentation wurde ein Triggersignal an das Aufzeichnungsprogramm („SCAN“) gesendet. Durch einen Druck der linken Maustaste wurde ebenfalls ein Triggersignal an das Aufzeichnungsprogramm gesendet.

Die Triggersignale variierten je nach Bedeutung des Buchstabens bzw. Tastendrucks:

- Zielreiz „O-X“ = Trigger 245 = Marker 5.
- Irrelevanter Reiz „A, B, C...“ = Trigger 246 = Marker 6.
- Hemmreiz „O-nicht-X“ = Trigger 247 = Marker 7.
- Signalreiz „O“ = Trigger 248 = Marker 8.
- „X“ alleine „Nicht-O-X“ = Trigger 249 = Marker 9.
- Reaktionstaste – linke Maustaste = Trigger 252 = Marker 2.

Die Datensätze wurden auf der Festplatte des PC und zusätzlich als Sicherungsdatei auf Zip-Disketten gespeichert.

4.5. Datenanalyse

4.5.1 Artefakterkennung

Aus den digitalisiert aufgezeichneten EEG-Datensätzen der einzelnen CPT-Durchgänge werden jeweils 600 Millisekunden lange EEG-Epochen nach den Markern 246 (Distractor), 248 (Primer), 245 (Zielreiz/Go) und 247 (Hemmreiz/NoGo) extrahiert. Epochen, in denen die EOG- oder EEG-Amplituden 98 μV überschritten, werden als artefaktbehaftet im ersten Schritt aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. In der Patientengruppe wird eine zweite automatische Artefakterkennung mit 150 μV sowie zusätzlich eine visuelle EEG-Analyse zur weiteren Artefaktminimierung durchgeführt.

4.5.2 Mittelung

Die so gewonnenen artefaktfreien Epochen werden für jeden Patienten bezüglich Marker- und Medikationskondition sowie für jedes Kontrollkind bezüglich Markercondition getrennt gemittelt (subject average). Zur Vorbereitung der Segmentierung werden anschließend die Epochen aller Patienten getrennt nach Marker- und Medikamentenkondition sowie die Epochen der Kontrollkinder getrennt nach Markercondition gemittelt (group average). Weiterhin werden die Epochen der unmedizierten und medizierten CPT-Durchgänge nach Primer und Distractor zu einem Gesamtmittel I (Grand-mean I) gemittelt. Ebenso werden die Epochen der unmedizierten und medizierten CPT-Durchgänge für die Go- und NoGo-Kondition zu einem Gesamtmittel II (Grand-mean II) gemittelt.

4.5.3 Berechnung der globalen Feldstärke (Global field power = GFP)

Anhand der so gewonnenen elektrophysiologischen Daten der Gesamtmittel I und II wird auf der Basis referenzfreier Berechnungsmethoden die globale Feldstärke berechnet (Global field power = GFP) und als Kurve über die Zeit aufgetragen (nach Lehmann und Skrandies, 1980; Lehmann, 1987). Als Segmentgrenzen werden die Minima der GFP-Kurven akzeptiert, die den Maxima der GFP-Kurven folgen. Es resultieren 4 Segmente, die der zeitlichen Reihenfolge nach numeriert werden. Die errechnete Gesamtmittelkurve (Grand average), der globalen Feldstärke (GFP) wird der Ermittlung hirnelektrischer Mikrozustände zugrunde gelegt (Fallgatter et al., 1997). Eine hohe GFP ist dabei kennzeichnend für stabile Spannungsverteilungen (Lehmann, 1987), die auch als „Mikrozustand“ bezeichnet werden kann und die räumliche Verteilung aktiver neuronaler Generatoren (Pasqual-Marquis et al., 1995) charakterisiert. Die Kennwerte zum Zeitpunkt der maximalen GFP werden hierbei als repräsentativ für den jeweiligen hirnelektrischen Mikrozustand angenommen. Im Gegensatz dazu charakterisieren niedrige globale Amplituden einen Zustandswechsel, weswegen durch die GFP-Minima die Segmentgrenzen festgelegt werden.

Die datengetriebene Methode führt zu Zeitintervallen der hirnelektrischen Mikrozustände, die gut mit den klassischen ERP-Komponenten übereinstimmen: Mikrozustand I: 51 bis 164 Millisekunden (P 100), Mikrozustand II: 164 bis 257 Millisekunden (P 200), Mikrozustand III: 257 bis 408 Millisekunden (P 3a), Mikrozustand IV: 408 bis 527 Millisekunden (P 3b).

4.5.4. Berechnung der topographischen Beschreibungsparameter

Jeweils getrennt nach den Konditionen „Primer, Distractor, Go und NoGo“ werden die artefaktfreien 600 Millisekundenepochen für die verschiedenen Stimulus- und, ggf. Medikationsbedingungen getrennt über jeden einzelnen Probanden gemittelt.

Aus diesen Datensätzen werden in den Segmenten III und IV die individuellen GFP-Maxima bestimmt.

Zum Zeitpunkt dieser individuellen GFP-Maxima werden für diese Segmente in jeder der 4, bzw. 8 Konditionen für jeden Patienten folgende topographische Beschreibungskriterien berechnet:

- Amplitude in μV .
- Positiver Zentroid mit den Koordinaten „Cx1“ und „Cy1“ in einem 5x5-Elektrodenkoordinatensystem, welches dem 10-20-System der Elektroden auf der Kopfhaut entspricht.
- Negativer Zentroid mit den Koordinaten „Cx2“ und „Cy2“ in einem 5x5-Elektrodenkoordinatensystem.

Die X- und Y-Koordinaten der Zentroide werden in die 4 Polarkoordinaten umgerechnet:

- „Cx/Cy-XY“-Koordinaten des Spannungsschwerpunktes der Bipolachse.
- Distanz „D“ zwischen dem positiven und negativen Schwerpunkt.
- Polarwinkel „d“ zwischen der Bipolachse und der Anterior-posterior-Achse.

Die folgenden topographischen Beschreibungsparameter wurden zur Prüfung der Hypothesen als abhängige Variablen bestimmt:

| | |
|---------|---|
| AV I | Amplitude (AMP) |
| AV II: | X-Koordinate des Mittelpunktes der Zentroidachse (Cx) |
| AV III: | Y-Koordinate des Mittelpunktes der Zentroidachse (Cy) |
| AV IV: | Polarwinkel der Achse zwischen positivem und negativem Zentroid (d) |
| AV V: | Distanz zwischen positivem und negativem Zentroid (D) |

4.5.5. Berechnung der CPT-Ergebnisse auf Verhaltensebene

Die Ergebnisse der 2 CPT- bzw. 4 CPT-Durchgänge werden anhand der digital aufgezeichneten Triggersignale des Stimulusprogramms (245, 246, 247, 248) und der Reaktions-taste (242) „off-line“, d. h. nach Abschluss der EEG-Aufzeichnung bestimmt. Hierbei werden folgende Antwortbedingungen berücksichtigt:

- Anzahl der richtig positiven Antworten oder Treffer: nach einer Zielreizsequenz („O-X“) erfolgt ein Tastendruck (Triggersequenz: 248 – 245 – 242).
- Anzahl der falsch positiven Antworten oder „Comission error“: nach einem irrelevanten Reiz, oder nach der Buchstabensequenz „O-Nicht-X“ wird die Reaktionstaste gedrückt (Triggersequenz: 248 – 246 – 242). Diese Reaktionskondition wird mit gesteigerter Impulsivität und unzureichender Hemmungskontrolle in Verbindung gebracht.

- Anzahl der falsch negativen Antworten oder „Omission error“: nach einer Zielreizsequenz („O-X“) erfolgt kein Reaktionstastendruck (Triggersquenz: 248 – 245 – nicht 242). Diese Reaktionskondition wird mit Ablenkung oder verminderter Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht.

Eine sichere Entscheidung, ob ein richtiges Auslassen einer Reaktion (richtig negative Reaktion) auf gute Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung zurück zu führen ist, oder ob es sich um einen „Auslasser“ aufgrund mangelnder Aufmerksamkeit handelt, ist bei dieser Versuchsanordnung mit nur einer Reaktionstaste nicht sicher möglich. Für die Beurteilung der Leistungen des CPT sind daher diese drei Konditionen von besonderem Interesse.

4.6 Auswertung

4.6.1. Segmentierung

An den GFP-Kurven der Gesamtmittel I und II werden die GFP-Maxima und GFP-Minima bestimmt. Als Segmentgrenzen werden die GFP-Minima vor und nach den GFP-Maxima akzeptiert (Lehmann und Skrandies, 1980). Die Latenzen der Segmentgrenzen für die GFP-Kurven der Gesamtmittel I und II sind in Tabelle 5.1. aufgelistet.

Für die Segmente 3 und 4 werden die varianzanalytischen Berechnungen getrennt vorgenommen, da sich beide im Latenzbereich der klassischen P 300 befinden. Um Übungeffekte auszugleichen werden jeweils die unmedizierte bzw. medizierte Bedingung in der Patientengruppe A und B zusammengefasst. Weiterhin werden zur Konsolidierung der Daten die Epochen des CPT 1 und CPT 2 bzw. CPT 3 und CPT 4 für jede der 8 verschiedenen, bzw. CPT 1 und CPT 2 in der Kontrollgruppe für die 4 verschiedenen Konditionen zusammengefasst.

4.6.2. Statistische Analyse

Aufgrund der klinischen Wirksamkeit von Methylphenidat im Sinne einer Verbesserung von Aufmerksamkeit und Impulskontrolle wäre eine Annäherung der ERP-Spannungsverhältnisse bei Kindern mit hyperkinetischem Syndrom, durch die Gabe von MPH, an die Werte von Kontrollkindern zu erwarten.

Hieraus ergeben sich sowohl für aufmerksamkeitsrelevante als auch für Hemmungskontrolle erfordernde Aufgaben folgende Hypothesen:

1. Zwischen unbehandelten Kindern mit ADHS und gesunden Kontrollkindern besteht ein signifikanter Unterschied der Amplituden im Zeitbereich der P 3a.
2. Der Unterschied der Amplitudenmaxima im Bereich der P 3a von MPH-behandelten hyperkinetischen Kindern und gesunden Kontrollkindern ist statistisch nicht signifikant.

4.6.3. Varianzanalytische Berechnungen

Um die Hypothesen zu prüfen, wird für das Segment 3 und 4 getrennt eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung für den Faktor 1 (Stimuluskondition: Primer- versus

Distractor- Kondition) und Faktor 2 (Medikation: ohne versus mit Methylphenidat) über die AV 1 bis AV 5 gerechnet.

Um die Haupteffekte der ANOVA (Gruppe mal Bedingung) zu differenzieren, wird post hoc eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung für Faktor 1 und 2 über jede einzelne der 5 AVs durchgeführt.

Zur genaueren Differenzierung werden bei signifikanten Ergebnissen in den ANOVAs post hoc Mittelwertvergleiche mit dem T-Test für Messwiederholung bei abhängigen Stichproben durchgeführt.

Analog werden die varianzanalytischen Berechnungen für die Konditionen Go- und NoGo durchgeführt.

4.6.4. Ergebnisse der Eltern-Lehrerfragebögen

Für die Patientengruppe werden die Ergebnisse der Eltern-Lehrerfragebögen, die für die Vormittage der Woche ohne Medikation und der Woche mit 10 mg MPH-Medikation ausgefüllt wurden, miteinander verglichen. Zunächst werden die Beurteilungen der Tage mit Methylphenidatmedikation für jedes der 10 Items von allen Patienten gemittelt. Gleiches wird für die Tage ohne Medikation durchgeführt. Die Mittelwerte der 10 Items mit und ohne Methylphenidatmedikation werden jeweils mit dem T-Test für Messwiederholungen bei unabhängigen Stichproben miteinander verglichen.

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse der Segmentierung

Die gemittelten GFP-Kurven der Hinweisreiz- (Primer) und der irrelevanten (Distractor) Reiz- Konditionen (Gesamtmittel I) weisen 4 GFP-Maxima mit dazwischenliegenden GFP-Minima auf. Diese GFP-Minima werden wiederum als Segmentgrenzen akzeptiert, so dass sich datengetrieben 4 Segmente mit den Segmentgrenzen 50,8 – 160,2 Millisekunden (Segment 1), 164,1 – 257,8 Millisekunden (Segment 2), 261,7 – 406,8 Millisekunden (Segment 3) und 410,2 – 527,3 Millisekunden (Segment 4) ergeben. In den Segmenten 1 bis 4 liegen die GFP-Maxima bei den Latenzen 113 Millisekunden (Zeitbereich 1), 207 Millisekunden (Zeitbereich 2), 332 Millisekunden (Zeitbereich 3) und 449 Millisekunden (Zeitbereich 4) (siehe Tabelle 5.1 und Abbildung 5.1).

Aus den über die medizierten und unmedizierten Ziel- (Go) und Hemmreiz- (NoGo) Konditionen (Gesamtmittel II) gemittelten GFP- Kurven resultieren ebenfalls vier GFP-Maxima mit dazwischenliegenden GFP- Minima. Diese werden wiederum als Segmentgrenzen akzeptiert, so dass sich datengetrieben vier Segmente mit den Segmentgrenzen 50,8 ms – 160,2 ms, 164,1 ms – 242,2 ms, 246,1 ms – 378,9 ms und 382,8 ms – 476,6 ms ergeben. In den Segmenten 1 bis 4 liegen die GFP- Maxima bei den Latenzen 105,5 ms (Segment 1), 216,8 ms (Segment 2), 300,8 ms (Segment 3) und 402,3 ms im Segment 4 (siehe Tabelle 5.1 und Abbildung 5.2).

| Kondition | Segment 1 (ms) | Segment 2 | Segment 3 | Segment 4 |
|--|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Signalreiz/irrelevanter Reiz (Primer/Distractor) | 50,8 – 160,2 | 164,1 – 257,8 | 261,7 – 406,3 | 410,2 – 527,3 |
| Zielreiz/Hemmreiz (Go-/ NoGo-Reiz) | 50,8 – 160,2 | 164,1 – 242,2 | 246,1 – 378,9 | 382,8 – 476,6 |

Tabelle 5.1: GFP-Kurve und Segmentgrenzen der hirnelektrischen Mikrozustände in der Primer- und Distractor- Kondition sowie Go- und NoGo- Kondition

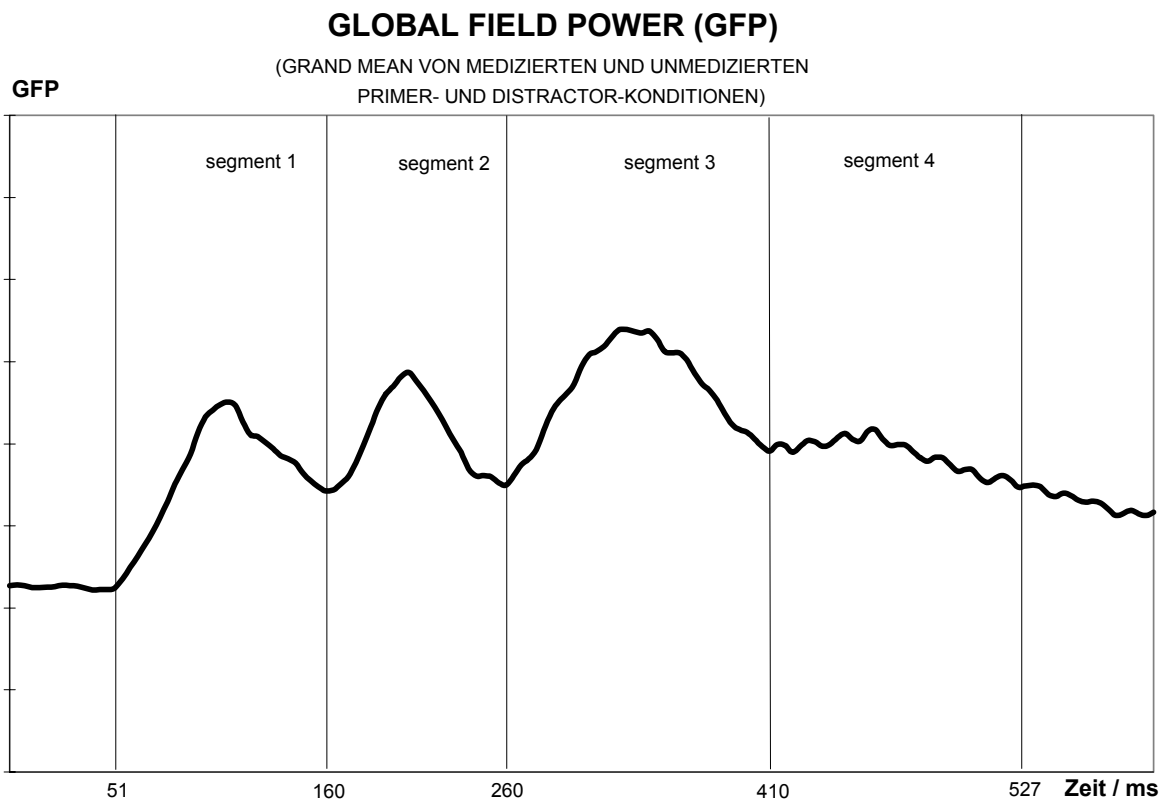


Abbildung 5.1: Segmentierung der GFP-Kurve der gemittelten Primer- und Distractorbedingungen

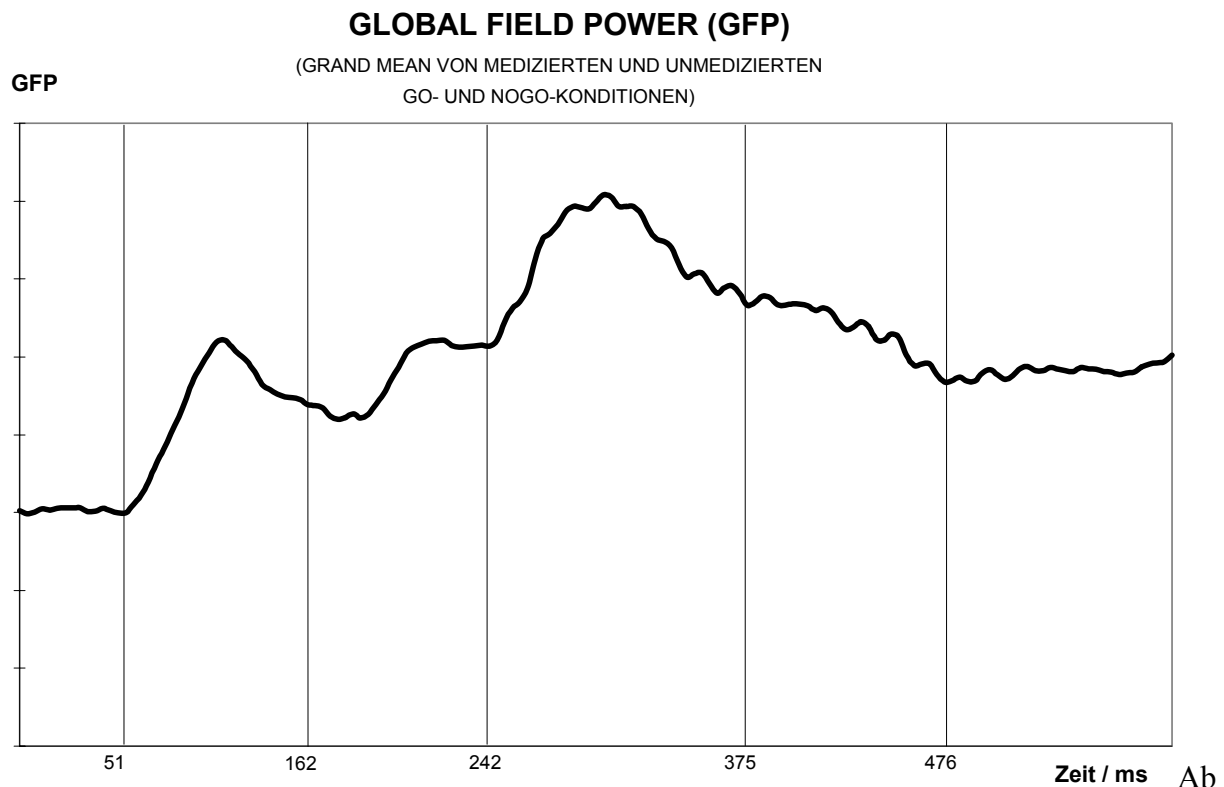


Abbildung 5.2: Segmentierung der GFP-Kurve der gemittelten Go- und NoGo-Konditionen

Die bei der Kontrollgruppe ermittelten Segmentgrenzen decken sich, ohne signifikante statistische Abweichung, mit den über die medizierten und unmedizierten Primer- und Distractorbedingungen gemittelten GFP-Kurven (Gesamtmittel 1) sowie den medizierten und unmedizierten Go- und NoGo-Konditionen (Gesamtmittel 2) der Patientengruppe.

5.2. Ergebnisse der varianzanalytischen Berechnungen

5.2.1. Überprüfung der Hypothesen 1 und 2 für das Segment 3

Für den Zeitbereich 3 ergibt sich in der ANOVA ein signifikanter Stimuluseffekt. Post hoc T-Tests bestätigen signifikant höhere Amplituden für die „Primer“- als für die „Distractor“-Bedingung. Dies gilt sowohl für die gesunden Kontrollkinder als auch für die nicht medizierten Kinder mit ADHS (Zillessen et al., 2002) (siehe Abbildungen 5.3 und 5.4).

