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

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Untersuchung einfacher motorischer Prozesse
bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/
Hyperaktivitätsstörung (ADHS):
eine kombinierte Untersuchung mit ereigniskorrelierten
Potentialen und funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Matthias Ulrich Schaldecker

aus Kornwestheim

Würzburg, April 2013

Referent: Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter

Korreferent: Prof. Dr. med. Marcel Romanos

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2014

Der Promovend ist Arzt.

Gewidmet allen Kindern und Familien, die jeden Tag mit ADHS leben.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG (ADHS)	1
1.2	KLASSIFIKATION DES KRANKHEITSBILDES	2
2	FORSCHUNGSSTAND	6
2.1	GEGENSTAND DER STUDIE.....	6
2.1.1	<i>ADHS und Motorik</i>	6
2.1.2	<i>ADHS und Dopamin</i>	10
2.2	METHODISCHER FORSCHUNGSSTAND	14
2.2.1	<i>Elektroenzephalografie und ereigniskorrelierte Potentiale</i>	14
2.2.2	<i>Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS)</i>	15
2.2.3	<i>Kombinationsmessung mit EEG und fNIRS</i>	17
2.3	ZUSAMMENFASSUNG, FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN.....	18
3	STICHPROBE UND METHODEN	21
3.1	STICHPROBE	21
3.1.1	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	21
3.1.2	<i>Verfahren zur Feststellung der Diagnose</i>	22
3.1.3	<i>Stichprobe zur Auswertung</i>	23
3.2	VERFAHREN ZUR DATENERHEBUNG.....	24
3.2.1	<i>Kontaktaufnahme</i>	24
3.2.2	<i>Verfahren zur Erhebung der aktuellen klinischen Symptomatik</i>	24
3.2.3	<i>Durchführung der Untersuchung</i>	25
3.2.4	<i>Untersuchungsablauf und Aufgabenstellung</i>	26
3.3	MESSGERÄTE	29
3.3.1	<i>Elektroenzephalografie (EEG)</i>	29
3.3.2	<i>Elektromyografie (EMG)</i>	30
3.3.3	<i>Accelerometer</i>	31
3.3.4	<i>Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS)</i>	31
3.4	DATENANALYSE	32
3.4.1	<i>fNIRS</i>	32
3.4.2	<i>EEG</i>	34
3.4.3	<i>EMG</i>	35
3.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	35

4	ERGEBNISSE	39
4.1	FNIRS	39
4.1.1	<i>Hand x Seite Interaktionseffekt</i>	42
4.1.2	<i>Hand x Seite x Gruppe Interaktionseffekt</i>	49
4.1.3	<i>Hand x Seite x Finger Interaktionseffekt</i>	52
4.2	EEG	53
4.2.1	<i>Vorbemerkungen</i>	53
4.2.2	<i>Grafische Darstellung des Ergebnisses</i>	54
4.2.3	<i>Interaktionseffekte Hand x Seite und Hand x Seite x Finger</i>	56
4.2.4	<i>Interaktionseffekt Hand x Seite x Gruppe</i>	59
4.2.5	<i>Interaktionseffekt Hand x Seite x Finger x Gruppe</i>	60
4.3	EMG	61
4.3.1	<i>EMG-Fingerkomponente</i>	65
4.3.1.1	<i>Interaktionseffekte Hand x Seite und Hand x Seite x Finger</i>	65
4.3.1.2	<i>Interaktionseffekte Hand x Seite x Gruppe und Hand x Seite x Finger x Gruppe</i>	68
4.4	KORRELATION DER EEG- UND FNIRS-AKTIVITÄT	71
5	DISKUSSION	74
5.1	HYPOTHESE 1: MPINV-POTENTIAL	75
5.2	HYPOTHESE 2: STIMULANZIENEINNAHME	75
5.3	HYPOTHESE 3: FNIRS-OXYGENIERUNG	76
5.4	HYPOTHESE 4: NIRS-AKTIVITÄT UND MPH	76
5.5	DISKUSSION DER HYPOTHESEN UND DEREN BEFUNDE	76
5.6	DISKUSSION DER KORRELATION ZWISCHEN FNIRS- UND EEG-AKTIVITÄT	84
5.7	LIMITIERUNGEN	85
5.8	AUSBlick	86
6	ZUSAMMENFASSUNG	88
7	LITERATURVERZEICHNIS	90
8	ANHANG	99
8.1	ANSCHREIBEN, AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG	99
8.2	MESSPROTOKOLL	110
8.3	PRÄSENTATION DER AUFGABEN	111
	DANKSAGUNG	112
	LEBENS LAUF	114

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1:	DARSTELLUNG DER EREIGNISKORRELIERTEN POTENTIALKOMPONENTEN IMP UND MPINV.	10
ABBILDUNG 2:	SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES KORTIKO-STRIATO-THALAMO-KORTIKALEN NETZWERKS	12
ABBILDUNG 3:	BANANENFÖRMIGER WEG DES NAH-INFRAROTEN LICHTS DURCH HAUT, KNOCHEN UND GEHIRN.....	16
ABBILDUNG 4:	TASTENKONSTRUKTION MIT DEN BEIDEN EINGABETASTEN	27
ABBILDUNG 5:	DARSTELLUNG DER VERWENDETEN EEG-ABLEITUNGSSTELLEN AM KOPF.....	30
ABBILDUNG 6:	BEFESTIGUNG VON DRUCKTASTE AM DAUMEN, ACCELEROMETER AM ZEIGEFINGER UND EMG- ELEKTRODEN AM PROXIMALEN UNTERARM	31
ABBILDUNG 7:	LINKES PROBESET AUF EINEM KOPFMODELL	32
ABBILDUNG 8:	DARSTELLUNG DER FÜR DIE LINEARE DRIFTKORREKTUR VERWENDETEN ZEITRÄUME	33
ABBILDUNG 9:	BEISPIELHAFT DARSTELLUNG EINER GRAFIK ZUR DARSTELLUNG VON INTERAKTIONEN.....	36
ABBILDUNG 10:	DARSTELLUNG DER KONZENTRATIONSÄNDERUNG VON OXYGENIERTEM HÄMOGLOBIN WÄHREND DER FNIRS-MESSUNG	40
ABBILDUNG 11:	DARSTELLUNG DER KONZENTRATIONSÄNDERUNG VON DEOXYGENIERTEM HÄMOGLOBIN WÄHREND DER FNIRS-MESSUNG	41
ABBILDUNG 12:	ORIENTIERUNG UND TOPOGRAFIE DES PROBESETS.....	43
ABBILDUNG 13:	DARSTELLUNG DER FNIRS HAND X SEITE INTERAKTIONSEFFEKTE DER KONTROLLGRUPPE	45
ABBILDUNG 14:	UNTYPISCHES FNIRS-AKTIVIERUNGSMUSTER DER HAND X SEITE INTERAKTION IM KANAL 9 DER KONTROLLEN	46
ABBILDUNG 15:	DARSTELLUNG DER FNIRS HAND X SEITE INTERAKTIONSEFFEKTE DER UNMEDIZIERTEN PATIENTEN IN DEN KANÄLEN 13, 16, 18, 19 UND 22	47
ABBILDUNG 16:	DARSTELLUNG DER FNIRS HAND X SEITE INTERAKTIONSEFFEKTE DER MEDIZIERTEN PATIENTEN	48
ABBILDUNG 17:	UNTYPISCHES FNIRS-AKTIVIERUNGSMUSTER DER HAND X SEITE INTERAKTION IM KANAL 6 UND 21 DER MEDIZIERTEN PATIENTEN.....	49
ABBILDUNG 18:	FNIRS HAND X SEITE X GRUPPE INTERAKTION; GRUPPENVERGLEICH DER KONTROLLEN MIT DEN MEDIZIERTEN PATIENTEN.....	50
ABBILDUNG 19:	FNIRS HAND X SEITE X GRUPPE INTERAKTION; VERGLEICH DER PATIENTEN OHNE VS. MIT MEDIKATION FÜR DIE KANÄLE 16, 18 UND 19.....	51
ABBILDUNG 20:	EEG-POTENTIALE ALLER GRUPPEN	54
ABBILDUNG 21:	EEG-AKTIVIERUNG IM GRUPPENVERGLEICH BEI FINGERTAPPING MIT DEM ZEIGEFINGER	55
ABBILDUNG 22:	EEG-AKTIVIERUNG IM GRUPPENVERGLEICH BEI FINGER-DAUMEN-OPPOSITION.....	56
ABBILDUNG 23:	EEG HAND X SEITE X FINGER INTERAKTION IN DEN DREI GRUPPEN	57
ABBILDUNG 24:	EEG, GRUPPENVERGLEICHE FÜR DIE BEDINGUNG HAND X SEITE	60
ABBILDUNG 25:	BEISPIELHAFT GEWÄHLTES LINKSSEITIGES EMG DER KONTROLLGRUPPE	61
ABBILDUNG 26:	ÜBERSICHT ÜBER DIE EMG-AKTIVIERUNGEN ALLER GRUPPEN UND BEDINGUNGEN.....	62

ABBILDUNG 27:	GRUPPENVERGLEICH DER EMG-AKTIVIERUNGEN DURCH ZEIGEFINGER-TAPPING.....	63
ABBILDUNG 28:	GRUPPENVERGLEICH DER EMG-AKTIVIERUNGEN DURCH FINGER-DAUMEN-OPPOSITION	63
ABBILDUNG 29:	GRAFISCHE DARSTELLUNG DER ANOVA HAND X SEITE X FINGER FÜR DIE DREI GRUPPEN IN DER EMG- FINGERKOMPONENTE	66
ABBILDUNG 30:	DARSTELLUNG DES HAND X SEITE X GRUPPE INTERAKTIONSEFFEKTES DER EMG-FINGERKOMPONENTE	69
ABBILDUNG 31:	ORIENTIERUNG UND TOPOGRAFIE DES PROBESETS.....	71

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1:	EINTEILUNG DER HYPERKINETISCHEN STÖRUNGEN NACH DEN KLASSIFIKATIONSSYSTEMEN ICD-10 UND DSM-IV.....	2
TABELLE 2:	DIAGNOSEKRITERIEN DER HYPERKINETISCHEN STÖRUNGEN BZW. DER ADHS IN DEN BEIDEN KLASSIFIKATIONSSYSTEMEN ICD-10 UND DSM-IV	4
TABELLE 3:	DESKRIPTIVE BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHTEN STICHPROBE	23
TABELLE 4:	HÖHE DER SIGNIFIKANZNIVEAUS VON (TENDENZIELL) SIGNIFIKANTEN KANÄLEN DER NIRS-ANOVAS.....	43
TABELLE 5:	F-WERTE UND SIGNIFIKANZNIVEAUS DER VARIANZANALYSEN FÜR DIE UNTERSCHIEDLICHEN EEG-INTERAKTIONSBEDINGUNGEN UND GRUPPEN	56
TABELLE 6:	ERGEBNISSE DER F-WERTE UND SIGNIFIKANZNIVEAUS DER VARIANZANALYSEN HAND X SEITE FÜR DIE BEIDEN AUFGABEN IN ALLEN GRUPPEN.....	57
TABELLE 7:	DARSTELLUNG DER EEG HAND X SEITE X FINGER POST-HOC T-TEST-ERGEBNISSE FÜR DIE DREI GRUPPEN..	59
TABELLE 8:	INTERAKTIONSWERTE DER ANOVAS HAND X SEITE UND HAND X SEITE X FINGER FÜR DIE EMG-FINGERKOMPONENTE	65
TABELLE 9:	ERGEBNISSE DER F-WERTE UND SIGNIFIKANZNIVEAUS DER VARIANZANALYSEN HAND X SEITE FÜR DIE BEIDEN AUFGABEN IN ALLEN GRUPPEN DER EMG	67
TABELLE 10:	DARSTELLUNG DER HAND X SEITE X FINGER POST-HOC T-TEST-ERGEBNISSE FÜR DIE DREI GRUPPEN DER EMG-FINGERKOMPONENTE.....	68

Verwendete Abkürzungen

ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ANCOVA	analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
CFT	Culture Fair Intelligence Test
ICNV	late contingent negative variation (Erwartungspotential)
cPINV	classical postimperative negative variation (klassische postimperative negative Variation)
CPT	continuous performance test (kontinuierlicher Aufmerksamkeitstest)
DAT	Dopamintransporter
df	Freiheitsgrade
EEG	Elektroenzephalogramm/Elektroenzephalografie
EKP	ereigniskorreliertes Potential
EMG	Elektromyografie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
fNIRS	funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie
iMP	initial motor potential (initiales Motorpotential)
MPH	Methylphenidat
MRT	Magnetresonanztomografie
mPINV	motor postimperative negative variation (motorische postimperative Variation)
NIRS	Nah-Infrarot Spektroskopie
PANESS	Physical and Neurologic Examination of Subtle Signs
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)



1 Einleitung

1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Der Begriff Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) stammt aus dem amerikanischen Klassifikationssystem psychischer Erkrankungen DSM-IV (*engl.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, *dt.* Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, American Psychiatric Association, 1994) und wird charakterisiert durch die Trias Aufmerksamkeitsstörung, motorische Unruhe und verstärkte Impulsivität (Biederman & Faraone, 2005).

Die weltweite Prävalenz geben Polanczyk et al. (2007) in einer Metaanalyse mit 5.29% an. Zusammen mit den Störungen des Sozialverhaltens ist die ADHS die häufigste kinder- und jugendpsychiatrische Störung. Jungen sind zwei- bis viermal häufiger betroffen als Mädchen. Letztere zeigen seltener die klassische Trias, dafür verstärkt kognitive Beeinträchtigungen und internalisierende Probleme wie depressive Verstimmungen (Romano et al., 2005). Seit 1944 wird das Psychostimulanz Methylphenidat (MPH) zur Behandlung einer Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung verwendet, die heute als ADHS bezeichnet wird (Trott, 2006). Unter dieser Behandlung kommt es bei etwa 80% der Patienten (Swanson et al., 1993) zu einer deutlichen Besserung der Kernsymptomatik. Dennoch ist die ADHS bisher nicht kausal heilbar.

Bis heute ist das organische Korrelat dieser Erkrankung nicht eindeutig identifiziert. Sicher scheint, dass die Krankheit mit einer Erblichkeit von etwa 77% in hohem Maß genetisch bedingt ist (Biederman, 2005). Es gibt zahlreiche Hinweise auf unterschiedliche neurobiologische Ursachen (K. H. Krause et al., 2000; Renner et al., 2008). Basierend auf der Annahme, dass bei der ADHS das motorische System Veränderungen aufweist, untersuchten wir die Gehirnaktivierung bei einfachen motorischen Aufgaben mittels funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) und Elektroenzephalografie (EEG). Erstmals wurde die Gehirnaktivierung bei ADHS gleichzeitig mittels fNIRS und EEG gemessen.

1.2 Klassifikation des Krankheitsbildes

Grundsätzlich kann das Erkrankungsbild der ADHS nach dem bereits erwähnten Klassifikationssystem DSM-IV oder nach dem von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebenen Klassifikationssystem ICD-10 – dort als hyperkinetische Störung bezeichnet – klassifiziert werden (*engl.* International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, *dt.* Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, WHO, 1992). In beiden Systemen gehören sowohl Unaufmerksamkeit als auch Hyperaktivität und Impulsivität zu den diagnostischen Kernkriterien. Die Anforderungen an die Diagnosestellung sind in der ICD-10 jedoch strenger, wodurch die Prävalenz der Erkrankung je nach verwendetem Klassifikationssystem variiert.

In der folgenden Tabelle ist vergleichend dargestellt, welche Kategorien vorgesehen sind.

Tabelle 1: Einteilung der hyperkinetischen Störungen nach den Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV

ICD-10	DSM-IV
F90.x Hyperkinetische Störungen	314.xx Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD)
F90.0 Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	314.01: ADHD, Misch-Typus
F90.1 Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	314.00: ADHD, vorwiegend unaufmerksamer Typus
F90.8 Sonstige hyperkinetische Störungen	314.01: ADHD, vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typus
F90.9 Nicht näher bezeichnete hyperkinetische Störungen	
F98.8 Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität	

modifiziert nach Remschmidt (2008), S. 156

Im klinischen Alltag wird in Deutschland meist die ICD-10-Klassifikation verwendet, während in der internationalen Literatur in der Regel das DSM-IV-System verwendet wird. In untenstehender Tabelle werden die Diagnosekriterien der beiden Klassifikationssysteme genannt. Der größte Unterschied besteht darin, dass im ICD-10 in der Skala `Hyperaktivität/Impulsivität` mindestens drei hyperaktive und mindestens ein impulsives Kriterium gefordert wird, während in DSM-IV sechs Kriterien aus der Kategorie `Hyperaktivität und Impulsivität` erfüllt werden müssen. Zusätzlich zu den in Tabelle 2 genannten Kriterien müssen Symptome vor dem siebten (ICD-10) respektive achten Lebensjahr (DSM-IV) beginnen. Zur Diagnosestellung muss eine klinische Beeinträchtigung bestehen und diese muss in mehr als einer Lebenssituation (z.B. im sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsbereich) auftreten. Ebenfalls darf keine tiefgreifende Entwicklungsstörung oder eine andere psychische Störung vorliegen, die die Symptome hinreichend erklären würde.

Tabelle 2: Diagnosekriterien der Hyperkinetischen Störungen bzw. der ADHS in den beiden Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV

ICD-10 (Forschungskriterien)	DSM-IV
<p>A Unaufmerksamkeit mindestens sechs der folgenden Symptome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sind häufig un aufmerksam gegenüber Details oder machen Sorgfaltsfehler bei den Schularbeiten und sonstigen Arbeiten und Aktivitäten 2. sind häufig nicht in der Lage, die Aufmerksamkeit bei Aufgaben und beim Spielen aufrechtzuerhalten 3. hören häufig scheinbar nicht, was ihnen gesagt wird 4. können oft Erklärungen nicht folgen oder ihre Schularbeiten, Aufgaben oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht erfüllen (nicht wegen oppositionellem Verhalten oder weil die Erklärungen nicht verstanden werden) 5. sind häufig beeinträchtigt, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren 6. vermeiden häufig ungeliebte Arbeiten, wie Hausaufgaben, die geistiges Durchhaltevermögen erfordern 7. verlieren häufig Gegenstände, die für bestimmte Aufgaben wichtig sind, z. B. für Schularbeiten, Bleistifte, Bücher, Spielsachen und Werkzeuge 8. werden häufig von externen Stimuli abgelenkt 9. sind im Verlauf der alltäglichen Aktivitäten oft vergesslich. 	<p>A Unaufmerksamkeit mindestens sechs der folgenden Symptome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten 2. hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten 3. scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen 4. 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) 5. hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren 6. vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die längerdauernde geistige Anstrengungen erfordern (wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben) 7. verliert häufig Gegenstände, die für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt werden (z.B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug) 8. lässt sich oft durch äußere Reize leicht ablenken 9. ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich

B Überaktivität

mindestens drei der folgenden Symptome:

1. fuchteln häufig mit Händen und Füßen oder winden sich auf den Sitzen
2. verlassen ihren Platz im Klassenraum oder in anderen Situationen, in denen sitzen bleiben erwartet wird
3. laufen häufig herum oder klettern exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen und Erwachsenen entspricht dem nur ein Unruhegefühl)
4. sind häufig unnötig laut beim Spielen oder haben Schwierigkeiten bei leisen Freizeitbeschäftigungen
5. zeigen ein anhaltendes Muster exzessiver motorischer Aktivitäten, die durch den sozialen Kontext oder Verbote nicht durchgreifend beeinflussbar sind.

C Impulsivität

mindestens eins der folgenden Symptome:

1. platzen häufig mit der Antwort heraus, bevor die Frage beendet ist
2. können häufig nicht in einer Reihe warten oder warten, bis sie bei Spielen oder in Gruppensituationen an die Reihe kommen
3. unterbrechen und stören andere häufig (z. B. mischen sie sich ins Gespräch oder Spiel anderer ein)
4. reden häufig exzessiv ohne angemessen auf soziale Beschränkungen zu reagieren.

Zitiert nach Dilling & Freyberger (2008)

B Hyperaktivität/Impulsivität

mindestens sechs der folgenden Symptome:

Hyperaktivität

1. zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum
2. steht in der Klasse oder in anderen Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird, häufig auf
3. läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen [...] kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben)
4. hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen
5. ist häufig „auf Achse“ oder handelt oftmals, als wäre er/sie „getrieben“
6. redet häufig übermäßig viel

Impulsivität

7. platzt häufig mit Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist
8. kann nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist
9. unterbricht und stört andere häufig (platzt z.B. in Gespräche oder in Spiele anderer hinein)

Zitiert nach Saß et al. (2003)

2 Forschungsstand

2.1 Gegenstand der Studie

2.1.1 ADHS und Motorik

Motorische Unruhe gehört zur Kernsymptomatik der ADHS und findet sich auch im Namen der Störung wieder. Diese motorische Hyperaktivität kann sich sowohl in überschießenden wie auch in überflüssigen Bewegungen zeigen. In der Vergangenheit wurden einige Arbeiten veröffentlicht, die der Frage nachgingen, worin die Ursache dieser Hyperkinetik liegt und welche Prozesse im Gehirn bei Patienten mit ADHS verändert sind gegenüber gesunden Probanden. Mehrere Arbeiten untersuchten mittels des Physical and Neurologic Examination of Subtle Signs (*engl.* PANESS; Denckla, 1985) grob- und feinmotorische Funktionen bei Kindern mit ADHS und gesunden Kontrollen. Es wurde unter anderem die Geschwindigkeit der Bewegungskonzeption, Mitbewegung nicht benötigter Körperteile, Dysrhythmie im Sinne von unförmigen Bewegungen sowie spiegelbildliche Bewegungen geprüft. Denckla & Rudel (1978) konnten 88.8% der 48 Jungen korrekt mittels einer motorischen Koordinationsprüfung in die ADHS-Gruppe bzw. die Kontrollgruppe einordnen. In weiteren Studien zeigte sich, dass Kinder mit ADHS langsamer bei der motorischen Ausführung der gestellten Aufgaben waren als Kontrollkinder (Cole et al., 2008).

In einigen Studien fanden sich Hinweise auf eine Störung der motorischen Kontrolle bei ADHS. Lijffijt et al. (2005) überprüften 29 Artikel über Stoppsignal-Aufgaben in einer Meta-Analyse und fanden verlängerte Stoppsignal-Reaktionszeiten sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit ADHS, was auf eine verminderte Inhibitionsleistung hindeutet. Allerdings war auch die einfache motorische Reaktionszeit auf den Go-Reiz bei Kindern mit ADHS verlängert, jedoch nicht bei erwachsenen Patienten. Insofern sind diese Studien von Bedeutung bei der Erforschung der Zusammenhänge von ADHS und Motorik, zumal sie zeigen, dass auch einfache Antwortreaktionen zumindest bei Kindern mit ADHS gestört sind.

Rommelse et al. (2008) zeigten in einer großen multizentrischen Studie, dass Kinder mit ADHS in einem einfachen Reaktionstest variabler reagierten und

längere Reaktionszeiten aufwiesen als gesunde Probanden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Kalff und Kollegen (2005).

Mostofsky et al. (2006) untersuchten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die Gehirnaktivierung bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS im Vergleich zu gesunden Probanden während einer Finger-Daumen-Oppositions-Aufgabe bei frei gewählter Geschwindigkeit. Bei dieser Aufgabe werden die Fingerspitzen von Zeige-, Mittel-, Ring- und kleinem Finger nacheinander zur Daumenspitze geführt. Jeder Finger-Daumen-Kontakt wird englisch als *tap* bezeichnet. Beide Gruppen hatten eine gleiche Anzahl von Taps. Dennoch fanden sich bei ADHS verringerte Aktivierungsmuster im kontralateral zur Bewegungsseite gelegenen primärmotorischen Kortex. Möglicherweise ist dieses Ergebnis Ausdruck eines unreifen motorischen Systems. Moll et al. (2000) untersuchten die intrakortikale Inhibitionsleistung mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS). Ihre Befunde zeigten eine verringerte Inhibitionsleistung bei ADHS-Patienten, die durch eine verzögerte oder fehlende Ausreifung von inhibitorischen Interneuronen erklärt wird und die durch Einnahme von MPH signifikant verbessert, jedoch nicht auf ein normales Niveau gebracht werden kann. Dieses Ergebnis wird von Buchmann et al. (2007) bestätigt. Auch Gilbert et al. (2011) erzielten ein ähnliches Ergebnis, allerdings führten sie keine Untersuchung mit einer medizierten Patientengruppe durch. Sie konnten zeigen, dass verringerte Inhibitionsleistung mit der Diagnose ADHS und dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Außerdem fanden sich in ihrer Studie erhöhte PANESS-Werte für die Kinder mit ADHS im Vergleich zu sich normal entwickelnden Kindern. Diese Arbeiten untersuchten Inhibitionsleistungen, allerdings stellen diese Arten von TMS-Experimenten somit eine Untersuchung des motorischen Systems dar.

Romanos et al. (2007) untersuchten im Rahmen einer Studie mit einem continuous performance test (*engl.* CPT) 16 Kinder mit ADHS und 22 Kontrollen zwischen sieben und zwölf Jahren. Der CPT misst Leistungen der Daueraufmerksamkeit und der Antwothemmung. Die Autoren interessierten sich aber unabhängig von diesen kognitiven Funktionen für lateralisierte Motorpotentiale, die als ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) im Rahmen einer Elektroenzephalografie-Aufzeichnung (EEG) registriert werden können. Bei

einer motorischen Antwort auf einen Reiz können im EEG verschiedene Komponenten unterschieden werden (Übersicht bei Hallett, 1994 oder Bender et al., 2006): Bereitschaftspotential, „negative slope“, initiales Motorpotential (iMP) sowie Motorpotentiale wie die klassische (*engl.* classical, cPINV) und die motorische postimperative negative Variation (mPINV). Für die vorliegende Untersuchung sind iMP und mPINV von Bedeutung. Das iMP ist das Korrelat der Bewegungsplanung. Es tritt kurz (70-20 ms) vor dem durch die Bewegung ausgelösten Tastendruck auf (Romanos et al., 2007). mPINV-Potentiale sind sowohl bei vorgewarnten wie auch bei einfachen Reaktionszeit-Aufgaben messbar (Bender et al., 2006). Sie treten etwa 800 ms nach dem Ausführungsstimulus bzw. 500-600 ms nach der motorischen Aktivität auf (Bender et al., 2004). Das Maximum des Potentials wechselt die Hemisphäre in Abhängigkeit der ausführenden Hand und liegt stets auf der kontralateralen Seite. Diese Potentiale entsprechen wahrscheinlich einer Nachverarbeitung und Evaluation der soeben ausgeführten Bewegung (Bender et al., 2006).

Bender et al. (2005) untersuchten die Entwicklung der Motorpotentiale bei heranwachsenden gesunden Kindern und Jugendlichen, deren Gehirn altersentsprechend noch nicht vollständig ausgereift war. Dabei konnte eine verringerte „late contingent negative variation“ (ICNV; das ist eine Potentialkomponente, die nach dem Vorwarnungsstimulus, aber vor dem Auslösestimulus auftritt und daher wahrscheinlich der Bewegungsvorbereitung dient; sie wird als Erwartungspotential bezeichnet) sowie eine markante mPINV bei 6 bis 11-Jährigen gegenüber Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren gefunden werden. Diese Potentialveränderungen werden als Hinweis auf die fortschreitende Reifung des Gehirns gedeutet. Bender et al. (2006) zeigten in einer Quellenlokalisationsanalyse, dass die mPINV mit großer Wahrscheinlichkeit im prämotorischen Kortex ihren Ursprung hat. In ihrem Artikel von 2004 berichtet dieselbe Arbeitsgruppe, dass die mPINV entweder durch eine oberflächliche Aktivierung oder eine tiefer im Gehirn liegende Inhibierung erklärbar sei. Sie verweisen diesbezüglich auch auf einen Buchbeitrag von Rockstroh (1989). Außerdem beschreiben Bender und Mitarbeiter darin die Lage des mPINV-Potentials und stellen die Methode zur Auswertung vor, die auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde.

In der Studie von Romanos et al. (2007) (Posterpräsentation) zeigten die Kinder mit ADHS im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen eine verminderte Aktivierung des motorischen Kortex, die durch die Messung der lateralisierten Motorpotenziale abgebildet wurde. Die Daten wurden von Bender et al. (2012) als Paper veröffentlicht. Es ist zu diskutieren, ob es sich dabei um einen weiteren Hinweis auf eine Entwicklungsverzögerung des zentralen Nervensystems handelt wie dies in diversen Vorbefunden (z.B. Shaw et al., 2007; Überblick bei El-Sayed et al., 2003) gezeigt wird. Jedoch haben Bender et al. (2005) gezeigt, dass die iMP mit zunehmendem Alter größer wird, während die mPINV kleiner wird. Damit widersprechen sich die Befunde und passen nicht zur Idee der Entwicklungsverzögerung. Da in der Arbeit von Romanos keine Veränderung durch MPH beobachtet werden konnte, gingen die Autoren eher von einem qualitativen Defizit im motorischen Kortex aus. Dies wird damit begründet, dass sowohl iMP als auch mPINV gleichsinnig betroffen sind. Diesem entgegen steht wiederum eine Veröffentlichung von Bender et al. (2009), in der die Verfasser zeigen, dass es sich bei den Potentialveränderungen während der zunehmenden Ausreifung des Gehirns nicht um dieselben Veränderungen wie die durch MPH hervorgerufenen handelt. Sie fanden verringerte lateralisierte Potentiale für beide Potentialkomponenten bei Patienten mit ADHS und stellten fest, dass das iMP durch MPH nicht beeinflusst wird, die bei den Patienten verlängerte mPINV jedoch durch MPH beeinflusst wird. Daher deuten diese Befunde auf eine abweichende Entwicklung oder Entwicklungsverzögerung bei ADHS-Patienten hin und eher nicht auf ein qualitatives Defizit im Gehirn, das durch MPH nur teilweise korrigiert werden kann.