Für den Zeitbereich 3 ergeben sich im post hoc T-Test jeweils niedrigere Amplituden für die NoGo- als für die Go-Bedingung, ebenfalls sowohl für die gesunden Kontrollkinder als auch für die nicht medizierten Kinder mit ADHS (Zillessen et al., 2002). Die Differenzen sind jeweils nicht statistisch signifikant (siehe Abbildungen 5.5 und 5.6).

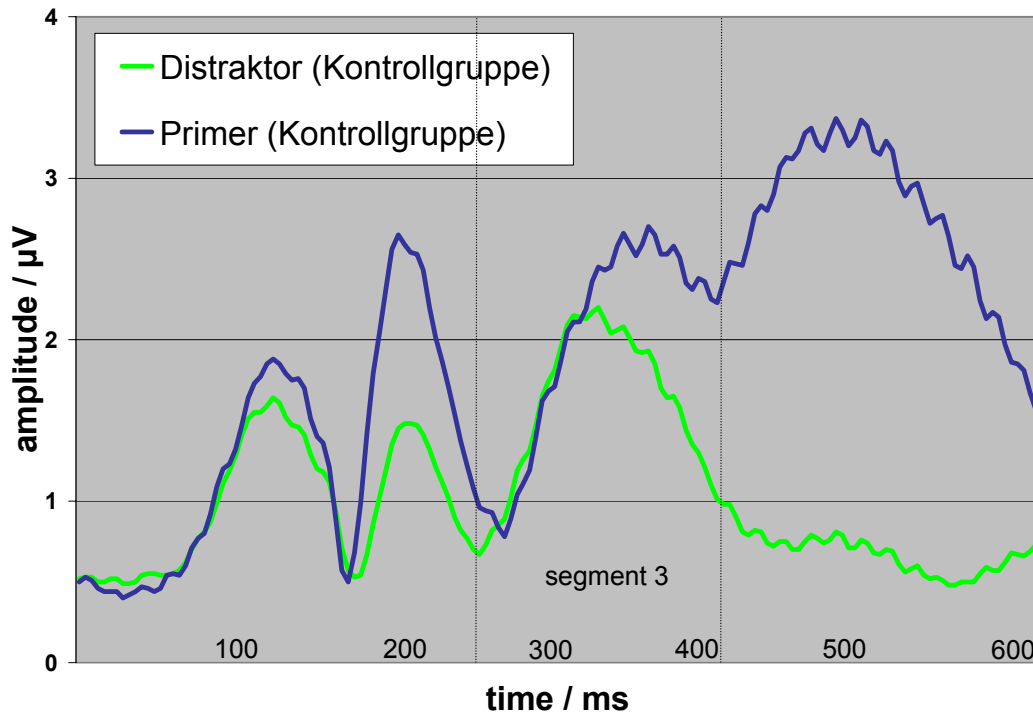


Abbildung 5.3: GFP- Amplituden in der Primer- und Distraktor-Kondition bei den gesunden Kontrollkindern

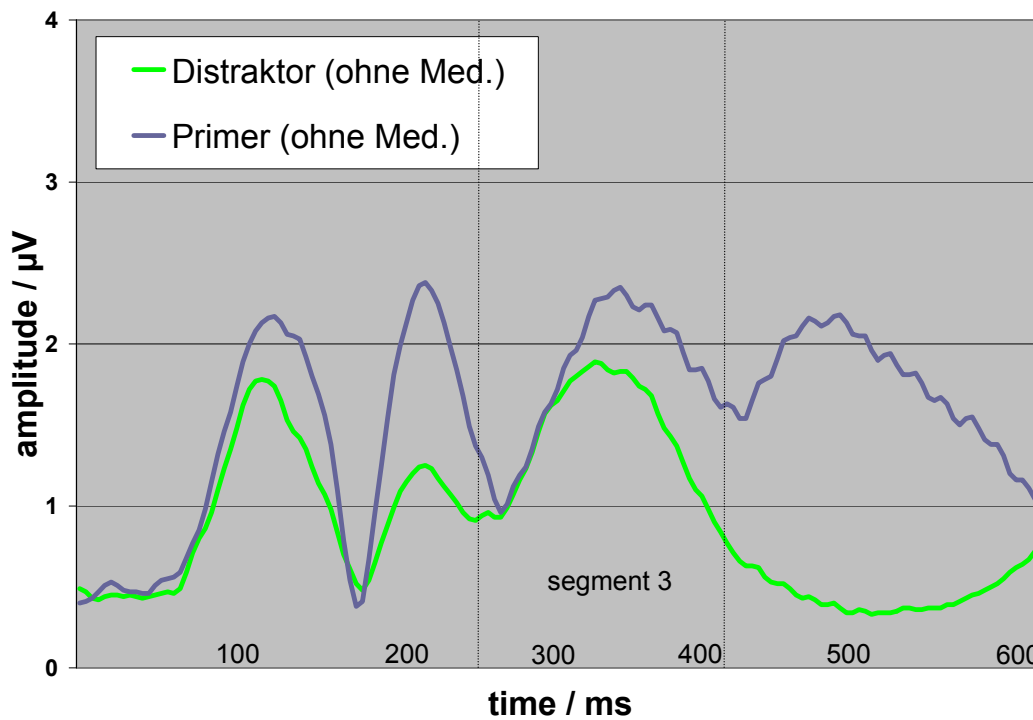


Abbildung 5.4: GFP- Amplituden in der Primer- und Distraktor-Kondition bei den nicht medizierten Kindern mit ADHS

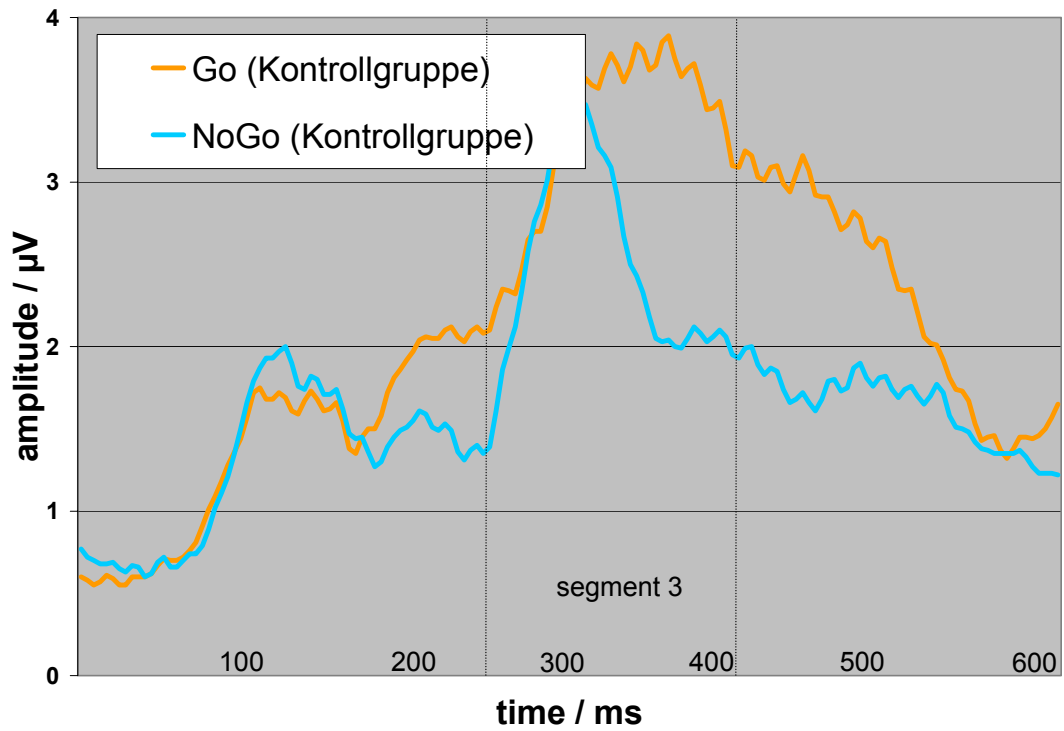


Abbildung 5.5: GFP- Amplituden in der Go- und NoGo-Kondition bei den gesunden Kontrollkindern

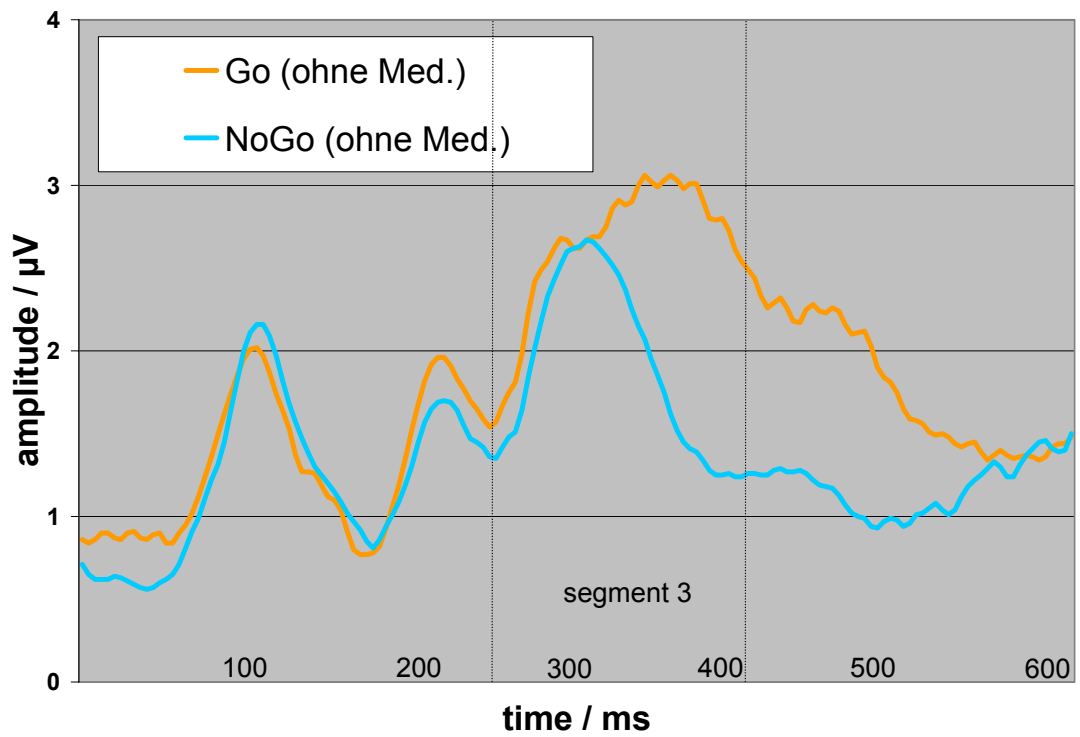


Abbildung 5.6: GFP- Amplituden in der Go- und NoGo-Kondition bei den nicht medizierten Kindern mit ADHS

5.2.2. Überprüfung der Hypothese 3 für das Segment 3

Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung ergibt für die Amplituden im P 3a -Intervall in der Hinweisreiz- Bedingung, bei den nicht medizierten hyperaktiven Kindern jeweils signifikant niedrigere Werte ($t = 2,970$, $df = 27$, $p = 0,006$,) als bei den gesunden Kontrollkindern (siehe Abbildung 5.7).

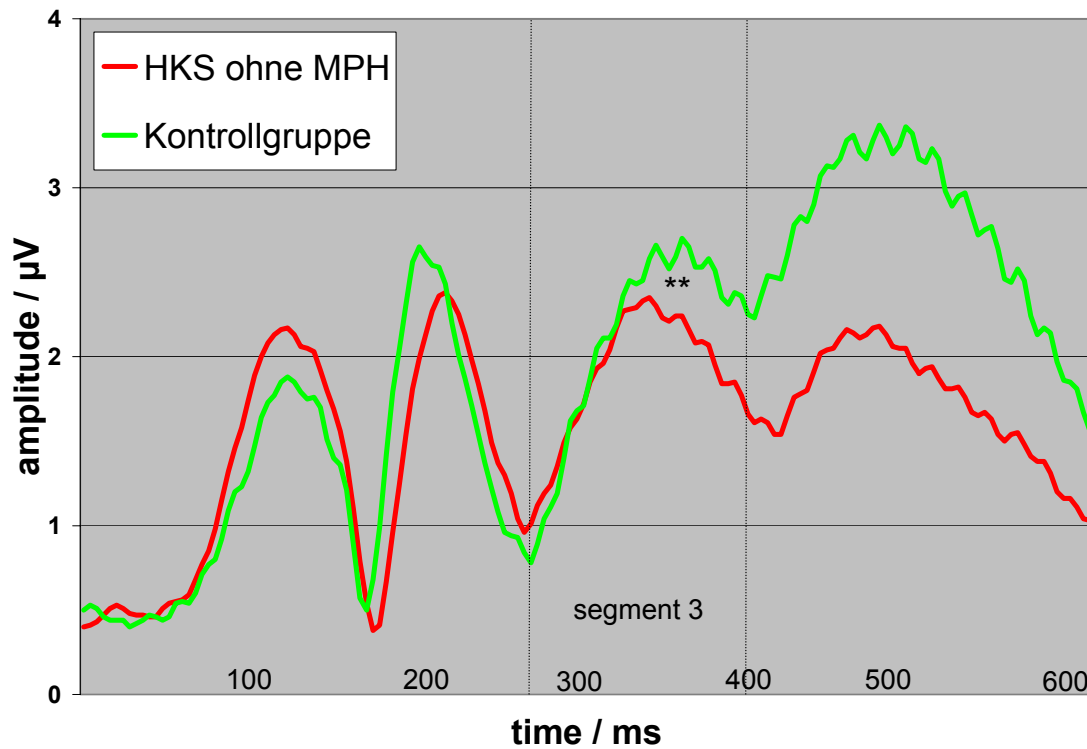


Abbildung 5.7: GFP- Amplituden in der Hinweisreiz-Bedingung bei den nicht medizierten Kindern mit ADHS und bei den gesunden Kontrollkindern (**, der Unterschied ist sehr signifikant, $p < 0,01$)

5.2.3. Überprüfung der Hypothese 4 für das Segment 3

Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung ergibt für die Amplituden im P 3a -Intervall in der Hemmreiz- Bedingung, bei den nicht medizierten hyperaktiven Kindern jeweils signifikant niedrigere Werte ($t = 2,075$, $df = 36$, $p = 0,045$,) als bei den gesunden Kontrollkindern (siehe Abbildung 5.8).

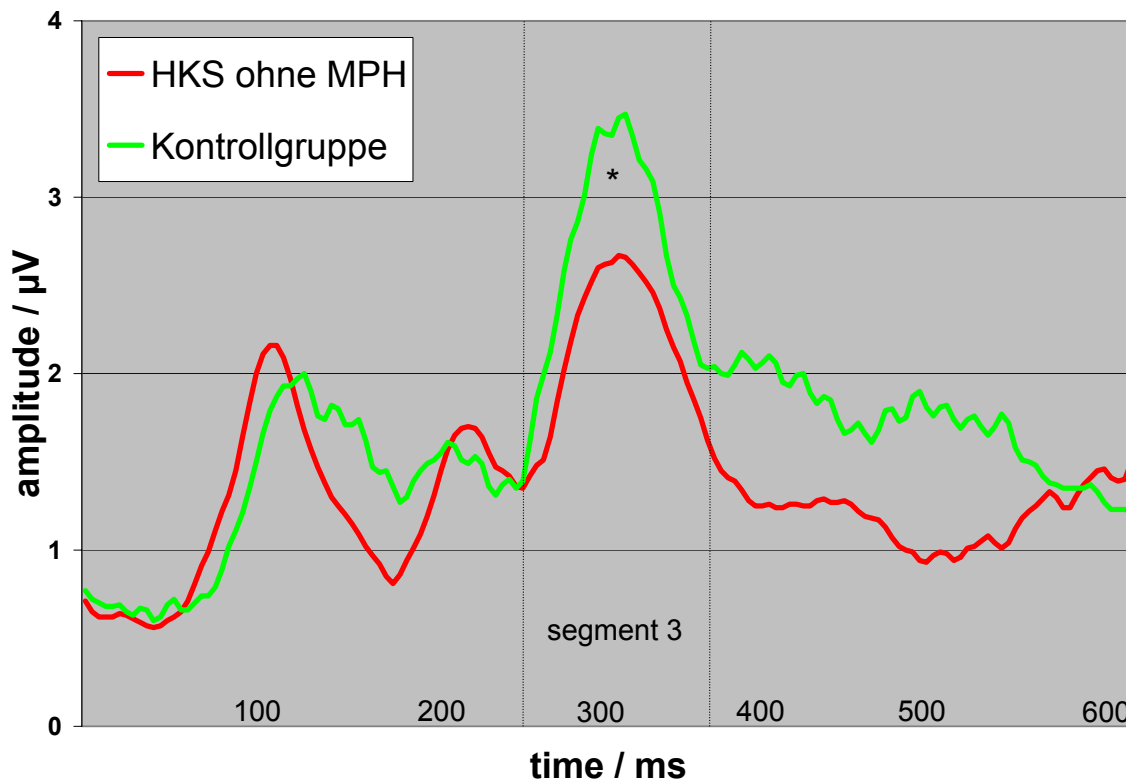


Abbildung 5.8: GFP- Amplituden in der Hemmreiz-Bedingung bei den nicht medizierten Kindern mit ADHS und bei den gesunden Kontrollkindern (*, der Unterschied ist signifikant, $p < 0,05$)

Zusammenfassung:

Der statistische Vergleich zwischen Kontrollgruppenkindern und hyperaktiven Kindern ohne Medikation mittels der 2×2 MANOVA zeigt als Haupteffekte jeweils signifikante Amplitudenunterschiede sowohl in der Hinweisreiz-(„Primer“) als auch in der Hemmreizbedingung („NoGo“).

Die im Anschluss an die MANOVA durchgeführten Post hoc T-Tests ergeben sehr signifikant höhere Amplituden bei den gesunden Kontrollkindern in der Hinweisreizbedingung („Primer“) und signifikant höhere Amplituden in der Hemmreizbedingung („NoGo“).

5.2.4. Gruppenvergleich mit Medikation

Für die medizierte „Primer“-Kondition unterscheiden sich die Amplituden der hyperaktiven Kinder ohne Methylphenidatmedikation signifikant von denen der hyperaktiven Kinder mit MPH-Medikation ($t = 0,18$, $df = 35$, $p > 0,05$) wie auch von denen der gesunden Kontrollkinder ($t = 2,970$, $df = 27$, $p = 0,006$).

In einem nachfolgenden Vergleich zwischen den durch Methylphenidat erhöhten P 3a-Amplituden mit den entsprechenden Kontrollgruppenwerten kann in der Hinweisreiz-Bedingung („Primer“) kein signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden ($t = 0.18$, $df = 35$, $p = >0,05$). Damit unterscheiden sich mit Methylphenidat medizierte, hyperaktive Kinder nicht mehr von den gesunden Kontrollgruppenkindern (siehe Abbildungen 5.9 a und 5.9 b).