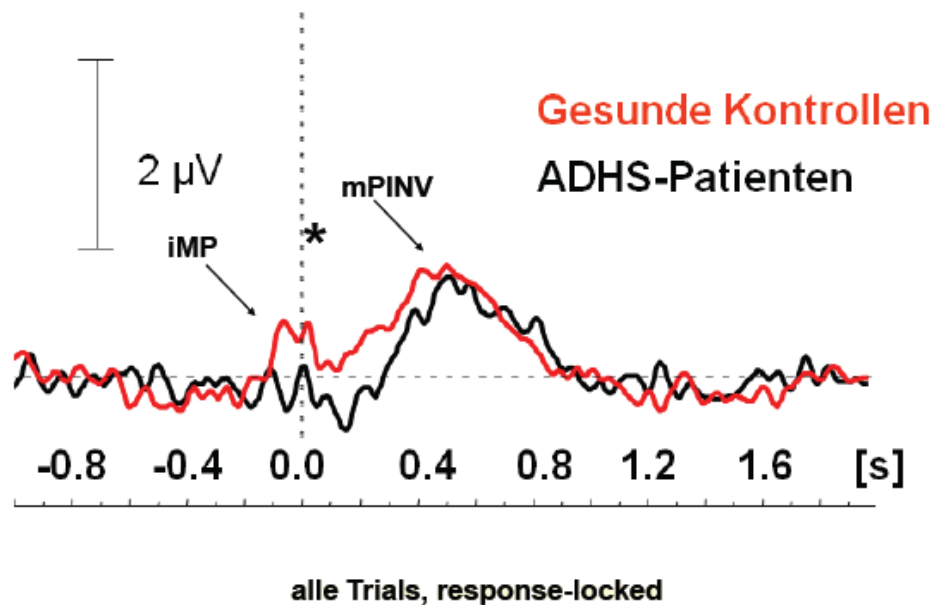


Abbildung 1: Darstellung der ereigniskorrelierten Potentialkomponenten iMP und mPINV. Die gestrichelte Linie ist der Zeitpunkt des Tastendrucks. Markiert sind iMP und mPINV. Posterpräsentation von Romanos et al. (2007) im Rahmen der Biologischen Arbeitskreistagung der Biologischen Kinder- und Jugendpsychiatrie in Homburg.

Insgesamt lässt sich eine erstaunliche Heterogenität der Befunde zum Thema ADHS und Motorik feststellen. Es kommen die unterschiedlichsten Methoden zum Einsatz wie Verhaltensbeobachtung (Denckla, 1985; Cole et al., 2008) und Bildgebung mit fMRT (Mostofsky et al., 2006; Depue et al., 2010), transkranielle Magnetstimulation (Moll et al., 2000), EEG (Arbeiten der Arbeitsgruppen um Bender und Romanos) oder fNIRS (wie in der vorliegenden Arbeit). Während einige Arbeiten eher auf ein qualitatives Defizit im motorischen Kortex hinweisen (Moll et al., 2000; Mostofsky et al., 2006; Romanos et al., 2007), gibt es andere Befunde, die eine quantitative Entwicklungsverzögerung als Ursache der ADHS nahe legen (Shaw et al., 2007; Bender et al., 2009). Hier besteht noch weiterer Forschungsbedarf.

2.1.2 ADHS und Dopamin

Der Neurotransmitter Dopamin ist beteiligt an der Initiierung, Planung und Ausführung von Bewegungen (Sagvolden et al., 2005). Zur Behandlung der

ADHS wird seit vielen Jahren Methylphenidat (MPH) verabreicht. Die genaue Wirkweise ist noch nicht vollständig verstanden, sicher scheint, dass es in den **Dopaminstoffwechsel** eingreift (Engert & Pruessner, 2008) und die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt im zentralen Nervensystem hemmt, indem es an den Dopamintransporter (DAT1) bindet und ihn blockiert (Ritz et al., 1987; Volkow et al., 1995; Volkow et al., 1998). Bei Patienten ohne Methylphenidat wurden verringerte Konzentrationen von Dopamin sowie erhöhte Konzentrationen von DAT im Gehirn (Dougherty et al., 1999) und dort überproportional im Striatum festgestellt. Hierzu gab es Untersuchungen mittels Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) (K. H. Krause et al., 2000b) und Immunocytochemie (Ciliax et al., 1995). Im Verlauf konnte nachgewiesen werden, dass bereits die Applikation einer geringen Menge von MPH (3 x 5mg/Tag) die DAT1-Dichte nach vierwöchiger Therapie unter das Niveau gesunder Probanden senkte, nachdem es vor Beginn der Therapie signifikant höher gewesen war (K. H. Krause et al., 2000b). Die klinische Wirkung von MPH setzt schon sehr früh, etwa 30 Minuten nach der ersten Dosis, ein.

Um die Erkrankung genauer studieren zu können, wurden unterschiedliche **Tiermodelle** und Untersuchungsmethoden etabliert. Besonders zu erwähnen sind zwei Tiermodelle. Die spontan hypertensive Ratte (SPHR) gilt als ein sehr gutes Tiermodell für ADHS (Russell et al., 2005). Sie besitzt motorische Überaktivität, motorische und kognitive Impulsivität sowie eine Hyperaktivität, die nicht in neuartigen, unbekanntem Situationen auftritt, jedoch dann entsteht, wenn Belohnungen ausbleiben (Sagvolden, 2000). Die Tiermodelle zeigen Veränderungen im Dopaminstoffwechsel (Übersicht über 14 Tiermodelle bei van der Kooij & Glennon, 2007). Diese Befunde geben einen Hinweis auf eine Mitbeteiligung des Dopaminstoffwechsels bei der Ätiologie der Erkrankung (siehe auch Genro et al., 2010). In einem Tierversuch konnte von Berridge et al. (2006) gezeigt werden, dass MPH die Ausschüttung von Noradrenalin und Dopamin im präfrontalen Kortex erhöht. Dieser Gehirnbereich scheint für die Ätiologie der ADHS von besonderem Interesse zu sein. Weitere Arbeiten zum präfrontalen Kortex und auffällige Befunde wurden von mehreren Autoren veröffentlicht. Ein Überblick hierzu ist in Arnsten (2009) publiziert.

Besonders interessant sind aber auch die Befunde aus dem **Striatum**, weil dieser Gehirnbereich über den kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regulationskreis (siehe Abbildung 2) Einfluss auf die Motorik hat. Dieser ist bei ADHS, aber auch bei weiteren Erkrankungen wie beispielsweise dem Morbus Parkinson, häufig symptomatisch gestört. Einen Überblick über die verschiedenen Studien, die die Beteiligung und Veränderung unterschiedlichster Gehirnareale wie präfrontaler Kortex, Stammganglien, Corpus callosum und Kleinhirn nachwies, wurde von Krain & Castellanos (2006) veröffentlicht. Bildmorphologische Veränderungen in der Substantia nigra, die einen großen Anteil an dopaminergen Zellen enthält und ein zentrales Element im kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regulationskreis ist, wurden von Romanos et al. (2010) beschrieben.

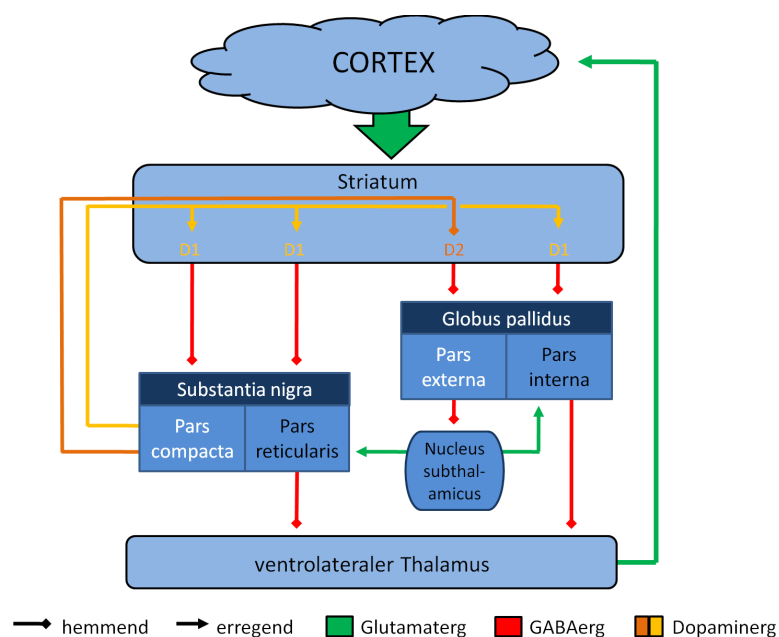


Abbildung 2: Schematische Darstellung des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Netzwerks angelehnt an Trepel (2004), S. 198; Grafik aus Wikipedia

Der Grund für die veränderte Dopaminhaushaltssituation bei ADHS ist unklar. Es handelt sich aber um eine in hohem Maße vererbliche Erkrankung. Deshalb wurden in den letzten Jahren verstärkt **genetische Untersuchungen** durchgeführt, um eventuell vorhandene Assoziationen zwischen der Erkrankung und bestimmten Genen zu finden. In einigen Genen für Proteine, die am

Dopaminstoffwechsel und der -regulation beteiligt sind, konnten Abweichungen wie Polymorphismen (*engl.* variable number tandem repeats, VNTR) und Einzelnukleotid-Polymorphismen (*engl.* single nucleotide polymorphism, SNP) gefunden werden (Übersicht bei Gizer et al., 2009). Insbesondere sind hierzu zwei VNTR-Polymorphismen im DAT1- und im Dopaminrezeptor 4 (DRD 4)- und DRD 5-Gen zu erwähnen, die eine Assoziation zur ADHS-Erkrankung zeigen. Auch in den Genen anderer Dopaminrezeptoren finden sich Polymorphismen, eindeutige Assoziationen zu ADHS sind jedoch noch nicht beschrieben. Darüber hinaus finden sich für weitere am Dopaminstoffwechsel beteiligte Proteine, Rezeptoren und Enzyme, verschiedene genetische Abweichungen, für die teilweise signifikante Assoziationen mit der Erkrankung in der umfassenden Meta-Analyse von Gizer et al. gezeigt werden konnten. An dieser Übersicht über die unterschiedlichen Forschungsbefunde wird die Relevanz des dopaminergen Systems erkennbar, die diese für die Forschungsaktivität bezüglich der Ätiologie der ADHS besitzt.

Zusammenfassend zeigen Studien zur Bildgebung und Neurophysiologie, zu Tiermodellen und zur Genetik bei ADHS, dass Veränderungen im Dopaminhaushalt vorhanden sind und bei dieser Erkrankung eine wichtige Rolle in der Ätiologie spielen.

2.2 Methodischer Forschungsstand

2.2.1 Elektroenzephalografie und ereigniskorrelierte Potentiale

Es wurden verschiedene Methoden zur Messung der Gehirnaktivierung bei ADHS untersucht. Als technisch einfache, bereits lange bekannte und praktisch nebenwirkungsfreie Methode wurde das EEG häufig verwendet. Besonders wertvoll ist das EEG wegen seiner hohen zeitlichen Auflösung. Hiermit können elektrische Oberflächenströme gemessen werden, die im Gehirn durch Neuronenaktivierung entstehen. Dabei entspricht der Ort der Messung nur grob dem Ort der Gehirnaktivierung (zu diesem Problem und Lösungsstrategien siehe Übersicht bei Banaschewski & Brandeis, 2007). Im EEG werden unterschiedlich schnelle Frequenzen unterschieden. Damit können EEG-Spektralanalysen erstellt werden. Dabei wird das gesamte registrierte Signal in einzelne Frequenzkomponenten zerlegt und das Verhältnis und die topografische Verteilung langsamerer und schnellerer Frequenzen bestimmt. Die unterschiedlich schnellen Frequenzen entstehen durch einen unterschiedlichen Grad der Wachheit und verändern sich mit zunehmender Ausreifung des Gehirns (Review bei Barry et al., 2003), sind aber auch zu einem gewissen Grad interindividuell unterschiedlich. Im Zusammenhang mit ADHS wurden in einer Studie mit Mädchen von Clarke et al. (2007) Veränderungen in der Frequenzverteilung langsamer Wellen beschrieben, die sich unter der Einnahme von MPH oder Dexamphetamin normalisierten.

In einer anderen Studie wurde untersucht, ob die Einnahme von MPH pathologische EEG-Veränderungen im Sinne einer Senkung der Krampfschwelle verursacht. Auch eine solche Untersuchung ist mittels dieser Methode möglich (Kerdar et al., 2007). Die Autoren fanden jedoch keinen Hinweis auf eine verminderte Krampfschwelle durch die Einnahme von MPH.

Im Rahmen einer EEG-Untersuchung können auch ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) gemessen werden (z.B. Fallgatter et al., 2004b). Hierbei werden unterschiedliche Potentialkomponenten wie N1, N2, N170, P300 etc. differenziert, die je nach Aufgabe in einer bestimmten Reihenfolge erscheinen und aufgrund einer bestimmten Gehirnleistung entstehen. Mehrere Autoren berichten über EEG-Veränderungen bei Patienten mit ADHS, die sich unter

MPH-Einnahme zurückbilden (Seifert et al., 2003; Hermens et al., 2005; Clarke et al., 2007; Paul-Jordanov et al., 2010). Seifert und Kollegen führten 2003 einen modifizierten CPT durch. Die verminderte P300-Amplitude (260-410 ms nach dem Tastendruck) als Ausdruck der Antwortinhibitionsleistung wurde durch Einnahme von MPH normalisiert. Hermens et al. (2005) berichten ähnliche Ergebnisse aus ihrer Untersuchung mittels eines oddball tasks. Obwohl in dieser Studie keine P300-Abnormalität bei unmedizierten ADHS-Patienten gefunden werden konnte (jedoch eine reduzierte P200-Komponente), kam es zu einer Erhöhung der P300-Amplitude durch MPH. Bender und Kollegen beschäftigten sich in mehreren Publikationen ausführlich mit Motorpotentialen und deren Lokalisierung (Bender et al., 2004, 2005, 2006). In der Publikation von 2006 wird die Berechnung des lateralisierten bewegungskorrelierten Potentials beschrieben. Es wurden die Aktivierungen an den Elektrodenpositionen C3 und C4 gemessen und miteinander verrechnet. So wird die Differenz der Aktivierung an C3 und C4 als lateralisiertes Motorpotential bezeichnet. Innerhalb dieses Potentials wurden wiederum mehrere Komponenten identifiziert, über die im Kapitel 2.1.1 berichtet wird. EEG-Messungen mit ihrer hohen zeitlichen Auflösung können mit anderen bildgebenden Methoden kombiniert werden. Hier bieten sich insbesondere fMRT, NIRS oder PET (Positronen-Emissions-Tomografie) an, da diese über eine bessere räumliche Auflösung verfügen und so präzisere Aussagen über den Ort der Aktivierung getroffen werden können. Nachteilig ist die EEG-Messung bei Kindern mit ADHS, da sie gegenüber Bewegungsartefakten besonders anfällig ist. Dieses Problem findet sich jedoch auch bei fMRT, PET und - in geringerem Maße - bei NIRS.

2.2.2 Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS)

Die Methode der Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) wurde 1977 von Jöbsis erstmals beschrieben. Nah-infrarotes Licht mit einer Wellenlänge von 650-950 nm durchdringt Haut und Schädelkalotte. Dieses Frequenzspektrum wird auch als optisches Fenster bezeichnet (Cope & Delpy, 1988). Ein Areal unterhalb der Eintrittsstelle wird von diesem Licht durchleuchtet (Fallgatter et al., 2004a; Okamoto et al., 2004), dabei wird es von Oxy- und

Deoxyhämoglobin unterschiedlich absorbiert und das verbleibende Licht gestreut oder reflektiert. Durch nahe gelegene Detektoren erfolgt die Messung dieses Lichtanteils.

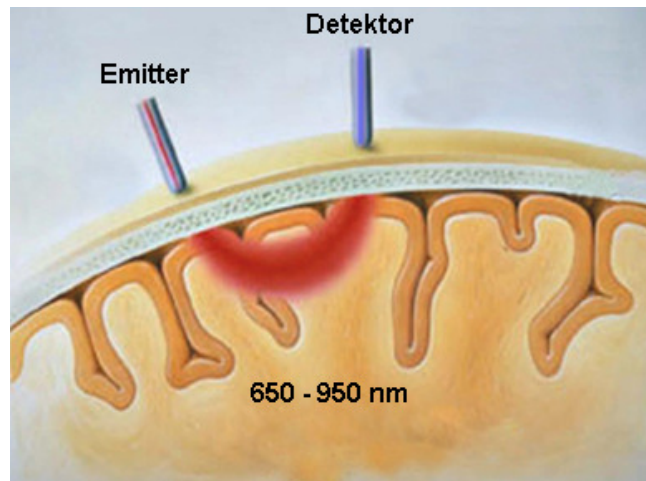


Abbildung 3: Bananenförmiger Weg des nah-infraroten Lichts durch Haut, Knochen und Gehirn

Die Aktivierung von Neuronen benötigt Energie in Form von Sauerstoff. Es konnte gezeigt werden, dass es konsekutiv zu einer Zunahme der Durchblutung kommt (Kennan et al., 2002). Plichta et al. (2007a) zeigten, dass es wenige Sekunden nach Stimulusbeginn zu einer Zunahme des oxygenierten Blutes mit einem Peak bei sechs Sekunden und einer Abnahme des deoxygenierten Blutes im aktivierten Gehirnareal kommt. Dieses Phänomen wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet (Obrig et al., 2000; Logothetis & Wandell, 2004). Deshalb kann aufgrund der Veränderung der Gehirndurchblutung auf lokale Neuronenaktivierung geschlossen werden.

NIRS-Messungen sind vergleichsweise unempfindlich gegenüber Bewegungen, sodass Hand- und Fingerbewegungen während der Messung möglich sind (Fallgatter et al., 2004a) und auch geringe Kopfbewegungen toleriert werden können. Das macht die Methode in besonderem Maße geeignet für unsere Studie und für Patienten mit ADHS, die häufig Schwierigkeiten haben, ruhig zu sitzen, da sie verstärkte motorische Hyperaktivität zeigen. Die Anwendung der NIRS ist im Sitzen möglich und damit in einer natürlicheren Körperhaltung als dies im fMRT möglich wäre. Auch die Lärmbelastung ist äußerst gering

verglichen mit bisher angewendeten Untersuchungstechniken wie fMRT (Plichta et al., 2006). Ein weiterer Vorteil gegenüber PET und SPECT ist die fehlende Strahlenbelastung. Der apparative Aufwand ist bei NIRS deutlich geringer als bei den vorhergehend genannten Methoden.

Nachteilig ist die geringere Ortsauflösung verglichen mit fMRT (Obrig & Villringer, 2003). Ein weiteres Problem der Methode ergibt sich aus der Tatsache, dass es bisher noch nicht möglich ist, zuverlässig absolute Konzentrationen von Oxy- und Deoxyhämoglobin anzugeben, sodass nur Konzentrationsänderungen im Verlauf messbar und interpretierbar sind.

Obrig & Villringer (2003) sowie Kleinschmidt et al. (1996) schrieben in Reviewartikeln, dass die meisten Ergebnisse von NIRS-Studien mit den Befunden aus vorangegangenen fMRT- oder PET-Studien übereinstimmen. Verschiedene Studien belegen die Vergleichbarkeit von fMRT, PET (zitiert von Hoshi, 2007) und SPECT (zitiert von Fallgatter et al., 2004a). Eine Arbeit untersuchte den Einfluss der individuellen anatomischen Strukturen auf die Sensitivität der NIRS-Messung (Haeussinger et al., 2011). Einige Arbeiten zeigen die Stabilität der NIRS-Parameter bei wiederholter Testung (Plichta et al., 2007b; Schecklmann et al., 2008).

2.2.3 Kombinationsmessung mit EEG und fNIRS

In der vorliegenden Studie untersuchten wir unsere Probanden gleichzeitig mit EEG und fNIRS. Die Validität beider Methoden im Zusammenhang mit Gehirnaktivierung wurde von Takeuchi et al. (2009) gezeigt. Eine weitere Arbeit bei gesunden Probanden wurde von Ehliis et al. (2009) veröffentlicht. Weitere Arbeiten, die sich mit Kombinationsmessungen beschäftigt haben, finden sich bei Koch et al. (2006) und Roche-Labarbe et al. (2007). Soweit uns bekannt ist, existiert bisher keine entsprechende Arbeit, die sich explizit mit dem Thema ADHS beschäftigt. Aufgrund der oben genannten Vorbefunde halten wir die simultane Registrierung von EEG als elektrophysiologische Messung und NIRS als auf einem metabolischen Maß beruhendes Verfahren für sinnvoll. Während das EEG eine hohe zeitliche Auflösung hat, ist die räumliche Aussagefähigkeit über Gehirnaktivierung mittels fNIRS besser. Weiterhin wollen wir mit dieser

Methodik Aussagen über die Kombination beider Messmethoden und ihre wechselseitigen Korrelationen machen.

2.3 Zusammenfassung, Fragestellung und Hypothesen

Trotz einiger experimenteller Hinweise auf einfache motorische Defizite bei ADHS ist dieses Thema noch nicht hinlänglich erforscht. Während vergleichsweise viele Untersuchungen zur motorischen Inhibition (z.B. Fallgatter et al., 2004b; Lijffijt et al., 2005) vorliegen, beschäftigten sich nur wenige Arbeiten mit der motorischen Exekution (z.B. Denckla, 1985; Mostofsky et al., 2006). Mit der vorliegenden Arbeit soll die Untersuchung lateralisierter Motorpotentiale von Romanos et al. (2007) in einer vergrößerten Stichprobe repliziert werden. In dieser Studie wurden Gehirnaktivierungsunterschiede zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Probanden gefunden, die nicht durch die Einnahme von MPH beeinflusst wurden, sodass von einem qualitativen Defizit im motorischen Kortex ausgegangen wird. Mostofsky et al. (2006) fanden in ihrer fMRT-Studie verringerte Aktivierung im primärmotorischen Kortex bei Patienten mit ADHS. Hierbei wurde vorgeschlagen, als weitere Messinstrumente die Elektromyografie (EMG) und einen Accelerometer zu verwenden, um überflüssige Bewegungen messbar zu machen, die möglicherweise Grund für die veränderte Aktivierung sein könnten. Darüber hinaus kann mit der EMG festgestellt werden, ob die Gruppen bezüglich der muskulären Aktivität vergleichbar sind, d.h. um zu überprüfen, ob die Gruppenunterschiede darauf zurückzuführen sind, dass eine Gruppe mehr Kraft aufwendet. Wenn dies kontrolliert wird, können gemessene Unterschiede in der Gehirnaktivierung der Gruppen als Hinweis auf quantitativ unterschiedliche Gehirnaktivierung gewertet werden. Während Mostofsky die Fingerbewegungen in frei gewählter Geschwindigkeit durchführen ließ, war in unserem Paradigma der Rhythmus für das Fingertapping mit dem Zeigefinger und als etwas komplexere Aufgabe die Finger-Daumen-Opposition vorgegeben. Unser Versuchsaufbau ermöglicht die Registrierung des Zeitpunkts des Tastendrucks. So kann kontrolliert werden, ob Kinder mit ADHS früher oder später als gesunde Probanden drücken. Wir untersuchten, ob die Einnahme von MPH bei ADHS die abhängigen Variablen beeinflusst. Neben den Kindern

mit ADHS wurde auch eine parallelisierte unmedizierte Kontrollgruppe untersucht.

In unserer Untersuchung wurden die folgenden Variablen registriert:

- Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin, gemessen mit fNIRS.
- Lateralisierte evozierte Motorpotentiale mit den Potentialkomponenten iMP und mPINV, gemessen mit EEG.
- Muskelaktivität des Daumens als Maß für die Bewegung bei der Finger-Daumen-Opposition beziehungsweise Muskelaktivität des Zeigefingers beim Zeigefinger-Tapping, jeweils gemessen mit EMG.

Hypothesen

Im Folgenden werden die Hypothesen formuliert, die in dieser Arbeit untersucht werden sollten.

1. Kinder mit ADHS haben ein vermindertes iMP- und mPINV-Potential verglichen mit einer entsprechend parallelisierten Kontrollgruppe. Diese Hypothese ist aus der Arbeit von Romanos und Kollegen ableitbar, die ein verringertes Motorpotential fanden (Romanos et al., 2007).
2. Die medikamentöse Einnahme von Stimulanzien (MPH oder Amphetamin) führt nicht zu einer Veränderung der Amplitude von mPINV-Potentialen. Diese Hypothese ist aus der Arbeit von Romanos und Kollegen ableitbar, die keine Veränderung der verringerten Motorpotentiale durch die Einnahme von MPH fanden (Romanos et al., 2007).
3. Die kortikale Oxygenierung als Maß der neuronalen Aktivität, gemessen mittels fNIRS, ist im primärmotorischen Kortex bei Kindern mit ADHS vermindert. Das ist ableitbar aus fNIRS-Studien zu ADHS, die eine verringerte Oxygenierung fanden (Ehlis et al., 2008; Schecklmann et al., 2008b) sowie aus der Studie von Mostofsky et al. (2006), die eine verminderte fMRT-Aktivierung im entsprechenden motorischen Gehirnareal fanden.
4. Analog zu Hypothese 2 postulieren wir, dass die Einnahme von Stimulanzien nicht zu einer veränderten Gehirnoxygenierung führt. Diese Hypothese wird ebenfalls aus der Studie von Romanos et al. (2007)

abgeleitet, in der sich keine Veränderung der Motorpotentiale durch Stimulanzienmedikation feststellen ließ. Wir postulieren, dass bei fehlender Veränderung der Motorpotentiale ebenfalls keine Veränderung der Gehirnoxygenierung zu finden sei.

3 Stichprobe und Methoden

3.1 Stichprobe

Die Studie erfolgte im Rahmen der durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten Klinischen Forschergruppe 125 „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS): Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf“. Die Probanden wurden über die Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg rekrutiert. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

Es wurden 31 Patienten mit ADHS im Alter von 10.4 bis 15.5 Jahren untersucht, die mit MPH oder Amphetamin behandelt werden. Die Diagnose der ADHS wurde in der Ambulanz der Klinik durch erfahrene Ärzte und Mitarbeiter erstmals gestellt oder bestätigt. Als Kontrollgruppe wurden 22 gesunde Probanden untersucht. Diese wurden rekrutiert aus einem vorhandenen Pool an Kontrollprobanden der KFO 125, welche ihr Einverständnis gegeben hatten, für weitere Studien kontaktiert werden zu dürfen. Die Gruppen wurden bestmöglich nach Alter und Geschlecht parallelisiert.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium war eine von Mitarbeitern (Ärzten und Psychologen) der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie festgestellte Diagnose AHDS nach DSM-IV mit kontinuierlicher Einnahme von MPH oder Amphetamin. Kinder, die mit dem Wirkstoff Atomoxetin, anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, Neuroleptika oder homöopathischen Medikamenten behandelt wurden, konnten nicht eingeschlossen werden. Als Ausschlusskriterien in der Patientengruppe galten folgende psychiatrische Erkrankungen: Zwang, Major Depression, Autismus, Psychose und schwere Ticstörung. Für die Kontrollgruppe galten alle neurologischen und psychiatrischen sowie schwere somatische Erkrankungen als Ausschlusskriterien. Kinder mit akuten Erkrankungen der Nase, die mit Riechstörung einhergehen könnten wie Rhinitis acuta und Rhinitis allergica, wurden in beiden Gruppen aufgrund einer parallel durchgeführten Riechprüfung

ausgeschlossen. Kinder, die ein schweres Schädel-Hirn-Trauma oder eine Operation am Gehirn in der Vorgeschichte hatten, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Ebenfalls wurden Linkshänder ausgeschlossen. Die Patienten wurden gebeten nach Absprache mit dem behandelnden Arzt sowie mit Zustimmung der sorgeberechtigten Eltern an einem der beiden Messtermine ohne die übliche Standardmedikation zu kommen. Diese sollte mindestens 36 Stunden vor der Messung abgesetzt worden sein, was etwa zehn Halbwertszeiten von MPH und sechs von Amphetamin entspricht. Zum anderen Messtermin sollten die Kinder ihre gewohnte Medikation einnehmen.