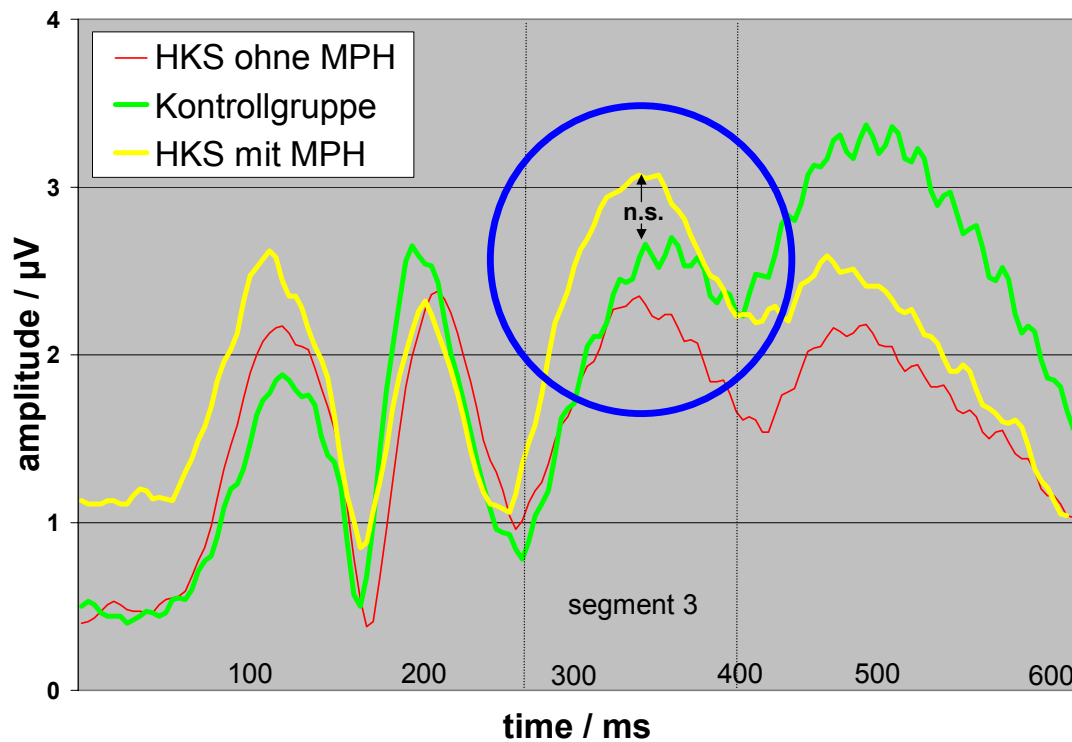


Abbildung 5.9 a: Maximale Amplituden in der Hinweisreiz-Bedingung im Zeitsegment 3 für jede Untersuchungsgruppe (n.s., der Unterschied ist nicht signifikant, $p > 0,05$)

Max. Amplituden bei Primer im Segment 3

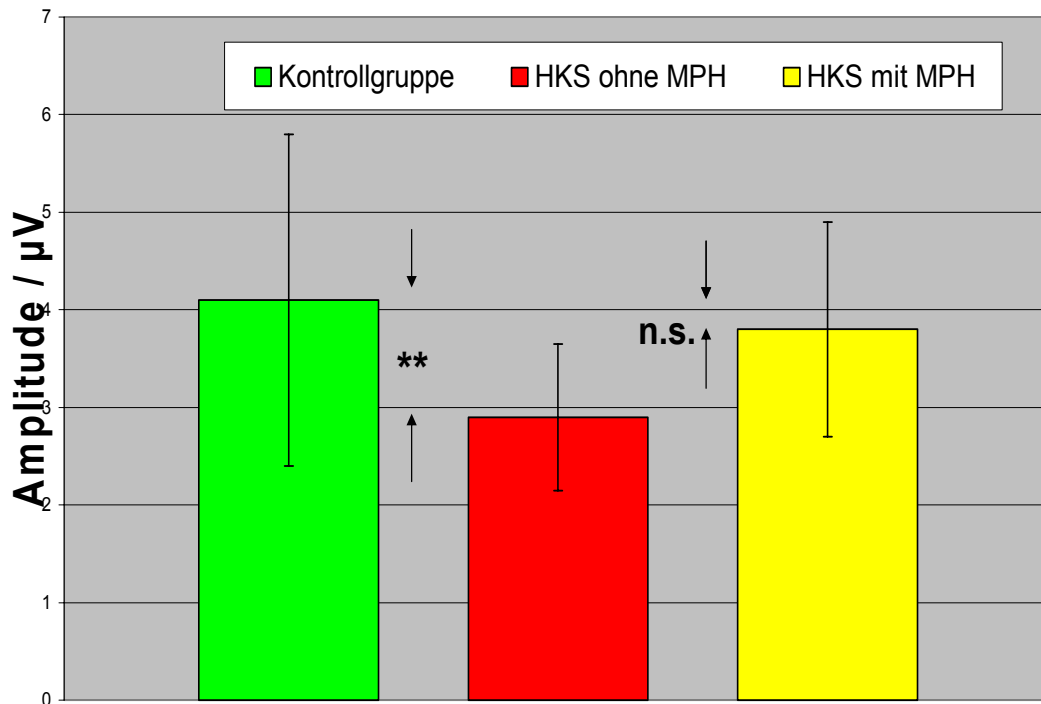


Abbildung 5.9 b: Maximale Amplituden in der Hinweisreiz-Bedingung im Zeitsegment 3 für jede Untersuchungsgruppe (**, der Unterschied ist sehr signifikant, $p < 0,01$; n.s., der Unterschied ist nicht signifikant, $p > 0,05$)

Auch für die medizierte „NoGo“-Kondition unterscheiden sich die Amplituden der hyperaktiven Kinder ohne Methylphenidatmedikation ebenso signifikant von denen der hyperaktiven Kinder mit MPH-Medikation ($t = 2,210$, $df = 16$, $p = 0,042$) wie von denen der Kontrollgruppe ($t = 2,075$, $df = 36$, $p = 0,045$).

Im nachfolgenden Vergleich zwischen den durch Methylphenidat erhöhten P 3a-Amplituden mit den entsprechenden Kontrollgruppenwerten kann auch in der Hemmreiz-Bedingung („NoGo“) kein signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden ($t = 0,90$, $df = 35$, $p > 0,05$) (siehe Abbildungen 5.10 a und 5.10 b).

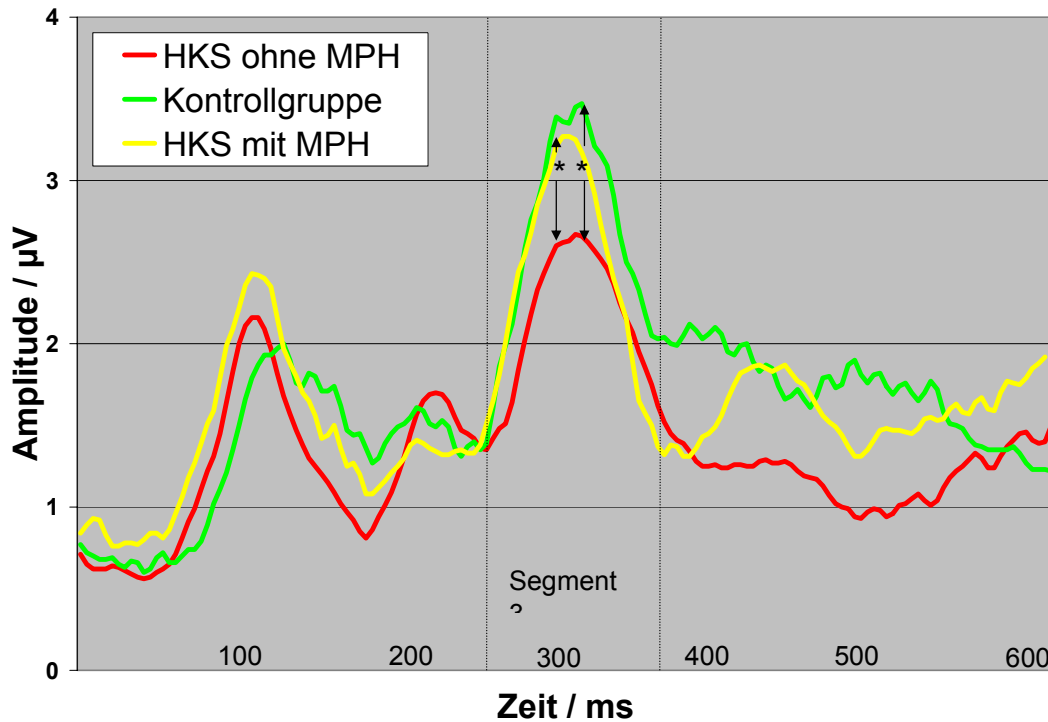


Abbildung 5.10 a: Maximale Amplituden in der Hemmreiz-Bedingung im Zeitsegment 3 für jede Untersuchungsgruppe (*, der Unterschied ist signifikant, $p < 0,05$)

Max. Amplituden bei NoGo im Segment 3

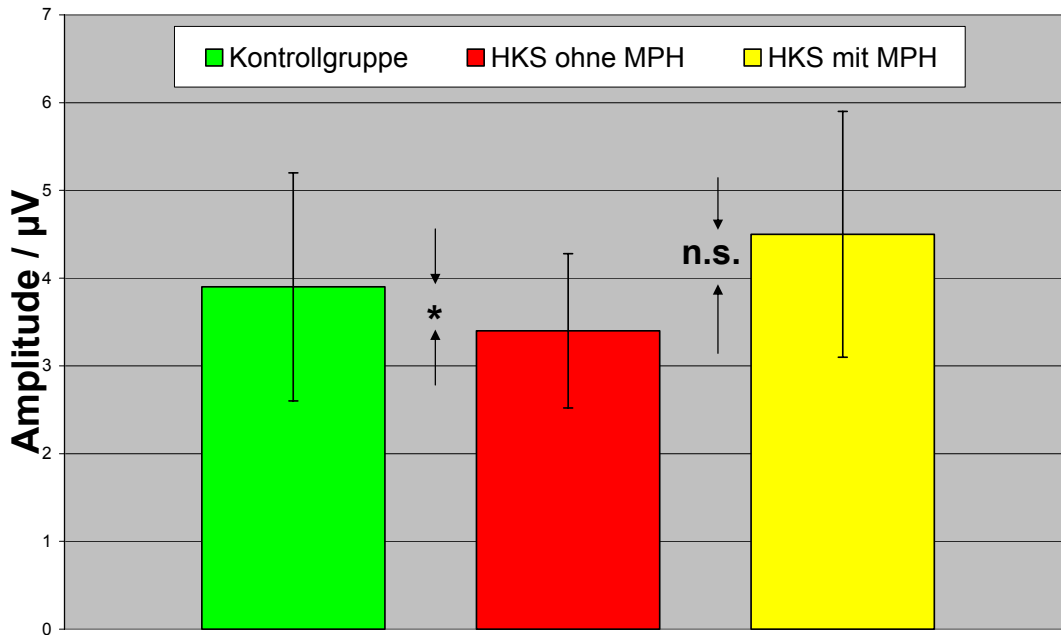


Abbildung 5.10 b: Maximale Amplituden in der Hemmreiz-Bedingung im Zeitsegment 3 für jede Untersuchungsgruppe (*, der Unterschied ist signifikant, $p < 0,05$; n.s., der Unterschied ist nicht signifikant, $p > 0,05$)

6. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden evozierte hirnelektrische Aktivitätszustände während eines O-X-CPT-Paradigmas bei unbehandelten sowie mit Methylphenidat medizierten Kindern untersucht. Diese wurden mit den evozierten Potentialen gesunder Kontrollkinder verglichen. Dazu wurden die Amplituden im zeitlichen Verlauf bestimmt.

6.1. Diskussion der Ergebnisse der Segmentierung

Mit dem CPT-O-X-Paradigma wird die Amplitude nicht zwischen der Prästimulus-„baseline“ und der maximalen Potentialdifferenz einer Elektrode gegenüber einer gemittelten Referenz (z. B. common average) bestimmt (Halliday et al., 1983; Robaey et al., 1992) sondern sie resultiert vielmehr aus der Differenz des maximalen positiven und negativen Kopfhautpotentials im 10-20-Elektrodengitter. Hieraus ergibt sich, dass die maximale Spannungsamplitude, unabhängig von der topographischen Lage der Elektrode, an der die Maxima und Minima abgeleitet werden, als Maß für die Stärke eines zugrundeliegenden ERP-Generators gelten kann. In der klassischen Durchführung wird für die P 3 –Amplitudenbestimmung die maximale Potentialdifferenz zwischen einer Mittellinienelektrode und „common average“ innerhalb eines festgelegten Zeitintervalls über Pz computergestützt durchgeführt (Alexander et al., 1994). Diese Methode zeigt jedoch hinsichtlich Stabilitäts- und Zuverlässigkeitskriterien unbefriedigende Ergebnisse (Minow et al., 1996). Ein Nachteil besteht dabei darin, dass z. B. eine P 3-Lateralisierung zu Amplitudenminderungen führen kann, ohne dass der zugrundeliegende neuronale Generator schwächer ist. Ein weiterer Nachteil ist die häufige occipitale Alphaüberlagerung, die eine Interpolation nötig macht und so zu falschen bzw. unsicheren Latenz- und Amplitudenbestimmungen führt (Minow et al., 1996).

Mit der Methode der referenzunabhängigen Analyse hirnelektrischer Felder (Lehmann und Skrandies, 1980) ist es möglich, hirnelektrische Mikrozustände (brain electric microstates) in vier unterschiedlichen kognitiven Konditionen zu ermitteln. Hierzu wird anhand der elektrischen Felddaten jeweils für die vier gemittelten Konditionen, das „grand average“ und der Verlauf der GFP im Latenzfenster von 0-600 Millisekunden nach dem jeweiligen Trigger berechnet. Als Segmentgrenzen werden dabei die GFP-Minima akzeptiert, welche den GFP-Maxima vorausgehen, bzw. folgen. Als Ergebnis zeigen sich Phasen, deren Segmentgrenzen den Latenzfenstern in anderen visuellen ERP-Studien (Robaey et al., 1992; Verbaten et al., 1994, De France et al., 1996; Strandburg et al., 1996; Jonkman et al., 1997) entsprechen.

Das methodische Vorgehen basiert auf der von der Arbeitsgruppe um Lehmann und Mitarbeiter (Lehmann und Skrandies, 1980; Brandeis und Lehmann, 1986) entwickelten Vorgehensweise der Segmentierung, bei der ERP-Komponenten stabiler hirnelektrischer Zustände anhand der räumlichen Veränderung der Topographie dieser Felder (Global map dissimilarity GMD) definiert werden. Dabei sind Übergänge von einem in den folgenden stabilen hirnelektrischen Zustand jeweils durch ein Minimum der GFP und ein Maximum der GFP charakterisiert. Als Segmentgrenzen stabiler hirnelektrischer Zustände werden die GFP-Minima zwischen den GFP-Maxima akzeptiert. Diese Methode bewährte sich bereits in vorhergehenden Studien (z. B. Fallgatter und Strik, 1996; Fallgatter et al., 1997), bei denen anhand der Minima der GFP-Differenzkurve zweier kognitiver Zustände segmentiert wurde.

Mit der genannten referenzunabhängigen topographischen Analyse ist die Zuverlässigkeit der Amplituden und Latenzbestimmungen den klassischen Verfahren der P 3-Bestimmung überlegen (Minow et al., 1996; Brandeis und Lehmann, 1986).

Unter der Annahme, dass das GFP-Maximum innerhalb eines Segments repräsentativ für den stabilen kognitiven Zustand innerhalb des Segments ist und die Generatoraktivität maximal ist, wurden von uns die Felddesriptoren zum jeweils individuellen GFP-Maximum in dem untersuchten Segment des einzelnen Patienten zur weiteren Berechnung akzeptiert. Diese Methode hat sich in früheren Studien als zuverlässig und aussagekräftig bewährt (Fallgatter und Strik, 1996; Fallgatter et al., 1997).

Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie besteht darin, dass mit der verwendeten Methode kognitive Mikrozustände, wie sie sich in klassischen ERP-Studien darstellen, sicher voneinander abgegrenzt werden konnten. Dies ist um so bedeutsamer, da sich die Paradigmen in der Mehrzahl der vorliegenden Studien in einigen Aspekten voneinander unterscheiden. Die Möglichkeit der eindeutigen Abgrenzung von Zeitfenstern definierter ERP-Komponenten weist auf den internen, kognitiven Ursprung der Mikrozustände hin.

Das Segment 1 umfasst in allen vier Konditionen das Zeitfenster von 51 – 164 Millisekunden Latenz. Halliday und Mitarbeiter (1983) fanden eine erste Negativität bei 162 Millisekunden. Bei Jonkman und Mitarbeitern (1997) reichte das entsprechende P 1/N 1-Fenster von 50 Millisekunden – 150 Millisekunden Latenz. Strandburg und Mitarbeiter (1996) ermittelten bei Kindern eine P 1-Komponente mit Latenzen zwischen 90 und 200 Millisekunden, ebenfalls in einem visuellen CPT-Paradigma. Verbatan und Mitarbeiter (1994) belegten eine N 1 mit maximaler Negativität im Latenzfenster zwischen 50 und 200 Millisekunden Latenz.

Das Segment 2 beginnt in dieser Studie bei 164 Millisekunden und endet bei 257 Millisekunden in den 4 gemessenen Konditionen. Das Maximum der Positivität liegt in diesem Fenster über FZ und CZ mit temporo-occipitaler Negativität. Die frontale Positivität entspricht somit der bekannten P 2-Komponente. In diesem Latenzbereich ermittelten Strandburg und Mitarbeiter (1996) eine erste temporo-occipitale Negativität (N 1) mit Latenzen um 180 bis 250 Millisekunden. Jonkman und Mitarbeiter (1997) fanden eine P 2-Komponente mit Maximum über FZ und CZ im Fenster von 175 bis 230 Millisekunden. Halliday und Mitarbeiter (1983) bestimmten eine visuelle P 2 um 230 Millisekunden Latenz. De France und Mitarbeiter (1996) fanden eine frühe P 250 über dem Vertex sowohl in einem aktiven als auch in einem passiven visuellen CPT-Paradigma.

Das Segment 3 umfasst den Latenzbereich von 257 bis 406 Millisekunden. In allen Konditionen liegt die maximale Positivität über OZ. Dies entspricht der occipital lokalisierten P 3a-Komponente früherer ERP-Studien (Halliday et al., 1983; Robaey, 1992; Verbatan et al., 1994; Roth und Schlottke, 1996; Jonkman et al., 1997). Halliday und Mitarbeiter (1983) bestimmten die P 3a im Latenzbereich um 360 Millisekunden. Zwischen 300 und 400 Millisekunden Latenz fanden Robaey und Mitarbeiter eine P 350 mit occipitalem Maximum. Verbatan und Mitarbeiter beschrieben eine frühe P 3 (1) mit Maximum um 250 bis 400 Millisekunden Latenz. Roth und Schlottke bestimmten ein P 3a mit occipitalem Maximum um 300 Millisekunden nach Stimulus-, „onset“. Auch Jonkman und Mitarbeiter (1997) fanden die P 3a mit positivem Maximum über OZ im Latenzfenster von 275 bis 400 Millisekunden. Andere Autoren dagegen differenzierten keine P 3a und P 3b, sondern bestimmten die P 3 als maximale Positivität im Latenzfenster zwischen 250 und 500 Millisekunden (Frank et al., 1994) oder 350 bis 650 Millisekunden (Strandburg et al., 1996).

Das Segment 4 reicht von 408 bis 527 Millisekunden. Das positive Maximum liegt in diesem Latenzfenster in den verschiedenen Konditionen über PZ und entspricht somit der vielfach beschriebenen P 3b-Komponente. Die P 3b wurde von Halliday und Mitarbeitern um 475 Millisekunden Latenz mit parietalem Maximum ermittelt. Klorman und Mitarbeiter (1991)

fanden um 450 Millisekunden eine P 3b mit parietalem Maximum. Robaey und Mitarbeiter (1992) und Verbaten und Mitarbeiter (1994) belegten eine P 500 um 400 bis 750 Millisekunden Latenz an den parieto-occipitalen Elektroden. Jonkman und Mitarbeiter bestimmten die P 3b im Latenzfenster von 400 bis 800 Millisekunden.

Zusammenfassend finden sich alle vier Segmente in Latenzbereichen wie sie bei vorgegebener Methode in der Literatur beschrieben wurden. Dieses Ergebnis spricht für die Qualität und Gültigkeit der Ableitung sowie die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit analogen Studien. Die hohe Stabilität der Zeitfenster von ERP- Komponenten (Segmente) in unabhängigen Studien spricht dafür, dass diesen ERP-Komponenten definierbare kognitive Korrelate entsprechen. Die gewählte Methode der datengetriebenen Analyse und Segmentierung von hirnelektrischen Karten anhand der Minima und Maxima der GFP-Kurve ist demnach geeignet sicher Komponenten hirnelektrischer Aktivität im Sinne von hirnelektrischen Mikrozuständen (Brain electric Microstates) zu differenzieren. Da die Latenzfenster der ERP-Komponenten denen der bisher durchgeführten Studien entsprechen, ist auf der Basis der so gefundenen hirnelektrischen Mikrozustände ein sicherer Vergleich der Konditionen „Primer“ versus „Distractor“ bzw. „Go“ versus „NoGo“-Kondition in der medizierten und unmedizierten Bedingung sowie ein Vergleich der Hinweisreiz- und Hemmreizbedingung zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe möglich.

6.2. Diskussion der Effekte in den Konditionen Primer und Distractor

Die im Abschnitt 3 formulierten Hypothesen 1 und 2 werden exemplarisch für das Segment 3 überprüft. Im folgenden werden zunächst die Ergebnisse in den Konditionen Primer und Distractor hinsichtlich der Fragestellungen und dem Stand der aktuellen Forschung für die klassische P 3a diskutiert. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse der Konditionen Go- und NoGo hinsichtlich der Fragestellungen und dem Stand der aktuellen Forschung für die klassische P 3a diskutiert werden.

6.2.1. Diskussion der Ergebnisse bezüglich der Primer- und Distractor-Kondition im Segment 3 im Vergleich zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe

In dieser Studie interessierte als erstes, ob sich das hirnelektrische Korrelat von Primer- und Distractor-Kondition bei gesunden Kontrollkindern ebenso wie bei hyperaktiven Kindern in gleicher Weise darstellt und zwar sowohl hinsichtlich der Topographie des ERP, als auch hinsichtlich des Zeitfensters der P 300.

Im Segment 3 war übereinstimmend für beide Gruppen ein hochsignifikanter erster Haupteffekt zu finden, der besagt, dass sich sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Gruppe der hyperaktiven Kinder im Segment 3 deutliche Amplituden- und topographische Unterschiede zwischen der Primer- und Distractor-Kondition ergaben. In der vorliegenden Studie ist sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Gruppe der hyperaktiven Jungen eine signifikante Stimulusdifferenzierung zwischen aufmerksamkeitsrelevanten bzw. irrelevanten Reizbedingungen anhand der Amplitudendifferenz nachzuweisen. Die genauere Analyse zeigt, dass diese Unterschiede aus Differenzen bezüglich der Amplitude und der Lage der Spannungsschwerpunkte resultieren.