3.1.2 Verfahren zur Feststellung der Diagnose

Die Patienten stellten sich in den Jahren von 2004 bis 2009 im Rahmen der Klinischen Forschergruppe ADHS KFO 125 in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg vor und wurden dort umfangreich phänotypisiert. Alle Probanden erteilten der Klinik die Erlaubnis, sie bezüglich weiterer Studien erneut kontaktieren zu dürfen. Für die primäre Diagnosestellung kam ein klinisches Interview zur Stellung der Diagnose ADHS gemäß DSM-IV sowie zur Feststellung psychiatrischer Komorbiditäten zum Einsatz [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version (K-SADS-PL), Kaufman et al., 1997]. Die zur Erhebung der aktuellen Symptomatik verwendeten Verfahren werden in Kapitel 3.2.2 beschrieben.

3.1.3 Stichprobe zur Auswertung

Aus Tabelle 3 sind die Gruppencharakteristika der Stichprobe ersichtlich.

Tabelle 3: Deskriptive Beschreibung der untersuchten Stichprobe, Mittelwerte \pm Standardabweichung; Verwendung von t-Tests und χ^2 -Test; m=männlich; w=weiblich; FBB-HKS= Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen; CBCL = Child Behaviour Checklist

	Kontrollen	Patienten	Statistische Kennwerte
gemessen (n=)	22	31	
Dropout (n=)	6	7	
in der Auswertung (n=)	16	24	
Geschlecht	6m / 10w	19m / 5w	$\chi^2=7.11$; $df=1$; $p=0.008$
Alter (Monate)	148.44 \pm 18.29	154.25 \pm 16.71	T=1.04; $df=38$; $p=0.306$
Intelligenz (IQ-Punkte)	114.75 \pm 12.63	111.70 \pm 11.88	T=0.77; $df=37$; $p=0.447$
FBB-HKS Eltern (Punkte)	0.20 \pm 0.14	1.43 \pm 0.61	T=7.91; $df=38$; $p<0.001$
CBCL (Punkte)	13.25 \pm 10.47	41.71 \pm 17.67	T=5.79; $df=38$; $p<0.001$

Die Stichprobe ist bezüglich Alter und Intelligenz vergleichbar. Wie zu erwarten war unterscheiden sich die Gruppen signifikant bezüglich des Wertes für die CBCL (Child Behaviour Checklist) und den FBB-HKS im Elternurteil. Im CBCL werden Probleme im sozialen Bereich abgefragt wie beispielsweise sozialer Rückzug, aber auch Skalen wie Zwanghaftigkeit, Aggressivität oder Aufmerksamkeit. Im FBB-HKS beurteilen die Eltern verschiedene Komponenten, die zum Hyperkinetischen Syndrom gehören. Beide Fragebögen werden häufig zum Screening eingesetzt. Unerwünscht ist der signifikante Gruppenunterschied bezüglich des Geschlechts. Dieser kommt dadurch zustande, dass in der Endphase der Rekrutierung ein Mangel an männlichen Kontrollen herrschte und darüber hinaus von einigen männlichen Kontrollen und einigen weiblichen ADHS-Patientinnen die Messungen nicht verwertbar waren. So ergab sich am Ende dieses ungünstige, signifikant unterschiedliche Geschlechterverhältnis. Zum Ausschluss von Probanden nach der Messung

kam es wegen technischer Störungen, wie Ausfall eines Messkanals oder fehlender Übertragung von Triggersignalen oder starken Artefakten (4 Patienten/ 6 Kontrollen). Patienten, von denen keine zweite Messung erhoben werden konnte, weil sie nicht zum zweiten Messtermin erschienen waren oder die Messung dann nicht durchführen wollten, wurden ebenso ausgeschlossen (n=3).

3.2 Verfahren zur Datenerhebung

3.2.1 Kontaktaufnahme

Alle Studienteilnehmer wurden telefonisch kontaktiert. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, als Motivation erhielt jeder Proband einen Kinogutschein pro Termin. Im Telefongespräch wurde eine Aufklärung über den Inhalt unserer Studie, die geplanten Maßnahmen und ein Kurzinterview im Hinblick auf Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Bei Bereitschaft der Familie zur Studienteilnahme erfolgte die Terminvereinbarung. Alle teilnehmenden Familien erhielten per Post eine Terminbestätigung, eine schriftliche Aufklärung, Fragebögen für das Kind und für dessen Eltern sowie eine Einverständniserklärung, die die Familien zum ersten Termin mitbrachten. Fragen zur Studie wurden beantwortet und die Unterschriften der Erziehungsberechtigten und der Probanden mussten vor Beginn der Untersuchungen vorliegen. Die Fragebögen wurden ausgefüllt zum ersten Termin mitgebracht. Das Anschreiben, die Aufklärungen sowie das von uns verwendete Messprotokoll sind im Anhang dargestellt.

3.2.2 Verfahren zur Erhebung der aktuellen klinischen Symptomatik

Die Fragebögen dienten zur Re-Evaluation der klinischen Symptomatik. Da die Eingangsuntersuchung zum Teil mehrere Jahre zurücklag, war es notwendig bei allen Probanden die aktuelle Krankheitsintensität festzustellen. Alle Patienten waren medikamentös behandelt und befanden sich in regelmäßiger kinder- und jugendpsychiatrischer Behandlung. Von den Eltern wurde die Child Behaviour Checklist (CBCL/4-18, Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998) sowie der Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische

Störungen (FBB-HKS, Döpfner & Lehmkuhl, 1999) bearbeitet. Des Weiteren wurden mit Hilfe des Selbstbeurteilungsverfahrens DIKJ (Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche; Stiensmeier-Pelster et al., 2000) depressive Symptome erfasst. In einem weiteren Fragebogen wurde die Händigkeit ermittelt (Fragebogen zur Händigkeit, Oldfield, 1971). Im Rahmen weiterer assoziierter Untersuchungen wurden noch andere Fragebögen ausgefüllt, die jedoch für diese Arbeit nicht von Relevanz sind. Darunter befand sich beispielsweise das Inventar zur Erfassung von Impulsivität, Risikoverhalten und Empathie bei 9 bis 14-jährigen Kindern (IVE, Stadler et al., 2004).

Sofern aus den Untersuchungen in der Ambulanz noch kein Intelligenzwert vorlag, wurde am Messtermin ein Culture Fair Intelligence Test (CFT-20, Form A, für Kinder ab 9 Jahre, Cattell & Weiß, 1977) durchgeführt (n=5). Bei den übrigen Probanden wurde auf die Vorbefunde im Rahmen der KFO 125 zurückgegriffen. Bei einem Probanden konnte kein Wert erhoben werden.

3.2.3 Durchführung der Untersuchung

Die Messungen fanden in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung unter der Leitung von Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter statt. Die Messung der Kontrollprobanden erfolgte einmal, die der Patienten wurde insgesamt zweimal durchgeführt. Die zweite Untersuchung fand im Abstand von 21 bis 56 Tagen nach der ersten Messung statt. Es erfolgte eine Randomisierung bezüglich der Medikamenteneinnahme. Eine Hälfte der ADHS-Gruppe kam beim ersten Termin mit und beim zweiten Termin ohne vorherige Medikamenteneinnahme, die andere Hälfte verfuhr gegensinnig. Die Kinder nahmen ihre Standardmedikation und -dosierung ein, es wurde aber darauf geachtet, dass während der gesamten Untersuchungszeit entsprechend den Halbwertszeiten noch von einer Medikamentenwirkung ausgegangen werden konnte. Bei Präparaten mit unretardiertem Wirkstoff (Ritalin®, Medikinet®, Equasym®, MPH-Generika) wurde ein Wirkeintritt innerhalb von 30 Minuten und eine Wirkdauer von maximal vier Stunden zugrunde gelegt. Für Ritalin LA®, Equasym retard® und Medikinet retard® wurde eine maximale Wirkdauer von sieben Stunden angenommen. Bei

Concerta® wurde mit einer maximal zwölfstündigen Wirkung gerechnet (Walitza et al., 2009). Gegebenenfalls wurde mit den Eltern vereinbart, am Untersuchungstag die Einnahme des Medikaments später als gewöhnlich durchzuführen, sofern aus klinischen Gründen nichts dagegen sprach. Jede für die Studiendurchführung notwendige Änderung der Medikation vom verordneten Schema wurde mit dem supervidierenden Facharzt der Kinder- und Jugendpsychiatrie Prof. Dr. med. Marcel Romanos und gegebenenfalls dem behandelnden Arzt rückgesprochen. Die unmedizierte Kontrollgruppe wurde nur einmal untersucht.

3.2.4 Untersuchungsablauf und Aufgabenstellung

Die hier beschriebene Arbeit ist Teil eines größeren Forschungsprojekts. Die Probanden wurden in stets gleicher Abfolge einer größeren Testbatterie unterzogen. Zu Beginn wurden eine Riechprüfung sowie ein CPT in einem virtuellen Klassenzimmer durchgeführt. Es wurden 10 ml Blut für genetische Studien abgenommen. Die Gesamtdauer dieses ersten Testabschnitts betrug ca. 1 bis 1.5 Stunden. Die Ergebnisse wurden bei Schecklmann et al. (2011) veröffentlicht.

Im zweiten Teil der Untersuchung erfolgten die hirnfunktionellen Messungen durch den Autor oder eine weitere Doktorandin (Susanne Aucktor). Zunächst erfolgte eine Untersuchung der Gehirnaktivierung mittels NIRS durch einen Riechreiz, welche Thema der Dissertation von Frau Aucktor ist. Anschließend wurde die kombinierte fNIRS-EEG-Ableitung durchgeführt, welche Thema der vorliegenden Dissertation ist. Es wurde darauf geachtet, dass jeweils beide Messungen bei einem Probanden (mit MPH / ohne MPH) von demselben Doktoranden durchgeführt wurden und dass beide Doktoranden eine ähnliche Zahl an Kontrollkindern und Patienten untersucht hatten. Dies sollte Versuchsleitereffekte zwischen den Wiederholungsmessungen verhindern.

Zu Beginn der Untersuchung wurde den Probanden der Versuchsablauf erklärt. Dabei wurden die Geräte und deren Funktion vorgestellt. Anschließend erfolgte die technische Vorbereitung mit Befestigung der EEG- und EMG-Elektroden sowie eines Accelerometers am Probanden. Zur Messung saßen die Kinder an einem Tisch einen Meter vor einem 17“-Bildschirm, auf dem die

durchzuführende Aufgabe mittels Bildern dargestellt wurde (siehe Anhang 8.3). Die Hände der Kinder ruhten flach auf einer weichen Unterlage, der linke und rechte Zeigefinger neben je einer Taste, die im Abstand von neun Zentimetern auf der Unterlage angebracht waren. Diese Unterlage war 29 x 51 x 2 cm groß. Am Endglied der beiden Daumen wurde jeweils eine Drucktaste mittels eines Klettverschlussbands befestigt. Die Tasten waren handelsübliche Eingabetasten mit einer Tastenfläche von 17.5 x 12.5 mm und einer Höhe von 15 mm. Diese wurden mit Computermaustasten parallel geschaltet und lieferten ihr Signal über den USB-Anschluss an einen handelsüblichen Computer mit dem Betriebssystem *Windows XP* (Microsoft Deutschland GmbH, Deutschland). Die Eingabesignale wurden mittels des EEG-Programms *Brain Vision Recorder* (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) digital gespeichert. Der Accelerometer wurde an der Medialseite des rechten Zeigefingers befestigt. Die Präsentation der Aufgaben wurde durch das Programm *Presentation* (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA) vorgenommen.

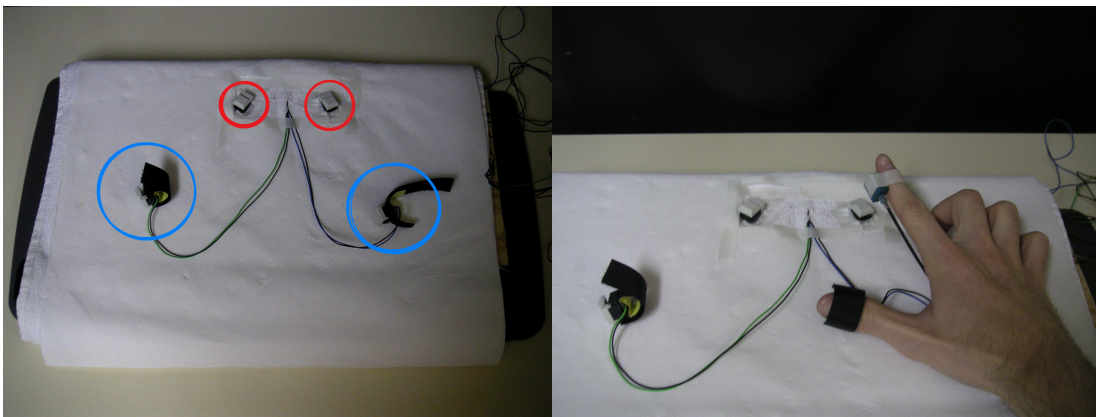


Abbildung 4: Tastenkonstruktion mit den beiden Eingabetasten für das Tapping mit dem Zeigefinger (rote Markierung) sowie der Tasten mit Halterung zur Befestigung am Daumen (blaue Markierung). Am rechten Zeigefinger ist der Accelerometer befestigt.

Es gab vier Bedingungen, die den Kindern genau erklärt wurden und in einem vorgegebenen Rhythmus ausgeführt werden sollten. Dabei handelte es sich um Finger-Daumen-Opposition mit der linken Hand, der rechten Hand, Fingertapping mit dem linken und dem rechten Zeigefinger. Bei der Finger-Daumen-Opposition sollten die Kinder mit den vier Fingern in sequenzieller

Reihenfolge die Taste am Daumen drücken. Die Reihenfolge war vorgeschrieben: Zeigefinger, Mittelfinger, Ringfinger, kleiner Finger, Zeigefinger usw. Beim Fingertapping sollten die Kinder eine der beiden auf der Unterlage angebrachten Tasten drücken (rechte Taste mit rechtem Zeigefinger, linke Taste entsprechend mit linkem Zeigefinger). Der Rhythmus wurde bei allen Aufgaben durch das Aufblinken verschiedenfarbiger Rahmen um die Fotos auf dem Bildschirm kenntlich gemacht. Es erfolgte mit einer Frequenz von 1 Hz und dauerte je 100 ms. Dazu wurden die Ampelfarben verwendet. Bei rot sollten die Hände in der Ruheposition ruhig auf der Versuchsanordnung liegen. Zweimaliges gelbes Blinken signalisierte den Beginn oder das Ende der Aufgabe, welche gerade auf dem Bildschirm angezeigt wurde. Zu jedem grünen Blinken sollte möglichst synchron die entsprechende Taste gedrückt werden. Um möglichst gute Messdaten zu erhalten, wurden die Kinder instruiert, einen möglichst kurzen Tastenkontakt sowie möglichst schnelle und große Fingerbewegungen anzustreben. Nach jeder Aufgabe folgte eine Pause von 24 Sekunden.

Jeder Aufgabenblock umfasste 24 Trials. Jede der vier Aufgaben wurde dreimal durchgeführt, sodass idealerweise 72 Trials pro Aufgabe zur Versuchsauswertung zur Verfügung standen. Die Abfolge der einzelnen Aufgabenblöcke erfolgte randomisiert.

Es wurde eine Übungsrunde vorgenommen, in der die Probanden die Darstellung der Aufgaben auf dem Bildschirm kennen lernten und die Bewegungen einübten. Dabei konnte vom Versuchsleiter korrigierend eingegriffen werden, um während der Messung möglichst wenig zu stören. Zuletzt wurde die NIRS-Haube auf dem Kopf platziert. Direkt vor dem Messungsbeginn wurden die Kinder nochmals daran erinnert, ruhig und entspannt auf dem Stuhl zu sitzen, insbesondere den Kopf nicht zu bewegen, nicht zu reden und nicht auf die Zähne zu beißen, da dies häufig NIRS- und EEG-Artefakte hervorruft. Während der Messung beobachtete der Versuchsleiter das Kind und achtete darauf, dass die richtige Aufgabe ausgeführt wurde und der Tastendruck möglichst synchron sowie in einer großen, schnellen Fingerbewegung ausgeführt wurde. Die Messung dauerte etwa zehn Minuten.

3.3 Messgeräte

3.3.1 Elektroenzephalografie (EEG)

Zur Durchführung des Versuches wurde bei den Probanden eine EEG mit insgesamt 15 Elektroden durchgeführt (siehe Abbildung 5). Wir verwendeten unipolare Silber/Silberchlorid-Einzelelektroden. Die EEG-Positionen wurden nach dem internationalen EEG-10-20-System (Jasper, 1958) vor Versuchsbeginn ausgemessen und mit rotem Fettstift auf der Kopfhaut markiert. Es wurden die Positionen Pz, Cz, Fz, C3, C4, T5 und T6 abgeleitet. Zusätzlich wurde die Erdungselektrode zwischen der Position von Fz und Cz geklebt. Als Referenzelektroden dienten zwei an den Mastoiden angebrachte Elektroden sowie eine Ableitung auf der Nase. Um Artefakte durch Augenbewegungen erkennen und korrigieren zu können, wurde ein horizontales Elektrokulogramm beidseits mit jeweils einer Elektrode lateral und ein vertikales Elektrokulogramm rechts mit je einer Elektrode oberhalb und unterhalb des Auges abgeleitet. Als EEG-Verstärker verwendeten wir *QuickAmp* (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Diese Daten wurden im Programm *Brain Vision Recorder* gespeichert. Die zeitliche Auflösung der EEG-Messung lag bei 1000 Hz. Der Hautwiderstand an der einzelnen Elektrode überschritt 10 k Ω nicht.

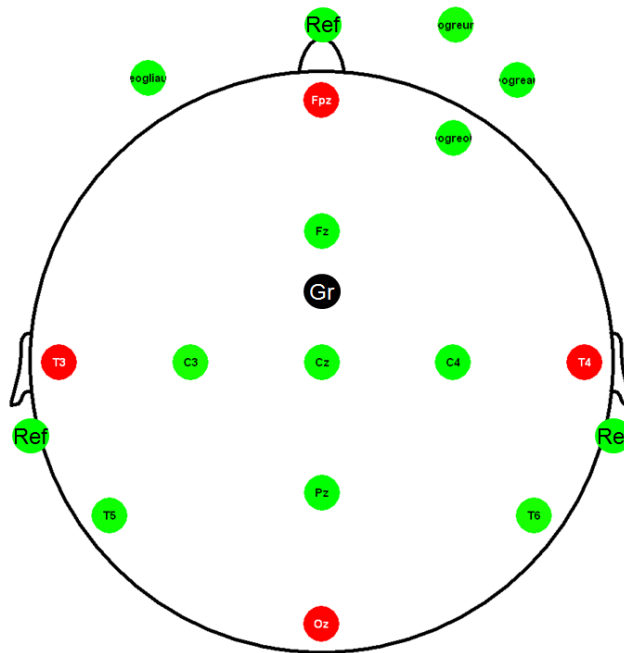


Abbildung 5: Darstellung der verwendeten EEG-Ableitungsstellen am Kopf für die EEG- und EOG-Aufzeichnung in grün und schwarz; die rot markierten Punkte dienen nur als Hilfspunkte beim Ausmessen nach dem internationalen 10-20-System; Ref=Referenzelektrode, Gr=Ground (Erdung)

3.3.2 Elektromyografie (EMG)

Über den proximalen medialen Unterarmen wurde jeweils ein Elektromyogramm abgeleitet. In diesem Bereich liegen die Muskelbäuche der Musculi flexores digitorum profundus et superficialis. Beide Muskelgruppen sind für die Beugung von Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger zuständig. Der oberflächliche Beuger beugt bis zur Mittelphalanx der Finger II-IV und liegt über dem tiefen Muskel. Der Musculus flexor digitorum profundus setzt an der Endphalanx an und beugt bis ins Endglied. Für die Beugung und die Opposition des Daumens ist der Musculus flexor pollicis longus verantwortlich, der ebenfalls am Unterarm entspringt (Schünke et al., 2005). Die Position der ableitenden Elektrode wurde durch Vermessung des Unterarms bestimmt. Bei 75% der Strecke von der distalen Handgelenksfurche bis zur Ellenbeuge wurde durch Palpation die dickste Stelle des Muskelbauches getastet. Als Position für die Referenzelektrode wurde der Epicondylus medialis gewählt, wo die Muskeln entspringen, aber keine Muskelfasern zu erwarten sind. Die verwendeten Elektroden waren bipolare Ag/AgCl-Elektroden. Die Ableitung erfolgte über einen bipolaren Eingang am Verstärker.

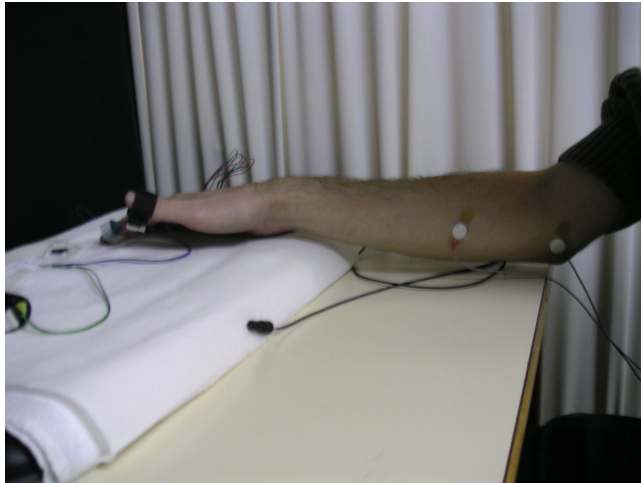


Abbildung 6: Befestigung von Drucktaste am Daumen, Accelerometer am Zeigefinger und EMG-Elektroden am proximalen Unterarm

3.3.3 Accelerometer

Der Accelerometer (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) misst die Beschleunigung des rechten Zeigefingers, an dessen Endglied er radiallyseitig mittels eines Pflasters angebracht wurde. Hiermit erhoben wir die Geschwindigkeit der Bewegungsausführung. Die Ableitung erfolgte über einen Auxiliary-Eingang am Verstärker *QuickAmp*. Die Daten wurden digital gemeinsam mit dem EEG-Signal gespeichert. Aus technischen Gründen war dieses Signal nicht auswertbar.

3.3.4 Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS)

Zur Befestigung der Optoden verwendeten wir zwei jeweils quadratische biegbare Optodenthalterungen aus Plastik mit je acht Lichtemittern und acht Detektoren, sodass jeweils 24 Kanäle gemessen wurden (siehe Abbildung 12). Der Abstand zwischen den Optoden betrug 3 cm. Die Halterungen wurden so mittels verstellbaren Gummischnüren fixiert, dass ihre Mittelpunkte über den EEG-Positionen C3 bzw. C4 zu liegen kamen. Die Mittellinie der Halterungen wurde auf eine gedachte Linie von Cz nach T3 bzw. T4 ausgerichtet. Das von uns verwendete Gerät sowie die Software war das *ETG-4000* NIRS-System der Firma Hitachi Medical Co., Japan.

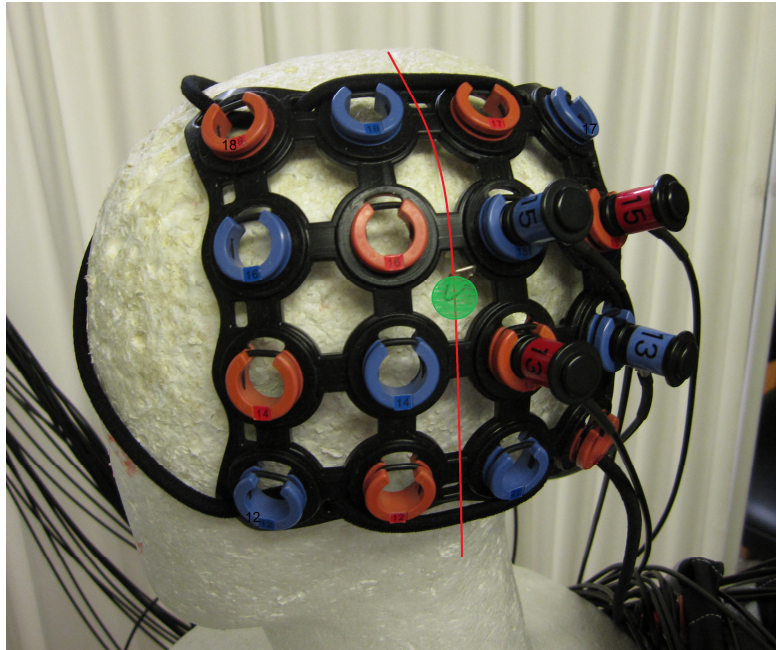


Abbildung 7: Linkes Probeset auf einem Kopfmodell, das nach links blickt. Markierung der Elektrodenposition C3 (grün) nach dem 10-20-System sowie Markierung der im Text beschriebenen Linie von Cz nach T3.

Die zeitliche Auflösung des verwendeten NIRS-Systems beträgt 10 Hz. Die Messungen erfolgten mit Licht der Wellenlänge 695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm. Mittels des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes wurde die Konzentrationsänderung der beiden Chromophoren, oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin, nicht-invasiv über den verschiedenen Hirnarealen berechnet (Obrig & Villringer, 2003; Reynolds et al., 1988; Cope et al., 1989). Der Zusammenhang von Neuronenaktivierung und Durchblutungsänderung wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet. Dieses weitere wichtige Prinzip der Nah-Infrarot Spektroskopie wurde im Kapitel 2.2.2 bereits ausführlicher beschrieben.

3.4 Datenanalyse

3.4.1 fNIRS

Die fNIRS-Datenanalyse und grafische Bearbeitung erfolgte mittels des Programms *SPSS* Version 17 (SPSS Inc., Chicago, USA) sowie *Matlab* Version 6.5 (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) und Adobe Photoshop (Adobe Systems Inc., San Jose, CA, USA). Die fNIRS-Datenanalyse erfolgte analog zu

Vorarbeiten aus der Arbeitsgruppe (Ehlis et al., 2005; Schecklmann et al., 2007). Zunächst wurden die fNIRS-Signale mit einem *moving-average*-Verfahren bearbeitet, um hochfrequente Schwankungen zu filtern. Langsame Drifts wurden mittels linearer Driftkorrektur korrigiert (Hennighausen et al., 1993; Ehlis et al., 2005). Es wurden Baselines ermittelt und zwar vor der Messung und nach der Messung. Der Zeitraum vor der Messung erstreckte sich auf die letzten zehn Sekunden vor Messbeginn (grauer Pfeil in untenstehender Grafik). Der Zeitraum nach der Messung begann zehn Sekunden nach dem Ende der Messung und dauerte ebenfalls zehn Sekunden an (blauer Pfeil). Mittels dieser Baselines wurde die Aktivierung während des Messzeitraums um eventuelle Schwankungen des Grundaktivierungsniveaus bereinigt.

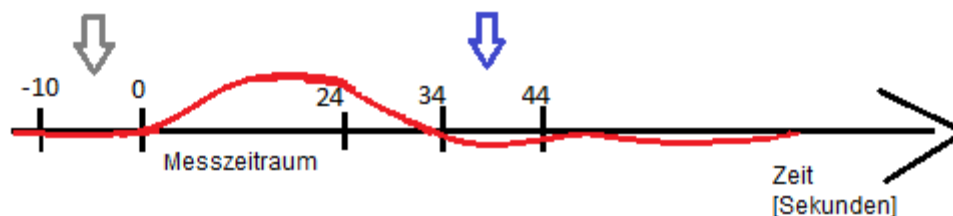


Abbildung 8: Darstellung der für die lineare Driftkorrektur verwendeten Zeiträume

Als Maß für Gehirnaktivität wurden die jeweils für eine Bedingung gemittelten Amplituden während der 24 sekündigen Messung verwendet. T-Tests gegen Null für diese Amplituden wurden als t-Wert-Karten auf ein exemplarisches Gehirn geplottet (MRicro, <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/micro/index.html>). Diese t-Maps wurden für beide Chromophore, für alle Bedingungen (Hand, Seite, Finger) und alle drei Gruppen (Kontrollen, Patienten mit und ohne Medikation) dargestellt, um die basalen Aktivierungsmuster zu veranschaulichen. Die Elektrodenposition C3 bzw. C4 wurden als Referenzpunkte zu Hilfe genommen, da sie über dem Gyrus postcentralis (Okamoto et al., 2004) und dem motorischen Handareal (Kocak et al., 2009) liegen.

3.4.2 EEG

Die Auswertung folgt dem in Bender et al. (2004) beschriebenen Algorithmus. Zur Betrachtung und Auswertung der EEG-Aufzeichnungen wurde das Programm *VisionAnalyzer* Version 2 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) verwendet. Die Messpausen zwischen den einzelnen Messblöcken wurden entfernt. Die Daten wurden manuell inspiziert und auf Artefakte wie Bewegungsartefakte, Ablöseartefakte oder Nulllinien überprüft. Gegebenenfalls wurden entsprechende Messbereiche manuell entfernt. Es erfolgte eine Filterung der Daten mit einem Hochpassfilter von 0.1 Hz und einem Tiefpassfilter von 30 Hz. Daran anschließend erfolgte eine Augenbewegungskorrektur nach Gratton & Coles (1989). Da jede Taste ein eigenes Signal generierte, war die Zuordnung sowohl zu einer der vier Aufgaben als auch zeitlich im Bezug auf den Stimulus problemlos möglich. Alle im Folgenden genannten Zeiten beziehen sich auf dieses Antworttriggersignal. Es erfolgte eine Segmentbildung für die vier verschiedenen Antwortbedingungen. Startpunkt war dabei -400 ms, Endpunkt +800 ms. War der Antworttrigger mehr als 500 ms vom Stimulussignal entfernt, so wurde das entsprechende EEG-Segment nicht in die Auswertung mit einbezogen. Im Weiteren erfolgte eine automatische Artefaktkorrektur nach einem Amplitudenkriterium mit den Grenzwerten -50 μ V und +50 μ V. Dabei wurden alle Segmente aus der Auswertung ausgeschlossen, die diese Grenzwerte überschritten, weil so großen Amplituden erfahrungsgemäß nur bei Artefakten auftreten. Im nächsten Schritt wurden alle Segmente einer Aufgabe gemittelt. Diese gemittelten Zeitreihen wurden für die Baseline korrigiert. Als Baseline wurde die Aktivierung in der Zeit von -400 ms bis -300 ms berechnet. Im letzten Schritt wurden mittlere Amplituden als Maß für neuronale Aktivität für das Zeitsegment +150 ms bis +450 ms exportiert. In diesem Zeitbereich war die Negativierung am größten und wurde als mPINV interpretiert. Die Zeitbereiche sowohl für die Baselinekorrektur als auch für die maximale Negativierung wurden nach optischer Kontrolle der Grand Averages (Mittlung aller Segmente unabhängig von Versuchsperson und Versuchsbedingung) ausgewählt. Unser Ziel war es, im lateralisierten Motorpotential die Komponenten iMP und mPINV zu detektieren und Unterschiede zwischen den drei Gruppen zu suchen. Aufgrund eines technischen Fehlers bezüglich des Triggersignals, das den

Zeitpunkt des Tastendrucks an den Computer leitete, registrierten wir den Zeitpunkt des *Loslassens* der Taste. Da jedes Kind den Finger ein wenig unterschiedlich lange auf der Taste liegen lässt, kommt es in der Auswertung zu einem breiten, verschwommenen Potential, in dem eine so kurze, scharfe Potentialkomponente wie das iMP (70 bis 20 ms vor dem Tastendruck) nicht deutlich abgrenzbar ist. Auch für die mPINV-Komponente müssen wir in Betracht ziehen, dass es zu einem Konfundierungsfehler kommen kann. Da das Potential aber a priori breiter ist, ist die Verfälschung wahrscheinlich nicht so stark wie beim iMP. Aus diesem Grund konnten wir keine zuverlässige Auswertung des iMP vornehmen und beschränkten uns auf die Komponente des mPINV.

3.4.3 EMG

Die Auswertung des EMG erfolgte ähnlich wie die des EEG. Es wurde ein Hochpassfilter von 20 Hz, ein Tiefpassfilter von 250 Hz verwendet. Anschließend wurden die Daten rektifiziert, segmentiert in Blöcke von -400 ms bis +800 ms und gemittelt. Aktivierungsmaße wurden exportiert und zwar von -300 ms bis -100 ms für alle Bedingungen (siehe auch Abbildung 25). Für diesen Zeitbereich zeigte das EMG-Signal einen Gipfel.

3.5 Statistische Auswertung

Als abhängige Variablen dienten die oben abgeleiteten Aktivierungsmaße: die Amplitudenausschläge für die NIRS-Aktivierung, die mPINV-Komponente der EEG-Untersuchung sowie die EMG-Aktivierung. Zunächst wurden Varianzanalysen (ANOVA, analysis of variance) mit den Messwiederholungsfaktoren Finger (Zeigefinger-Tapping und Finger-Daumen-Opposition), Seite (Aktivierung in linker und rechter Hemisphäre) und Hand (Bewegung der Finger der linken und rechten Hand) für jede Gruppe einzeln gerechnet. Für die weiteren statistischen Analysen der fNIRS und EEG waren dabei die Interaktionen Hand x Seite und Hand x Seite x Finger von Interesse. Da die sensomotorische Verschaltung über die kontralaterale Hemisphäre erfolgt (Braus, 2004), erwarteten wir Aktivität im linken Motorkortex bei

Bewegungen der rechten Hand und umgekehrt. Dies sollte sich in den fNIRS- und EEG-Signalen zeigen und sich statistisch in einer Interaktion Hand x Seite widerspiegeln (vgl. Abbildung 9). Eine Dreifachinteraktion *Finger* x Hand x Seite könnte zudem eine Hand x Seite Interaktion widerspiegeln, die für Tapping und Opposition unterschiedlich ausfällt (vgl. Abbildung 23). Zu erwarten wäre eine erhöhte Amplitude für die Bedingung Opposition im Vergleich zu Tapping auf Grund der höheren Komplexität der Oppositionsbedingung.

Die erwarteten signifikanten Interaktionen wurden mit post-hoc t-Tests überprüft.

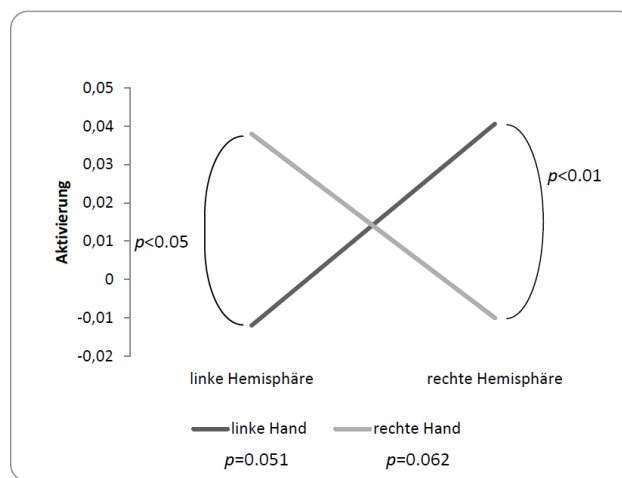


Abbildung 9: Beispielhafte Darstellung einer Grafik zur Darstellung von Interaktionen; Werte frei gewählt

In dieser willkürlich gewählten beispielhaften Grafik ist ein Interaktionseffekt grafisch dargestellt. Zusätzlich sind die im post-hoc Test erhobenen Signifikanzniveaus für die vier unterschiedlichen Bedingungen eingetragen. Auf der x-Achse ist zunächst die linke, dann die rechte Hemisphäre dargestellt. Die y-Achse zeigt die Aktivierung. Diese wird gemessen als Veränderung der Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin mit der Einheit [mmol*mm] während des Messzeitraums für die NIRS-Messung und in der Einheit der Spannung [µV] für die EEG-Messung. In schwarz ist die Aktivierung durch Bewegung der linken Hand, in hellgrau die durch Bewegung der rechten Hand entstandene Aktivierung dargestellt. Im dargestellten Kanal ist die Aktivierung in der linken Hemisphäre auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ unterschiedlich, in der rechten Hemisphäre ist es $p < 0,01$. Die Aktivierungen in den beiden

Hemisphären unterscheiden sich nur tendenziell, beim Einsatz der linken Hand auf einem Fehlerniveau von $p=0.062$, bei Bewegung der rechten Hand ist $p=0.051$. Dieses Muster wird als Muster normaler Gehirnaktivität für das fNIRS- und EEG-Signal erwartet und deshalb sind diese Interaktionen von Interesse. Eine solche Grafik wird im Ergebnisteil als typische Aktivierung bezeichnet, weil Aktivierung in der linken Hemisphäre bei Bewegung der rechten Hand und umgekehrt vorhanden ist. Gleichzeitig ist die Aktivierung in der ipsilateralen Hemisphäre nur sehr schwach bzw. nicht vorhanden. Auch für das EMG-Signal sind die gleichen Interaktionen von Interesse. Allerdings kommen beim EMG die Interaktionen anders zustande: Bei Tätigkeit der linken Hand ist das EMG der linken Hand aktiv, das der rechten jedoch nicht, da die rechtsseitige Muskulatur nicht aktiviert wird, und vice versa. Auf Grund einer NIRS-Arbeit (Plichta et al., 2006), die zeigen konnte, dass die stärker geübte Hand – in unserem Fall die rechte, weil für die vorliegende Studie nur Rechtshänder eingeschlossen wurden – mit einer Aktivierung des gegenüberliegenden Motorkortex und die ungeübte Hand mit einer Aktivierung beider Motorkortizes assoziiert sein kann, interessierten wir uns zunächst auch für Interaktionen dieser Art, konnten aber keine solchen Effekte feststellen.

Für die **fNIRS-Daten** wurden zunächst für jede der drei Gruppen ANOVAs für jeden Kanal gerechnet, um Kanäle mit typischer Gehirnaktivierung auszuwählen. Nur diese wurden für die weiteren Analysen berücksichtigt. Ausgegangen wurde für fNIRS von einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von 0.0021% ($0.05/24 \approx 0.0021$), da 24 Kanäle und somit 24 ANOVAs gerechnet wurden.

Für Kanäle mit typischer Gehirnaktivierung, die signifikante Hand x Seite und Hand x Seite x Finger Interaktionseffekte in einer Gruppe zeigten, wurden weitere entsprechende ANOVAs mit den zusätzlichen Faktoren Gruppe gerechnet: (1) Kontrollen vs. ADHS ohne MPH (Zwischensubjekt-Faktor Gruppe) (2) Kontrollen vs. ADHS mit MPH (Zwischensubjekt-Faktor Gruppe) (3) ADHS ohne MPH vs. ADHS mit MPH (Messwiederholungs-Faktor Gruppe). Diese ANOVAs dienten zur Überprüfung von Gruppenunterschieden. Dabei

waren die Haupteffekte Gruppe und die Interaktionseffekte Hand x Seite x Gruppe oder Hand x Seite x Finger x Gruppe interessant.

Das statistische Vorgehen für die EEG- und EMG-Daten war vergleichbar, jedoch fand für das EMG-Signal keine Kanal-Auswahl statt. Für die EEG-Daten wurden nur die Ableitungen von C3 und C4 weiterverarbeitet, da sich in diesen Kanälen die stärksten Effekte der erwarteten mPINV-Aktivierung im Grand Average fanden. Für die EMG-Daten wurde nur je ein Kanal links und rechts am jeweiligen Unterarm abgeleitet und entsprechend ausgewertet.

Für die ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Kontrollen vs. Patienten mit/ohne MPH) wurde der Faktor Geschlecht als Kovariate eingefügt, da die Gruppen nach Geschlecht nicht vergleichbar waren. Für die ANOVAs mit dem Messwiederholungsfaktor Gruppe (Patienten mit vs. ohne MPH) konnte auf Grund der Messwiederholung auf eine Kovarianzanalyse (analysis of covariance, ANCOVA) verzichtet werden.

Die Dateneingabe sämtlicher Fragebögen sowie Variablen zur Einnahme von Medikamenten und ähnliches wurde mittels des Programms *SPSS* Version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen. Ebenfalls erfolgten alle statistischen Analysen über dieses Programm.

Wir korrelierten die durch EEG gemessene Aktivierungen an den Elektrodenpositionen C3 bzw. C4 mit der durch NIRS gemessenen. Dabei sollten nur die in der NIRS-Aktivierung signifikant aktivierten Kanäle mit der EEG-Aktivierung korreliert werden. Zur Orientierung und Benennung der Kanäle siehe Abbildung 12 auf Seite 43. Im Ergebnisteil werden für die drei Gruppen jeweils für die Zeigefinger-Tapping- und die Finger-Daumen-Oppositions-Aufgabe Pearson-r-Werte und Signifikanzniveaus berichtet (siehe Seite 71).

Das Signifikanzniveau lag, außer bei der Bestimmung der fNIRS-Kanäle mit typischer Oxygenierung, unkorrigiert bei 5%.

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden aus Gründen der Übersichtlichkeit immer wieder Abkürzungen für die Haupteffekte/Bedingungen verwendet:

- h: Hand mit den Ausprägungen Bewegung der rechten oder linken Hand
- s: Seite mit den Faktorstufen Gehirnaktivität gemessen in der linken oder rechten Hemisphäre
- f: Finger mit den Bedingungen Bewegung während Zeigefinger-Tapping oder Finger-Daumen-Opposition
- gr: Gruppe mit den Stufen Kontrollen, Patienten ohne MPH und Patienten mit MPH
- mph: Gruppe mit Patienten ohne MPH- oder Patienten mit MPH-Einnahme

4.1 fNIRS

Eine Zunahme der Oxygenierung zeigt Gehirnaktivierung an. Wie im Kapitel 3.4 beschrieben, stellen wir hier die Ergebnisse der t-Tests gegen Null für alle Gruppen und Bedingungen für oxygeniertes (Abbildung 10) und deoxygeniertes (Abbildung 11) Hämoglobin dar. Für deoxygeniertes Hämoglobin erwarten wir eine Verminderung der Konzentration als Ausdruck der verstärkten Durchblutung, die auf die Aktivierung von Nervenzellen folgt.

Alle t-Wert-Karten wurden zur grafischen Veranschaulichung auf ein exemplarisches Bild eines Gehirns geplottet.

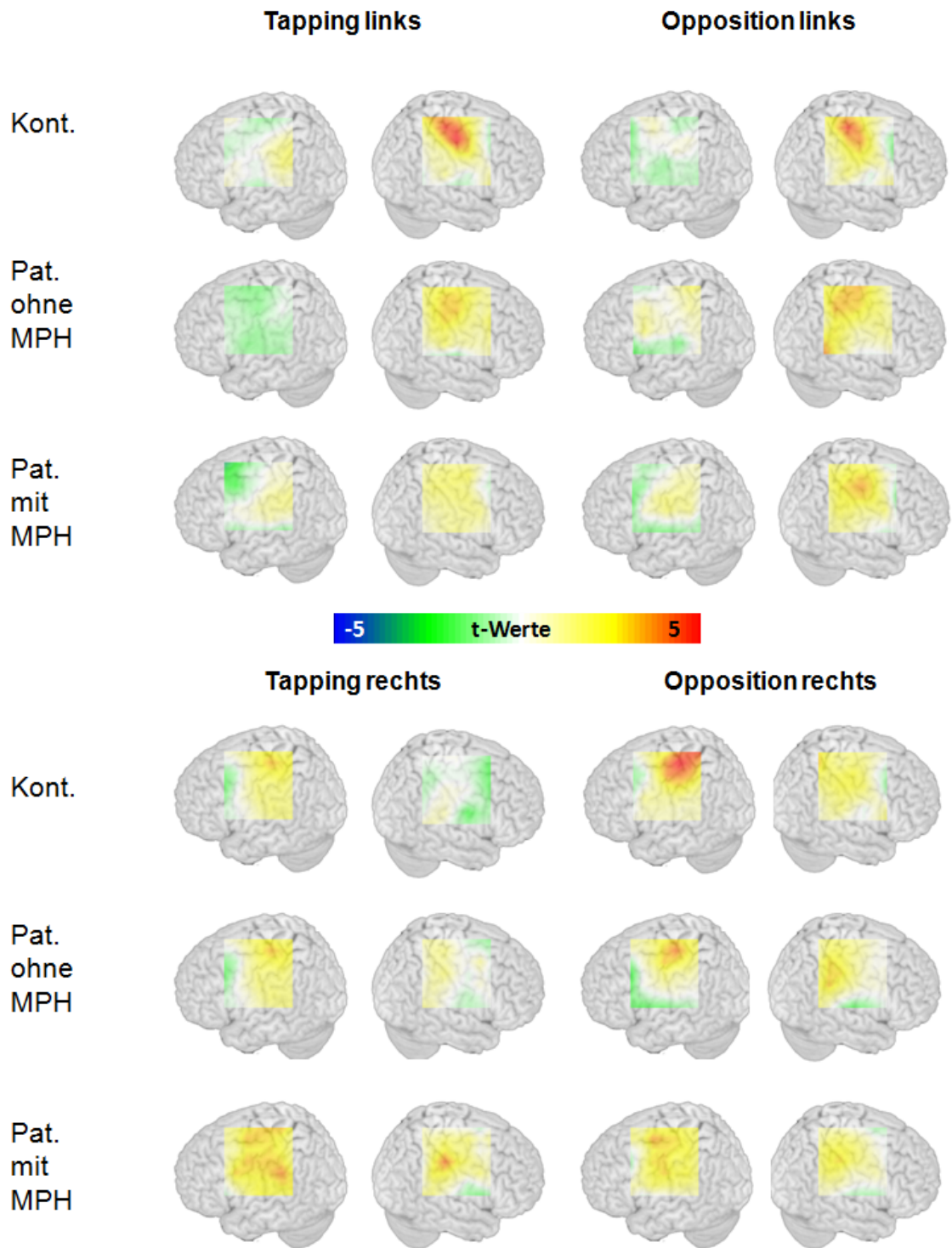


Abbildung 10: Darstellung der Konzentrationsänderung von oxygeniertem Hämoglobin während der fNIRS-Messung; t-Tests gegen Null, Werte interpoliert

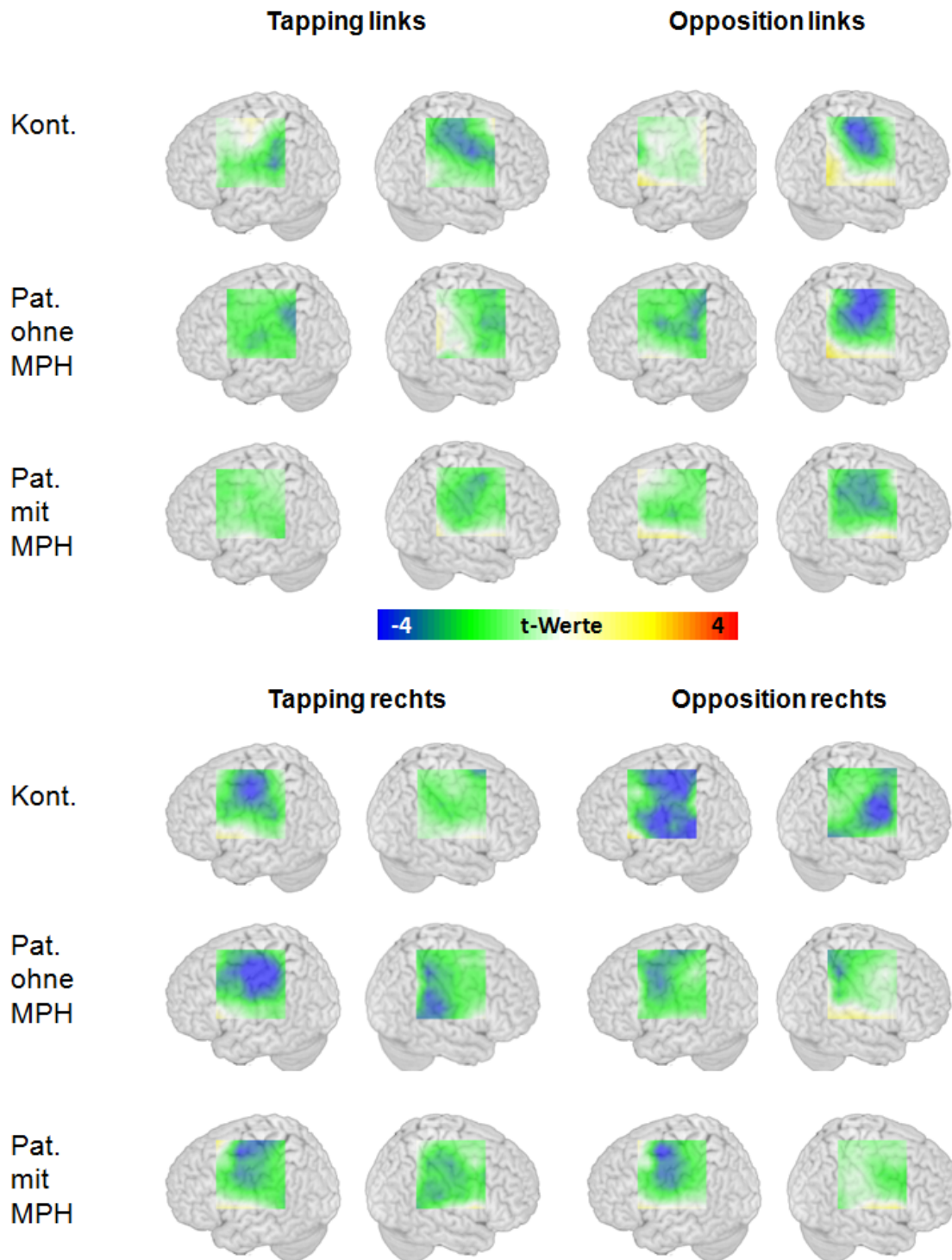


Abbildung 11: Darstellung der Konzentrationsänderung von deoxygeniertem Hämoglobin während der fNIRS-Messung; t-Tests gegen Null, Werte interpoliert

Die Aktivierungen entsprechen für oxygeniertes Hämoglobin dem erwarteten Ergebnis. Man sieht in allen Gruppen ein Aktivierungsmuster, dessen Verteilung jeweils im Bereich des kontralateral zur bewegten Hand liegenden Motorkortex liegt (Okamoto et al., 2004). Rein deskriptiv fällt auf, dass insbesondere die Kontrollen und die Patienten ohne MPH eine fokussierte Aktivierung erreichen. Das Aktivierungsmuster der Patienten unter Medikation ist diffuser.

Für deoxygeniertes Hämoglobin zeigt sich eine weniger fokussierte Verteilung der Konzentrationsveränderung. Im Folgenden beschränken wir uns deshalb auf die Auswertung der Konzentrationsveränderungen des oxygenierten Hämoglobins. Die Analyse des deoxygenierten Hämoglobins erbrachte zudem keine zusätzlichen Informationen.

4.1.1 Hand x Seite Interaktionseffekt

In den ANOVAs fanden sich für einige Kanäle Bonferroni-korrigierte signifikante ($p < 0.0021$) Hand x Seite Interaktionseffekte. Die signifikant aktiven Kanäle der jeweiligen Gruppe sind aus Tabelle 4 ersichtlich. Die topografische Verteilung der Kanäle und deren Bezeichnung ist in Abbildung 12 dargestellt. In der Gruppe der Kontrollen sowie der Patienten *ohne* MPH fanden sich typische Aktivierungsmuster. Typisch bedeutet in diesem Zusammenhang eine Aktivierung im Bereich des motorischen Kortex der linken Hemisphäre bei Bewegungen der rechten Hand sowie eine Nicht-Aktivierung der rechten Hemisphäre (entsprechend umgekehrt für die linke Hand).

In der Gruppe der Patienten *mit* MPH fand sich ein erkennbar verändertes Aktivierungsmuster im Vergleich zu den Kontrollprobanden und den Patienten ohne MPH-Einnahme. Da auch tendenziell signifikante Kanäle zum Aktivierungsmuster passen und ein Cluster mit den signifikanten Kanälen bilden, gehen auch sie in die weitere Auswertung mit ein.

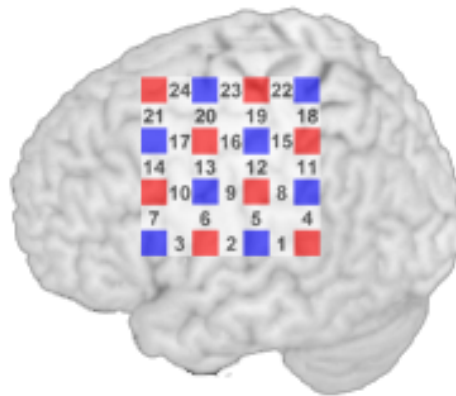


Abbildung 12: Orientierung und Topografie des Probesets mit Beschriftung der Kanäle wie in Tabelle 4

Tabelle 4: Höhe der Signifikanzniveaus von (tendenziell) signifikanten Kanälen der NIRS-ANOVAs; h x s: Bonferroni-korrigierte p-Values: $p < 0.0021$ [Trend $p < 0.0042$]; h x s x gr: $p < 0.05$ [Trend $p < 0.1$]. **= $p < 0.001$; grau markierte Kanäle besitzen untypisches Aktivierungsmuster und wurden nicht weiter bearbeitet

Kanal	Hand x Seite (h x s)			Hand x Seite x Gruppe (h x s x gr)		
	Kontrollen	Pat. ohne MPH	Pat. mit MPH	Kon. vs. Pat. ohne MPH	Kon. vs. Pat. mit MPH	Pat. mit vs. ohne MPH
1				-	-	-
2			<0.0021**	-	n.s.	n.s.
3				-	-	-
4				-	-	-
5				-	-	-
6			<0.0021**	-	-	-
7				-	-	-
8				-	-	-
9	<0.0042			-	-	-
10				-	-	-
11				-	-	-
12				-	-	-
13		<0.0042		n.s.	-	n.s.
14				-	-	-
15				-	-	-
16	<0.0021**	<0.0021**		n.s.	<0.05	<0.05
17				-	-	-
18		<0.0042		n.s.	n.s.	<0.1
19	<0.0021**	<0.0021**		n.s.	<0.1	<0.05**
20			<0.0021	-	n.s.	n.s.
21			<0.0042	-	-	-
22	<0.0021**	<0.0021		n.s.	n.s.	n.s.
23	<0.0042			n.s.	n.s.	-
24				-	-	-

Das Zentrum der Aktivierung liegt um den Kanal 16 verteilt. Wie bereits dargestellt fand sich diese Aktivierungsverteilung für die Kontrollgruppe sowie die unmedizierten Patienten, während die medizierten Patienten auch in weit vom Kanal 16 entfernten Kanälen Aktivierungen zeigten (z.B. Kanäle 2 und 6). Deswegen wurde dieses topografische Aktivierungsmuster als verändert bezeichnet.

Um zu verstehen, durch welchen Effekt die ANOVA ein signifikantes Ergebnis erbrachte, führten wir post-hoc Tests durch. So können signifikante Interaktionseffekte interpretiert werden. Die im post-hoc Test für die in Bedingung Hand x Seite gefundenen Effekte werden im Folgenden getrennt nach den drei Gruppen dargestellt. Ein Vergleich der Gruppen mit der Dreifachinteraktion Hand x Seite x Gruppe folgt in Kapitel 4.1.2.

Wie die Grafiken zu interpretieren sind, wurde in Kapitel 3.5 erläutert. Die grafischen Darstellungen finden sich jeweils unterhalb des zugehörigen Textabschnitts.

In der **Gruppe der Kontrollen** fanden sich in der ANOVA vier signifikante Kanäle. In den Kanälen 16 und 19 war sowohl die Aktivierung in den beiden Gehirnhälften bei Bewegung der rechten wie linken Hand als auch die Aktivierung durch das Bewegen der beiden Hände signifikant unterschiedlich. Hier liegen typische Hand x Seite Interaktionseffekte vor.

Dahingegen konnte im Kanal 22 ein Aktivierungsunterschied in der linken Hemisphäre bei Bewegung von rechter und linker Hand sowie durch Bewegung der linken Hand festgestellt werden. Trotz fehlender signifikanter Aktivierungsunterschiede bei Bewegung der rechten Hand deutet die Grafik auf eine typische Aktivierung hin, da in der grafischen Darstellung die gekreuzten Aktivierungsmuster als Ausdruck der jeweils kontralateralen, typischen Gehirnaktivierung vorhanden sind. Diese gekreuzte Darstellung ist nicht ganz symmetrisch, was zu den beiden nicht signifikanten Bedingungen führte.

Im Kanal 23 fanden sich für alle Bedingungen Aktivierungsunterschiede außer für die Bewegungsmuster der rechten Hand, das heißt die Aktivierungsniveaus unterscheiden sich nicht signifikant in beiden Hemisphären bei Bewegung der rechten Hand. Auch hier weist die grafische Darstellung auf ein typisches Aktivierungsmuster hin.