Die Amplitude erreicht nach der Präsentation von Warnreizen höhere Werte als nach Darbietung irrelevanter Distractorreize. Nimmt man die Warnreize als einen ersten Zielreiz („target“), der eine besondere Bedeutung für die Probanden hat, so entspricht dies den

Resultaten bisheriger Studien, in denen die P 3a auf Zielreize signifikant höher war als auf Standardreize („non target“) (Roth und Schlottke, 1992; Verbaten et al., 1994). De France und Mitarbeiter (1996) konnten die P 3a nur in einer aktiven Kondition evozieren. Sie interpretierten die P3a als hirnelektrisches Korrelat eines aktiven Verarbeitungsprozesses der durch visuelle Stimuli angeregt wurde. Die höheren Amplituden in der Hinweisreizbedingung sind somit, im Vergleich zu irrelevanten Reizbedingungen, als aktivere Verarbeitung des Warnreizes im Sinne eines aktivierten Aufmerksamkeitsprozesses zu sehen. Jonkman und Mitarbeiter (1997) dagegen konnten im Unterschied zu unseren Ergebnissen im Bereich der P 3 (1) höhere Amplituden auf Zielreize nur bei der Kontrollgruppe nachweisen.

Derzeit existieren nur wenige ERP-Studien bei Kindern, in denen speziell die P 3a untersucht wurde. Daher ist noch nicht vollständig geklärt, welche Verarbeitungsprozesse exakt an der Generierung des P 3a-Komplexes beteiligt sind. Die P 3a-Komponente ist auch bei gesunden Kindern nur bei aktiver Aufgabenbearbeitung zu finden (De France et al., 1996). Bei gesunden Kindern erreicht sie auf Zielreize signifikant höhere Amplituden als auf Standardreize (Jonkman et al., 1997). Daraus kann gefolgert werden, dass die P 3a-Komponente der vorliegenden Studie in Distractor- und Primerkondition in Verbindung mit aktiver Stimulusevaluation zu sehen ist. Die P 3a Komponente wäre demnach weniger ein Korrelat selektiver Aufmerksamkeit (P 3a erscheint sowohl in Primer- als auch in Distractorbedingungen) als vielmehr Korrelat genereller Reizevaluationsprozesse, bei erhöhter Wachheit und visueller Orientierung bei Aufgaben, die eine visuelle Reizunterscheidung erfordern. Diese Phase der Aufmerksamkeit wird nach dem kognitiv-energetischen Aufmerksamkeitsmodell (Sanders, 1983) der „Inputseite“ und somit der phasischen Aktivierung und Encodierung zugeordnet. Auch Sutton und Ruschkin (1981) vermuteten in der frühen P 3a einen Evaluationsprozess („matching“), bei dem eine weitere Informationsextraktion des Stimulus stattfindet und mit Bekanntem verglichen wird.

6.2.2. Diskussion der Ergebnisse der Go- und NoGo-Konditionen im Segment 3 im Vergleich zwischen der Gruppe der gesunden Kontrollkinder und der Gruppe der hyperaktiven Jungen

Die Go- und NoGo-Konditionen sind in dem CPT-OX-Paradigma die eigentlichen Zielreiz- und Hemmreizkonditionen, bei welchen die Probanden die vorbereitete motorische Reaktion entweder ausführen oder unterdrücken bzw. zurückhalten sollen. Die Ergebnisse der varianzanalytischen Untersuchungen der vorliegenden Studie zeigen keine topographischen Haupteffekte an. In der Patientengruppe der hyperaktiven Jungen ist im Segment 3 kein signifikanter Unterschied zwischen der Go- und NoGo-Kondition zu finden. Auch der Amplitudenvergleich im Segment 3 zwischen der Go- und der NoGo-Kondition bei den gesunden Kontrollkindern ergab keine signifikante Differenz.

Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate der Untersuchung von Coons und Mitarbeitern (1995), die bei jungen Erwachsenen mit einem CPT-BX-Pradigma (vergleichbar mit dem CPT-OX) eine deutliche Stimulusabhängigkeit der Amplituden der späten positiven Komponente (LPC = P 3) fanden. Jedoch ergab auch bei ihnen die weitere statistische Datenanalyse der durch einen Warnreiz vorbereiteten Go- und NoGo-Kondition bezüglich der P 3-Amplituden keine signifikanten Differenzen.

Andererseits konnten Stamm und Mitarbeiter (1982) bei Erwachsenen und Kindern mit guter Aufmerksamkeitsfähigkeit eine betonte P 3a auf Go-Reize (O-X) nachweisen. Bei Kindern mit schlechter Aufmerksamkeitsleistung war die P 3a dagegen niedriger ausgeprägt. Daraus

wurde u. a. auf eine verzögerte „adaptive Resonanz“ (nach Grossberg, 1980) geschlossen (Stamm et al., 1982).

Fallgatter und Strik (1996, 1997) fanden in einer Untersuchung alkoholkranker Patienten mit dem CPT-OX-Paradigma hinsichtlich der Amplitude der P 3 ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen den Go- und NoGo-Konditionen. Sie konnten darüber hinaus in einer Untersuchung junger Erwachsener mit dem gleichen CPT-OX-Paradigma (Fallgatter und Strik, 1996) deutliche topographische Differenzen zwischen der Go- und NoGo-Kondition belegen, wobei der parietale, positive Zentroid (parietales P 3-Maximum) in der NoGo-Kondition eine signifikante Frontalisierung aufwies. In einer weiteren Studie konnten sie zeigen, dass diese fehlende Frontalisierung des positiven Spannungsschwerpunktes in der NoGo-Kondition mit der Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals „novelty seeking“ bei Alkoholikern korreliert. Sie interpretierten dies als fehlende Aktivierung frontaler neuronaler Generatoren, denen eine Inhibitionsfunktion zukommt.

Im Gegensatz dazu zeigt sich in der vorliegenden Studie die beschriebene Frontalisierung der positiven Zentroide in der NoGo-Kondition weder in der Patientengruppe noch in der Kontrollgruppe.

In der Analyse der CPT-Ergebnisse zeigte sich, dass die „comission errors“, also die falsch positiven Antworten, nach dem NoGo-Reiz sehr niedrig ausfallen. Hierbei ist von einem Deckeneffekt auszugehen. Auch finden sich keine signifikanten Zeiteffekte bezüglich der Häufigkeit von falsch positiven Antworten, welche als Maß der Impulsivität angesehen werden. Demzufolge ist zu diskutieren, ob die Inhibitionskontrolle in ausreichendem Maße gefordert wurde, um elektrophysiologisch zu topographischen Veränderungen zu führen. Dagegen spricht, dass Fallgatter und Mitarbeiter unter identischen Versuchsbedingungen bei gesunden Erwachsenen und alkoholkranken Erwachsenen die „NoGo-Frontalisierung“ bei jedem einzelnen Probanden nachweisen konnten.

Hieraus kann die Annahme abgeleitet werden, dass für die fehlende topographische Differenz zwischen Go- und NoGo-Kondition das Alter der Kinder und damit einhergehende, noch nicht ausgereifte frontale Inhibitionsfunktionen und/oder zeitliche Überlagerungen mit anderen reifungsabhängigen Informationsverarbeitungsprozessen, verantwortlich sind. Ähnliche Aspekte sehen Stamm und Mitarbeiter (1982) in ihrer Studie, in der der P 3a-Prozess bei Erwachsenen mit der P 3b-Komponente zeitlich verschmilzt. Ein direkter Vergleich mit gesunden Kindern in verschiedenen Altersgruppen wäre zur Klärung dieser Frage notwendig.

6.3. Diskussion der Effekte in den Konditionen Primer und NoGo ohne und mit Methylphenidatmedikation

In dieser Studie interessierte als Hauptfrage, ob die P 3-Amplituden der Patientengruppe mit ADHS unter Methylphenidatmedikation den Werten von gesunden Kontrollpersonen entsprechen. Dies wurde insbesondere für die aufmerksamkeitsrelevante Hinweisreizbedingung („Primer“) und für die Hemmungskontrolle verlangende Hemmreizbedingung („NoGo“) untersucht.

6.3.1. Diskussion der Ergebnisse bezüglich der „Primerkondition“ im Segment 3 bei hyperaktiven Kindern ohne und mit Methylphenidatmedikation im Vergleich zu den gesunden Kontrollkindern

Bezüglich der Primerkondition findet sich im Segment 3 eine hochsignifikante Amplitudendifferenz im Vergleich zwischen den nichtmedizierten Kindern mit hyperkinetischem Syndrom und den gesunden Kontrollkindern.

Jonkman und Mitarbeiter (1997) konnten ebenfalls im Bereich der P 3(1) Amplitudendifferenzen zwischen Kontrollgruppe und hyperkinetischen Kindern belegen, wobei auch hier höhere Amplituden auf Zielreize in der Kontrollgruppe nachgewiesen wurden.

Andere Autoren dagegen konnten keine Differenzen zwischen Kontrollgruppen und hyperkinetischen Kindern für die P 3a-Komponente aufzeigen (Robaey et al., 1992).

Für den Mikrozustand III ergibt die statistische Datenaufarbeitung einen hochsignifikanten Medikationseffekt. In der ANOVA zeigt sich eine signifikant höhere Amplitude für die medizierte als für die unmedizierte Bedingung. Post hoc T-Tests bestätigten höhere Amplituden für die medizierte Hinweisreiz („Primer“-)Kondition, die Amplituden im Segment 3 bei den mit Methylphenidat medizierten hyperaktiven Kindern unterschieden sich nicht mehr signifikant von den zeit- und reizentsprechenden P 3a-Amplituden der gesunden Kontrollkinder.

Trotz der insgesamt gering ausgeprägten Methylphenidateffekte konnten auch Halliday und Mitarbeiter (1983) in der P 3-Komponente mit Maximum um 320 Millisekunden Latenz unter Methylphenidat gesteigerte Amplituden nachweisen. Verbatan und Mitarbeiter (1994) fanden in der Analyse unter Einbeziehung aller Elektroden keinen Methylphenidateffekt auf die P 3a-Amplitude. Erst ein weiterer gezielter Vergleich an der PZ-Elektrode ergab signifikante MPH-Effekte. Dieser Vergleich wurde jedoch nur für die P 3b-Komponente durchgeführt. In einer Reihe weiterer Studien wurde der Methylphenidateffekt im P 3-Segment nicht getrennt auf P 3a und P 3b untersucht (Klorman et al., 1991; Coons et al., 1981; Young et al., 1995). Eine weitere Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist daher nicht möglich.

Gegenwärtig ist noch nicht vollständig geklärt, welche Verarbeitungsprozesse im einzelnen an der Generierung des P 3a-Komplexes beteiligt sind. Die P 3a-Komponente ist bei gesunden Kindern nur bei aktiver Aufgabenbearbeitung, jeweils in Abhängigkeit von der Relevanz von Reizen in unterschiedlicher Ausprägung (höhere Amplituden auf Ziel- im Vergleich zu Standardreizen), zu finden (De France et al., 1996; Jonkman et al., 1997). Daraus kann gefolgert werden, dass die P 3a-Komponente der vorliegenden Studie in der Distractor- und Primerkondition in Verbindung mit aktiver Stimulusevaluation zu sehen ist. Auch Sutton und Ruschkin (1981) vermuten in der frühen P 3a einen Evaluationsprozess („matching“), bei dem eine weitere Informationsextraktion des Stimulus stattfindet und mit Bekanntem verglichen wird. Unter der Annahme, dass die P 3a-Amplitude ein Maß für den energetischen Aufwand des Reizevaluationsprozesses ist (Israel et al., 1980; Donchin et al., 1986), kann man postulieren, dass Methylphenidat die Reizevaluationsprozesse aktiviert. Diese zusätzliche Aktivierung erscheint unabhängig von der Bedeutung des Reizes, da sowohl in der Primer- wie auch in der Distractor-Kondition eine deutliche Amplitudenzunahme zu beachten ist.

Die durch Methylphenidat induzierte Aktivierung von Neuronenverbänden im rechten präfrontalen und parietalen Cortex, die für die Aufrechterhaltung eines hohen Wachheitszustandes (alert state) verantwortlich sind, erreicht im CPT-OX-Paradigma im Sinne einer

visuellen Reizevaluation das gleiche Niveau wie bei den gesunden Kontrollkindern. Dies bestätigt auf elektrophysiologischer Ebene den klinisch sichtbaren, spezifischen und effektiven, psychopharmakologischen Effekt von Methylphenidat.

6.3.2. Diskussion der Ergebnisse bezüglich der NoGo-Kondition im Segment 3 bei hyperaktiven Kindern ohne und mit Methylphenidatmedikation im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern

Für den Mikrozustand III ergibt sich in der ANOVA ein signifikanter Stimuluseffekt. Post hoc T-Tests bestätigen signifikant höhere Amplituden für die NoGo- als für die Distractor-Bedingung. Für das Segment 3 ergeben sich in post hoc T-Tests jeweils niedrigere Amplituden für die NoGo- als für die Go-Bedingung, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Amplituden im P 3a-Intervall sind in der Hemmreizbedingung bei den unbehandelten Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung dagegen signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollkindern.

Für das Segment 3 ergibt die statistische Datenaufarbeitung einen hochsignifikanten Medikationseffekt. In der ANOVA zeigt sich eine signifikant höhere Amplitude für die medizierte als für die unmedizierte Bedingung. Post hoc T-Tests bestätigen dabei höhere Amplituden für die medizierte Hemmreiz („NoGo“-)bedingung. Die Amplituden im Mikrozustand III unterscheiden sich dabei bei den mit Methylphenidat behandelten hyperaktiven Kindern nicht mehr signifikant von den zeit- und reizentsprechenden P 3a-Amplituden der gesunden Kontrollkinder.

Bei differenzierter Betrachtung wird die Amplitudenerhöhung in der Hemmreizbedingung im Segment 3 signifikant, ohne dass sich die Lage der Zentroide relevant verändert. Dies weist auf einen selektiven Effekt der Methylphenidatmedikation im Sinne einer Verbesserung der Inhibitionskontrolle in der NoGo-Kondition hin.

Verschiedene Autoren schlossen aus der Reduktion der falsch-positiven Antworten in einem Continuous-Performance-Test („commission errors“) auf eine Verbesserung der Hemmungskontrolle im Sinne einer verminderten Impulsivität durch die Methylphenidatmedikation (Tannock et al., 1989; Trommner et al., 1991; Barkley, 1992). Ob dieser Effekt selektiv, im Sinne einer Verbesserung der Inhibitionskontrolle, oder generell auf ein gesteigertes Aufmerksamkeitsniveau zurück zu führen ist, ist auf der Verhaltensebene nicht sicher zu differenzieren.

Mit der hier verwendeten Methode des modifizierten CPT-OX-Paradigmas scheint diese Differenzierung möglich, auch wenn in der Go-Kondition ebenfalls eine Tendenz zu höheren Amplituden in der medizierten Kondition zu sehen ist. Diese ist im Vergleich mit der NoGo-Kondition quantitativ jedoch wesentlich geringer ausgeprägt, so dass die Schlussfolgerung auf eine medikamentös (Methylphenidat) induzierte Verbesserung der Hemmungskontrolle gerechtfertigt erscheint.

Mit Ausnahme der signifikanten Vergrößerung der Zentroidenabstände im Vergleich Primer versus Distractor werden in der vorliegenden Studie in der Kontrollgruppe der gesunden Kinder keine weiteren, reizabhängigen topographischen Effekte auf Signifikanzniveau sichtbar. Demzufolge wird in der vorliegenden Untersuchung auf eine weitere differenzierte Analyse der einzelnen topographischen Beschreibungsparameter zur weiteren Klärung

hirnfunktioneller Fragestellungen bezüglich der Aktivierung bzw. Inaktivierung neuronaler Generatoren in Abhängigkeit von definierten Reizbedingungen verzichtet.

Der Vergleich der reiz- und medikationsabhängigen Amplitudenveränderungen im gesamten Segment 3 bei Patienten- und Kontrollgruppe zeigt eine in der Primerkondition, also bei Aufmerksamkeitsanforderung, eine auch unter Medikation, persistierende Amplitudenerniedrigung. Diese wird als eine fortbestehende, durch Methylphenidatmedikation weniger beeinflusste Verminderung der Verarbeitungsressourcen bezüglich der kontrollierten und aktiven Integration von relevanten Hinweisreizen diskutiert. In den meisten Studien zum Vergleich zwischen hyperkinetischen Kindern zeigten sich in diesem Segment besonders eine niedrigere P 3b bei hyperaktiven Kindern (Klorman et al., 1991; Robaey et al., 1992; De France et al., 1996; Jonkman et al., 1997). De France und Mitarbeiter (1996) schlossen daraus bei hyperkinetischen Kindern auf ein Defizit in der bewussten, kontrollierten Informationsverarbeitung.

Der P 3b-Prozess in der Hinweisreizbedingung wird durch Methylphenidat nicht signifikant beeinflusst. Dies kann einerseits ein Hinweis sein auf die geringe Beeinflussung kontrollierter Aufmerksamkeitsprozesse bei hyperkinetischen Kindern durch Methylphenidat, andererseits scheint das CPT-OX-Paradigma mit langer Stimuluspräsentation und langem Interstimulusintervall keine ausreichende Leistungsanforderung zu bedeuten. Bei einigen Patienten wurden Deckeneffekte in den CPT-Leistungen gesehen, die schon in anderen Studien zu fehlenden MPH-Effekten im P 3b-Segment führten. Ausreichende spezifische Leistungsanforderung in der kontrollierten Reizverarbeitung scheint notwendig zu sein, um Methylphenidateffekte im P 3b-Segment aufzeigen zu können.

6.4. Zusammenfassung und Interpretation der CPT-Ergebnisse

In der vorliegenden Studie werden evozierte, hirnelektrische Aktivitätszustände während eines Continuous-Performance-Tests bei unbehandelten sowie mit Methylphenidat medizierten Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) untersucht. Diese werden mit den evozierten Potentialen gesunder Kontrollkinder verglichen.

Als ein wichtiges Ergebnis konnten wir bestätigen, dass es, unter Verwendung der Methode der referenzunabhängigen Analyse und datengetriebenen Segmentierung möglich ist, vier begrenzte hirnelektrische Mikrozustände zu differenzieren, welche den Zeitabschnitten der konventionellen ERP-Komponenten P 100, P 200, P 3a und P 3b entsprechen. Diese Ergebnisse stimmen überein mit Resultaten aus Untersuchungen von Brandeis et al. 1995 sowie 2002, die ähnliche GFP-Amplitudengipfel sowie P 3a-Äquivalente in ERP-Analysen bei Kindern mit hyperkinetischem Syndrom fanden.

In Segment III sehen wir als Bestätigung der Ausgangshypothese in beiden untersuchten Gruppen bei aufmerksamkeitsinduzierenden Stimuli („Primer- Kondition“) und Hemmungskontrolle („NoGo-Kondition“) verlangenden Reizen signifikant höhere globale Amplituden als nach Darbietung von unbedeutenden Reizen („Distractor- Kondition“). Das Ergebnis stützt somit auch frühere Untersuchungsergebnisse, die zu dem Ergebnis kommen, dass die Verarbeitung von Zielreizen höhere P 3-Amplituden hervorruft als die Verarbeitung irrelevanter Stimuli (Verbaten et al., 1994; Heine und Roth, 1996). Höhere Amplituden in Segment 3 nach Darstellung von zielreizrelevanten, als auch von hemmungskontrollrelevanten Stimuli bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/

Hyperaktivitätsstörung repräsentieren intensivierete Aufmerksamkeitsprozesse im Zusammenhang mit relevanten, im Unterschied zu bedeutungslosen Reizen.

Im Vergleich zwischen Patienten mit ADHS und den gesunden Kontrollkindern bestätigte sich auch die Hypothese, dass die P 3a-Amplituden bei gesunden Kontrollkindern signifikant höher sind als bei unmedizierten Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Bestätigt wurde ebenso die Hypothese, dass die Methylphenidatmedikation zu einer weiteren Amplitudenerhöhung in Zeitabschnitt 3 sowohl in der Zielreiz- als auch in der Hemmreizbedingung führt, so dass kein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe mehr nachzuweisen ist. Diese Ergebnisse stimmen grundsätzlich mit denen von Jonkmann und Mitarbeitern (1997, 1999, 2000) überein, die in der P 3a erhöhte Amplituden unter Methylphenidatbehandlung generell bei Standard-, wie auch bei Zielreizen fanden.

Wir schließen daraus, dass Methylphenidat, welches auf Verhaltensebene Aufmerksamkeit und Impulsivität verbessert (Zillessen, 2002), einen signifikanten hirnelektrisch erfassbaren Effekt auf die frühe Reizverarbeitung bei der visuellen Orientierung und Stimuluserkennung sowie –bewertung bewirkt. Die vorgestellte Methode ermöglicht damit die statistische Messung eines elektrophysiologischen Korrelats der klinischen Wirksamkeit von Methylphenidat auf Aufmerksamkeit und Hemmungskontrolle.

6.5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, mittels eines weiter entwickelten CPT-Tests (CPT-OX-Paradigma) gewonnener hirnelektrischer Korrelate, die klinische Wirksamkeit von Methylphenidat (MPH) bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kontrollgruppenvergleich experimentell nachzuweisen.