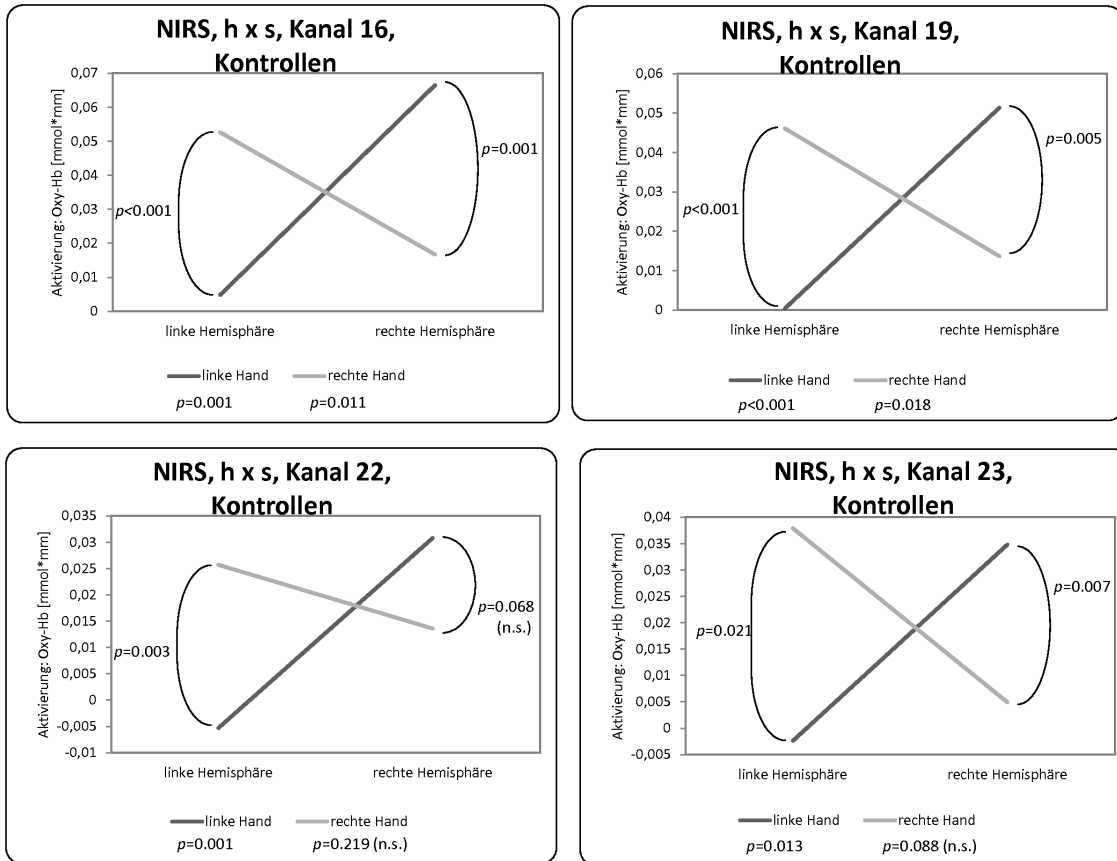


Abbildung 13: Darstellung der fNIRS Hand x Seite Interaktionseffekte der Kontrollgruppe mit Angabe von Signifikanzniveaus für die verschiedenen Bedingungen in den Kanälen 16, 19, 22 und 23

Auch Kanal 9 der Kontrollen war tendenziell signifikant aktiv. Bei Betrachtung der Abbildung 14 erkennt man allerdings, dass es sich hier *nicht* um eine typische die Hemisphäre wechselnde Aktivierung handelt. Deshalb wurde dieser Kanal von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

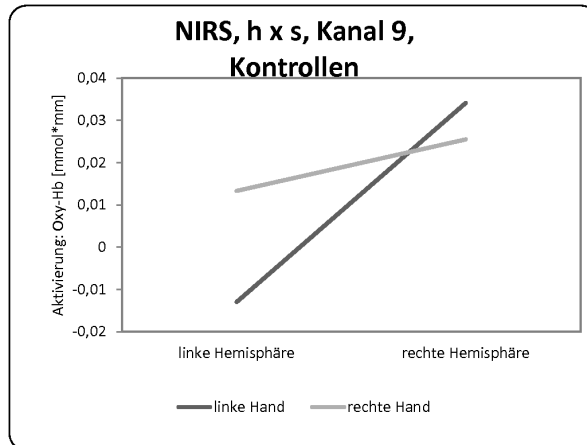


Abbildung 14: untypisches fNIRS-Aktivierungsmuster der Hand x Seite Interaktion im Kanal 9 der Kontrollen

In der **Gruppe der Patienten ohne MPH** fanden sich fünf signifikante Kanäle (siehe Abbildung 15).

Wie in der Kontrollgruppe fanden sich auch hier im Kanal 16 signifikante Aktivierungen für alle Bedingungen, also ein typisches Aktivierungsmuster mit Hand x Seite Interaktionseffekt. Im Kanal 13 fanden sich für alle Bedingungen Aktivierungsunterschiede außer für die Bewegung der rechten Hand, das heißt rechte und linke Hemisphäre waren nicht unterschiedlich aktiviert bei Bewegung der rechten Hand, was so nicht zu erwarten war. In der grafischen Darstellung fällt der geringe Aktivierungsunterschied in den beiden Hemisphären bei Bewegung der rechten Hand auf. Im Kanal 18 wurde der signifikante Unterschied durch die linksseitige Gehirnaktivierung und die linksseitige Handbewegung hervorgerufen. Die Grafik weist auf ein typisches Aktivierungsmuster hin, wobei deskriptiv geringere absolute Aktivierungsunterschiede in der rechten Hemisphäre und durch die Bewegung der rechten Hand erkennbar sind. Im Kanal 19 waren unterschiedliche Aktivierungen durch Bewegung der rechten und linken Hand messbar. Ebenfalls fanden sich signifikant unterschiedliche Aktivierungen in der linken Hemisphäre. In der rechten Hemisphäre fand sich ein auffallend geringer, nicht signifikanter Aktivierungsunterschied durch die Bewegung von rechter oder linker Hand. Im Kanal 22 fand sich ein signifikanter Aktivierungsunterschied in der linken Hemisphäre und durch die Bewegungen der beiden Hände. Auch

hier fiel der geringe Aktivierungsunterschied in der rechten Hemisphäre durch die Bewegung der beiden Hände auf.

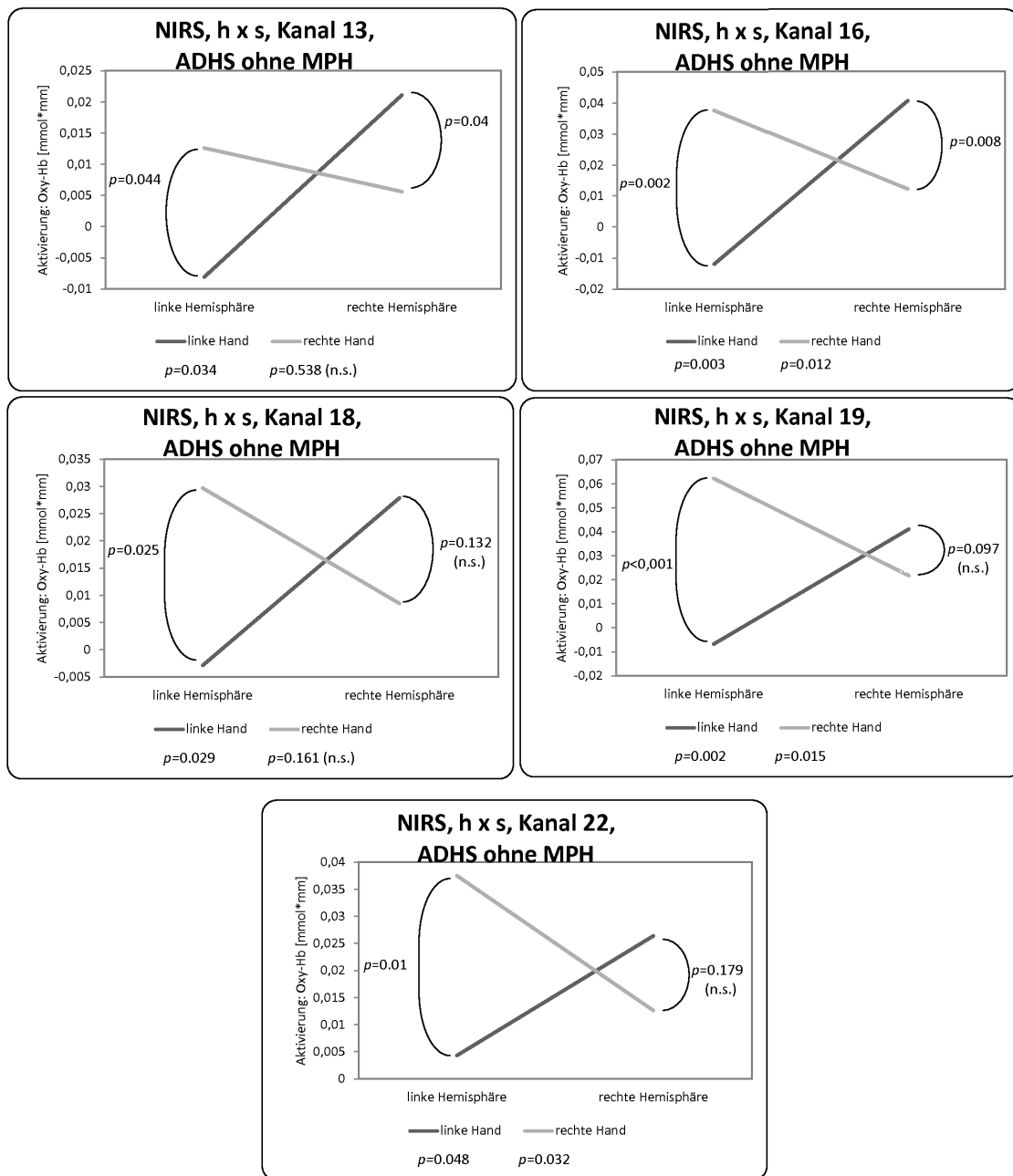


Abbildung 15: Darstellung der fNIRS Hand x Seite Interaktionseffekte der unmedizierten Patienten in den Kanälen 13, 16, 18, 19 und 22 mit Angabe der Signifikanzniveaus für die verschiedenen Bedingungen.

In der **Gruppe der Patienten mit MPH** zeigte sich in der ANOVA ein deutlich verändertes Aktivierungsmuster gegenüber dem erwarteten. Insgesamt waren nur zwei Kanäle signifikant und in typischer Weise aktiv (siehe Abbildung 16).

Im Kanal 2 zeigten sich signifikante Unterschiede der Aktivierung in beiden Hemisphären und durch Bewegung der linken Hand. Im Kanal 20 waren die signifikanten Unterschiede in der Aktivierung der linken Hemisphäre sowie durch Bewegung der linken Hand in beiden Hemisphären erklärbar. Dieser Kanal ist der einzige in der Gruppe der medizierten Patienten, der einigermaßen zu dem zu erwartenden topografischen Aktivierungsmuster passt.

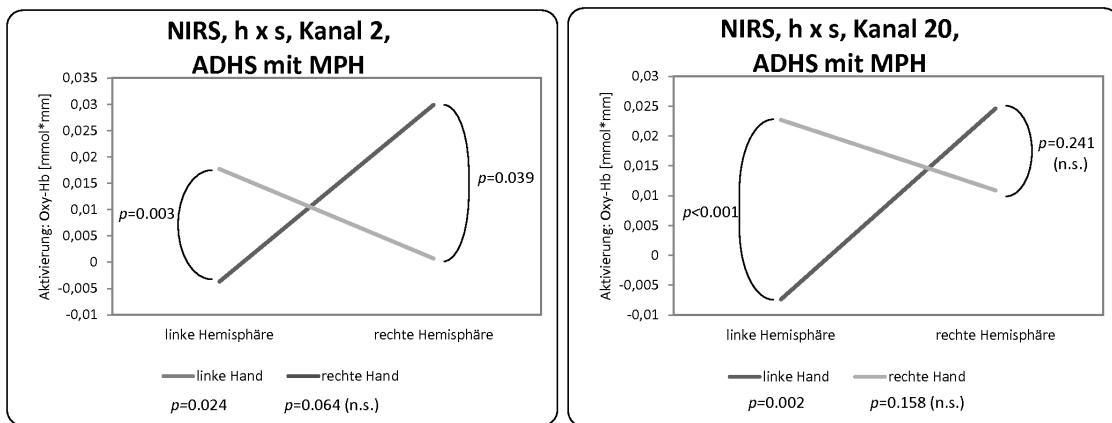


Abbildung 16: Darstellung der fNIRS Hand x Seite Interaktionseffekte der medizierten Patienten mit Angabe von Signifikanzniveaus für die verschiedenen Bedingungen in den Kanälen 2 und 20

Analog zum Kanal 9 der Kontrollen fanden sich auch in der Gruppe der medizierten Patienten zwei Kanäle (6 und 21) mit einem untypischen Aktivierungsmuster. Diese wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Die Darstellung erfolgt in Abbildung 17.

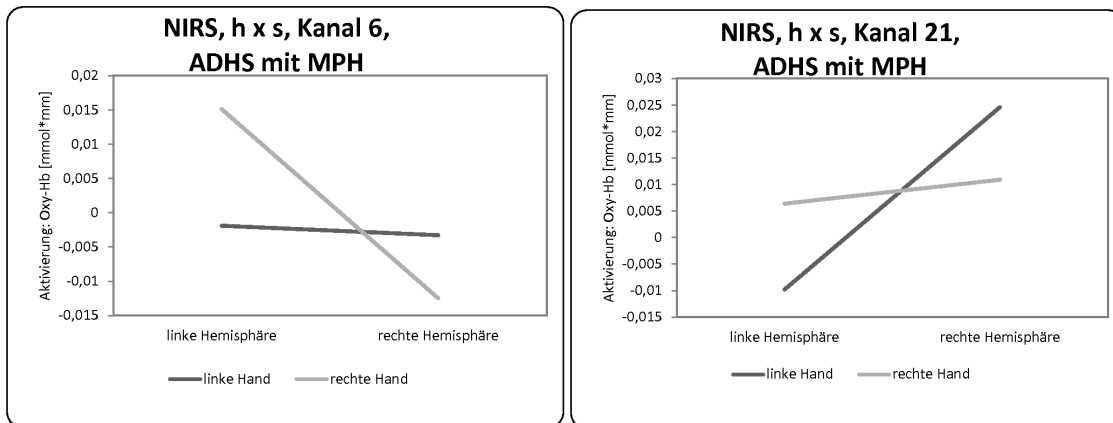


Abbildung 17: untypisches fNIRS-Aktivierungsmuster der Hand x Seite Interaktion im Kanal 6 und 21 der medizierten Patienten

4.1.2 Hand x Seite x Gruppe Interaktionseffekt

Im Weiteren untersuchten wir mit einer ANCOVA die Dreifachinteraktion Hand x Seite x Gruppe. Dies ist nur sinnvoll für Kanäle, in denen bereits die Zweifachinteraktion Hand x Seite signifikant geworden ist, weil diese typische Gehirnaktivität widerspiegelt. Die signifikanten und tendenziellen Werte der Dreifachinteraktion sind in der rechten Hälfte der Tabelle 4 auf Seite 43 dargestellt.

Im Vergleich der Kontrollen mit den *un*medizierten Patienten fanden sich keine signifikanten Effekte. Es konnten jedoch signifikante Dreifach-Interaktionen beim Vergleich der Kontrollen mit den medizierten Patienten jeweils in den Kanälen 16 ($p=0.01$) und 19 ($p=0.057$; Trend!) festgestellt werden. Diese Effekte lassen sich durch die Innergruppen-Zweifach-Interaktionen Hand x Seite erklären und sind in Abbildung 18 grafisch dargestellt. Die Kontrollen zeigen typische Gehirnaktivität in diesen Kanälen, die Patienten unter Medikation jedoch nicht (erkennbar an der fehlenden typischen gekreuzten Aktivierungsdarstellung in der Abbildung).

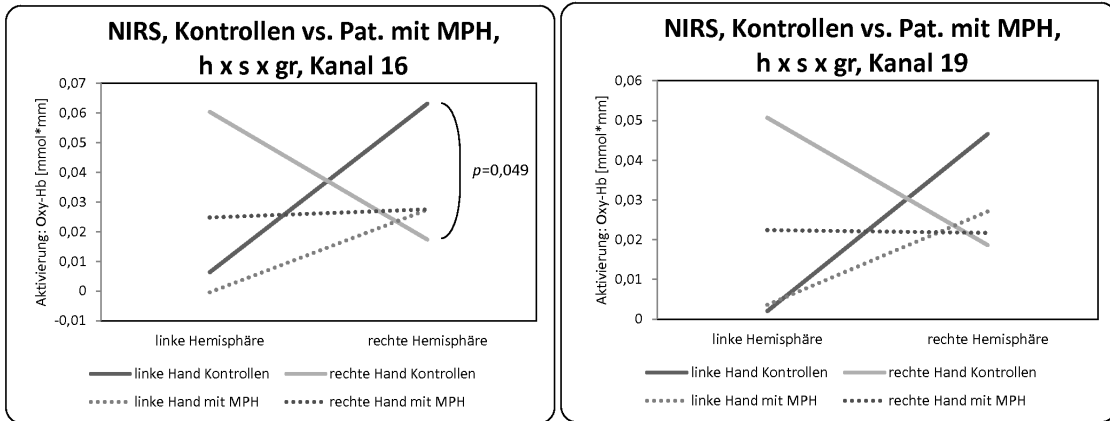


Abbildung 18: fNIRS Hand x Seite x Gruppe Interaktion; Gruppenvergleich der Kontrollen mit den medizierten Patienten

Unterschiede beim Vergleich der Patientengruppe (ohne vs. mit Medikation) fanden sich in den Kanälen 16 ($p < 0.05$), 18 ($p = 0.067$; Trend!) und 19 ($p < 0.001$). In der *nicht* medizierten Patientengruppe fanden sich Muster typischer Gehirnaktivität mit kreuzartiger Aktivierungsdarstellung in der Grafik, in der medizierten Gruppe waren die Aktivierungsmuster jedoch untypisch. Letzteres erkennt man an der untypischen Aktivierungsdarstellung, da sich die Linien in untenstehender Grafik nicht kreuzen (Kanäle 16 und 19).

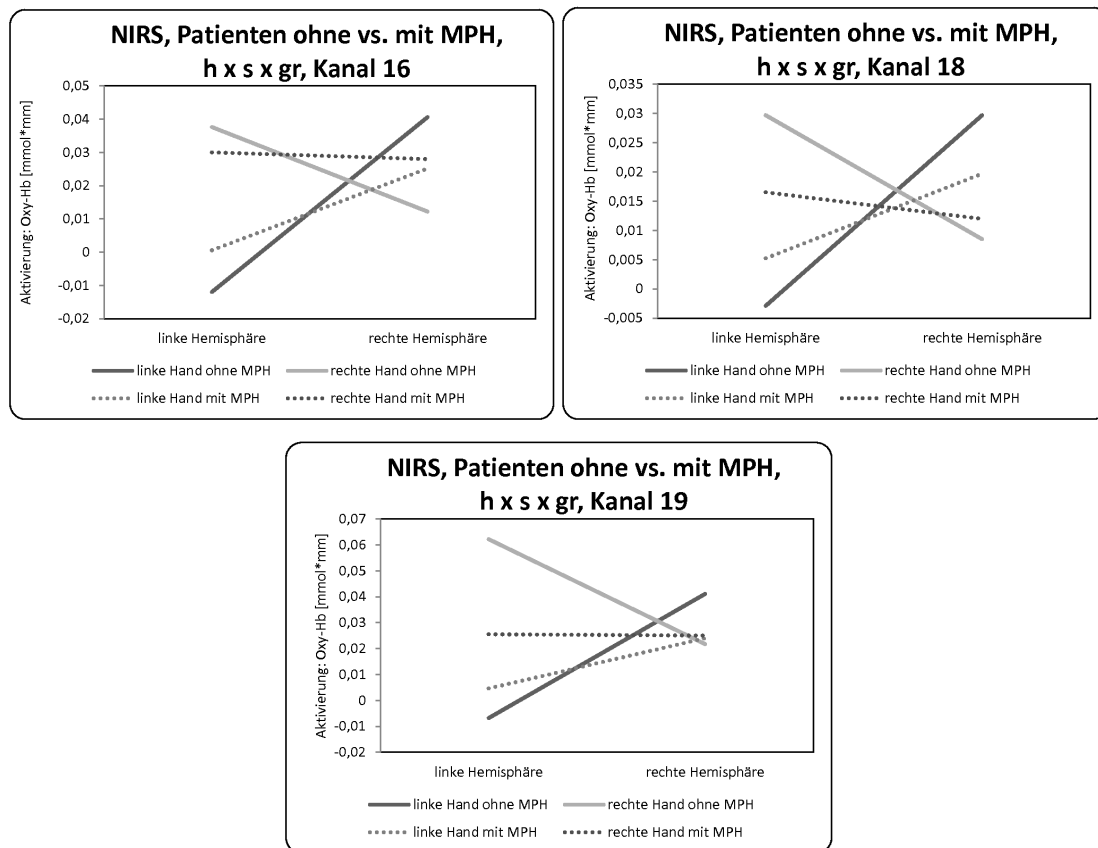


Abbildung 19: fNIRS Hand x Seite x Gruppe Interaktion; Vergleich der Patienten ohne vs. mit Medikation für die Kanäle 16, 18 und 19

Post-hoc t-Test Gruppenvergleiche für die einzelnen Bedingungen zeigten mit Ausnahme der rechten Hemisphäre in Kanal 16 ($T=2.033$; $df=38$; $p=0.049$) im Vergleich **Kontrollen vs. Patienten mit MPH** keine signifikanten Amplitudenunterschiede. Eine weitere Analyse dieses Wertes erbrachte keine signifikanten Aktivierungsunterschiede einzelner Bedingungen. Zudem wurde auch der Haupteffekt Gruppe für keine der Analysen signifikant.

Zusammenfassend lassen sich somit die Dreifach-Interaktionen durch Unterschiede im Ausmaß der typischen Gehirnaktivität erklären und nicht durch reine Amplitudenunterschiede zwischen den Gruppen. Dabei zeigten Kontrollen und Patienten ohne Medikation typische links-kortikale Aktivierungen bei Bewegungen der rechten Hand (und umgekehrt) über Kanälen, die dem Handareal des Motorkortex zugeordnet werden können. Patienten mit Medikation zeigten diese typische Gehirnaktivität dagegen nicht.

4.1.3 Hand x Seite x Finger Interaktionseffekt

Es wurden ANOVAs für die Bedingung Hand x Seite x Finger gerechnet. Hierbei fand sich auf einem α -Fehler-Level von 5% kein signifikanter Effekt, weshalb auch keine weitere statistische Auswertung hinsichtlich der Gruppenunterschiede erfolgte.

4.2 EEG

4.2.1 Vorbemerkungen

Gehirnaktivierung wie sie in der vorliegenden Arbeit für das mPINV-Potential gemessen wurde, wird im EEG als negative Potentialwelle dargestellt. Die Motorpotentiale sind Korrelat der zentralen Vorbereitung motorischer Bewegungen, der Steuerung der Muskulatur sowie der Nachverarbeitung und haben ihren Ursprung in der kontralateralen Hemisphäre (Brunia & Vingerhoets, 1981): Bei Bewegung der rechten Hand findet sich eine Negativierung an der Elektrodenposition C3, die sich über der linken Hemisphäre befindet; entsprechend umgekehrt für die linke Hand.

4.2.2 Grafische Darstellung des Ergebnisses

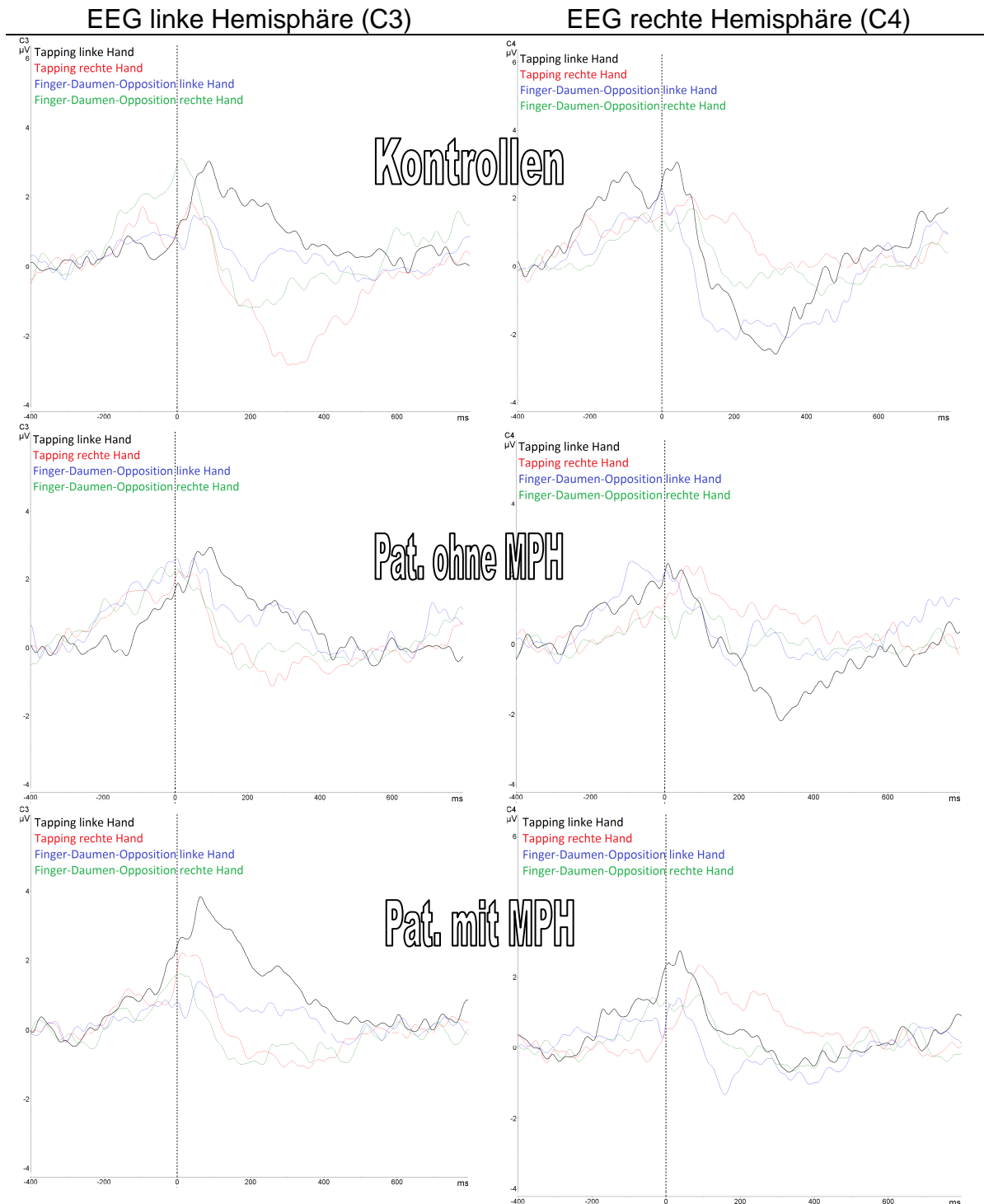


Abbildung 20: EEG-Potentiale aller Gruppen an der Position C3 (links: linke Hemisphäre) und C4 (rechts: rechte Hemisphäre) für alle vier Stimuli: schwarz: Tapping links; rot: Tapping rechts; blau: Opposition links; grün: Opposition rechts; vertikale Linie (t=0): Zeitpunkt des Tastendrucks

Es wurden in allen Gruppen visuell EEG-Aktivierungen an der Elektrodenposition C3 bzw. C4 im Bereich von 150 bis 450 ms nach dem Tastendruck gefunden. In den folgenden Grafiken werden die Gruppen für einzelne Bedingungen grafisch miteinander verglichen.

In Abbildung 21 erkennt man die Negativierung bei Zeigefinger-Tapping etwa 300 ms nach dem Tastendruck, der durch eine vertikale Linie gekennzeichnet ist. Die Negativierung, die durch den rechten Zeigefinger hervorgerufen wird, ist deskriptiv in der Kontrollgruppe stärker als in den Patientengruppen. Bei Bewegung des linken Zeigefingers zeigt die medizierte Patientengruppe geringere Potentialamplituden im Vergleich zu Patienten und unmedizierten Probanden.

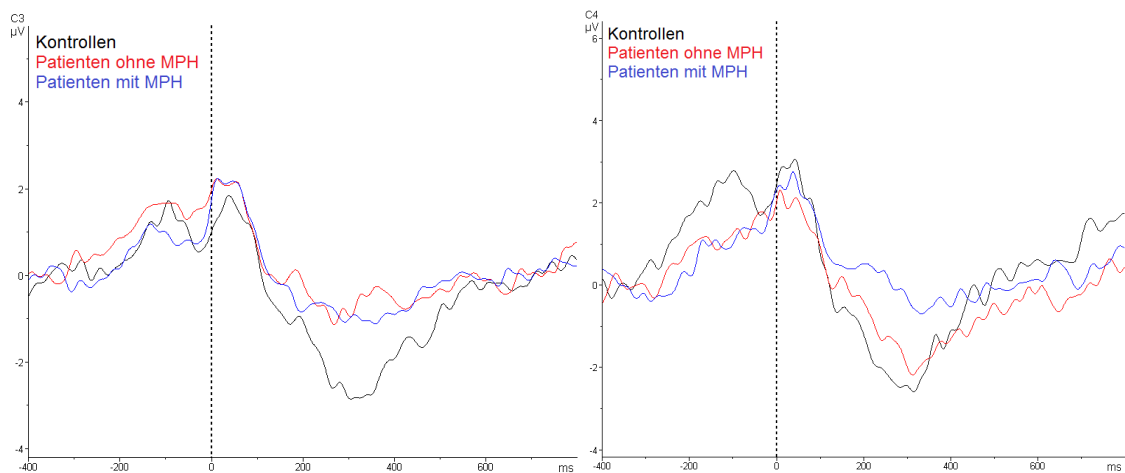


Abbildung 21: EEG-Aktivierung im Gruppenvergleich bei Fingertapping mit dem Zeigefinger (links: linke Hemisphäre; rechts: rechte Hemisphäre). Die Aktivierungen wurden jeweils bei Bewegung der kontralateralen Hand gemessen.

In Abbildung 22 werden EEG-Potentiale bei Finger-Daumen-Opposition dargestellt. Für die linke Hand finden sich deskriptiv stärkere Negativierungen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Patienten. Bei Bewegung der rechten Hand fallen keine Gruppenunterschiede auf.

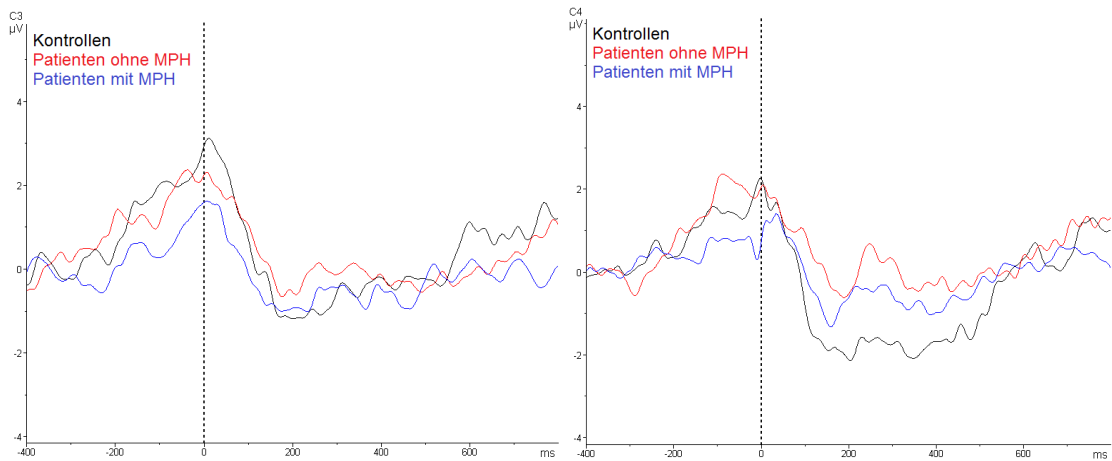


Abbildung 22: EEG-Aktivierung im Gruppenvergleich bei Finger-Daumen- Opposition (links: linke Hemisphäre; rechts: rechte Hemisphäre). Die Aktivierungen wurden jeweils bei Bewegung der kontralateralen Hand gemessen.

4.2.3 Interaktionseffekte Hand x Seite und Hand x Seite x Finger

Es fanden sich signifikante Interaktionseffekte Hand x Seite und Hand x Seite x Finger in allen drei Gruppen. Diese werden in der folgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 5: F-Werte und Signifikanzniveaus der Varianzanalysen für die unterschiedlichen EEG-Interaktionsbedingungen und Gruppen; h=Hand, s=Seite, f=Finger

	h x s	h x s x f
Kontrollen	$F(1;15)=26.60; p<0.001$	$F(1;15)= 4.88; p=0.043$
Patienten ohne MPH	$F(1;23)=38.17; p<0.001$	$F(1;23)=12.49; p=0.002$
Patienten mit MPH	$F(1;23)=53.60; p<0.001$	$F(1;23)= 4.31; p=0.049$

In der unten dargestellten Abbildung 23 der Hand x Seite x Finger Interaktion kann man erkennen, dass sich die mittleren Aktivierungsniveaus für die Tapping- und die Oppositionsaufgabe deskriptiv kaum unterscheiden.

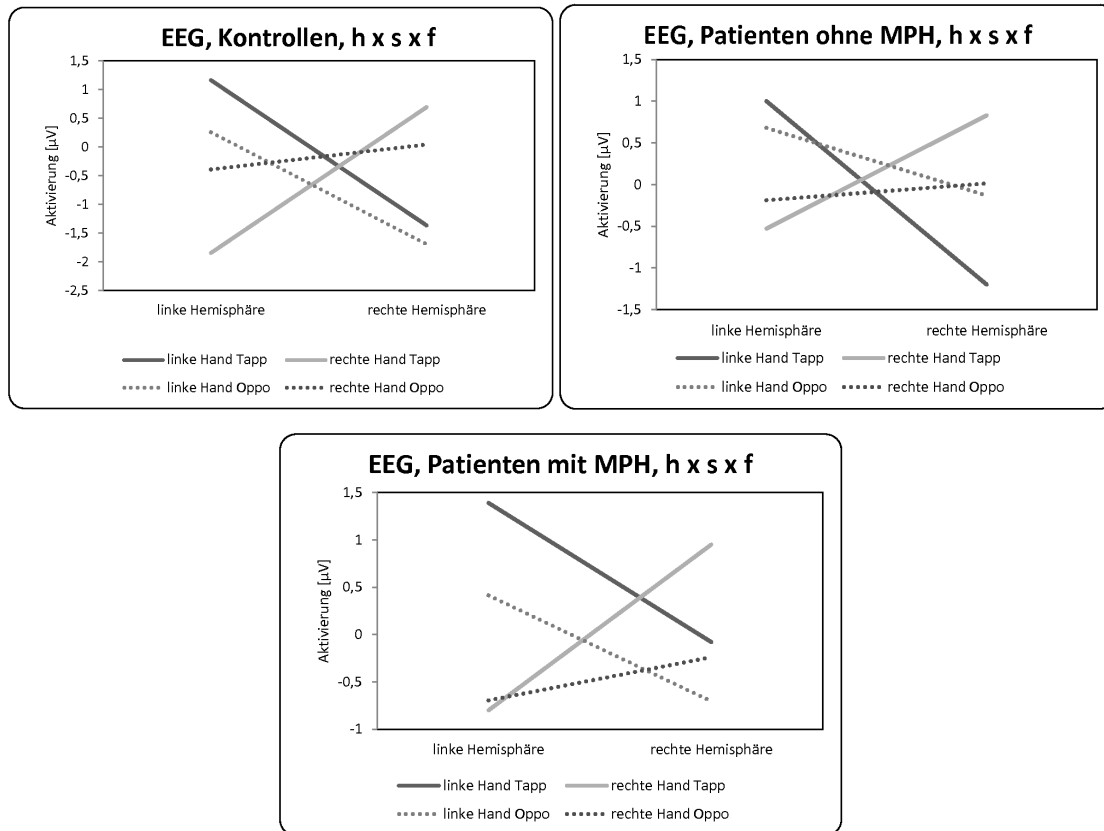


Abbildung 23: EEG Hand x Seite x Finger Interaktion in den drei Gruppen; durchgezogene Linien: Tapping, gestrichelte Linien: Finger-Daumen-Opposition. Beachte die unterschiedliche Skalierung der y-Achsen.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse zur Berechnung der ANOVA Hand x Seite für die beiden Bedingungen.

Tabelle 6: Ergebnisse der F-Werte und Signifikanzniveaus der Varianzanalysen Hand x Seite für die beiden Aufgaben in allen Gruppen.

	Tapping	Opposition
Kontrollen	$F(1;15)=16.34; p=0.001$	$F(1;15)=27.20; p<0.001$
Patienten ohne MPH	$F(1;23)=39.36; p<0.001$	$F(1;23)=4.86; p=0.04$
Patienten mit MPH	$F(1;23)=31.37; p<0.001$	$F(1;23)=12.67; p=0.002$

Getrennte post-hoc ANOVAs für die Tapping- und Oppositionsaufgabe zeigten für alle drei Gruppen signifikante Hand x Seite Interaktionen. Zur weiteren Untersuchung dieser Interaktionen wurden anschließend t-Tests gerechnet. In

allen drei untersuchten Gruppen zeigte sich für das Zeigefinger-Tapping die erwartete typische Aktivität (statistische Werte in den oberen vier Zeilen der Tabelle 7; grafische Darstellung mit dem typischen Kreuz in Abbildung 23, durchgezogene Linien). Für alle Vergleiche des Zeigefinger-Tappings fanden sich signifikante Werte, d.h. die Aktivierungen waren unterschiedlich groß bei den jeweils verglichenen Bedingungen, die in der ersten Spalte der Tabelle beschrieben werden. Für die Finger-Daumen-Oppositionsaufgabe gilt das nicht. Hier fanden sich nur wenige signifikante Unterschiede, was damit zusammenhängen könnte, dass es sich um eine komplexere Aufgabe und deswegen um eine untypische, beispielsweise zusätzlich kontralaterale, Aktivierung handelt.

Die typischere Aktivierung während der Tappingaufgabe zeigte sich auch in den wenigen signifikanten oder nur tendenziellen Unterschieden beim Vergleich der Amplituden der Tappingaufgabe mit denen der Oppositionsaufgabe für die Kontrollgruppe und die Patientengruppe unter Medikation (siehe Tabelle 7, untere vier Zeilen).

Tabelle 7: Darstellung der EEG Hand x Seite x Finger post-hoc t-Test-Ergebnisse für die drei Gruppen. Die signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt. C3=linke Hemisphäre, C4=rechte Hemisphäre. litapp= Zeigefinger-Tapping links; reoppo= Finger-Daumen-Opposition rechts; usw.

Bedingung	Kontrollen	Pat. ohne MPH	Pat. mit MPH
C3_litapp-C3_retapp	T=3.96; p=0.001	T=3.96; p<0.001	T=6.30; p<0.001
C4_litapp-C4_retapp	T=2.59; p=0.021	T=5.55; p<0.001	T=2.61; p=0.016
C3_litapp-C4_litapp	T=3.11; p=0.007	T=6.17; p<0.001	T=3.23; p=0.004
C3_retapp-C4_litapp	T=4.17; p<0.001	T=3.20; p=0.004	T=4.29; p<0.001
C3_lioppo-C3_reoppo	T=1.67; p=0.110	T=2.01; p=0.056	T=2.27; p=0.033
C4_lioppo-C4_reoppo	T=2.83; p=0.013	T=0.26; p=0.799	T=1.15; p=0.264
C3_lioppo-C4_lioppo	T=3.82; p=0.002	T=1.92; p=0.068	T=3.06; p=0.006
C3_reoppo-C4_reoppo	T=1.20; p=0.248	T=0.60; p=0.554	T=1.13; p=0.271
C3_litapp-C3_lioppo	T=1.50; p=0.144	T=0.50; p=0.619	T=1.73; p=0.096
C4_litapp-C4_lioppo	T=0.48; p=0.638	T=1.52; p=0.143	T=1.38; p=0.181
C3_retapp-C3_reoppo	T=2.30; p=0.037	T=0.81; p=0.427	T=0.23; p=0.822
C4_retapp-C4_reoppo	T=1.82; p=0.089	T=1.43; p=0.165	T=2.53; p=0.019

4.2.4 Interaktionseffekt Hand x Seite x Gruppe

Im Gruppenvergleich fand sich nur ein Effekt im Vergleich der Kontrollgruppe mit der medizierten Patientengruppe für die Bedingung Hand x Seite. Dieser Effekt war nur ein Trend ($F(1;23)=3.54$; $p=0.068$) und wurde im post-hoc Test nochmals genauer untersucht. Dabei konnte ein Unterschied in der Amplitude der rechten Hemisphäre der beiden Gruppen (Kontrollen vs. Pat. mit MPH) festgestellt werden, die durch die Bewegung der linken Hand hervorgerufen wurde ($T=2.14$; $df=38$; $p=0.039$). Dieses statistische Ergebnis passt auch zur deskriptiven Darstellung – siehe Abbildung 24, dort werden auch die beiden anderen Gruppenvergleiche für die Bedingung Hand x Seite x Gruppe dargestellt. Dies kann als schwacher Hinweis darauf gedeutet werden, dass bei Gesunden im Vergleich zu medizierten Patienten eine in geringem Maß typische Aktivierung des Motorkortex vorliegt. Jedoch muss auch bemerkt werden, dass in der linken Hemisphäre dieser Effekt nicht zu messen war. Wir konnten keine signifikanten Haupteffekte identifizieren.

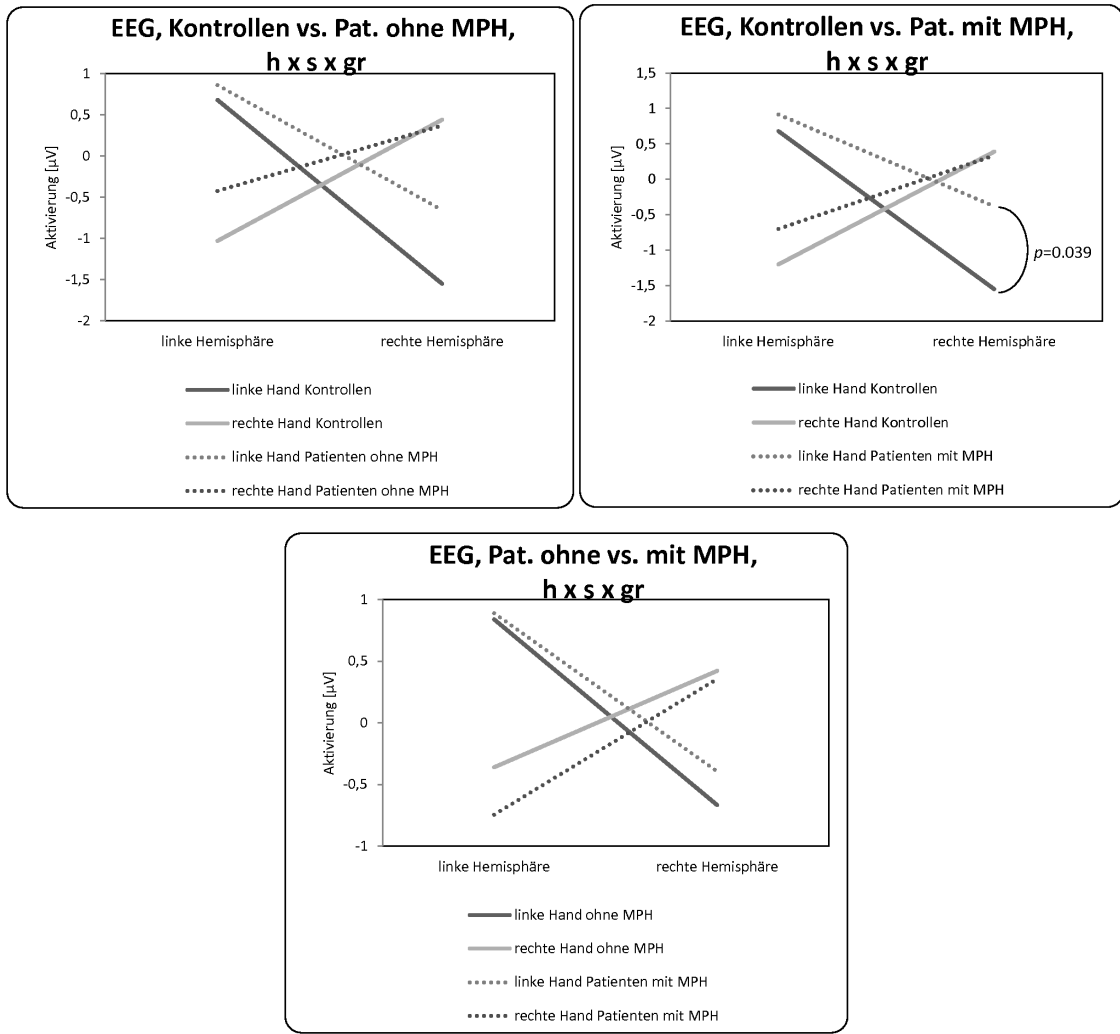


Abbildung 24: EEG, Gruppenvergleiche für die Bedingung Hand x Seite; die Grafiken haben unterschiedliche Skalierungen

4.2.5 Interaktionseffekt Hand x Seite x Finger x Gruppe

Für diese Bedingung fand sich in der ANCOVA kein signifikanter Interaktionseffekt bzw. Haupteffekt Gruppe auf einem α -Fehler-Level von 5%, weshalb keine weitere Analyse vorgenommen wurde.

4.3 EMG

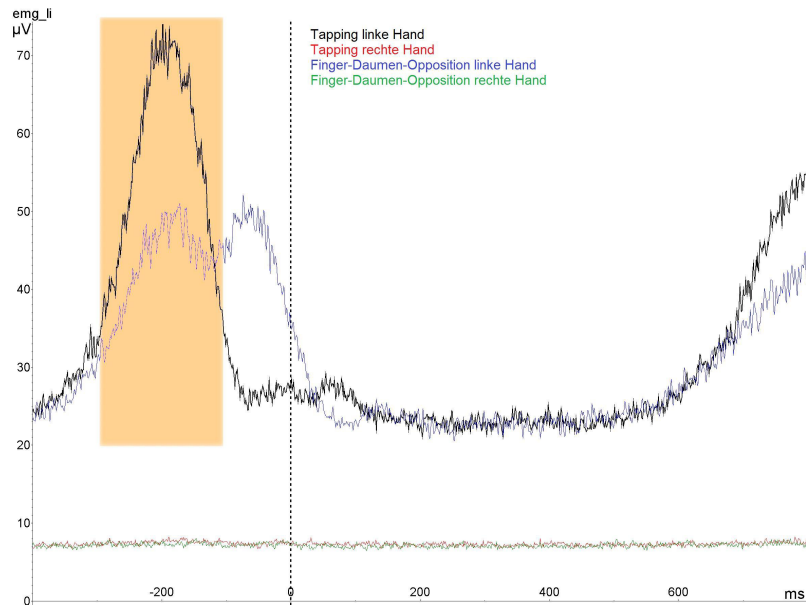
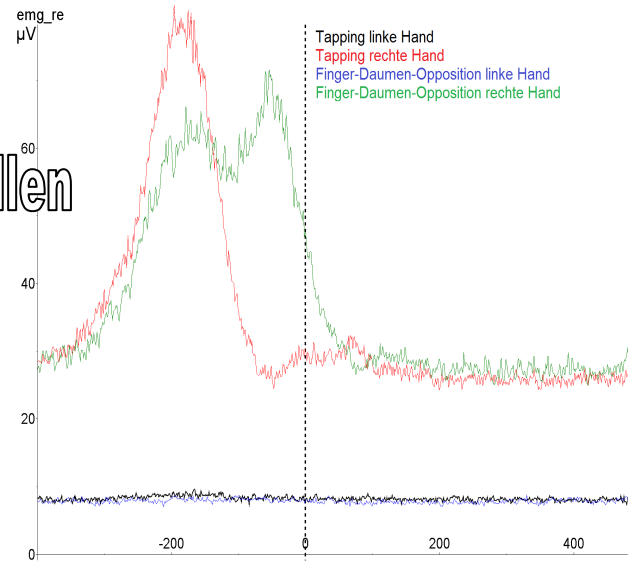
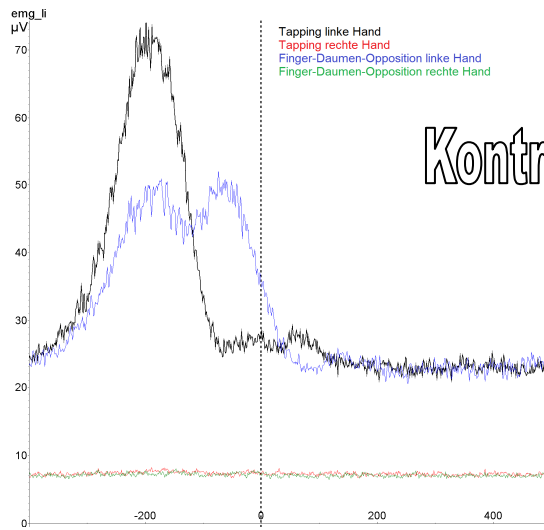


Abbildung 25: Beispielhaft gewähltes linksseitiges EMG der Kontrollgruppe mit Markierung des Messbereichs für die Aktivierung in orange zur Darstellung des Zeitbereichs, der zur Auswertung herangezogen wurde.

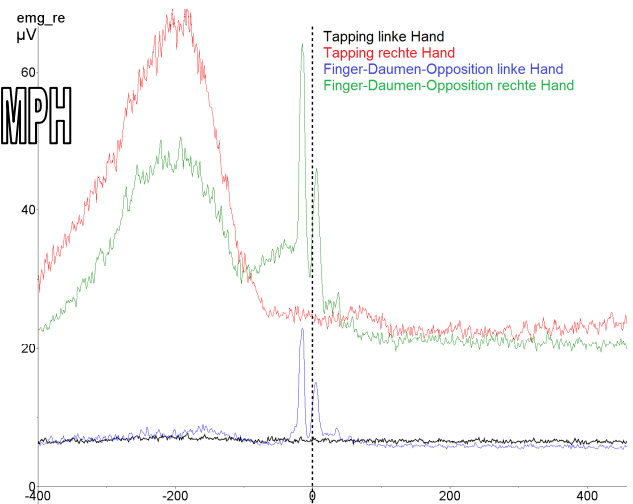
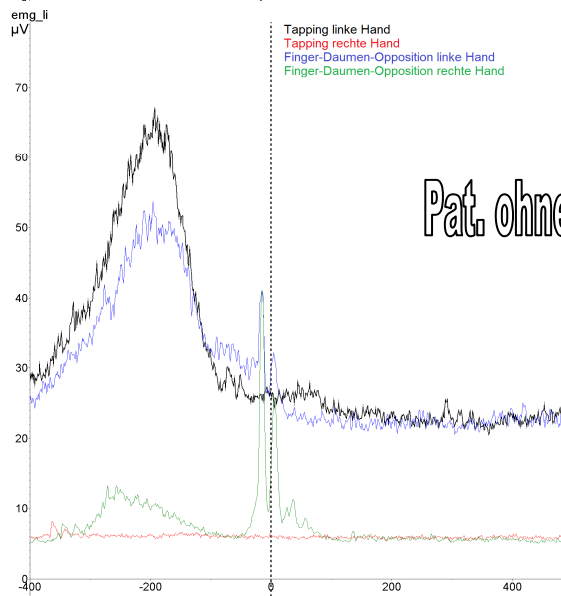
In Abbildung 25 sind die Aktivierungen von vier Bedingungen zu sehen, die den Grand Average der jeweils unterschiedlichen Aufgaben bei linksseitig abgeleitetem EMG zeigen. Schwarz ist das Fingertapping mit dem linken Zeigefinger, wobei es zu einer deutlichen Muskelaktivierung kommt. In blau ist die linksseitige Finger-Daumen-Opposition dargestellt, bei der zwei Peaks sichtbar sind. Der erste Peak wird im Folgenden als Fingerkomponente bezeichnet. In grün und rot sind die entsprechenden Aktivierungen bei Bewegung der rechten Hand dargestellt, die wie erwartet kein EMG-Signal am linken Unterarm auslösten.

EMG-Ableitung links

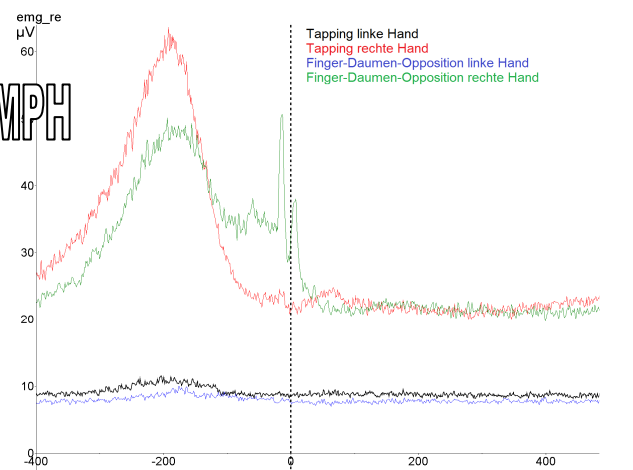
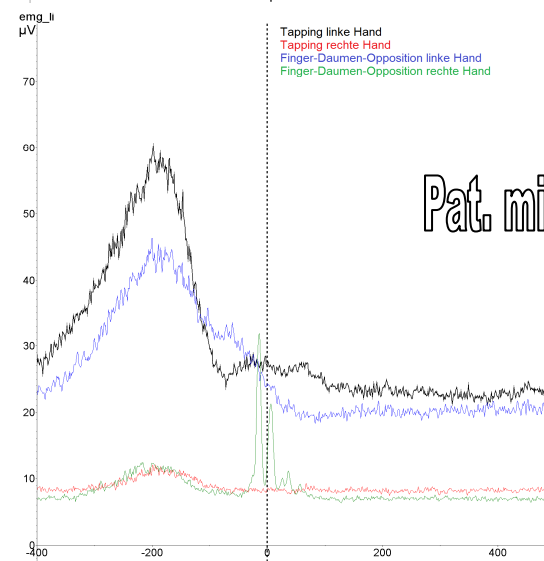
EMG-Ableitung rechts



Kontrollen



Pat. ohne MPH



Pat. mit MPH

Wir vergleichen im Folgenden die drei Gruppen für die einzelnen Stimuli grafisch. In Abbildung 27 und Abbildung 28 sind die am Unterarm gemessenen EMG-Aktivierungen dargestellt. Jeweils links in den Abbildungen finden sich die im linken Unterarm gemessenen Aktivierungen.

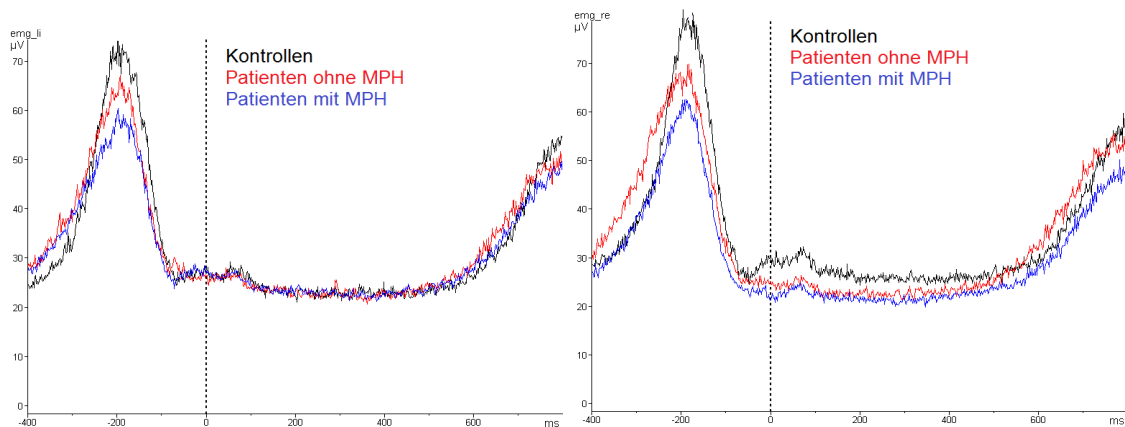


Abbildung 27: Gruppenvergleich der EMG-Aktivierungen durch Zeigefinger-Tapping (links: linker Zeigefinger mit Ableitung linker Unterarm; rechts: rechter Zeigefinger mit Ableitung rechter Unterarm).

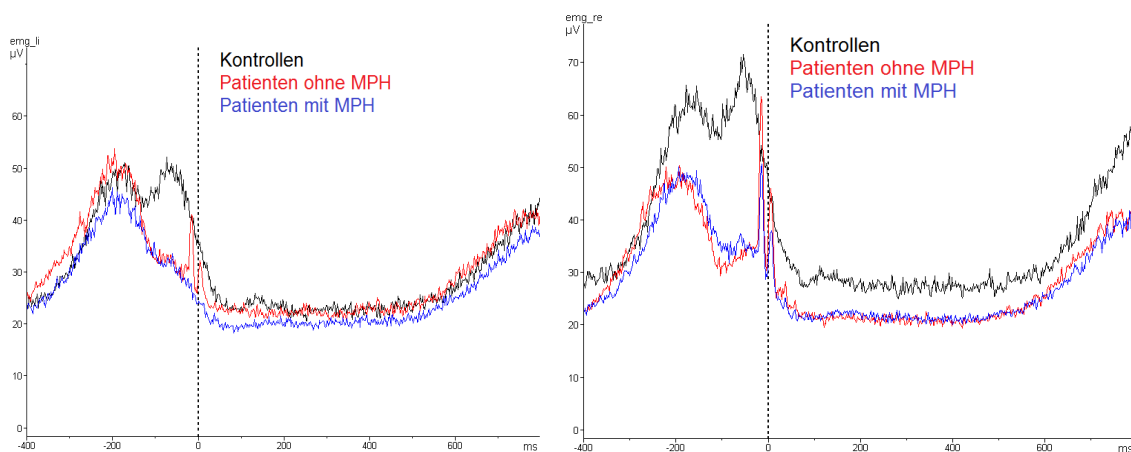


Abbildung 28: Gruppenvergleich der EMG-Aktivierungen durch Finger-Daumen-Opposition (links: Bewegung linke Hand, Ableitung linker Unterarm; rechts: Bewegung rechte Hand, Ableitung rechter Unterarm).

vorherige Seite:

Abbildung 26: Übersicht über die EMG-Aktivierungen aller Gruppen und Bedingungen. schwarz: Tapping links, rot: Tapping rechts, blau: Opposition links, grün: Opposition rechts.