1) Vorgegeben wurden Aufgaben zur Anregung von „Aufmerksamkeit“ und zur „Hemmungskontrolle“ bzw. „Impulsivitätskontrolle“ mittels einer weiter entwickelten Form des Continuous- performance- Tests (CPT- OX). Die Kinder mit ADHS wurden unter den entsprechend definierten experimentellen Bedingungen mit und ohne Medikation von je 10 mg MPH untersucht und die evozierten Potentiale mit jenen der Gruppe alters- und geschlechtsgleicher Kontrollkinder verglichen.

Als abhängige Variable wurden 21Kanal-ERPs von 17 Jungen mit ADHS, - mit und ohne Methylphenidatmedikation -, sowie von 20 gesunden Kontrollkindern mittels referenzunabhängiger Methoden analysiert. Vier quasi stabile Mikrozustände, welche den Zeitabschnitten der konventionellen ERP-Komponenten P 100, P 200, P 3a und P 3b entsprechen, konnten dabei mittels einer datengetriebenen Segmentierung abgegrenzt werden. Anschließend wurden die P 3a-Amplituden der Kinder mit ADHS – jeweils ohne und mit MPH-Medikation – mit den P 3a-Amplituden der gesunden Kontrollkinder verglichen.

Die hypothesengeleitete experimentelle Studie kam zu folgenden wesentlichen Ergebnissen:

Im Gruppenvergleich ohne Medikation waren die Amplituden im P 3a-Intervall (257-406 ms post stimulus) sowohl in der Hinweisreiz- als auch in der Hemmreizbedingung, also bei Aufmerksamkeitsanforderung wie auch bei Anforderung zur Impulsivitätskontrolle, bei den nicht medizierten hyperkinetischen Kindern jeweils signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollkindern.

2) Im Gruppenvergleich ergab sich ein signifikanter Medikationseffekt. Die Amplituden im Zeitbereich 3 (P 300) bei den mit Methylphenidat medizierten Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung unterschieden sich nicht mehr signifikant von den entsprechenden P 3a-Amplituden der gesunden Kontrollkinder. Durch Stimulantienmedikation ließ sich somit eine Normalisierung des hirnelektrischen Korrelats von Aufmerksamkeit und Impulsivitätskontrolle erreichen.

Die Interpretation der Ergebnisse führt zu dem Schluss, dass Methylphenidat einen normalisierenden Effekt auf die frühe, hirnelektrisch messbare Reizverarbeitung bei der visuellen Orientierung (Aufmerksamkeit) und Stimuluserkennung (Bewertung von Reizunterschieden) aufweist. Mit dem CPT-OX-Paradigma lassen sich damit zuverlässig elektrophysiologische Korrelate der hirnelektrischen Wirksamkeit von Methylphenidat, in verschiedenen Reizbedingungen, messen.

Literatur

Achenbach, T. M. (1979). The Child behaviour Profile: an Empirically Based System for Assessing Children's Behaviour Problems as Competencies. *International Journal of Mental Health, 7*, 24-42.

Achenbach, T. M. (1993). Empirically based taxonomy: How to use syndromes and profile types derived from the CBCL/4-18, TRF and YSR. *Burlington, VT: University of Vermont.*

Achenbach, T. M., & Edelbrock, C.S. (1983). Manual for the Child Behaviour Check List and Revision of the Child Behaviour Profile. In Anonymous, Burlington: Queen City Printers Inc.

Alexander, J. E., Polich, J., Bloom, F. E., Bauer, L. O., Kuperman, S., Rohrbaugh, J., Morozorati, S., O'Conner, S. J., Porjesz, B., & Begleiter, H. (1994). P 300 from an auditory oddball task: Inter-laboratory consistency. *International Journal of Psychophysiology, 17*, 25-46.

American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Washington: American Psychiatric Association.*

Anderson, J. (1990) Attention Deficit Disorder in New Zealand. In K. Conners & M. Kinsbourne (Eds.), *Attention Deficit and Hyperactivity Disorder*. München: MMV-Verlag.

Arbeitsgruppe Deutsche Child Behaviour Checklist. (1993). Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/4-18). *Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität zu Köln; Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendlichen- und Familiendiagnostik (KJFD), Köln.*

Arbeitsgruppe Deutsche Child Behaviour Checklist. (1993 a). Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Teacher's Report Form der Child Behavior Checklist (TRF). Einführung und Anleitung zur Handanweisung, bearbeitet von M. Döpfner & P. Melchers. Köln: *Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).*

Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist. (1998 a). Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18). Einführung und Anleitung zur Handauswertung. 2. Auflage mit deutschen Normen, bearbeitet von M. Döpfner, J. Plück, S. Bölte, K. Lenz, P. Melchers & K. Heim. Köln: *Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).*

Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist. (1998 b). Fragebogen für Jugendliche; deutsche Bearbeitung der Youth Self-Report Form der Child Behavior Checklist (YSR). Einführung und Anleitung zur Handauswertung. 2. Auflage mit deutschen Normen, bearbeitet von M. Döpfner, J. Plück, S. Bölte, P. Melchers & K. Heim. Köln: *Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD)*.

Ballinger, C. T., Varley, C. K., & Nolan, P. a. (1984). Effects of methylphenidate on reading in children with attention deficit disorder. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1590-1593.

Balthazor, M. J., Wagner, R. K., & Pelham. (1991). The specificity of the effect of stimulant medication on classroom learning-related measures of cognitive processing for attention deficit disorder children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 35-53.

Banaschewski, T., Castro-Frenzel, B., Maass, K., & Rothenberger, A. (1997). Ereignisbezogene Hirnpotentiale hyperkinetischer Kinder: Korrelate beeinträchtigter Informationsverarbeitungsprozesse ? *XXV. Kongress der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. Scholz, M. yes.

Barkley, R. A. (1990). Tests and observation measures. In R. A. Barkley (Ed.), *Attention Deficit hyperactivity disorder. A handbook for diagnosis and treatment*. (pp. 327-353. New York: Guilford Press.

Barkley, R. A. (1991). The ecological validity of laboratory and analogue assessment methods of ADHD symptoms. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 35-52.

Barkley, R. A., DuPaul, G. J., & McMurray, M. B. (1991). Attention deficit disorder with and without hyperactivity: Clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics*, 887, 519-531.

Barkley, R. A., Grodzinsky, G., & DuPaul, G. J. (1992). Frontal lobe function in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20, 163-188.

Barkley, R. A. (1997): Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin* 121, 65-94.

Barkly, R. A., McMurray, M. B., Edelbrock, C. S. & Robbins, K. (1991): Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 86, 184-192.

Barkly, R. A., DuPaul, G. J. & McMurray, M. B. (1990): Comprehension evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 58, 775-789.

Baumgaertel, A., Wolraich, M., & Dietrich, M. (1995): Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school ample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 629-638.

Beck, N., Warnke, A., Krüger, H. P., & Barglik, W. (1996). Hyperkinetisches Syndrom und Auffälligkeiten im Straßenverkehr: Eine fallkontrollierte Pilotstudie. *Zeitung für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 24, 82-91.

Benson, D. F. (1991) The role of frontal dysfunction in attention deficit disorder. *Journal of Child Neurology*, 6, 9-12.

Berger, H. (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *I Arch., Psychiat. Nervenkr.*, 87, 527-570.

Biederman, J., Faraone, S.V., Doyle, A., Lehman, B.K., Kraus, I., Perrin, J., & Tsuang, M.T. (1993). Convergence of the Child Behavior Checklist with structured interview – based psychiatric diagnoses of ADHD children with and without comorbidity. *Journal Child Psychol Psychiat*, 34, 1241-1251.

Biederman, J., Baldessarini, R., Wright, V., Keenan, K., & Faraone, S. (1989). A double - blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of attention deficit disorder: I. Efficacy. *Journal American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 777-784.

Biederman, J., Faraone, S., Keenan, K., Knee, D. & Tsuang, M.T. (1990). Family genetic and psychosocial risk factors in DSM-III Attention Deficit Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29, 526-533.

Blackwood, D.H.R., Whalley, L.Y., Christie, J.E., Blackburn, J.M., St. Clair, D.M., & McNnes, A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *British Journal of Psychiatry*, 150, 154-160.

Borcherding, B., Thompson, K., Kruesi, M., Bartko, J., Rapoport, J.L. & Weingartner, H. (1981). Automatic and effortful processing in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 16, 333-346.

Brandeis, D. (1995). Psychophysiologie der hyperkinetischen Störung. In H.C. Steinhausen (Ed.), *Hyperkinetische Störung im Kindes- und Jugendalter*. (pp. 71-89). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.

Brandeis, D., van Leeuwen, T. H., & Steinhausen, H. C. (1995). Brain mapping of orienting- and inhibition-deficits in ADD-children. *Brain Topography*, 8, 415.

Brandeis, D., & Lehmann, D. (1986). Event-Related Potentials of the Brain and Cognitive Processes: Approaches and Applications. *Neuropsychologia*, 24, 151-168.

Brandeis, D., & Lehmann, D. (1994). ERP Mapping: A tool for assessing language disorders ? In H. J. Heinze, T. F. Münte & G. R. Mangun (Eds.), *Cognitive Electrophysiology*, Boston: Birkhäuser, 239-247.

Brandeis, D., Lehmann, D., Michel, C. M., & Mingrone, W. (1995). Mapping event-related brain potential microstates to sentence endings. *Brain Topography*, 8, 145-159.

Brandeis, D., Banaschewski, T., Baving, L., Georgiewa, P., Blanz, B., Warnke, A., Steinhausen, H.C., Rothenberger, A., Scheuerpflug, P. (2002). Multicenter P 300 brain mapping of impaired attention to cues in hyperkinetic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41, 990-998.

Brandeis, D., Vitacco, D., & Steinhausen, H. C. (1994). Mapping brain electric micro-states in dyslexic children during reading. *Acta paedopsychiatrica*, 56, 239-247.

Brown, G., Ebert, M., Hunt, R., & Rapoport, J. L. (1981). Urinary 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol and homovanillic acid response to D-Amphetamine in hyperactive children. *Bio. Psychiatry*, 16, 779-787.

Brown, G., Murphy, D. L., Langer, D. H., Ebert, M., Post, R. M., & Bunney, W. E. Anonymous. Monoamine enzymes in hyperactivity: response to d-amphetamine. (1984). no.

Brühl, B., Döpfner, M., & Lehmkuhl, G. (2000). Der Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) – Prävalenz hyperkinetischer Störungen im Elternurteil und psychometrische Kriterien. *Kindheit und Entwicklung*, 9, 115-125.

Callaway, E. (1983). The pharmacology of human information processing. *Psychophysiology*, 20, 359-370.

Callaway, E. (1984). Human Information Processing: Some Effects of Methylphenidate, Age and Scopolamine. *Biological Psychiatry, 19*, 649-662.

Campbell, L., Malone, M. A., Kershner, J. K., Roberts, W., Humphries, T., & Logan, W. J. (1996). Methylphenidate slows right hemisphere processing in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 6*, 229-239.

Campbell, S. B., Douglas, V.I., & Morgenstern, G. (1971), Cognitive styles in hyperactive children and the effect of methylphenidate. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 12*, 55-67.

Cantwell, D. P. (1996): Attention Deficit Disorder: A Review of the Past 10 Years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 35*, 978-987.

Carlson, C. L., Pelham, W. E., Swanson, J. M., & Wagner, J. L. (1991). A divided attention analysis of the effect of methylphenidate on the arithmetic performance of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 32*, 463-472.

Carter, C. M., Urbanowicz, M., Hemsley, R., Mantilla, L., Strobel, S., Graham, P. J., & Taylor, B. (1993). Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Archives of Disorder in Childhood, 69*, 564-568.

Cartwright, J.D., Jukes, C., Wilson, A., & Xaba, D. (1981). A survey of learning problems in black primary school children. *S A Medical Journal, 70*, 483-490.

Castellanos, F.X., Elia, J., Kruesi, M. J. P., Gulotta, C. S., Mefford, I. N., Potter, W. Z., Ritchie, G. F., & Rapoport, J. L. (1994a). Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with Attention-Deficit-Disorder. *Psychiatry Research, 52*, 305-316.

Castellanos, F.X., Giedd, J. N., Eckburg, P., Marsh, W. L., Vaituzis, A. C., Kaysen, D., Hamburger, S. D., & Rapoport, J. L. (1994b). Quantitative morphology of the caudate nucleus in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry, 151*, 1791-1796.

Chee, P., Logan, G. D., Schachar, R. J., Lindsay, P., & Wachsmuth, R. (1989). Effects of Event Rate and Display Time on Sustained Attention in Hyperactive, Normal and Control Children. *Journal of Abnormal Child Psychology, 4*, 371-391.

Chelune, G. J., Ferguson, W., Koon, R., & Dickey, T. O. (1986). Frontal lobe disinhibition in attention deficit disorder. *Child Psychiatry and Human Development, 16*, 221-234.

Clements, S., (1966), Minimal Brain Dysfunction in Children. In US Public Health Service (Ed). *NINDB Monograph No. 3. Washington DC: US Public Health Service.*

Cohen, N. J., Douglas, V., & Morgenstern, G. (1971). The effect of methylphenidate on attentive behaviour and autonomic activity in hyperactive children. *Psychopharmacology*, *22*, 282-294.

Cohen, N. J., Minde, K. K., & Weiss, G. (1972). Cognitive styles in adolescents previously diagnosed as hyperactives. *Journal Child Psychol. Psychiat.*, *13*, 203-209.

Cohen, P., Cohen, J., Kasen, S., Velez, C.N., Hartmark, D., Johnson, J., Rojas, M., Brook, J., & Streuning, E.L. (1993). An epidemiological study of children in late childhood and adolescence. I: age and gender specific prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *34*, 851-867.

Conners, C. K. (1973). Rating scales for use in drug studies with children. *Psychopharmacology Bulletin*, *9*, 24-84.

Conners, C. K., & Werry, J. S. (1979). Pharmacotherapy. In H. C. Quay & J. S. Werry (Eds.), *Psychopathological disorders of childhood.* New York: Wiley.

Conners, C. K. (1985). A teachers rating scale for the use in drug studies with children. *American Journal of Psychiatry*, *126*, 152-156.

Conners, C. K. (1990): *Conners rating scales manual.* New York, Multi Health Systems.

Coons, H. W., Peloquin, L. J., Klorman, R., Bauer, L. O., Ryan, R. M., Perlmutter, R. A., & Salzman, L. F. (1981). Effect of Methylphenidate on Young Adults' Vigilance and Event-related Potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *51*, 373-387.

Coons, H. W., & Klorman, R. (1987). Effects of methylphenidate on adolescents with a childhood history of attention deficit disorder: II. Information processing. *Am. Acad. Child Adoles. Psychiatry*, *26*, 368-374.

Corbetta, M., Miezin, F. M., Dobmeyer, S., Shulman, G. L., & Petersen, S. E. (1991). Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, *11*, 2383-2402.

Corboz, R. J. (1967). Spätreife und bleibende Unreife, eine Untersuchung über den psychischen Infantilismus anhand von 80 Katamnesen. In *Anonymous, Heidelberg, Berlin, New York: Springer*.

Corkum, P. V., & Siegel, L. S. (1993). Is the Continuous Performance Task a Valuable Research Tool for use with Children with Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder ? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 34, 1217-1239*.

Cornblatt, B., A., Lenzenweger, M. F., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1989). The Continuous Performance Test, Identical Pairs Version: II. Contrasting Attentional Profiles on Schizophrenic and Depressed Patients. *Psychiatry Research, 29, 65-85*.

Courchesne, E., Hillyard, S. A., & Galambos, R. (1975). Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Elektroencephalography and Clinical Neurophysiology, 39, 131-143*.

Craggs, N. D., Wright, J. J., & Werry, J. S. (1980). A pilot study of the effects of Methylphenidate on the vigilance-related EEG in hyperactivity. *Elektroencephalography and Clinical Neurophysiology, 48, 34-42*.

Crijnen, A.A., Achenbach, T. M., & Verhulst, F. C. (1999). Problems reported by parents of children in multiple cultures: the Child Behavior Checklist syndrome constructs. *American Journal of Psychiatry, 156, 569-574*.

Cyr, M., & Brown, C. S. (1998). Current drug therapy recommendations for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs, 56, 215-223*.

Davies, D. R., & Parasuraman, R. (1982). Anonymous, The Psychology of Vigilance. *London, England, Academic Press*.

De France, J.F., Smith, S., Schweitzer, F.C., Ginsberg, L., & Sands, S. (1996). Topographical analyses of attention disorders of children. *International Journal of Neuroscience, 87, 41-61*.

Denney, C. B. (2001) Stimulant effects in attention deficit hyperactivity disorder: theoretical and empirical issues. *J Clin. Child Psychol, 30 (1), 98-109*.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Deutschland, Bundesarbeitsgemeinschaft der leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2003): Leitlinien für Diagnostik und Therapie, Kinder- und Jugendpsychiatrie und – psychotherapie. *Deutscher Ärzte Verlag. Internet: www.uni-duesseldorf.de/www/awmf*.

Dickerson Mayes, S., Crites, D. L., Bixler, E. O., Humphrey, F. J., & Mattison, R. E. (1994). Methylphenidate and ADHD: Influence of age, IQ and Neurodevelopmental Status. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36, 1099-1107.

Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. (1993): Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD 10 Kapitel V (F)). *Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.*

Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. (1994): Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. *Bern: Huber.*

Dinklage, D., & Barkley, R. A. (1980). Disorders of attention in children. In I. Rapin & S. J. Segalowitz (Eds.), *Handbook of neuropsychology*. *Amsterdam: Elsevier.*

Döpfner, M. & Lehmkuhl, G. (1997). Von der kategorialen zur dimensional Diagnostik. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*, 46, 519-547.

Döpfner, M., Lehmkuhl, G., Petermann, F., & Scheithauer, H. (2000). Diagnostik psychischer Störungen. In Petermann, F. (Hrsg.) *Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie*, 4. Auflage, Hogrefe, Göttingen, 95-130.

Döpfner, M., Schmeck, K., Poustka, F., Berner, W., Lehmkuhl, G. & Verhulst, F. (1996 b). Verhaltensauffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, den Niederlanden und den USA. Eine kultuervergleichende Studie mit der Child Behavior Checklist. *Nervenarzt*, 67, 960-967.

Donchin, E., Karis, D., Bashore, T.R., Coles, M.G., & Gratton, G. (1986). Cognitive psychophysiology and human information processing. In M.G.H. Coles, E. Donchin, & Porges S.W. (Eds.), *Psychophysiology*, *New York: Guilford Press*, 244-267.

Donchin, E., Kramer, A. F., & Wickens, C. (1986). Applications of brain event-related potentials to problems in engineering psychology. In M.G.H. Coles, E., Donchin, E., & Porges S.W. (Eds.), *Psychophysiology*, *New York: Guilford Press*, 702-718.

Douglas, V.I., & Parry, P. A. (1983). Effects of reward on delayed reaction time task performance of hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 11, 313-326.

Douglas, V I., & Peters, K.G. (1979). Toward a clearer definition of the attentional deficit of hyperactive children. In G.A. Hale & M. Lewis (Eds.), *Attention and Development*, *New York: Plenum*, 173-247.

- Dumais-Huber, C., & Rothenberger, A. (1992).** Psychophysiological correlates of orienting, anticipation and contingency changes in children with psychiatric disorder. *J Psychophysiol*, *6*, 225-239.
- Duncan, C.C., & Kaye, W.H. (1986).** Effects of an alpha-2-agonist on information processing: An electrophysiological analysis. In J. W. Rohrbaugh, R. Johnson, & R. Parasuraman (Eds.), *8th international conference on event-related potentials of the brain (EPIC VIII)*. Stanford, CA: Research Reports.
- DuPaul, G.J., Barkley, R.A. & Connor, D.F. (1998):** Stimulants. In: Barkley, R.A. (Ed.). *Attention-deficit-hyperactivity-disorder, New York, Guilford, 510-551.*
- DuPaul, G.J., Barkley, R.A. & McMurray, M.B. (1994):** Response of children with ADHD to methylphenidate: interaction with internalizing symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *33*, 894-903.
- Dykman, R.A., & Ackermann, P.T. (1980).** Long-Term Follow-Up Studies of hyperactive children. In S.B. Campbell (Ed.), *Advances in Behavioral Pediatrics, Greenwich: JAI-Press.*
- Ebaugh, F.G. (1923).** Neuropediatric sequelae of acute epidemic encephalitis in children. *American Journal of Disabeled Children*, *25*, 89-97.
- Edelbrock, C.S., & Costello, A. (1982).** Convergence between statistically derived behavior problem syndromes and child psychiatric diagnoses. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *16*, 219-231.
- Egger, J. (1995).** Möglichkeiten von Diätbehandlungen bei hyperkinetischen Störungen. In H.C. Steinhausen (Ed.), *Hyperkinetische Störungen im Kindes- und Jugendalter, Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, 128-135.*
- Elia, J. (1993).** Drug treatment for hyperactive children. Therapeutic guidelines. *Drugs*, *46*, 863-871.
- Elia, J., Borcharding, B.G., Rapoport, J.L., & Deysor, C.S. (1991).** Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders ? *Psychiatry Research*, *36*, 141-155.
- Esser, G., & Schmidt, M. (1987).** Minimale cerebrale Dysfunktion – Leerformel oder Syndrom ? In Anonymous, Stuttgart: Enke.

Esser, G., Schmidt, M., & Woerner, W. (1990). Epidemiology and course of psychiatric disorders in school-age children – results of a longitudinal study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *31*, 243-263.

Evans, R.W., Gaultieri, C.T., & Hicks, R.E. (1986). A neuropathic substrate for stimulant drug effects in hyperactive children. *Clinical Neuropharmacology*, *9*, 264-281.

Fallgatter, A.J., Brandeis, M.D., & Strik, W.K. (1997). A robust assessment of the NoGo-anteriorisation of P 300 microstates in a cued continuous performance test. *Brain Topography*, *9*, 295-302.

Fallgatter, A.J., Strik, W.K. (1996). Topographical changes of brain electric fields during the Continuous Performance Test. *Brain Topography*.

Fallgatter, A.J., Wiesbeck, G.A., Weijers, H.-G., Boening, M.D., & Strik, W.K. (1997). The Go-NoGo effect elicited with the continuous performance test as a neurophysiological measure of „novelty seeking“ in alcoholics. *British Journal of Psychiatry*.

Fallgatter, A.J., Mueller, T.J., Strik, W.K. (1999): Age-related changes in the brain electrical correlates of response control. *J Clin Neurophysiology*, *110* (5), 833-838.

Fallgatter, A.J., Bartsch, A.J., Strik, W.K., Mueller, T.J., Eisenack, S.S., Neuhauser, B., Aranda, D., Herrmann, M.J. (2001): Test- retest reliability of electrophysiological parameters related to cognitive motor control. *J Clin. Neurophysiol.*, *112* (1), 198-204.

Fischer, M., Barkley, R.A., Edelbrock, C.S., & Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: II. Academic attentional and neuropsychological status. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *58*, 580-588.

Fisk, A.D., & Schneider, W. (1981). Control and automatic processing during task requiring sustained attention. *Human Factors*, *23*, 737-750.

Fitzpatrick, P., Klorman, R., Brumaghim, J.T. & Keefover, E.W. (1988). Effects of Methylphenidate on stimulus evaluation and response processes: evidence from performance and event-related potentials. *Psychophysiology*, *25*, 292-304.

Ford, J.M., Pfefferbaum, A., Tinklenberg, J., & Kopell, B.A. (1982). Effects of perceptual and cognitive difficulty on P3 and Rt in young and old adults. *Electroencephalography*, *25*, 136-141.

Frank, Y., Seiden, J., & Napolitano, B. (1996). Visual event-related potentials and reaction time in normal adults, normal children and children with attention deficit disorder: Differences in short-term memory processing. *International J Neuroscience*, 88, 109-124.

Frank, Y., Seiden, J.A., & Napolitano, B. (1994). Event-related potentials to an „oddball“ auditory paradigm in children with learning disabilities with or without attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Electroencephalography*, 25, 136-141.

Friedman, D., Ritter, W., & Simson, R. (1978). Analysis of nonsignal evoked cortical potentials in two kinds of vigilance tasks. In D.A. Otto (Ed.) *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potentials*, Washington D. C. US Government Printing Office, 194-197.

Frowein, H.W. (1981). Selective drug effects on information processing. In *Anonymous, Enschede: Sneldruk Boulevard*.

Garattini, S., & Mennini, T.C. (1988). Critical notes on the specificity of drugs in the study of metabolism and function of brain monoamines. *Int. Rev Neurobio.*, 29, 259-279.

Gesell, A., & Amatruda, C.S. (1949). *Development diagnosis*. New York. Hoeber.

Giard, M.H., Rerrin, F., Pernier, J., & Perronet, F. (1988). Several attention-related wave forms in auditory areas: a topographic study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69, 371-384.

Gillberg, C., Melander, H. von Knorring, A.L., Janols, L.O., Thernlund, G., Hagglof, B., Eideval-Wallin, L., Gustafsson, P., & Knopp, (1997): Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit- hyperactivity disorder symptoms: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 54, 857-864.

Gillis, J.J., Gilger, J.W., Pennington, B.F., & De Fries, J.C. (1992). Attention Deficit Disorder in reading disordered twins: evidence for a genetic etiology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20, 313-315.

Gittelman, R., Mannuzza, S., Shenker, R., & Banagura, N. (1985). Hyperactive boys almost grown up. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 937-947.

Gittelman-Klein, R. (1975). Review of clinical psychopharmacological treatment of hyperkinesis. In F. Klein & R. Gittelman-Klein (Eds.), *Progress in psychiatric drug treatment*, New York: Brunner/Mazel, 661-674.

Gomez, R., Harvey, J., Quick, C., Scharer, I., Harris, G. (1999) DSM-IV ADHD: Confirmatory Factor Models, Prevalence and Gender and Age differences based on Parent and Teacher Ratings of Australian Primary School Children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 265-274.

Goodin, D.S., Squires, K.C., Henderson, S., & Starr, A. (1978). Age related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Clinical Neurophysiology*, 44, 447-458.

Goodwin, D.W., Schulsinger, F., Hermansen, L., Guze, S B., & Winokur, G. (1975). Alcoholism and the hyperactive child syndrome. *J Nerv Ment. Dis*, 30, 691-709.

Goyette, C.H.,Conners, C.K., & Ulrich, R.F. (1978). Normative Data on revised Conners Parent and Teachers Rating Scale. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6, 221-236.

Greenhill, L.L., Halperin, J.M., & Abikoff, H. (1999). Stimulant medications. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 503-512.

Grodzinsky, G.M. & Diamond, R. (1990). Frontal lobe functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Development Neuropsychology*.

Grossberg, S. (1980). How does a brain build a cognitive code ? *Psychological Review*, 87, 1-51.

Grünewald, (1982). In A. Rothenberger (Ed.), *Event-related potentials in children*. Amsterdam: Elsevier.

Gualtieri, C.T., Warbin, W., Kanoy, R., Patrick, K., Shen, C.D., Youngblood, W., Mueller, R. A., & Breese, G.R. (1982). Clinical Studies of Methylphenidate levels in children and adults. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 21, 19-26.

Halgren, E., & Smith, M.E. (1987). Cognitive evoked potentials as modulatory precesses in human memory formation and retrieval. *Human Neurobiology*, 6, 129-139.

Halgren, E., Squires, K.C., Wilson, C.L., & Crandall, P.H. (1982). Brain generators of evoked potentials: the late (endogenous) components. *Bulletin Los Angeles, neurological Society*, 47, 108-123.

Halgren, E., Squires, N.K., Wilson, C.S., Rohrbaugh, J.W., Babb, T.L., & Campbell, P.H. (1980). Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and the amygdala by infrequent events. *Science, 210, 803-805.*

Halliday, R., & Callaway, E. (1976). Averaged evoked potential predictors of clinical improvement in hyperactive children treated with methylphenidate: initial study and replication. *Psychophysiology, 13, 428-440.*

Halliday, R., & Callaway, E. (1982). Effects of methylphenidate (MP) on the hyperactive child's ERP. In A. Rothenberger (Ed.), *Event Related Potentials in Children, Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 405-416.*

Halliday, R., Callaway, E., & Naylor, H. (1983). Visual evoked potential changes induced by methylphenidate in hyperactive children: dose / response effects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 55, 258-267.*

Halliday, R., Callaway, E., & Rosenthal, J. (1984). The visual ERP predicts clinical response to methylphenidate in hyperactive children. *Psychophysiology, 21, 114-121.*

Halliday, R., Callaway, E., Rosenthal, J., & Naylor, H. (1979). The effects of methylphenidate dosage on the visual event-related potential of hyperactive children. In D. Lehmann & E. Callaway (Eds.), *Human evoked potentials: applications and problems. New York: Plenum Press.*

Halperin, J.M., Wolfe, L.E., Pascualvaca, D.M., Newcorn, J.H., Healey, J.M., O'Brien, J.D., Morgenstein, A., & Young, J.G. (1988). Differential assessment of attention and impulsivity in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 27, 326-329.*

Harter, M.R., & Anllo-Vento, L. (1988). Separate brain potential characteristics in children with reading disability and attention deficit disorder: color and letter relevance effects. *Brain and Cognition, 7, 115-140.*

Harter, M.R., Diering, S., & Wood, F.B. (1988). I. Separate brain potentials characteristics in children with reading disability and attention deficit disorder: relevance-independent effects. *Brain Cognition, 7, 45-46.*

Harter, M.R., & Guido, W. (1980). Attention to pattern orientation: Negative cortical potentials, reaction time and the selection process. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 49, 461-475.*

Hastings, J.E. & Barkley, R.A. (1978). A review of psychophysiological research with hyperkinetic children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6, 413-447.

Hauger, R.L., Angel, I., Janowsky, A., Berger, P., & Hulikan-Giblin, B. (1990). Brain recognition sites for methylphenidate and the amphetamines. In S. I. Deutsch, A. Weizmann, & R. Weizmann (Eds.), *Application of basic neuroscience to child psychiatry*, New York, London: Plenum Press, 77-100.

Hillyard, S.A. & Hansen, J.C. (1986). Attention: Elektrophysiological approaches. In M.G.H. Coles, E. Donchin & S.W. Porges (Eds.), *Systems, processes and applications*, New York: Guilford Press, 227-243.

Hillyard, S.A., Hink, R.F., Schwent, V.L. & Picton, T.W. (1973). Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, 182, 177-180.

Hillyard, S.A., & Kutas, M. (1983). Elektrophysiology of cognitive processing. *Annual Review of Psychology*, 34, 33-61.

Hoffmann, H. (1845). Der Struwwelpeter. In Anonymous, Frankfurt: *Literarische Anstalten*.

Holcomb, P.J., Ackerman, P.T., & Dykman, R.A. (1985). Cognitive event-related brain potentials in children with attention and reading deficits. *Psychophysiology*, 22, 656-667.

Hopkins, J., Perlman, T., Hechtman, L., & Weiss, G. (1979). Cognitive style in adults originally diagnosed as hyperactives. *Journal Child Psychol Psychiat*, 20, 209-216.

Hynd, G.W., Semrud-Clikeman, M., Lorys, A.R., Novey, E.S., Eliopoulos, D., & Lyytinen, H. (1991). Corpus Callosum Morphology in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder: Morphometric Analysis of MRI. *Journal of Learning Disabilities*, 24, 141-146.

Hynd, G.W., Her, K.L., Novey, E.S., Eliopoulos, D., Marshall, R., Gonzales, J.J. & Voeller, K. K. (1993). Attention-deficit hyperactivity-disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *Journal of Child Neurology*, 8, 339-347.

Irwin, M., Belendink, M., McCloskey, K., & Freedman, D.Y. (1981). Tryptophane metabolism in children with attention deficit disorder. *American Journal of Psychiatry*, 138, 1082-1085.

Israel, J.B., Wickens, C.D., Chesney, G.L., & Donchin, E. (1980). The event-related brain potentials as an index of display-monitoring workload. *Human Factors*, 22, 211-224.

Jacobvitz, D., Srouffe, L., Stewart, M., & Leffert, M. (1990). Treatment of attentional and hyperactivity problems in children with sympathomimetic drugs: A comprehensive review. *Journal Am Acad. Child Adolesc Psychiatry, 29, 677-687.*

Janowski, A., Schveri, M.M., & Berger, P. (1985). The effects of surgical and chemical lesions on striatal (3H)-threo-(+)-methylphenidate binding: Correlation with (3H)dopamine uptake. *Eur J Pharmacol, 108, 187-191.*

Jaspers, H.H. (1958). The Ten Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10, 371-375.*

Johnson, R., & Fedio, P. (1986). P 300 activity in patients following unilateral temporal lobectomy: a preliminary report. In W.C. McCallum, R. Zappoli, & F. Denoth (Eds.), *Cerebral psychophysiology: Studies in event-related-potentials, Amsterdam: Elsevier, 552-557.*

Jonkman, L.M., Kemner, C., Verbaten, M.N., Koelega, H.S., Camfferman, G., Gaag van der, R.J., Buitelaar, J., & Engeland van, H. (1997a). Event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder: Children and normal controls in auditory and visual selective attention task. *Biol Psychiatry, 41, 595-611.*

Jonkman, L.M., Kemner, C., Verbaten, M.N., Koelega, H.S., Camfferman, G., Gaag, R.-J., Buitelaar, J.K., & Van Engeland, H. (1997b). Effects of Methylphenidate on Event-Related Potentials and Performance of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Children in Auditory and Visual Selective Attention Tasks. *Biological Psychiatry, 41, 690-702.*

Jonkmann, L.M., Kemner, C., Verbaten, M.N., van Engeland, H., Camfferman, G., Buitelaar, J.K., Koelega, H.S., Kenemans, J.L. (1999). Perceptual and response interference in children with attention-deficit hyperactivity disorder, and the effects of methylphenidate. *J Psychophysiology, 36 (4), 419-429.*

Jonkmann, L.M., Kemner, C., Verbaten, M.N., van Engeland, H., Camfferman, G., Buitelaar, J.K., Koelega, H.S. (2000). Attentional capacity, a probe ERP study; differences between children with attention-deficit hyperactivity disorder and normal control children and effects of methylphenidate. *J Psychophysiology, 37 (3), 334-346.*

Kagan, J. (1966). Reflection-impulsivity: The generality and dynamics of conceptual tempo. *Journal of Abnormal Psychology, 71, 17-24.*

Kagan, J., Rosman, B., Day, D., Albert, J., & Phillips, W. (1964). Information processing in the child: significance of analytic and reflective attitudes. *Psychological Monographs, 78,*

Kahneman, D. (1973). *Attention and effort*. Englewood Cliffs, New York: Prentice Hall.

Karis, D., Fabiani, M., & Donchin, E. (1984). P 300 and memory: Individual differences in the von Restorff effect. *Cognitive Psychology*, *16*, 177-216.

Katz, K.S., Dubowitz, L.M.S., Henderson, S., Jongmans, M., Kay, G.G., Nolte C.A., & Vries, L.D. (1996). Effect of Cerebral Lesions on Continuous Performance Test Responses of School Age Children Born Prematurely. *Journal of Pediatric Psychology*, *21*, 841-855.

Katznelson, R.D. (1981). EEG recording, electrode placement and aspects of generator localisation. In P.L. Nunez & R D. Katznelson (Eds.), *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*, London: Oxford University Press, 176-213.

Kaufman, A.S., & Kaufman, N.L. (1983). Anonymous, *Kaufman assessment battery for children- Interpretive manual*. Circle Pines: American Guidance Service.

Kazdin, A.E. & Heidish, I.E. (1984). Convergence of clinically derived diagnoses and parent checklists among inpatient children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *12*, 421-435.

Kenemans, J.L., Verbaten, M.N., Melis, C.M., & Slangen, J.L. (1992). Visual stimulus change and the PR: Event-related potential for a two-stage process. *Biological Psychology*, *33*, 97-114.

Kenemans, J.L., Verbaten, M.N., Roelofs, J.W., & Slangen, J.L. (1989). Initial and change ORs: An analysis based on visual single-trial event related potentials. *Biological Psychology*, *28*, 199-226.

Klorman, R. (1987). Commentary: Comments on studies of event-related potentials in neuropsychiatric disorders of development. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *40*, 573-576.

Klorman, R., Brumaghim, J.T., Coons, H.W., Peloquin, L.J., Strauss, J., Lewine, J.D., Borgstedt, A.D., & Goldstein, M.G. (1988). The Contribution of Event-Related potentials to Understanding Effects of Stimulants on Information Processing in Attention Deficit Disorder. In L.M. Bloomingdale & J. Sergeant (Eds.), *Attention Deficit Disorder*, Oxford: Pergamon Press, 199-218.

Klorman, R., (1991). Cognitive Event-Related Potentials in Attention Deficit Disorder. *Journal of Learning Disabilities*, 130-140.

Klorman, R., Brumaghim, J.T., Fitzpatrick, P.A., & Borgstedt, A.D. (1991). Methylphenidate speeds evaluation processes of attention deficit disorder during a continuous performance test. *Journal of Abnormal Child Psychology, 19,* 263-284.

Klorman, R., Brumaghim, J.T., & Salzman, L.F. (1990). Effects of methylphenidate on processing negativies in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychophysiology, 27,* 328-337.

Klorman, R., Salzman, L.F., Bauer, L.O., & Borgstedt, A.D. (1988). Brain event-related potentials in evaluation of cognitiv deficits in attention deficit disorder and outcome of stimulant therapy. In L.M. Bloomingdale & J. Sergeant (Eds.), *Attention Deficit Disorder, Oxford: Pergamon Press, 49-80.*

Klorman, R., Salzman, L.F., Bauer, L.O., Coons, H.W., Borgstedt, A.D., & Halpern, W.I. (1983). Effects of two doses of methylphenidate on cross-situational and borderline hyperactive children's evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 56,* 169-185.

Klorman, R., Salzman, L.F., Pass, H.L., Borgstedt, A.D., & Dainer, K.B. (1979). Effects of methylphenidate on hyperactive children's evoked responses during active and passive attention. *Psychophysiology, 16,* 23-29.

Knye, K., Roth, N., Westhus, M., & Heine, A. (1996). Continuous Performance Test (CPT). *Göttingen, Hogrefe.*

Koelega, H.S., Verbaten, M.N., Leeuwen, T.H.v., Kenemans, J.L., Kemner, C., & Sjouw, W. (1992). Time effects on event related potentials and vigilance performance. *Biological Psychology, 343,* 59-86.

Kuperman, S., Johnson, B., Arndt, S., Lindgren, S., & Wolraich, M. (1996). Quantitative EEG differences in a non clinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD. *Journal American Academy Child and Adolescent Psychiatry, 35,* 1009-1017.

Kutas, M., & Hillyard, S.A. (1980). Event-related brain potentials to semantically inappropriate and surprisingly large words. *Biological Psychology, 11,* 99-116.

Kutas, M., McCarthy, G., & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: The P 300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science, 197,* 792-795.

Lauffer, M.W., Denhoff, E., & Riverside, R.I. (1957). Hyperkinetic behaviour syndrom in children. *Journal of Pediatrics, 50,* 463-474.

Lehmann, D. (1971). Multichanal topography of human alpha EEG fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 31, 439-449.

Lehmann, D. (1987). Principles of spatial analysis. In A. Gevins & A. Remond (Eds.), *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals: EEG Handbook*, Amsterdam, Elsevier, 309-354.

Lehman, D., & Skrandies, W. (1980). Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichanal potential fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 609-621.

Lehmann, D., & Skrandies, W. (1984). Spatial analysis of evoked potentials in man – a review. *Progr Neurobiol*, 23, 227-250.

Lehmann, D., Wackermann, J., Michel, C.M., & König, T. (1993). Space-Oriented EEG Segmentation Reveals Changes in Brain Electric Field Maps under the Influence of a Nootropic Drug. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 50, 275-282.

Lehmkuhl, G., Döpfner, M., Plück, J., Berner, W., Fegert, J., Huss, M., Lenz, K., Schmeck, K., Lehmkuhl, U. & Poustka, F. (1998). Häufigkeit psychischer Auffälligkeiten und somatischer Beschwerden bei vier- bis zehnjährigen Kindern in Deutschland im Urteil der Eltern – ein Vergleich normorientierter und kriterienorientierter Modelle. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 26, 83-96.

Logan, G.D. (1981). Attention, automacity and the ability to stop a speeded choice response. *Attention and Performance*, 9, 295-327.

Logan, G.D., Cowan, W.B., & Davis, K.A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 10, 276-291.

Loiselle, D.L., Stamm, J.S., Maitinsky, S., & Whipple, S.C. (1980). Evoked potentials and behavioral signs of attentive dysfunctions in hyperactive boys. *Psychophysiology*, 17, 193-201.

Loisier, B.J., McGrath, P.J., Klein, R.M. (1996). Error Patterns on the continous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry*, 37 (8), 971-987.

Lou, H.C., Henriksen, L., & Bruhn, P. (1984). Focal cerebral hyperfusion in children with dysphasia and / or attention deficit disorder. *Archives of Neurology*, 41, 825-829.

Lou, H.C., Henriksen, L., Bruhn, P., Borner, H., & Nielsen, J.B. (1989). Striatal Dysfunction in Attention Deficit and Hyperkinetic Disorder. *Archives of Neurology*, 46, 48-52.

Magliero, A., Bashore, T.R., Coles, M.G., & Donchin, E. (1984). On the dependence of P 300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology*, 21, 171-186.

Malone, M.A., Kershner, J.K., & Siegel, L. (1988). The effects of Methylphenidate on levels of processing and laterality in children with attention deficit disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 16, 379-396.

Malone, M.A., Kershner, J.K. & Swanson, J.M. (1994). Hemispheric processing and methylphenidate effects in attention- deficit hyperactivity disorder. *Journal Child Neurology*, 9, 181-189.

Matochik, J.A., Liebenauer, L.L., King, A.C., Szymanski, H.V., Cohen, R.M., & Zametikin, A.J. (1994). Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *American Journal of Psychiatry*, 151, 658-664.

Mattes, J.A. (1980). The role of frontal lobe dysfunction in childhood hyperkinesis. *Compr. Psychiat.*, 21, 358-368.

Maurer, K. (1993). Akustisch evozierte Potentiale (EP) und ereigniskorrelierte (P 300). In K. Lowitzsch, K. Maurer, H.C. Hopf, W. Tackmann & D. Claus (Eds.), *Evozierte Potentiale bei Erwachsenen und Kindern*, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 142-212.