In Abbildung 28 sind die EMG-Potentiale für die Finger-Daumen-Opposition aufgetragen. In dieser Versuchsbedingung erkennt man die bereits erwähnten doppelgipfligen Potentialkurven. Der erste Gipfel wird als Fingerkomponente bezeichnet, da wir annehmen, dass dieser Korrelat der Aktivierung der Muskulatur ist, die zur Fingerbewegung nötig ist. Dafür spricht die Tatsache, dass dieser Gipfel gleichzeitig mit dem EMG-Potential des Zeigefinger-Tappings (siehe Abbildung 27) auftritt. Für die zweite Potentialschwankung gibt es kein entsprechendes Äquivalent im Zeigefinger-Tapping. In der Patientengruppe stellt sich das Potential als inhomogene und sehr kurze, scharfe Potentialbewegung von etwa 60 ms Dauer dar, die deutlich später als in der Kontrollgruppe etwa 30 ms vor dem Tastendruck und nur bei Finger-Daumen-Opposition erscheint. Diese ist auch bei kontralateraler Bewegung erkennbar, das Signal ist also auch im nicht bewegten Arm ableitbar. Eine Erklärung hierfür wäre das Vorhandensein von Muskelfaszikulationen, die makroskopisch nicht zu bemerken waren, oder eine ebenfalls nicht bemerkte geringe Körpermitbewegung während der Bewegung. Wir gehen aufgrund der Inspektion der Rohdaten davon aus, dass es sich bei diesem Potential um ein Artefakt handelt. Deshalb haben wir auf eine weitere Auswertung verzichtet. Wir interpretieren dieses Artefakt auf Grund unserer Beobachtungen während der Messungen so, dass die Kinder mit ADHS (nur in diesen beiden Gruppen trat das Potential auf!) eine besonders hohe Motivation besessen haben, die Aufgabe besonders gut zu lösen, und es dadurch zu überschießenden Bewegungen kommt. Das erklärt auch, warum das Potential auch auf der ruhenden Armseite darstellbar ist (siehe auch Denckla & Rudel, 1978; Cole et al., 2008 und D'Agati et al., 2010). Diese Erklärung überrascht zunächst, jedoch ist bekannt, dass Kinder mit ADHS sich in besonderer Weise für einen kurzen Zeitraum intensiv auf eine sie interessierende Sache konzentrieren können und dann besonders gute, sogar überkompensierte Leistungen abliefern. Wir gehen davon aus, dass dies aufgrund des besonderen Settings und unserer kurzen Testung der Fall war. Trotz visueller Überprüfung der einzelnen Datensätze nach Segmentbildung, aber vor Bildung der Gruppen-Mittelwerte, ergab sich kein Hinweis auf eine andere, eindeutige Ursache. Regelmäßig finden sich die bei

der Finger-Daumen-Opposition typischen Aktivierungsmuster *ipsilateral* zur bewegten Seite.

4.3.1 EMG-Fingerkomponente

4.3.1.1 Interaktionseffekte Hand x Seite und Hand x Seite x Finger

Wir konnten in allen drei Gruppen signifikante Interaktionseffekte Hand x Seite für die EMG-Fingerkomponente finden. Mit Ausnahme der Kontrollgruppe war auch die Bedingung Hand x Seite x Finger in allen Gruppen signifikant. An dieser Stelle soll nochmals betont werden, dass es sich bei der Variablen *Finger* um die Aufgabe, also Finger-Daumen-Opposition bzw. Zeigefinger-Tapping handelt.

Tabelle 8: Interaktionswerte der ANOVAs Hand x Seite und Hand x Seite x Finger für die EMG-Fingerkomponente

	Hand x Seite	Hand x Seite x Finger
Kontrollen	$F(1;15)=115.49; p < 0.001$	$F(1;15)=2.76; p=0.118$ (n.s.)
Pat. ohne MPH	$F(1;23)=194.25; p < 0.001$	$F(1;23)=9.01; p=0.006$
Pat. mit MPH	$F(1;23)=68.07; p < 0.001$	$F(1;23)=4.46; p=0.046$

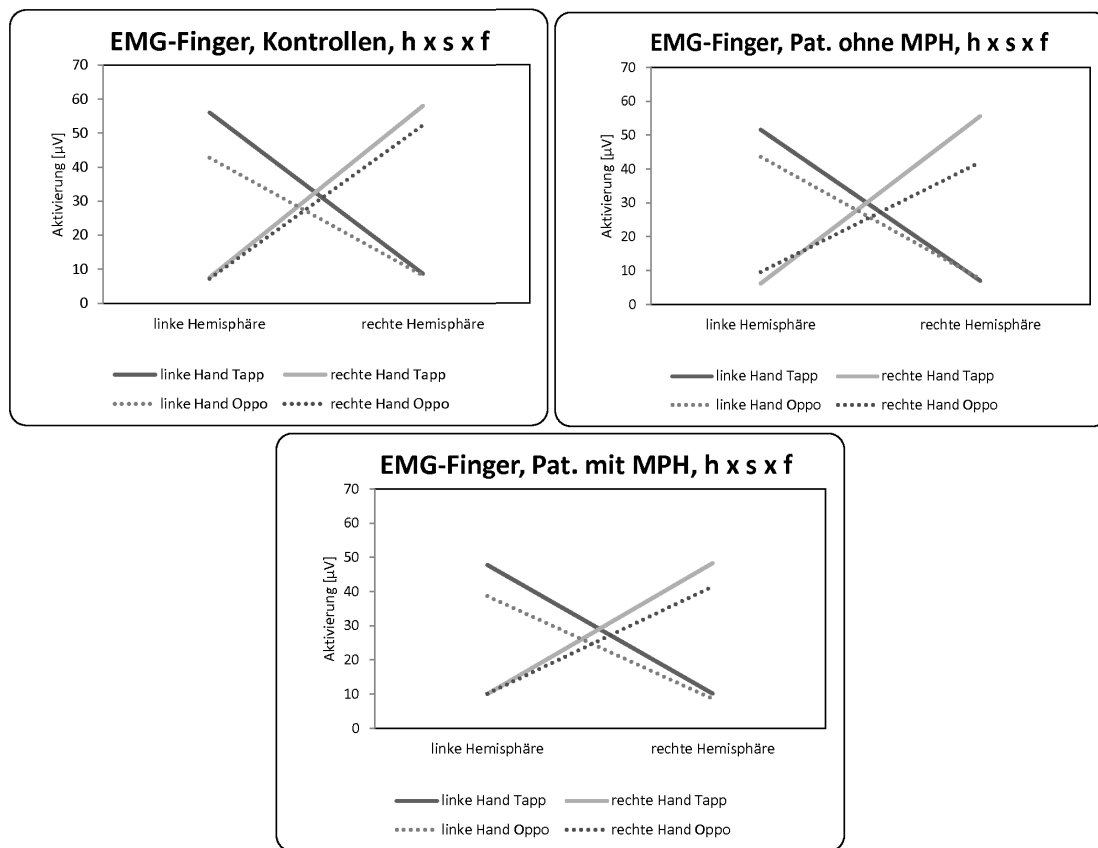


Abbildung 29: Grafische Darstellung der ANOVA Hand x Seite x Finger für die drei Gruppen in der EMG-Fingerkomponente

Aus Abbildung 29 kann entnommen werden, dass es sich bei der Dreifachinteraktion Hand x Seite x Finger um typische Aktivierungsmuster handelt. Sowohl Zeigefinger-Tapping als auch Finger-Daumen-Opposition sorgen wie erwartet für eine Aktivierung der ipsilateralen Muskulatur in ähnlich großem Ausmaß. Für die Interaktion Hand x Seite x Finger finden sich in Tabelle 8 die statistischen Werte. Ein tendenzieller Effekt wird in der Kontrollgruppe nicht erreicht, die anderen beiden Gruppen zeigen statistisch signifikante Interaktionen.

Passend dazu zeigten die post-hoc ANOVAs getrennt für die Tapping- und die Oppositionsaufgabe für alle drei Gruppen signifikante Hand x Seite Interaktionen mit $p < 0.001$ (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der F-Werte und Signifikanzniveaus der Varianzanalysen Hand x Seite für die beiden Aufgaben in allen Gruppen der EMG

	Kontrollen	Pat. ohne MPH	Pat. mit MPH
Tapping	$F(1;15)=143.52;$ $p<0.001$	$F(1;23)=145.43;$ $p<0.001$	$F(1;23)=59.43;$ $p<0.01$
Opposition	$F(1;15)=49.22;$ $p<0.001$	$F(1;23)=108.07;$ $p<0.001$	$F(1;23)=57.90;$ $p<0.001$

In allen drei Gruppen zeigte sich im post-hoc t-Test sowohl für Zeigefinger-Tapping (Zeilen 1-4 in Tabelle 10) als auch für Finger-Daumen-Opposition (Zeilen 5-8) die typische erwartete Aktivität. Für alle Vergleiche fanden sich signifikante Werte mit $p<0.001$, d.h. die Aktivierungen waren unterschiedlich groß bei den jeweils verglichenen, in der ersten Spalte beschriebenen, Bedingungen.

Es fanden sich nur wenige signifikante Unterschiede beim Vergleich von Zeigefinger-Tapping mit Finger-Daumen-Opposition (Zeilen 9-12). Es ist für die Höhe des Aktivierungsniveaus also nur in einigen wenigen Fällen ausschlaggebend gewesen, ob eine Muskelaktivierung durch die eine oder die andere Aufgabe erfolgte. Signifikante Haupteffekte konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 10: Darstellung der Hand x Seite x Finger post-hoc t-Test-Ergebnisse für die drei Gruppen der EMG-Fingerkomponente; fett markiert sind die signifikanten Ergebnisse. li=Ableitung am linken Arm, re=Ableitung am rechten Arm. li tapp= Zeigefinger-Tapping links; re oppo= Finger-Daumen-Opposition rechts; usw.

Bedingung	Kontrollen	Pat. ohne MPH	Pat. mit MPH
li_linkstapp-li_rechtstapp	T=10.14; p<0.001	T=10.41; p<0.001	T=7.19; p<0.001
re_linkstapp-re_rechtstapp	T=11.44; p<0.001	T=12.52; p<0.001	T=7.62; p<0.001
li_linkstapp-re_linkstapp	T=11.09; p<0.001	T=9.48; p<0.001	T=7.15; p<0.001
li_rechtstapp-re_rechtstapp	T=11.02; p<0.001	T=13.14; p<0.001	T=7.39; p<0.001
li_linksoppo-li_rechtsoppo	T=6.37; p<0.001	T=7.18; p<0.001	T=5.80; p<0.001
re_linksoppo-re_rechtsoppo	T=6.98; p<0.001	T=9.05; p<0.001	T=7.61; p<0.001
li_linksoppo-re_linksoppo	T=5.98; p<0.001	T=8.34; p<0.001	T=6.63; p<0.001
li_rechtsoppo-re_rechtsoppo	T=7.41; p<0.001	T=11.54; p<0.001	T=7.17; p<0.001
li_linkstapp-li_linksoppo	T=2.57; p=0.02	T=1.67; p=0.11	T=2.25; p=0.03
li_rechtstapp-li_rechtsoppo	T=0.50; p=0.62	T=1.40; p=0.18	T=0.04; p=0.97
re_linkstapp-re_linksoppo	T=0.95; p=0.36	T=0.53; p=0.60	T=2.06; p=0.05
re_rechtstapp-re_rechtsoppo	T=0.92; p=0.37	T=2.53; p=0.02	T=1.47; p=0.16

4.3.1.2 Interaktionseffekte Hand x Seite x Gruppe und Hand x Seite x Finger x Gruppe

Wir untersuchten mit einer AN(C)OVA die Interaktionen Hand x Seite x Gruppe und Hand x Seite x Finger x Gruppe um herauszufinden, in welchen Interaktionen signifikante Effekte zu finden sind.

Wie weiter unten dargestellt fanden sich nur wenige Unterschiede in den Gruppenvergleichen, was für eine ähnliche Aktivierung der Gruppen spricht. Ein signifikanter Effekt fand sich allein für die Bedingung Hand x Seite im Vergleich der Kontrollen mit den medizierten Patienten. Ein weiterer Gruppenvergleich war tendenziell unterschiedlich. Alle weiteren Gruppenvergleiche wurden nicht signifikant, insbesondere fanden sich auch keine Haupteffekte, mittels denen ein isolierter Einfluss eines Faktors nachweisbar wäre, sondern eben „nur“ Interaktionseffekte.

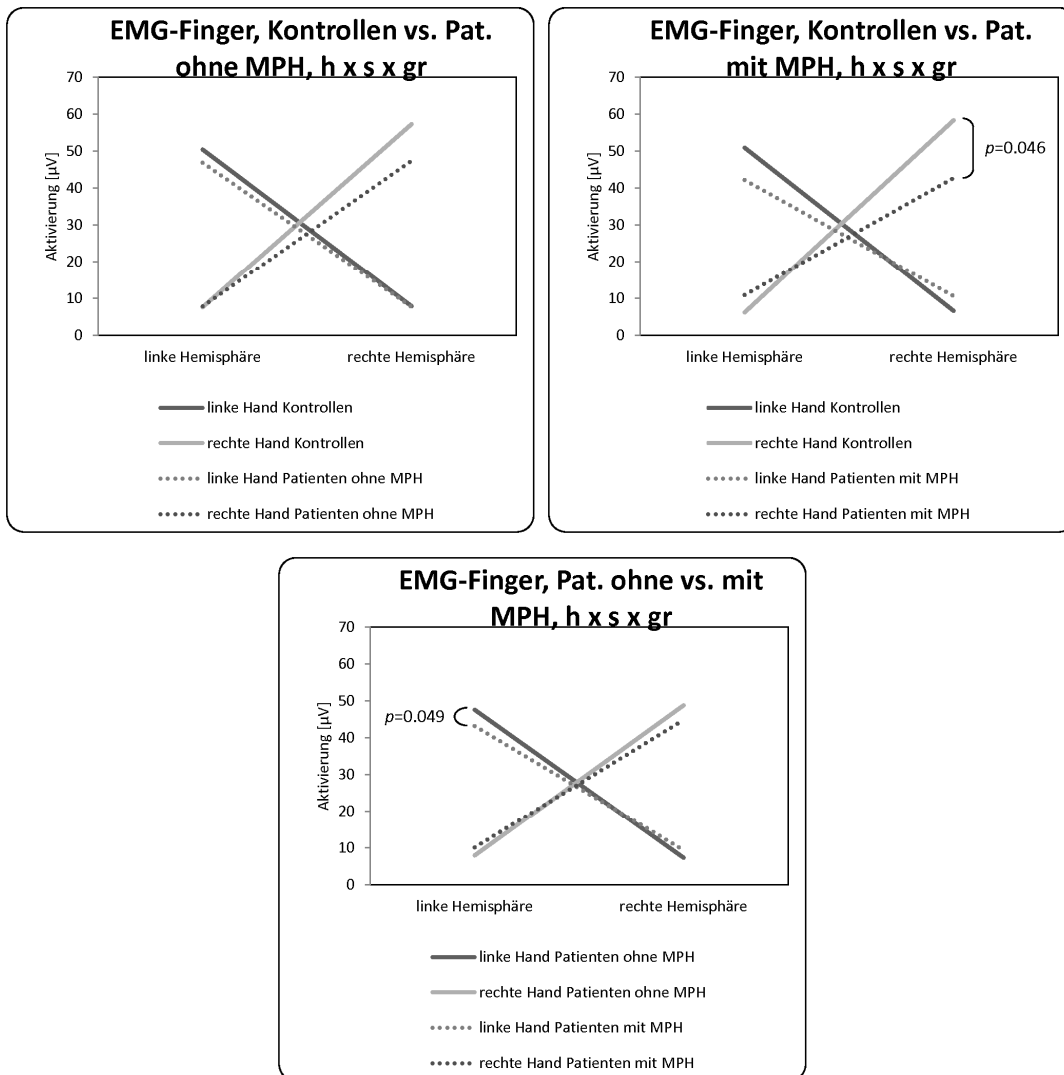


Abbildung 30: Darstellung des Hand x Seite x Gruppe Interaktionseffektes der EMG-Fingerkomponente

Die in den Grafiken von Abbildung 30 dargestellten Aktivierungsmuster sind als typisch zu bezeichnen. Die geringen Aktivierungsunterschiede sind nicht durch ein unterschiedliches Aktivierungsmuster der verglichenen Gruppen zu erklären. Vielmehr sieht man deskriptiv nur sehr gering unterschiedliche Aktivierungsniveaus in den Gruppenvergleichen. Diese sind deskriptiv, jedoch nicht statistisch signifikant, bei den unmedizierten Patienten niedriger als bei den Kontrollprobanden ($F(1;37)=1.61$; $p=0.21$). Die medizierten Patienten haben die geringsten Aktivierungen und unterscheiden sich tendenziell signifikant von der Gruppe der unmedizierten Probanden ($F(1;23)=3.47$;

$p=0.08$). Einen signifikanten Unterschied gibt es hingegen für den Vergleich der Kontrollen mit den medizierten Patienten ($F(1;37)=6.78$; $p=0.01$).

Post-hoc t-Tests zeigten eine höhere EMG-Amplitude für Bewegungen der rechten Hand im Vergleich der Kontrollgruppe mit den medizierten Patienten ($T=2.07$; $df=38$; $p=0.046$) und höhere EMG-Amplituden für Bewegungen der linken Hand im Vergleich der unmedizierten mit den medizierten Patienten ($T=2.08$; $df=23$; $p=0.049$).

Für die Hand x Seite x Finger x Gruppe Interaktion wurden die folgenden statistischen Werte erhoben:

Kontrollen vs. Patienten ohne MPH: $F(1;37)=0.29$; $p=0.60$ (n.s.)

Kontrollen vs. Patienten mit MPH: $F(1;37)=0.10$; $p=0.75$ (n.s.)

Patienten ohne vs. mit MPH: $F(1;23)=3.34$; $p=0.08$ (Trend !)

Nur im letztgenannten Gruppenvergleich zeigte sich ein tendenziell signifikanter Interaktionseffekt. Im post-hoc t-Test fand sich bei Patienten ohne Medikation eine höhere Amplitude in der rechten Hand als in der medizierten Gruppe für die Bedingung Rechtstapping ($T=2.07$; $df=23$; $p=0.05$). Alle weiteren post-hoc Tests waren nicht signifikant. Somit lässt sich kein konsistent unterschiedlicher Effekt erkennen. Sowohl Zeigefinger-Tapping als auch die Finger-Daumen-Opposition tragen regelhaft zur typischen, seitenidentischen Muskelaktivierung bei. Zusammenfassend gehen wir von einer sehr ähnlichen muskulären Aktivierung aus und folgern, dass die Gruppen bezüglich ihrer Gehirnaktivierung miteinander verglichen werden können.

4.4 Korrelation der EEG- und fNIRS-Aktivität

Bereits in den vorhergehenden Kapiteln wurde gezeigt, dass deskriptiv sowohl Aktivierungen im EEG als auch in der fNIRS festzustellen sind. In diesem Kapitel soll eine statistische Auswertung der Korrelation dieser beiden Aktivierungen erfolgen und die Ergebnisse vorgestellt werden.

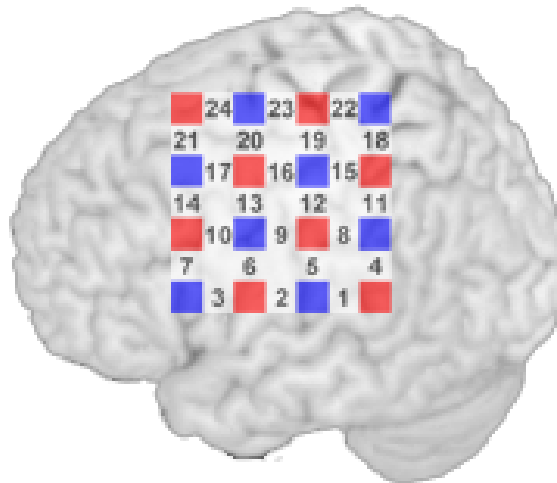


Abbildung 31: Orientierung und Topografie des Probesets mit Beschriftung der Kanäle

Wir konnten statistisch für verschiedene Kanäle bei den unterschiedlichen Bedingungen (Tapping oder Finger-Daumen-Opposition) Korrelationen zwischen der Aktivierung, die wir im EEG gemessen haben, und der durch die fNIRS ermittelten feststellen. Diese sollen im folgenden Teil beschrieben werden.

In der Kontrollgruppe waren vier Kanäle signifikant aktiv (16, 19, 22, 23; siehe auch Tabelle 4), der Kanal 9 wurde wegen seines untypischen Aktivierungsmusters nicht weiter untersucht. Von diesen vier Kanälen wurden jeweils acht [2 (Hand) x 2 (Seite) x 2 (Finger)] Korrelationen gerechnet. Für die Kontrollgruppe wurden also 32 Korrelationen gerechnet, von denen zwei signifikant wurden. Es fanden sich die folgenden Ergebnisse für den Kanal 16 in der linken Hemisphäre bei der Finger-Daumen-Opposition der rechten Hand $r=0.543$; $p=0.03$ sowie für den Kanal 19 in der rechten Hemisphäre beim Zeigefinger-Tapping mit der linken Hand $r=-0.518$; $p=0.04$. Für die Kanäle 22 und 23 sowie die nicht genannten Bedingungen der Kanäle 16 und 19 fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Es waren also zwei von 32 gerechneten

Korrelationen signifikant, was 6.3% entspricht. Bemerkenswert ist allerdings die Tatsache, dass die Korrelationen scheinbar zufällig positiv und negativ sind. Ein klar erkennbares Muster scheint hier nicht vorzuliegen, weshalb wir davon ausgehen, dass NIRS und EEG nicht miteinander korreliert sind, darauf wird weiter unten noch weiter eingegangen.

In der Gruppe der nicht medizierten Patienten fanden sich fünf signifikante Kanäle (13, 16, 18, 19, 22). In den Kanälen 13 und 16 waren keine signifikanten Korrelationen zu finden. Im Kanal 18 fand sich in der linken Hemisphäre beim Zeigefinger-Tapping der rechten Hand die Korrelation mit $r=0.465$; $p=0.02$. Für die rechte Hemisphäre des Kanal 19 fanden sich für die Finger-Daumen- Opposition der linken Hand die Werte $r=0.483$; $p=0.02$. Im Kanal 22 fanden sich in der linken Hemisphäre für die rechtsseitige Finger-Daumen-Opposition ($r=0.429$; $p=0.04$) und das Zeigefinger-Tapping ($r=0.546$; $p=0.01$) signifikante Korrelationen. Von den insgesamt 40 gerechneten Korrelationen waren vier signifikant, was einem Anteil von 10% entspricht.

Bei den medizierten Patienten waren vier Kanäle signifikant aktiv, allerdings zeigten die beiden Kanäle 6 und 21 untypische Aktivierungsmuster, weshalb im Weiteren nur die Kanäle 2 und 20 bearbeitet wurden. Der Kanal 2 zeigte keinerlei signifikante Korrelationen. Im linksseitigen Kanal 20 fand sich für die Bedingung des rechtsseitigen Zeigefinger-Tappings der Wert $r=-0.496$; $p=0.01$. Gemessen an der geringen Zahl der gerechneten Korrelationen beträgt hier die Rate der signifikanten Korrelationen 6.3%. Es muss hinterfragt werden, ob anhand einer einzelnen signifikanten Korrelation von einem systematischen Zusammenhang zwischen fNIRS- und EEG-Aktivität gesprochen werden kann. Zusammenfassend bemerkt man, dass bezogen auf die Gesamtzahl aller gerechneter Korrelationen [Anzahl der signifikanten fNIRS-Kanäle mit typischer Aktivierung x 2 (Hand) x 2 (Seite) x 2 (Finger)] pro Gruppe) die Anzahl signifikanter Korrelationen sehr gering ist und sich zwar über 5% befindet, jedoch finden sich positive wie negative Korrelationen. Die Grenze von 5%, die dem gebräuchlichen α -Fehler-Niveau entspricht, wurde gewählt, weil angenommen wird, dass 5% aller Rechnungen rein zufällig signifikant werden könnten ohne dass tatsächlich ein Effekt vorhanden ist. In unserem Fall wird also gefordert, dass mehr als 5% der Berechnungen eine Korrelation

aufweisen, um einen Effekt festzustellen. Diese Forderung wird zwar knapp erfüllt, jedoch gelten die oben erwähnten Einschränkungen. Außerdem haben wir mit dem Niveau von 5% eine sehr liberale Grenze gewählt. Man kann dieses Ergebnis also nur äußerst vorsichtig als einen geringen Hinweis auf eine Korrelation zwischen NIRS- und EEG-Aktivierung interpretieren. Wir interpretieren unser Ergebnis so, dass hier keine systematischen Korrelationen zu finden waren. Es werden jedoch weitere Studien nötig sein um diese Beziehung näher zu untersuchen.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Messungen mit Hilfe von zwei unterschiedlichen Methoden zur Darstellung von Gehirnaktivierung bei Kindern mit ADHS und einer Kontrollstichprobe vorgestellt. Die Besonderheit dieser Arbeit ist die gleichzeitige Messung der Gehirnaktivierung mittels fNIRS und EEG und damit eine der wenigen bisher veröffentlichten Arbeiten mit diesen beiden kombinierten Untersuchungsmethoden. In den letzten Jahren wurden einige Studien aus dem Bereich der Tierforschung (Lee et al., 2010) sowie aus der Humanmedizin (Kennan et al., 2002; Koch et al., 2006; Takeuchi et al., 2009; Ehliis et al., 2009) vorgestellt. Eine Arbeit gibt es auch aus der Pädiatrie (Roche-Labarbe et al., 2007). Soweit uns bekannt ist, existieren bisher keine Kombinationsstudien, die bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS durchgeführt wurden.

Wir untersuchten 31 Kinder zwischen 10 und 15 Jahren, die an ADHS leiden, und 22 nach Alter vergleichbare Kontrollprobanden. Die Gruppen waren bezüglich des Geschlechts durch nachträglichen Ausschluss von Patienten und Kontrollprobanden nicht homogen, sodass wir bei Gruppenvergleichen zwischen Kontrollen und Patienten Kovarianzanalysen mit der Kovariate Geschlecht durchführten. In die Auswertung gingen 24 Patienten und 16 Kontrollen ein.

Zusammengefasst fanden wir typische Aktivitätsmuster für fNIRS, EEG (mPINV-Potential) und EMG in der Gruppe der Kontrollen. Typisch heißt in diesem Zusammenhang, dass bei Fingertapping oder Finger-Daumen-Opposition der linken Hand auf Grund der kontralateralen Verschaltung des kortikospinalen motorischen Systems mehr fNIRS- und EEG-Aktivität in der rechten Hemisphäre gemessen wird als links und umgekehrt. Bei Messung des EMGs zeigt sich typischerweise die Aktivierung auf der ipsilateralen Seite. Für die fNIRS zeigte sich eine fokale Aktivierung über den Arealen des Motorkortex. Für die mPINV zeigte sich eine stark ausgeprägte Interaktion über den Elektrodenpositionen C3 und C4, die über dem Motorkortex liegen (Okamoto et al., 2004). Die Gruppe der Kinder mit ADHS zeigte nach Absetzen von MPH ein vergleichbares Muster wie die Kontrollen – für alle drei abhängigen Variablen.

Unter MPH zeigte sich, dass die fNIRS-Aktivität zwar nicht in der Amplitude geringer war, aber die typische Aktivität (Kreuz-Interaktion) nicht mehr vorhanden war. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die EEG- (als Trend) und EMG-Aktivität.

In der Diskussion sollen nun nochmal die in Kapitel 2.3 formulierten Thesen systematisch analysiert sowie weitere Ergebnisse zusammengefasst und kritisch beleuchtet werden.

5.1 Hypothese 1: mPINV-Potential

„Kinder mit ADHS haben ein vermindertes iMP- und mPINV-Potential verglichen mit einer entsprechend parallelisierten Kontrollgruppe.“

Die Gruppe der nicht medizierten Patienten zeigte in unserer Untersuchung keinen Unterschied zur Kontrollgruppe für das mPINV-Potential. Das iMP-Potential konnte auf Grund technischer Schwierigkeiten nicht untersucht werden. Die erste Hypothese stützt sich auf die von Romanos und Kollegen veröffentlichten Daten, wonach sich bei Patienten mit ADHS geringere Aktivierungen und damit geringere mPINV-Amplituden finden (Romanos et al., 2007). Dieser Befund konnte damit in der vorliegenden Arbeit nicht repliziert werden.

5.2 Hypothese 2: Stimulanzieinnahme

„Die medikamentöse Einnahme von Stimulanzien führt nicht zu einer Veränderung der Amplitude von mPINV-Potentialen.“

Es konnte kein klarer Hinweis dafür gefunden werden, dass MPH das mPINV-Potential verändert. Es zeigte sich nur ein statistisch tendenzieller Unterschied zwischen den Kontrollen und der Messung der Patienten unter Medikation. Unser Befund einer durch MPH nicht veränderten mPINV passt zu keiner der genannten Studien vollständig, jedoch ist er vereinbar mit der vorangegangenen Arbeit von Romanos et al. (2007), die aus derselben Arbeitsgruppe stammt und eine ähnliche Messmethodik verwendete und ebenfalls keine Veränderung der Potentiale durch MPH feststellte.

5.3 Hypothese 3: fNIRS-Oxygenierung

„Die kortikale Oxygenierung als Maß der neuronalen Aktivität, gemessen mittels fNIRS, ist im primärmotorischen Kortex bei Kindern mit ADHS vermindert.“

Diese Hypothese muss abgelehnt werden, da sich keine Unterschiede für das Ausmaß der Gehirnaktivität bei den unmedizierten Kindern mit ADHS im Vergleich zu den gesunden Kontrollen fanden. Wir konnten zeigen, dass in beiden Gruppen durch fNIRS Gehirnaktivität gemessen wurde, jedoch ohne dass sich die Gruppen signifikant voneinander unterschieden hätten.