Maurer, K., Riederer, P., Heinsen, H., & Beckmann, J. (1989). P 300 topography due to functional and structural disturbances in the limbic system in dementia and psychosis and to pharmacological conditions. *Psychiatry Research*, 29, 391-393.

McBurnett, K., Lahey, B.B., & Swanson, J.M. (1991). Ritalin treatment in attention deficit disorder without hyperactivity. In: Greenhill, L.L., & Osmon, B.B. (Eds.). *Ritalin: Theory and patient management*, New York, Mary Ann Liebert, 257-267.

Mc Callum, W.C., Zappoli, R., & Denoth, F. (1986). Cerebral psychophysiology: Studies in event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, Suppl.* 38.

Mc Carthy, G., & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P 300 latency and reaction time. *Science*, 211, 77-80.

Mc Clelland, & Rumpelhart, D.E. (1981). An interactive activation model of context effects in letter perception: Part I. An account of basic findings. *Psychology Review*, 88, 375-407.

Mc Intyre, H.B., Firemark, H.M., Cho, A.K., Bodner, L., & Gomez, M. (1981). Computer analysed EEG in amphetamine-responsive hyperactive children. *Psychiatry Research*, 189-197.

Mefford, I.N., & Potter, W.Z. (1989). A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children: A defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Medical Hypotheses*, 15, 673-679.

Mesulam, J.A. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, 10, 309-328.

Michael, R.L., Klorman, R., Salzman, L.F., Borgstedt, A.D., & Dainer, K.B. (1981). Normalizing effects of methylphenidate on hyperactive children's vigilance performance and evoked potentials. *Psychophysiology*, 18, 665-677.

Milich, R., Carlson, C.L., Pelham, W.E., & Licht, B.G. (1991). Effect of methylphenidate on the persistence of ADHD boys following failure experiences. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 519-536.

Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Murphy, J. & Tsuang, M.T. (1995). Attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disorders: Issues of overlapping symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1793-1799.

Miller, J. (1982). Discrete versus continuous stage models of human information processing: In search of partial output. *Journal of Experimental Psychology*, 8, 273-296.

Minde, K.K., & Cohen, N.J. (1978). Hyperactive children in Canada and Uganda. A comparative evaluation. *Journal American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 17, 476-487.

Minde, K.K., Lewine, J.D., Weiss, G., Lavingneur, H., Douglas, V., & Sykes, E. (1971). The hyperactive child in elementary school: A 5-year-controlled follow up. *Except Child*, 38, 215-218.

Minow, W., & Suchodoletz, R.U. (1996). Gütekriterien von Parametern der kognitiven evozierten Welle P 3. *Zeitung für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 24, 265-271.

Montagu, J.D. (1975). The hyperkinetic child: A behavioral, electrodermal and EEG investigation. *Development Medical Child Neurology*, 17, 299-303.

Mulder, G., Gloorich, A.B.M., & Brookhuis, K.A. (1984). Stage analysis of the reaction process using brain-evoked potentials and reaction time. *Psychological Research*, 46, 15-32.

Naylor, H., Halliday, R., & Callaway, E. (1985). The effect of methylphenidate on information processing. *Psychopharmacology*, 86, 90-95.

Näätänen, R., & Michie, P.T. (1979). Early selective-attention effects on the evoked potential: A critical review and interpretation. *Biological Psychology*, 8, 81-136

Novak, G.P., Solanto, M., & Abikoff, H. (1995). Spatial orienting and focused attention in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychophysiology*, 32, 546-559.

Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E. (1984). Information processing and attentional function in the developmental course of schizophrenic disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 160-203.

Nuechterlein, K.H., Edell, W.S., Norris, M., & Dawson, M.E. (1986). Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 12, 408-426.

O'Leary, K.D., Vivian, D., & Nisi, A. (1985). Hyperactivity in Italy. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 13, 485-500.

O'Neil, M.E., & Douglas, V.I. (1991). Study strategies and story recall in attention deficit disorder and reading disability. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 671-692.

Oades, R.D., Dittmann-Balcar, A., Schepker, R., Eggers, C., & Zerbin, D. (1996). Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biol Psychiat*, 12, 163-185.

Offner, F.F. (1950). The EEG as potential mapping: the value of the average monomolar reference. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 2, 215-216.

Olbrich, H.M. (1989). Ereigniskorrelierte Potentiale (ERP). In M. Stöhr, J. Dichgans, H.C. Diener, & U.W. Buettner (Eds.), *Evozierte Potentiale, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag*, 513-588.

O'Toole, K., Abramowitz, A., Morris, R., Dulcan, M. (1997): Effects of methylphenidate on attention and nonverbal learning in children with attention-deficit-hyperactivity-disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36 (4), 531-538.

Overtoom, C.C., Verbaten, M.N., Kemner, C., Kenemans, J.L., van Engeland, H., Buitelaar, J.K., Campfferman, G., Koelegas, H.S. (1998): Associations between event-related potentials and measures of attention and inhibition in the Continuous Performance Task in children with ADHD and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37 (9), 977-985.

Parasuraman, R., & Beatty, J. (1980). Brain events underlying detection and recognition of weak sensory signals. *Science*, 210, 80-83.

Parasuraman, R., & Davies, D.R. (1984). The psychobiology of sustained attention. In J.S. Warm (Ed.), *Sustained attention in human performance*. London: Wiley.

Pardo, J.V., Fox, P.T., & Raichle, M.E. (1991). Localisation of human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*, 349, 61-64.

Pascual-Marquis, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D. (1995): Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Transactions of Biomedical Engineering*, 42, 658-665.

Peeke, S., Halliday, R., Callaway, E., Prael, R., & Reks, V. (1984). Effects of two doses of methylphenidate on verbal information processing in hyperactive children. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 4, 82-88.

Pelham, W.E., Bender, M.E., Cadell, J., Booth, S., & Moore, S. (1985). Methylphenidate and children with ADD: Dose effects on classroom academic and social behaviour. *Arch Gen Psychiat*, 42, 948-952.

Pelham, W.E. (1993): Pharmacotherapy for children with attention-deficit hyperactivity disorder. *School Psychology Review*, 22, 199-227.

Pelham, W.E., Bender, M.E., Caddell, J., Booth, S., & Moore, S.H. (1985). Methylphenidate and children with attention deficit disorder. *Archives of General Psychiatry*, 42, 958-962.

Peloquin, L.J., & Klorman, R. (1986). Effects of methylphenidate on normal children's mood, event related potentials and performance in memory scanning and vigilance. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, 988-98.

Picton, T.W., Stuss, D.T., Champagne, S.C., & Nelson, R. F (1984). The effects of age on human event-related potentials. *Psychophysiology*, 21, 312-325.

Pliszka, S.R. (1987). Tricyclic antidepressants in the treatment of children with attention deficit disorder. *Journal American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 127-132.

Polich, J., Howard, L., & Starr, A. (1985). Effects of age on the P 300 component of the event related potential for auditory stimuli: Peak definition, variations and measurement. *Journal of Gerontology*, 6, 721-726.

Porrino, L.J., & Lucignani, G. (1987). Different patterns of local brain energy metabolism associated with high and low doses of methylphenidate. *Biol Psychiat*, 22, 126-128.

Porrino, L.J., Rapoport, J.L., Behrer, D., Ismond, D., & Bunney, W. (1983). A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. *Arch Gen Psychiat*, 40, 681-693.

Posner, M.I. (1987). Anonymous, *Structures and functions of selective attention*. Washington: American Psychological Association.

Posner, M.I. (1993). Interaction of arousal and selection in the posterior attention network. In A. Baddeley & L. Weiskrantz (Eds.), *Attention: Selection, Awareness and Control. A tribute to Donald Broadbent*, New York: Oxford University Press, 390-405.

Posner, M.I. & Snyder, C.R.R. (1975). Attention and cognitive control. In R. Solso (Ed.), *Information processing and cognition: the Loyola symposium*. Hillsdale New York: Erlbaum..

Pribham, K.H., & McGuiness, D. (1975). Arousal, activation and effort in the control of attention. *Psychology Review*, 82, 116-149.

Pritchard, W.S. (1981). Psychophysiology of the P 300. *Psychology Bulletin*, 89, 505-540.

Quay, H.C. (1988). Attention deficit disorder and the behavioral inhibition system: The relevance of the neuropsychological theory of Jeffrey A. Gray. In L.M. Bloomington & J. Sergeant (Eds.), *Attention Deficit Disorder – Criteria, Cognition, Intervention*, Oxford: Pergamon Press.

Rabbitt, P.M.A., & Rogers, B. (1977). What does a man do after he makes an error. An analysis of response programming. *Quarterly J Exp Psychol*, 29, 727-749.

Rapoport, J.L. (1990). The diagnosis of childhood hyperactivity. In K. Conners & M. Kinsbourne (Eds.), *Attention deficit hyperactivity disorder*. München: MMV-Verlag.

Rapoport, J.L., Quinn, P.O. & Bradbard, G. (1974). Imipramine and Methylphenidate treatment of hyperactive boys: a double blind comparison. *Arch Gen Psychiat*, 30, 789-793.

Rapoport, J.L., Weingartner, H., Zahn, T., Ludlow, C., & Mikkelsen, E.G. (1980). Dextro-amphetamine: cognitive and behavioral effects in normal and hyperactive boys and normal adult males. *Arch Gen Psychiatry*, 37, 933-946.

Rapoport, M.D. & Kelly, K.L. (1991). Psychostimulant effects on learning and cognitive function: Findings and implications for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 11, 61-92.

Rapoport, M.D., Murphy, H.A. & Baily, J.S. (1990). Controlled studies of the effect of psychostimulants on children's functioning in clinic and classroom settings. In K. Conners & M. Kinsbourne (Eds.). *Attention deficit disorder*. München: MMV-Verlag.

Rapoport, M.D., Carlson, G.A., Kelly, K.L. & Pataki, C. (1993). Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. Separate and combined effects on cognitive function. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 333-342.

Rapoport, M.D., Denney, C., DuPaul, G.J., & Gardner, M.J. (1994). Attention deficit disorder and Methylphenidate: Normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 882-893.

Reist, C., Haier, R.J., DeMet, E. (1990). Platelet MAO-activity in personality disorders and normal controls. *Psychiatry Research*, 33, 221-227.

Renschmidt, H., Rieger, C.H., Schulte-Körne, G., Nüsslein, T. & Blank, R. (1993). Neuropsychologische und immunologische Befunde beim Hyperkinetischen Syndrom des Kindesalters. *Zeitung für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 21, 53.

Renault, B. (1989). Evoked Potential Investigations of Cognition. *Amsterdam: Elsevier*.

Richters, J.E., Arnold, L.E., Jensen, P.S. (1995). NIMH Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD: I. Background and rationale. *Journal American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 987-1000.

Ritter, W., Simson, R., & Vaughan, H.G. (1998). Effects of amount of stimulus information processed on negative event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 69, 244-258.

Ritter, W., Simson, R., Vaughan, H.G. & Macht, M. (1982). Manipulation of event-related potentials manifestations of information processing stages. *Science*, 218, 909-911.

Ritter, W., Vaughan, H.G., & Simson, R. (1983). On relating event-related potentials components to stage of information processing. In A.W.K. Gaillard & W. Ritter (Eds.), *Tutorial in Event-Related Potential Research. Endogeneous Components. Amsterdam: North Holland Publication Company.*

Robaey, P., Breton, F., Dugas, M., & Renault, B. (1992). An event-related potential study of controlled and automatic processes in 6-8year old boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82, 330-340.

Rosenthal, R.H., & Allen, T.W. (1978). An examination of attention arousal and learning dysfunction of hyperkinetic children. *Psychologic Bulletin*, 85, 689-715.

Rosvold, H.E., Mirsky, A.F., Sarason, I., Bransome, E.D., & Beck, L.H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20, 343-350.

Roth, N., Schlottke, P.F., & Klepel, H. (1992). Psychophysiologische Aspekte der Aufmerksamkeit und ihrer Störung. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, 1, 77-84.

Rothenberger, A. (1988). EEG und evozierte Potentiale im Kindes- und Jugendalter. In: *Anonymous, Heidelberg, Berlin, New York: Springer Verlag.*

Rösler, F. (1983). Endogeneous ERPs and cognition: probes, prospects and pitfalls in matching of the mind-body puzzle. In A.W.K. Gaillard & W. Ritter (Eds.), *Tutorials in Event Related Potential Research: Endogeneous Components. Amsterdam: North Holland.*

Rösler, F., & Manzey, D. (1981). Principal components and varimax-rotated components in event-related potentials research: Some remarks on their interpretation. *Biol Psychol*, 13, 3-26.

Rubia, K., Oosterlaan, J., Seergant, J.A., Brandeis, D., van Leeuwen, T. (1998): Inhibitory dysfunction in hyperactive boys. *J Behav Brain Research*, 94 (1), 25-32.

Safer, D.J. (1973). A familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav Genet*, 3, 175-186.

Saitoh, O., Niwa, S., Hiramatsu, K., Kameyama, T., Rymar, K., & Itho, K. (1984). Abnormalities in late components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *19*, 293-303.

Salzmann, E., Vidyasagar, T.R., & Creuzfeld, O.D. (1993). Functional comparison of neuronal properties in the primate posterior hippocampus and parahippocampus (area TF/TH) during different behavior paradigms involving memory and selective attention. *Behavior Brain Research*, *26*, 133-149.

Sanders, A.F. (1983). Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychologica*, *53*, 61-97.

Satterfield, J.H., Cantwell, D.P., & Satterfield, B.T. (1974). Pathophysiology of the hyperactive child syndrome. *Archives of Genetic Psychiatry*, *31*, 839-844.

Satterfield, J.H., & Dawson, M.E. (1971). Electrodermal correlates of hyperactivity in children. *Psychophysiology*, *8*, 191-197.

Satterfield, J.H., Lesser, L.J., Saul, R.E., & Cantwell, D.P. (1973). EEG aspects in the diagnosis and treatment of minimal cerebral dysfunction. *Annual New York Academy of Science*, *205*, 274-282.

Satterfield, J.H., & Schell, A.M. (1984). Childhood brain function differences in delinquent and nondelinquent hyperactive boys. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *57*, 199-207.

Satterfield, J.H., Schell, A.M., & Nicholas, T. (1994). Preferential neural processing of attended stimuli in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Psychophysiology*, *31*, 1-10.

Satterfield, H.J., Schell, A.M., Nicholas, T. & Barks, R.W. (1988). Topography study of auditory event-related potentials in normal boys and in boys with attention deficit disorder with hyperactivity. *Psychophysiology*, *25*, 591-606.

Satterfield, H.J., Schell, A.M., Nicholas, T., & Freese, T.E. (1990). Ontogeny of selective attention on event-related potentials in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Biol Psychiat*, *28*, 879-903.

Sauceda, J.M., & DelaVega, E. (1990). Attention Deficit Disorder in Mexico. In K. Conners & M. Kinsbourne (Eds.), *Attention Deficit Disorder*. München: MMV-Verlag.

Schachar, R.J. (1991). Childhood hyperactivity. *Journal Child Psychol Psychiat*, 32, 155-191.

Schachar, R.J., & Logan, G.D. (1990). Impulsivity and Inhibitory Control in Normal Development and Childhood Psychopathology. *Developmental Psychology*, 26, 710-720.

Schachar, R.J., Logan, G.D., Wachsmuth, R., & Chajczyk, D. (1988). Attaining and maintaining preparation: a comparison of attention in hyperactive, normal and disturbed control children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 16, 361-378.

Schachar, R., & Tannock, R. (1993): Childhood hyperactivity and psychostimulants: a review of extended treatment studies. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 3, 81-97.

Schain, R.J. ,& Reynard, C.L. (1975). Observations on effects of a central stimulant drug (Methylphenidate) in children with hyperactive behaviour. *Pediatrics*, 55, 709-716.

Schmidt, M.H., Esser, G., Allehoff, W., Geisel, B., Laucht, M., & Woerner, W. (1987). Evaluating the significance of minimal brain dysfunction – results of an epidemiological study. *Journal Child Psychol Psychiat*, 28, 803-821.

Schmidt, M.H., Esser, G., & Moll, G.H. (1991). Der Verlauf hyperkinetischer Syndrome in klinischen und Feldstichproben. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 19, 240-253.

Schneider, W., & Shiffrin, R.M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. *Psychology Review*, 84, 1-66.

Schulze, U., & Trott, G.E. (1996). Perinatale Komplikationen bei Kindern mit hyperaktivem Syndrom. Häufigkeit und Spezifität. *Pädiatrische Praxis*, 50, 383-393.

Schweri, M.M., Skolnick, P., & Rafferty, M. (1985). (3H)-thyreo(+)-methylphenidate binding to 3,4-dihydroxy-phenylethylamine uptake sites in corpus striatum: Correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters. *J Neurochem.*, 45, 1062-1070.

Sergeant, J.A. (1995). Spezifische Mechanismen der Informationsverarbeitung bei Hyperaktivität. In H.C. Steinhausen (Ed.), *Hyperkinetische Störung im Kindes- und Jugendalter*, Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, 34-50.

Sergeant, J.A., & Scholten, C.A. (1983). A Stages-of-Information Approach to Hyperactivity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 24, 49-60.

Sergeant, J.A., & Scholten, C.A. (1985). On resource strategy limitations in hyperactivity: Cognitive impulsivity reconsidered. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 26, 97-109.

Sergeant, J.A., & Steinhausen, H.C. (1992). European perspectives on hyperkinetic disorder. *Adolescent Psychiatry*, 1, 34-41.

Sergeant, J.A., & van der Meere, J.J. (1990). Convergence of approaches in localising the hyperactivity deficit. In B.B. Lahey & A.E. Kazdin (Eds.), *Advancements in clinical child psychology*, 207-245.

Sergeant, J.A. & van der Meere, J.J. (1991). Ritalin effects and information processing in hyperactivity. In L.L. Greenhill & B.B. Osman (Eds.), *Ritalin: Theory and patient management*. New York: Mat Ann Libert Inc, 1-14.

Shapiro, S.K., & Garfinkel, B.D. (1986). The occurrence of behavior disorders in children: the interdependence of attention deficit disorder and conduct disorder. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25, 809-819.

Shekim, W.O., Asarnow, R.F., Hess, E., Zancha, K., & Wheeler, N. (1990). A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder residual state. *Compr Psychiat*, 31, 416-425.

Shekim, W.O., Bylund, D.B., & Alexon, J. (1986). Platelet MAO and measures of attention and impulsivity in boys with attention deficit disorder and hyperactivity. *Psychiatry Research*, 18, 179-188.

Shekim, W.O., Cantwell, D.P., Kashani, J., Beck, N., Martin J., & Rosenberg, J. (1986). Dimensional and categorical approaches to the diagnosis of attention deficit disorder in children. *Journal American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 25, 635-658.

Shekim, W.O., Dekirmenjian, H., & Chapel, J. (1977). Urinary catecholamine metabolites in hyperkinetic boys treated with D-amphetamine. *American Journal of Psychiatry*, 134, 1276-1279.

Shen, Y.C., Wang, Y.F., & Yang, X.L. (1985). An epidemiological investigation of minimal brain dysfunction in six elementary schools in Beijing. *Journal Child Psychol Psychiat*, 26, 777-778.

Shiffrin, R.M., & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychology Review*, 84, 127-190.

Sieg, K.G., Gaffney, G.R., Preston, D.F. & Hellings, J.A. (1995). SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactive disorder. *Clinical Nuclear Medicine*, 20, 55-60.

Smith, J. Stapleton, J.M., & Halgren, E. (1986). Human medial temporal lobe potentials evoked in memory and language tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63, 145-163.

Smith, J., Stapleton, J.M., Moreno, K.A., & Halgren, E. (1985). The effect of anterior temporal lobectomy on endogenous ERP's recording during verbal recognition memory testing. *Society for Neuroscience, Abstracts*, 11, 527.

Solanto, M.V., Wender, E.H., Bartell, S.S. (1997): Effects of methylphenidate and behavioral contingencies on sustained attention in attention-deficit hyperactivity disorder: a test of the reward dysfunction hypothesis. *J Child Adol Psychopharmacol*, 7, 123-136.

Sonneville, D.L.M.J., Njokiktjien, C., & Bos, H. (1994). Methylphenidate and Information Processing. Part 1: Differentiation between Responders and Nonresponders; Part 2: Efficacy in Responders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 877-897.

Sonuga-Barke, E.J.S., Taylor, E., Sembi, S., & Smith, J. (1992). Hyperactivity and delayed aversion. I: the effects of delay and choice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33, 387-398.

Spencer, T., Biedermann, J. Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D., & Griffin, S. (1996). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 409-432.

Sprague, R.L., & Sleator, E.K. (1975). What is the proper dose of stimulant drugs in children? *International Journal of Mental Health*, 4.

Sprague, R.L., & Sleator, E.K. (1977). Methylphenidate in hyperactive children: differences in dose effects on learning and social behaviour. *Science*, 198.

Squires, N.K., Squires, K.C., & Hillyard, S.A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38, 387-401.

Stamm, J., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., & Elbert, T. (1982). Event-Related Potentials During a Continuous Performance Test vary with attentive capacities. In A. Rothenberg (Ed.), *Event-Related Potentials in Children*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 273-293.

Steinhausen, H.C. (1982). Das konzentrationsgestörte und hyperaktive Kind – eine klinische Einführung. In H.C. Steinhausen (Ed.), *Das konzentrationsgestörte und hyperaktive Kind*. Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz: Kohlhammer.

Steinhausen, H.C. (1993). Kinder- und Jugendpsychiatrie. In H.C. Steinhausen (Ed.), *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie*. München: Urban & Schwarzenberg.

Steinhausen, H.C. (1995). Hyperkinetische Störung – eine klinische Einführung. In H.C. Steinhausen (Ed.), *Hyperkinetische Störungen im Kindes- und Jugendalter*, Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, 11-33.

Steinhausen, H.C., Romahn, G., & Göbel, C. (1984). Computer analysed EEG in methylphenidate-responsive hyperactive children. *Neuropediatrics*, 15, 28-32.

Sternberg, S. (1969). Discovery of processing stages: Extensions of Donder's method. In W.G. Kloster (Ed.), *Attention and performance II*,. Amsterdam: North Holland, 276-315.

Stewart, M., & Olch, S.W. (1966). *Raising a hyperactive child*. New York: Harper and Row.

Strandburg, R.J., Marsh, J.T., Brown, W.S., Asarnow, R.F., Higa, J., Harper, R., & Guthrie, D. (1996). Continuous-processing-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiat* 40, 964-980.

Strandburg, R.J., Marsh, J.T., Brown, W.S., Asarnow, R.F., Guthrie, D., & Higa, J. (1990). Event-related potential correlates of impaired attention in schizophrenic children. *Biol.Psychiatry*, 27, 1103-1115.

Strandburg, R.J., Marsh, J.T., Brown, W.S., Asarnow, R.F., Higa, J., & Guthrie, D. (1994). Continous processing-related ERP's in schizophrenic and normal children. *Biol Psychiat*, 35, 525-538.

Strauss, J., Lewis, J.L., Klormann, R., Peloquin, L.J., Perlmutter, R.A., & Salzman, L.F. (1984). Effects of methylphenidate on young adults' performance and event related potentials in a vigilance and a paired-associates learning test. *Psychophysiology*, 21, 609-621.

Strik, W.K., & Lehmann, D. (1993). Data-determined window size and space-oriented segmentation of spontaneous EEG map series. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 87, 167-174.

Sunohara, G.A., Voros, J.G., Malone, M.A., & Taylor, M.J. (1997). Effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of event-related potentials between medication responders and non-responders. *International Journal of Psychophysiology*, 27, 9-14.

Sutton, S. Braren, M., Zubin, J., & John, E.R. (1965). Evoked potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.

Swanson, J.M., Posner, M.I., Potkin, S., Bonforte, S., Youpa, D., Cantwell, D.P., & Crinella, F. (1991). Activating tasks for the study of visual-spatial attention in ADHD children: A cognitive anatomical approach. *Journal of Child Neurology*, 8, 119-127.

Swanson, J.M., Shea, C., McBurnett, K., Potkin, S.G., Fiore, C., & Crinella, F. (1990). Attention and hyperactivity. In J.T. Enns (Ed.), *The development of attention and theory*. New York: North Holland, 383-403.

Sykes, D.H., Douglas, V.I., & Minde, K.K. (1971). Attention in hyperactive children the effect of methylphenidate (Ritalin). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 12, 129-139.

Sykes, D.H., Douglas, V.I., & Morgenstern, G. (1973). Sustained attention in hyperactive children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 14, 213-220.

Szatmari, P., Offord, D.R., & Boyle, M.H. (1989): Ontario child health study: prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 30, 219-230.

Tannock, R., Schachar, R.J., Carr, R.P., Chajczyk, D., & Logan, G.D. (1989). Effects of Methylphenidate on Inhibition Control in Hyperactive Children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 17, 473-491.

Tannock, R., Ickowicz, A., & Schachar, R. (1995): Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 886-896.

Taylor, M.J., Voros, J.G., Logan, W.J., & Malone, M.A. (1993). Changes in event-related potentials with stimulant medication in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychol*, 36, 139-156.

Taylor, E., Sandberg, S., Thorley, C., & Giles, G. (1991). *The Epidemiology of Childhood Hyperactivity*. New York, Oxford University Press.

Touwen, B.C.L. (1982). *Die Untersuchung von Kindern mit geringen neurologischen Funktionsstörungen*. Stuttgart, New York: Thieme.

Trommer, B.L., Hoepfner, J.B., Lorber, R., & Armstrong, K.J. (1988 b). The Go-NoGo-Paradigm in attention deficit disorder. *Annals of Neurology*, 24, 610-614.

Trommer, B.L., Hoepfner, J.B., & Zecker, S.G. (1991). The Go-NoGo-Test in attention deficit disorder is sensitive to methylphenidate. *Journal of Child Neurology*, 6, 128-129.

Trommer, B.L., Hoepfner, J.B., Lorber, R., & Armstrong, K. (1988). Pitfalls in the use of a continuous performance test as a diagnostic tool in attention deficit disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 9, 339-346.

Trott, G.E. (1993). Das hyperkinetische Syndrom des Kindes- und Jugendalters. Therapeutische Möglichkeiten und deren Evaluation. *Leipzig: Ambrosius-Barth*.

Trott, G.E., Menzel, M., Friese, H.J., & Nissen, G. (1991). Wirksamkeit und Verträglichkeit des selektiven MAO-A-Inhibitors Moclobemid bei Kindern mit hyperkinetischem Syndrom. *Z Kinder-Jugendpsychiat*, 19, 248-253.

Trott, G.E., & Wirth, S. (1995). Die Pharmakotherapie der hyperkinetischen Störungen. In H.C. Steinhausen (Ed.), *Hyperkinetische Störung im Kindes- und Jugendalter*. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, 209-224.

van Leeuwen, T.H., Steinhausen, H.C., Overtoom, C.C., Pascual-Marqui, R.D., van't Kloosert B., Rothenberger, A., Sergeant, J.A., Brandeis, D. (1998): The continuous performance test revisited with neuroelectrical mapping: impaired orienting in children with attention deficit. *J Behav Brain Research*, 94 (1), 97-110.

van der Meere, J.J., Baal, M. v., & Sergeant, J.A. (1989). The additive factor method: a differential diagnostic tool in hyperactivity and learning disablement. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 17, 409-42.

van der Meere, J.J., & Sergeant, J.A. (1988a). A focused attention experiment in pervasively hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 16, 627-639.

van der Meere, J.J., & Sergeant, J.A. (1988b). A divided attention experiment in pervasively hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 16, 641-655.

van der Meere, J.J., Shalev, R., Börger, N., & Gross-Tsur, V. (1995). Sustained Attention. Activity and MPH in ADHD: A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *36*, 697-703.

van der Meere, J.J., Vreeling, H.J., & Sergeant, J.A. (1992). A motor pre-setting study in hyperactives, learning disabled and control children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *34*, 1347-1354.

Velez, C.N., Johnson, J., & Cohen, P. (1989). A longitudinal analysis of selected risk factors for childhood psychopathology. *Journal American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, *28*, 861-864.

Verbaten, M.N., Overtom, C.C.E., Koelega, H.S., Swaab-Barneveld, H., Gaag van der, R.J., Buitelaar, J., & Engeland van, H. (1994). Methylphenidate Influence on Both Early and Late ERP Waves of ADHD Children in a Continuous Performance Test. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *22*, 561-578.

Wackermann, J., Lehmann, D., Michel, C.M., & Strik, W.K. (1993). Adaptive segmentation of spontaneous EEG map series into spatially defined microstates. *International Journal of Psychophysiology*, *14*, 269-283.

Walter, W.G., Cooper, R., Aldridge, V.J., & McCallum, W.C. (1964). Contingent negative variation: An electrical sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*, *203*, 380-384.

Wender, P.H. (1971). The minimal brain dysfunction syndrome in children. *New York: Wiley.*

Werry, J.S., Elkind, G.S., & Reeves, J.C. (1987). Attention deficit, conduct, oppositional and anxiety disorders in children: III. Laboratory differences. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *15*, 409-428.

Werry, J.S., Weiss, G., & Douglas, V. (1964). Studies on the hyperactive child. Some preliminary findings. *Canad Psychiat Ass J*, *9*, 120-130.

Werry, J.S., Weiss, G., & Douglas, V. (1968). Studies on the hyperactive child. Some preliminary findings. *Canad Psychiat Ass J*, *9*, 120-130.

Wickens, C.D. (1984). Engineering psychology and human performance. *Columbus: CE Meril Publishing Company.*

Wolhberg, G.W., & Kornetzky, C. (1973). Sustained attention in remitted schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 28, 533-537.

World Health Organization (1993): The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Diagnostic criteria for research. *Genf: World Health Organization.*

Yellin, A.M. (1978). Recent advances in psychophysiology: Psychophysiological studies in hyperkinesis. *Reserch Communications in Psychology Psychiatry Behaviour*, 3, 237-255.

Young, E.S., Perros, P., Price, G.W., & Sadler, T. (1995). Acute challenge ERP as a prognostic of stimulant therapy outcome in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biologic Psychiatry*, 37, 25-33.

Young-Liang, G., Robaey, P., Karayindis, F., Bourassa, M., Pelletier, G., Geoffrey, G. (2000): ERP's and behavioral inhibition in an Go/NoGo task in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Brain-Cogn.*, 43 (1-3), 215-220.

Zahn, T., Kruesi, M.J.P., & Rapoport, J.L. (1991). Reaction time indices of attention deficit in boys with disruptive behaviour disorders. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 233-252.

Zametkin, A.J., Nordahl, T.E., Gross, M., King, A.C., Semple, W.E., Rumsey, J., Hamburger, S.D., & Dohen, R.M. (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *New England Journal of Medicin*, 323, 1361-1366.

Zametkin, A.J., Liebenauer, L.L., Fitzgerald, G.A., King, A.C., Minkunas, D.V., Herscovitch, P., Yamada, E.M., & Cohen, R.M. (1993). Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 333-340.

Zametkin, A.J., Rapoport, J.L., Murphy, D.L., Linnoila, M., & Ismond, D. (1985). Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors: I. Clinical efficacy. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 962-966.

Zillesen, K.E., Scheuerpflug, P., Fallgatter, A.J., Strik, W.K., Warnke, A. (2001): Changes of the brain electrical fields during the continuous performance test in attention-deficit hyperactivity disorder boys depending on methylphenidate medication. *J Clin Neurophysiol*, 112 (7), 1166-1173.

Anhang

A1

Eltern – Lehrer – Fragebogen (Kurzform) (Conners 1973, bearbeitet von H.C. Steinhausen)

Bitte beurteilen Sie das Kind _____
Hinsichtlich der Aufgeführten Verhaltensweisen

Datum: _____

| | | Ausmaß der Aktivität | | | |
|-----|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | überhaupt nicht | ein wenig | ziemlich | sehr stark |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 1. | unruhig oder übermäßig aktiv | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. | erregbar, impulsiv | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. | stört andere Kinder | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. | bringt angefangene Dinge nicht zu einem Ende kurze Aufmerksamkeitsspanne | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. | ständig zappelig | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. | unaufmerksam, leicht abgelenkt | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. | Erwartungen müssen umgehend erfüllt werden, leicht frustriert | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. | weint leicht und häufig | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. | schneller und ausgeprägter Stimmungswechsel | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. | Wutausbrüche, explosives und unvorhersagbares Verhalten | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Instruktion für den CPT-Versuch bei ADHS-Kindern

Kannst Du dir vorstellen Du bist ein Astronaut und Du musst immer sehr schnell die richtige Entscheidung treffen?

Wir wollen bei Dir heute untersuchen, ob Du ein guter Astronaut wärst. Dazu müssen wir herausfinden, wie gut Du Dich auf eine Aufgabe konzentrieren kannst und wie schnell Du reagierst.

Dazu messen wir mit den kleinen Elektroden und Kabeln an deinem Kopf die Gehirnströme wie in dem EEG, das Du ja schon kennst.

Du setzt Dich dazu ganz ruhig und entspannt vor den Computer und legst den Zeigefinger Deiner Schreibhand auf die Maustaste.

Wir zeigen Dir jetzt Buchstaben, die schnell nacheinander auf dem Bildschirm erscheinen.

Die Buchstaben sind z.B.: A, J, O, B, X und andere.

Jetzt paß ganz genau auf!

Nur dann, wenn nach einem „O“ ein „X“ folgt, sollst Du die Maustaste drücken.

Drücke nicht, wenn auf ein „O“ irgendein anderer Buchstabe außer „X“ erscheint.

Drücke also nur, wenn direkt nach einem „O“ ein „X“ erscheint.

Drücke die Taste leicht, aber so schnell Du kannst.

Wir werden jetzt einmal einen kleinen Probelauf durchführen.

Du wirst sehen, es geht ganz leicht.

Probelauf: 40 Buchstaben

Hast Du bis hierhin alles verstanden?

Schau bitte die ganze Zeit auf das Feld zwischen den beiden schwarzen Linien in der Mitte von dem Bildschirm.

Versuche Deinen Kopf ruhig zu halten und nur mit Deinem Zeigefinger zu reagieren.

Wenn Du den Test gestartet hast, können wir ihn nicht mehr anhalten.

Deshalb arbeite die ganze Zeit aufmerksam weiter, auch wenn Du meinst einen Fehler gemacht zu haben. Das ist überhaupt nicht schlimm.

Noch einmal: Drücke nur, wenn direkt nach einem „O“ ein „X“ erscheint und drücke nicht, wenn nach dem „O“ ein anderer Buchstabe außer „X“ erscheint.

In der Mitte des Tests wirst Du fünf Minuten ausruhen können. Danach geht es dann weiter.

Wenn Du jetzt keine Fragen mehr hast, können wir anfangen.

Alles klar? Dann viel Glück!

A3

Formelsammlung

$$\text{Global Field Power (GFP)} = \sqrt{\frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (u_i - u_j)^2}$$

N = Anzahl der Elektroden, welche die Potentiale $e_i; e_j$ messen.
 i / j = Ableitungspunkte 1, ..., N
 $u_i = e_i - e_{(\text{common-ref})}$

Formel 1: Formel zur Berechnung der globalen Feldstärke (GFP)

$$A = u_{\max} + |u_{\min}|$$

A = maximale Spannungsamplitude
 $u_{\max} = e_{\max} - e_{(\text{common-ref})}$
 $u_{\min} = e_{\min} - e_{(\text{common-ref})}$

Formel 2: Formel zur Berechnung der maximalen Spannungsamplitude (A)

$$Cx1 = \frac{\sum_{u>0} u_i x_i}{\sum_{u>0} u_i} \qquad Cy1 = \frac{\sum_{u>0} u_i y_i}{\sum_{u>0} u_i}$$

i = Ableitungspunkte 1, ..., N
 $u_i = e_i - e_{(\text{common-ref})}$
 x_i = X-Koordinaten der Ableitungspunkte
 y_i = Y-Koordinaten der Ableitungspunkte

Formel 3: Formel zur Berechnung der Koordinaten des positiven Centroids

$$Cx2 = \frac{\sum_{u<0} u_i x_i}{\sum_{u<0} u_i} \qquad Cy2 = \frac{\sum_{u<0} u_i y_i}{\sum_{u<0} u_i}$$

i = Ableitungspunkte 1, ..., N
 $u_i = e_i - e_{(\text{common-ref})}$
 x_i = X-Koordinaten der Ableitungspunkte
 y_i = Y-Koordinaten der Ableitungspunkte

Formel 4: Formel zur Berechnung der Koordinaten des negativen Centroids

$$C_x = \frac{(Cx1 + Cx2)}{2} \quad C_y = \frac{(Cy1 + Cy2)}{2}$$

C_x = X-Koordinate des Schwerpunktes C_y = Y-Koordinate des Schwerpunktes

Formel 5: Formel zur Berechnung der X- / Y-Koordinaten des Mittelpunktes der Centroidenachsen

$$D = \sqrt{[(Cx1 - Cx2)^2 + (Cy1 - Cy2)^2]}$$

D = Distanz zwischen dem positiven und negativen Centroid
 $Cx1/2$ = X-Koordinaten des positiven und negativen Centroids
 $Cy1/2$ = Y-Koordinaten des positiven und negativen Centroids

Formel 6: Formel zur Berechnung der Distanz (D) zwischen den positiven und negativen Centroiden

$$\sigma = \arctan \left(\frac{(Cx1 - Cx2)}{(Cy1 - Cy2)} \right)$$

σ = Winkel zwischen der Anterior-Posterior-Achse und der Achse zwischen dem positiven und negativen Centroid
 $Cx1/2$ = X-Koordinaten der positiven und negativen Centroid
 $Cy1/2$ = Y-Koordinaten der positiven und negativen Centroid

Formel 7: Formel zur Berechnung des Polarwinkels () zwischen Centroid- und Anterior-Posterior-Achse

Abkürzungen

| | |
|-----------|--|
| ADHS | Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung |
| ADS | Aufmerksamkeitsdefizitstörung |
| AEP | akustisch evozierte Potentiale |
| CBCL | child behaviour checklist |
| CPT | continous performance test |
| CPM | Raven-Matrizen-Test Coloured |
| DISYPS-KJ | Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV |
| DSM | Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen |
| DCL-HKS | Diagnose-Checkliste für hyperkinetische Störungen |
| ERP | event related potentials |
| FBB-HKS | Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen |
| GFP | global field power |
| HKS | Hyperkinetisches Syndrom |
| ICD | international classification of diseases |
| MPH | Methylphenidat |
| SBB-HKS | Selbstbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen |
| SEP | somatosensorisch evozierte Potentiale |
| SPM | Raven-Matrizen-Test Standart |
| VEP | visuell evozierte Potentiale |

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dipl. Psych. A. Warnke danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H. M. Straßburg danke ich herzlich für die Durchsicht und Begutachtung dieser Arbeit als Koreferent.

Herrn PD Dr. med. A. Fallgatter danke ich für die Bereitstellung des neurophysiologischen Labors sowie der Hard- und Software zur Ableitung der ERP's sowie Beratung und hilfreiche Diskussion.

Herrn Dr. P. Scheuerpflug danke ich für die hervorragende fachliche Unterstützung bei der Datengewinnung und statistischen Aufarbeitung, für die vielen und stets produktiven Diskussionen zu den verschiedensten methodischen und inhaltlichen Fragen sowie die unermüdliche Begleitung, auch in schwierigen Phasen, ohne die diese Arbeit nicht realisierbar gewesen wäre.

Ebenso danke ich Frau Gröbner und Frau Neuhauser für die qualifizierte und geduldige Ableitung der brain maps.

Den Eltern und den Kindern welche die Kontrollgruppe bildeten möchte ich für die Bereitschaft zur Mitarbeit und die sehr gute Kooperation danken.

Darüberhinaus möchte ich Herrn Dr. med. E. Zillessen danken der mit der Untersuchung der Patientengruppe die wesentliche Grundlage für die Kontrollgruppenvergleiche geschaffen hat.

Frau Werner- Roth danke ich für das Schreiben des Manuskripts was eine erhebliche Entlastung bei der Erstellung der endgültigen Niederschrift bedeutete.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Frau Ulrike und meinen drei Kindern Richard, Adele und Hans, die mich in der Zeit der Entstehung dieser Arbeit begleitet und mir Aufmunterung und Kraft gegeben haben.

Lebenslauf

- 09.04.1960 geboren in Giessen als zweiter Sohn von Elsa und Heinz Seifert
- 1966 – 70 Friedrich - Ebert - Grundschule , Giessen-Wieseck
- 1970 – 76 Friedrich – Ebert – Gesamtschule, gymnasialer Zweig
- 1976 – 79 Justus – Liebig – Gymnasium, Giessen
- 06/1979 Schulabschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife
- 07/1979 – 09/1979 Grundwehrdienst als Sanitätssoldat
- 09/1979 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin
- 08/1981 Ärztliche Vorprüfung
- 03/1983 1. Staatsexamen
- 03/1985 2. Staatsexamen
- 04/1986 3. Staatsexamen, Note „gut“
- 05/1986 Approbation als Arzt
- 06/1986 – 11/1987 Wissenschaftsassistent am Institut für Medizinische Psychologie der Universität Giessen
- 10/1987 – 11/1988 Grundwehrdienst als Stabsarzt
- 07/1989 – 06/1994 Assistenzarzt der Pädiatrie an der Kinderklinik der Städtischen Kliniken Fulda
- 07/1994 – 08/1994 Hospitation am Südwestdeutschen Epilepsiezentrum Kehl Kork
- 09/1994 Hospitation am Kinderneurologischen Zentrum in Mainz
- 10/1994 – 12/1996 Assistenzarzt der Pädiatrie an der Kinderklinik am Mönchberg in Würzburg, Schwerpunkt Neuropädiatrie
- 09/1998 Facharztprüfung Kinderheilkunde
- Seit 02/1997 Wissenschaftsassistent an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Justus-Maximilians-Universität Würzburg
- Seit 08/2000 Oberarzt
- 1993 - 2002 Psychotherapieweiterbildung am Institut für Psychotherapie und Psychoanalyse, der Universität Giessen, und am Psychotherapeutischen Kolleg in Würzburg
- 04/2003 Facharztprüfung Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