5.4 Hypothese 4: NIRS-Aktivität und MPH

„Die Einnahme von Stimulanzien führt nicht zu einer veränderten Gehirnoxygenierung.“

Wenn sich auch keine Veränderung in der mPINV-Amplitude durch die Einnahme von Stimulanzien gezeigt hatte, fielen jedoch Veränderungen im Durchblutungsmuster des motorischen Kortex auf. Die medizierten Kinder zeigten ein räumlich diffuseres fNIRS-Aktivierungsmuster und keine typische Gehirnaktivität (fehlende Kreuz-Interaktion: linksseitige Aktivierung bei Tätigkeit der Finger der rechten Hand und umgekehrt) im Bereich des Motorkortex. Kinder mit ADHS ohne Medikation sowie die Kontrollen zeigten zwar insgesamt keine signifikant höheren fNIRS-Amplituden, aber die typischen, signifikanten „Kreuz“-Interaktionen.

5.5 Diskussion der Hypothesen und deren Befunde

Zusammenfassend betrachtet konnte keine unserer Hypothesen bestätigt werden. Die Hypothesen wurden hauptsächlich aus einer Vorarbeit zu Motorpotentialen bei ADHS abgeleitet (Romanos et al., 2007). In unseren Ergebnissen fanden wir in der Patientengruppe teilweise unveränderte Gehirnaktivierungen vor. Allerdings existieren zahlreiche EEG- und Bildgebungs-Arbeiten, die zeigen konnten, dass ADHS mit einer veränderten Gehirnaktivität einhergeht. Rubia et al. (1999) untersuchten mittels fMRT das Gehirn von Patienten mit ADHS und fanden im präfrontalen Kortex eine verringerte Aktivierung bei einer motorischen Stop-Aufgabe im Vergleich zu

entsprechenden gesunden Kontrollprobanden. Dieser Befund ist nicht unumstritten, existieren doch auch Befunde, die eine Hyperaktivität im Bereich des präfrontalen Kortex bei Kindern (Vaidya et al., 1998) und Jugendlichen (Schulz et al., 2004) zeigen. Der präfrontale Kortex ist mit vielen sensorischen und motorischen Systemen verknüpft und nimmt eine wichtige Aufgabe bei der kognitiven Verarbeitung, wie auch bei der Steuerung von Gedanken, Aufmerksamkeit und Verhalten, Arbeitsgedächtnis sowie der Planung und Inhibition motorischer Bewegungen ein (nach Fassbender & Schweitzer, 2006 und Arnsten, 2006). Es bleibt bisher in der Literatur unklar, ob Inhibitionsdefizit, langsamere Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeitsdefizit oder eine Kombination der genannten Faktoren die Erklärung für die Erkrankung darstellt. Bereits 1990 konnten Zametkin und Kollegen in einer PET-Studie zeigen, dass Erwachsene mit einer ADHS-Anamnese einen um 8% verringerten zerebralen Glukosemetabolismus aufwiesen. Dabei waren insbesondere auch der prämotorische und der obere präfrontale Kortex beteiligt. Im Gegensatz dazu konnten wir mittels fNIRS nicht zeigen, dass die Patientengruppe eine geringere Oxygenierung aufwies. Eine aktuelle Studie von Rubia et al. (2011) beschreibt, dass es durch die Einnahme von MPH zu einer Normalisierung des fronto-striatalen Systems kommt, jedoch keine Beeinflussung der frontalen oder temporalen Dysfunktion zu erkennen ist. Auch diese Studie steht im Kontrast zu unseren Ergebnissen, da wir eine diffusere Gehirnoxygenierung nur durch MPH bei den Patienten feststellten. Es wäre zu spekulieren, ob es sich dabei um eine geringere Aktivierung des Motorkortex aufgrund einer effizienteren motorischen Verarbeitung handelt. Dagegen spricht, dass die Kontrollen prominente Gehirnoxygenierungsmuster zeigen, obwohl man davon ausgehen müsste, dass sie im Vergleich zu den Patientengruppen in ihrer zerebralen Verarbeitung die effizientesten Strategien besitzen. Weiterhin sprechen die vielen Vorarbeiten zu motorischen Bewegungen dagegen, die gezeigt haben, dass Patienten, die an ADHS erkrankt sind, typischerweise langsamere, arrhythmischere und insgesamt ineffizientere Bewegungsausführungen zeigen (Denckla & Rudel, 1978; Cole et al., 2008; Pasini & D'Agati, 2009; weitere Arbeiten bei Mostofsky et al., 2006).

Die medizierten Patienten zeigten in unserer fNIRS-Untersuchung ein diffuseres Aktivierungsmuster als die anderen beiden Gruppen. Verschiedene Studien konnten ebenfalls diffusere und veränderte Gehirnaktivierungen bei der Durchführung von Aufgaben feststellen (Durstun et al., 2003; Tamm et al., 2004; Bush et al., 1999): Schweitzer et al. (2004) untersuchten mittels PET den zerebralen Blutfluss und bildeten dazu die drei entsprechenden Gruppen wie in unserer Studie. Es wurde gezeigt, dass MPH bei den Patienten die Durchblutung im präfrontalen Kortex vermindern konnte. Die Autoren postulierten, dass diese verminderte Aktivität durch die durch MPH verstärkte Dopaminausschüttung im präfrontalen Kortex, die direkt inhibitorisch auf die Neurone des präfrontalen Kortex wirkt, zu erklären ist. Außerdem wurde eine verstärkte Aktivierung subkortikaler Strukturen (Basalganglien und Kleinhirnwurm) in der Patientengruppe dargestellt. Die Kontrollprobanden zeigten hingegen einen gesteigerten Blutfluss im Gyrus cinguli im Vergleich zu beiden Patientengruppen. Betont werden soll hier, dass die zuletzt genannte Studie diese diffuse Aktivierung verschiedener Gehirnareale vor allem bei ADHS-Patienten findet, und zwar gleichgültig ob mit oder ohne MPH, während in unserer Studie nur in der medizierten (!) Patientengruppe die diffuse Hirnaktivierung auffällig war. Die anderen aufgeführten Studien führten nur eine Messung bei den Patienten mit ADHS ohne Vergleich einer Medikation durch. Die bislang erwähnten Arbeiten untersuchten überwiegend nicht-motorische neokortikale Areale. Es existieren bisher nur wenige Arbeiten, die ähnliches in neo- und subkortikalen motorischen Arealen untersuchten. Mehrere TMS-Studien zeigten eine verringerte intrakortikale Inhibition bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (Moll et al., 2000; Richter et al., 2007). Es wird davon ausgegangen, dass es bei der intrakortikalen Inhibition zur Aktivierung von hemmenden Interneuronen kommt, die auf kortikospinale Neurone innerhalb des Motorkortex einwirken (nach Kujirai et al., 1993). Durch MPH konnte dieses Inhibitionsdefizit behandelt werden (Buchmann et al., 2007). Möglicherweise deutet dies auf ein Entwicklungsdefizit mit einer nachfolgenden Störung der motorischen Steuerung hin. Auch in der TMS-Arbeit von Gilbert et al. (2011) konnten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bei der Inhibition gezeigt werden. Darüber hinaus konnte eine Korrelation der

Schwere der ADHS mit dem Ausmaß der kortikalen Inhibition festgestellt werden. In einer Arbeit mit SPECT von Cheon et al. (2003) wurde berichtet, dass sich im Bereich der Basalganglien, die an der motorischen Regulation beteiligt sind, bei Patienten mit ADHS erhöhte Dopamintransporter (DAT)-Konzentrationen fanden. In dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und der DAT-Konzentration festgestellt werden. Mostofsky et al. (2006) zeigten in ihrer fMRT-Studie, dass sich bei einer Finger-Daumen-Oppositionsaufgabe im primärmotorischen Kortex bei Patienten, die an ADHS leiden, geringere Aktivierungen fanden. Auch hier könnte ähnlich der Arbeit von Moll und Kollegen (2000) eine Störung im motorischen System vorliegen. Es wurde diskutiert, ob die verminderte Aktivierung inhibitorischer Interneurone das neurobiologische Korrelat der ADHS sein könnte und Grund für die motorische Hyperaktivität ist. Mit unserer Methode war es nicht möglich, selektiv die Inhibition zu messen. Wir konnten aber weder systematische zerebrale Hyperaktivität noch verstärkte oder verringerte (analog zu Mostofsky et al., 2006) Durchblutung des motorischen Kortex bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu den Kontrollprobanden feststellen. Auch hier passen unsere Befunde nicht zur aktuellen Datenlage.

Es wurde bereits vielfach gezeigt, dass die Einnahme von MPH zu einer „Normalisierung“ der Gehirnaktivität bei ADHS führt. Seifert et al. (2003) konnten in ihrer Studie zu ereigniskorrelierten Potentialen darstellen, dass eine bestimmte EEG-Komponente (P300) Veränderungen bei Patienten mit ADHS zeigt. Diese lassen sich durch MPH normalisieren. Auch die Arbeitsgruppe um Sunohara et al. hatte 1997 ein entsprechendes Ergebnis erzielt und dabei herausgefunden, dass sich die Normalisierung durch MPH nur bei den Respondern auf MPH, nicht jedoch bei den Non-Respondern zeigt. Hermens et al. (2005) fanden eine Normalisierung der niederfrequenten EEG-Aktivität durch MPH. Neben diesen elektrophysiologischen Arbeiten wurden aber auch bildgebende Arbeiten veröffentlicht. Mittels SPECT wurde gezeigt, dass die bei Patienten mit ADHS vor Beginn einer Behandlung mit MPH erhöhte Dopamintransporter (DAT)-Konzentration im Striatum durch entsprechende Einnahme von MPH auf das Niveau von Kontrollprobanden normalisiert werden konnte (K. H. Krause et al., 2000b). Bezüglich der DAT-Dichte im Striatum gibt

es zwischenzeitlich mehrere Metaanalysen. Es werden unterschiedliche Ergebnisse berichtet, insgesamt findet die Mehrzahl der Arbeiten jedoch eine erhöhte DAT-Konzentration (Spencer et al., 2005; Fusar-Poli et al., 2012). Grundsätzlich scheint es eine negative Korrelation zwischen DAT-Konzentration im Striatum einerseits sowie der zerebralen Durchblutung im Bereich des Frontallappens, des Gyrus cinguli, des Temporallappens und des Zerebellums andererseits zu geben (da Silva et al., 2011). Für den motorischen Kortex gibt es bisher noch keine Studien.

Unsere Befunde stehen einer ganzen Reihe von Arbeiten entgegen und sollten deshalb in weiteren Studien überprüft werden. Allerdings gibt es bisher keine Hirnfunktionsmessung mit fNIRS und nur eine EEG-Untersuchung (Romanos et al., 2007), die die Motorkortexaktivität bei einer motorischen Aufgabe untersucht hat. Lange und Kollegen fanden 2007 – wie erwartet – eine Verbesserung des Schriftbilds bei Schulkindern mit AHDS unter Einnahme von MPH. Allerdings zeigte sich, dass die graphomotorische Funktion darunter litt, das heißt die Schreibbewegungen waren zugunsten einer schöneren Schrift langsamer und weniger ökonomisch. Dieser Befund wurde so interpretiert, dass die verbesserte Aufmerksamkeit es den Kindern ermöglichte, sich auf das Schriftbild zu konzentrieren. Schreiben ist allerdings eine Bewegungsabfolge automatischer motorischer Abläufe. Ein ähnliches Phänomen könnte auch unsere Befunde erklären. Die Kinder unter Medikation konzentrierten sich mehr auf das Zeigefinger-Tapping und die Oppositionsbewegungen. Für die Messung ohne Medikation wurden die Bewegungen eher automatisiert und mit weniger Aufmerksamkeit durchgeführt. Das diffuse fNIRS-Aktivierungsmuster und die veränderte mPINV-Potentialaktivität bei medizierten Probanden sind möglicherweise ein Zeichen der Umstrukturierung automatischer motorischer Prozesse zu bewussten kognitiven Abläufen, die ihr Korrelat in einer diffuseren Aktivierung im Bereich des Motorkortex finden. Die Absicht eine Bewegung zu initiieren, wird am ehesten im Bereich des Großhirns im limbischen System gestartet. Der prä- und supplementärmotorische Kortex ist an der Planung der Bewegung maßgeblich beteiligt. Die Ausgestaltung der Bewegungsimpulse wird von den Basalganglien (kortiko-striato-thalamo-kortikales Netzwerk, siehe auch Abbildung 2) sowie dem Zerebellum beeinflusst, bevor dieser

Bewegungsimpuls über den Thalamus zum Motorkortex und weiter an die Hirnnervenkerne bzw. das Rückenmark geleitet wird, um an ihre Erfolgsorgane zu gelangen (nach Trepel, 2004).

Wie oben erwähnt finden sich bei ADHS in nicht-motorischen Arealen Veränderungen der Gehirnaktivität, aber auch eine Normalisierung durch die Einnahme von MPH. ADHS wird mit einer Funktionsstörung des Dopaminsystems in Zusammenhang gebracht und MPH wirkt als indirekter Dopaminagonist. Dopamin ist im Gehirn in hoher Konzentration vor allem im präfrontalen Kortex und im Striatum sowie in Assoziationsbahnen vorhanden, die Anschluss an das limbische System sowie an die Substantia nigra haben. Diese sind unter anderem auch an der Steuerung von Bewegungen beteiligt. Weitere Bahnen ziehen zum Striatum (bestehend aus Ncl. accumbens, Ncl. caudatus und Putamen). Der Ncl. accumbens ist Teil des limbischen Systems. Dieses mesokortikolimbische System wird als entscheidend für „motorische Aktivität, Neugierde und Entwicklung von Handlungsstrategien“ (K. H. Krause et al., 2000a) angesehen. Veränderungen im Dopaminhaushalt können zu Erkrankungen des motorischen Systems führen (siehe Abbildung 2 auf Seite 12). Beispielsweise führt ein Ausfall der dopaminergen Hemmung im Basalgangliensystem durch das Absterben dopaminergener Nervenzellen in der Substantia nigra zu den Symptomen des Morbus Parkinson mit Rigor, Tremor, Bradykinese bis hin zur Akinese. Umgekehrt führen Defekte des Striatums aufgrund der anderen Verschaltung zu hyperkinetischen Erkrankungen wie Chorea Huntington und Athetosen. Ein weiterer Modulator der Motorik ist der Ncl. subthalamicus, der im Rahmen der Parkinsonbehandlung durch eine korrekt platzierte Sonde stimuliert werden kann (Volkman et al., 2010). Durch diese sog. Tiefenhirnstimulation können die motorischen Symptome quasi an- und abgeschaltet werden. Gleichsinnig der elektrischen Stimulation kann der Effekt auch durch die systemische Gabe von Dopaminvorstufen erreicht werden, die im Gehirn zu Dopamin verstoffwechselt werden und so auf die Symptomatik Einfluss nehmen. Die Theorie, dass ADHS durch Dopaminhaushaltsveränderungen hervorgerufen wird, wurde von Levy (1991) begründet. Inzwischen gibt es viele Studien zu diesem Thema und es gilt als sicher, dass diese Veränderungen zumindest maßgeblich an der Ätiologie der

Erkrankung beteiligt sind. MPH gilt zurzeit als eines der First-Line-Medikamente, die wirksam in der pharmakologischen Behandlung der AHDS eingesetzt werden können. Dieses Medikament hat einen Einfluss auf das dopaminerge System, was als weiterer Hinweis auf die Pathogenese zu werten ist und von verschiedenen Studien gezeigt wird (K. H. Krause et al., 2003; Wilens, 2008; J. Krause, 2008; Gronier, 2011). Allerdings geht man davon aus, dass die dopaminerge Störung des ADHS subkortikaler Natur ist und eine Störung im Bereich des Striatums verantwortlich ist. Wird nun durch die Einnahme dopaminerger Medikamente das subkortikale motorische System moduliert, könnte es zu einer indirekten Veränderung im Motorkortex kommen. Die Veränderung wäre entweder über die Verbindung zwischen Striatum und Motorkortex funktioneller oder durch eine Blutumverteilung physiologischer Art. Das wäre eine weitere mögliche Erklärung für unsere Befunde.

Die EMG-Befunde entsprechen den EEG- und fNIRS-Befunden und sind möglicherweise Ausdruck einer veränderten Aktivität des Motorkortex. Es zeigten sich keine Unterschiede in der fNIRS-Messung zwischen der Tapping- und der Oppositionsaufgabe, jedoch fanden sich Unterschiede für das mPINV-Potential und die EMG-Aktivität. Unterschiedliche Amplituden der mPINV zeigten sich beim Vergleich der verschiedenen Bedingungen des Zeigefinger-Tappings und der Finger-Daumen-Opposition. Für die mPINV fanden sich für das Tapping wie erwartet für alle Bedingungen unterschiedlich große Aktivierungen, während dies bei der Finger-Daumen-Opposition nicht für alle Vergleiche der Fall war (siehe Tabelle 7). Wir interpretieren diese Ergebnisse so, dass das Tapping als leichtere Aufgabe ein gut ableitbares EEG-Potential hervorruft. Im Gegensatz dazu sind die Kinder bei der Finger-Daumen-Opposition stärker herausgefordert. Zwar ist die Bewegung eine ähnliche wie beim Tapping, jedoch müssen alle Langfinger in einer bestimmten vorgegebenen Reihenfolge wechselweise mit dem Daumen in Berührung kommen. Wir gehen davon aus, dass dies deutlich mehr kognitive Leistung verlangt als das bloße Zeigefinger-Tapping. Während sich für den Vergleich der Tapping-Bedingungen signifikante Amplitudenunterschiede zeigten, waren beim Vergleich der Oppositions-Bedingungen nur wenige Unterschiede festzustellen. Und auch im Vergleich von Tapping und Opposition waren nur wenige

signifikante Ergebnisse zu finden. Wir interpretieren dieses Ergebnis so, dass es bei der Finger-Daumen-Opposition zu einer weniger fokussierten, eher diffusen elektrischen Aktivierung des Motorkortex aufgrund der schwierigeren Aufgabe kommt. Diese Ergebnisse fanden sich in allen drei Gruppen. Im direkten Gruppenvergleich wurde nur ein einzelner signifikanter Unterschied beim Vergleich der Kontrollen mit den medizierten Patienten gefunden, der für eine typischere Aktivierung der Kontrollen im Vergleich zu den Patienten spricht. Allerdings fand sich nur dieser eine Unterschied, weshalb die Aussagekraft bezüglich der typischeren Aktivierung nur einschränkt gewertet werden kann.

Die EMG-Aktivität zeigte sowohl für die Tapping- als auch für die Oppositionsaufgabe typische Aktivierungsmuster (siehe Tabelle 10). Im Vergleich der beiden Aufgaben fanden sich nur wenige unterschiedliche Aktivierungsniveaus. Es scheint am ehesten zufällig zu den signifikanten Ergebnissen gekommen zu sein, wovon sich in jeder der drei Gruppen ein signifikant unterschiedlicher Vergleich findet. In den post-hoc Tests fanden sich zwei Unterschiede, die jeweils für die medizierten Patienten geringere Aktivierungen zeigte – einmal beim Vergleich mit den Kontrollen, das andere Mal beim Vergleich mit den unmedizierten Patienten, einmal für die rechte Hand und einmal für die linke Hand. Dieses Ergebnis kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass die Hyperaktivität sich durch MPH reduziert und die medizierten Patienten weniger stark gedrückt haben als die anderen beiden Gruppen. Nicht auszuschließen ist auch, dass sie diffuser (also zu unterschiedlichen Zeitpunkten) gedrückt haben und deshalb die Amplituden geringer wurden. Dies könnte ein Äquivalent zur fNIRS-Messung sein, bei der sich auch für die medizierten Patienten diffusere Aktivierungsmuster im Bereich des Motorkortex zeigten. Aufgrund eines technischen Fehlers war es nicht möglich den Zeitpunkt des Tappings zu bestimmen. Zu dem zweiten Peak in der EMG-Ableitung der Finger-Daumen-Opposition, der von uns als Artefakt interpretiert wurde, wurde bereits in Kapitel 4.3 Stellung genommen und mögliche Erklärungsansätze erläutert.

Möglicherweise ist die EMG-Messung „robuster“ als die EEG-Messung, weil höhere Amplituden gemessen werden und Schwankungen einzelner

Messungen einen deutlich geringeren Einfluss haben als dies bei der EEG-Messung der Fall wäre. Dies könnte für das EMG zu eindeutigeren Ergebnissen, insbesondere auch in der Finger-Daumen-Opposition, führen.

5.6 Diskussion der Korrelation zwischen fNIRS- und EEG-Aktivität

Aufgrund der aufwändigen Versuchsanordnung mit Parallelmessung zweier unterschiedlicher Methoden wollen wir einen Beitrag zum Wissen über diese Messmethodiken leisten und klären, inwiefern die beiden Messungen von EEG und fNIRS miteinander übereinstimmen. Während mit der Methode der EEG direkt die Aktivierung von Nervenzellen gemessen und deren Potentialschwankungen abgebildet werden, wird mittels fNIRS die Zunahme der Durchblutung nach Neuronenaktivierung und damit nur ein sekundärer Marker der Gehirnaktivierung dargestellt. Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Methode ist also, dass es auch tatsächlich regelhaft zu einer gesteigerten Durchblutung nach der Aktivierung kommt und die zeitliche und räumliche Auflösungsfähigkeit ausreichend ist, um diese Veränderungen darzustellen (Obrig et al., 2000).

Eine genaue Untersuchung bezüglich der Lageverhältnisse von Probeset zu den darunter liegenden Strukturen und damit eine letzte Sicherheit über die erfassten Gehirnstrukturen war mit unserer Methodik nicht möglich. Dazu wären Untersuchungen mittels weiterer bildgebender Methoden wie MRT oder Computertomografie nötig gewesen. Aufgrund der anatomischen Kenntnis erschien die Platzierung des Probesets um die Elektrodenposition C3 bzw. C4 nach dem 10-20-System von Jobsis (1977) aber sinnvoll, damit der entsprechende Gehirnbereich mit dem Motorkortex im Messbereich liegt. Der Anteil signifikanter Korrelationen zwischen EEG- und fNIRS-Aktivität lag zwar zwischen 5 und 10%, allerdings muss man einschränkend hinzufügen, dass die Korrelationen teilweise positiv und teilweise negativ ausfielen. Insgesamt untermauern diese Daten unsere Hypothese trotz der vermeintlich hohen Prozentzahl nicht. Gründe dafür könnten in der Unterschiedlichkeit beider Methoden liegen. Es ist fraglich, ob beide Methoden die gleichen kortikalen

Funktionen messen. Die in unserer EEG-Messung und in der nachfolgenden Auswertung bearbeitete Potentialkomponente mPINV ist Ausdruck der motorischen Nachverarbeitung (Bender et al., 2006). Dahingegen ist die durch fNIRS dargestellte Gehirnoxygenierung Ausdruck der Motorkortexaktivität und tritt verzögert im Bereich von Sekunden auf (Obrig et al., 2000). Beide Methoden haben den Nachteil, dass eine Messung mehrfach durchgeführt werden muss, um die Messergebnisse zu mitteln. Auch wenn wir keine eindeutigen Korrelationen feststellen konnten, gehen wir davon aus, dass in unserer Studie durch beide Methoden Gehirnaktivierung gemessen wurde. Hinweise auf die Validität der beiden Methoden gibt die Arbeit von Takeuchi et al. (2009), die mit einer noch aufwändigeren Messmethodik möglicherweise aussagekräftigere Daten generieren konnten. Ebenso zeigten Ehlis et al. (2009) Korrelationen bei gesunden Probanden, die einem akustischen Reiz ausgesetzt wurden. Es wird an weiteren Studien sein, hier die Vergleichbarkeit und ggf. Korrelationen aufzuzeigen.

5.7 Limitierungen

Einige Limitierungen wurden bereits in der Diskussion erwähnt. Problematisch ist die ungleiche Geschlechterverteilung in der Kontroll- und der Patientengruppe. Die Auswirkungen sind unklar und werden mit der Kovarianzanalyse zwar so gering wie möglich gehalten, dennoch wäre ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis ein Gewinn. Profitieren könnte die Studie auch von einer noch größeren Anzahl an Probanden, da mit 24 Patienten und 16 Kontrollen nur eine eingeschränkte statistische Aussagekraft möglich ist, zumal noch mehr Kinder gemessen wurden, aber aufgrund unterschiedlicher Gründe einige von der Auswertung ausgenommen werden mussten. Es ist denkbar, dass genau die stark hyperaktiven Kinder, die viele Artefakte in der Messung verursacht haben und deswegen ausgeschlossen werden mussten, diejenigen sind, die gravierend veränderte Gehirnaktivierungen zeigen. Ob genau diese Kinder möglicherweise für das Ergebnis wichtig wären oder es in einer bisher ungeahnten Weise anderweitig beeinflussen würden, kann nur spekuliert werden.

Inwiefern die Vorselektion der Probanden die Studienergebnisse beeinflusste, ist schwierig zu beurteilen. Die Kinder wurden in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Uni Würzburg aufgrund ihrer Erkrankung vorgestellt. Dass die Probanden, die in der Ambulanz der Kinder- und Jugendpsychiatrie vorstellig geworden waren, zum Untersuchungszeitpunkt als selektiert gegenüber einem Inanspruchnahmekollektiv bei Niedergelassenen anzunehmen sind, ist hypothetisch denkbar, aber nicht belegbar.

Eine weitere mögliche Beeinflussung der Ergebnisse könnte durch Versuchsleitereffekte entstehen. Um dies zu verhindern wurden ungefähr gleich viele Kinder von beiden Doktoranden betreut und es wurde versucht, dass jeweils beide Messungen bei einem Kind von demselben Doktoranden durchgeführt wurden, was in drei von vier Fällen gelungen ist. Auch wenn eine Beeinflussung der Ergebnisse als eher gering einzuschätzen ist, ist dieser potentielle Einflussfaktor weder kontrollierbar noch korrigierbar.

Eine Verblindung der Versuchsleiter über den Erkrankungs- und Medikationsstatus des jeweils gemessenen Kindes war mit unserem Studiendesign nicht möglich. Ebenfalls kann aufgrund des deutschen Betäubungsmittelrechts schwerlich eine Medikation gesunder Probanden mit MPH erfolgen, um direkte Einflüsse des Medikaments auf gesunde Kinder und Jugendliche zu untersuchen. Insofern sind Aussagen zum Vergleich der (nicht medizierten) Kontrollprobanden mit den medizierten Patienten a priori mit besonderer Vorsicht zu genießen.

5.8 Ausblick

Die hier vorliegende kombinierte EEG- und fNIRS-Arbeit konnte zeigen, dass medizierte, aber nicht unmedizierte Kinder mit ADHS leichte funktionelle Unterschiede in der Gehirnaktivität während des Ausführens einfacher repetitiver motorischer Aufgaben haben. Die Unterschiede beruhen auf Veränderung typischer Gehirnaktivierungsmuster (kontralaterale Aktivität) und weniger auf Amplitudenveränderungen wie in der Literatur vorbeschrieben.

Zukünftige Studien sollten dem Zweck dienen, die hier gefundenen Ergebnisse genauer zu untersuchen, sie um Effekte des iMP zu erweitern und eine mögliche Korrelation von fNIRS-Aktivität über dem Motorkortex mit dem

mPINV-Potential genauer zu beleuchten. Auch wenn ADHS namentlich eine Erkrankung der Motorik ist, scheint die Störung der Motorik doch komplexer zu sein und nicht alleine auf Veränderungen im Motorkortex zurückführbar zu sein. Hierzu konnte die vorliegende Arbeit einige Daten liefern und es wäre wünschenswert den Motorkortex weiter zu untersuchen.

Nach wie vor ist der genaue Wirkmechanismus und -ort von MPH noch nicht vollständig verstanden. Die von uns gefundenen Ergebnisse einer diffuseren Aktivierung des Motorkortex sind in dieser Weise bisher nicht beobachtet worden. Weitere Studien werden nötig sein, insbesondere um den Zusammenhang des Motorkortex bei der Ätiopathogenese der ADHS weiter zu untersuchen, zu verstehen und in das Gesamtkonzept der zahlreichen bisher gefundenen Gehirnfunktionsveränderungen einordnen zu können.

6 Zusammenfassung

ZIELSETZUNG Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung beinhaltet in ihrer Kernsymptomatik eine Störung der Motorik. Bisher wurden viele Studien zur motorischen Inhibition veröffentlicht, wenige jedoch zur Exekution von motorischen Aufgaben. In der vorliegenden Studie wurden Kinder und Jugendliche mit ADHS und gesunde Kontrollprobanden mittels zweier Aufgaben zur repetitiven Fingerbewegung untersucht. Zeitgleich wurden die Gehirndurchblutung mittels fNIRS sowie die neuronale Aktivität mittels EEG registriert. Ziel unserer Arbeit war es, die Ergebnisse von Romanos et al. (2007) zu replizieren sowie weitere Erkenntnisse über die Korrelation zwischen fNIRS- und EEG-Aktivierungen zu erlangen.

METHODEN Die Patientengruppe wurde jeweils einmal mit und einmal ohne Medikation gemessen, die Kontrollgruppe nur einmal. Die Kinder wurden nach entsprechender Aufklärung mit EEG- und fNIRS-Messeinrichtungen vorbereitet und führten nach einem kurzen Probedurchlauf einfach motorische Fingerbewegungen durch. Es wurden sowohl eine Finger-Daumen-Opposition als auch ein Zeigefinger-Tapping in einem bestimmten Rhythmus und Reihenfolge verlangt. Ergänzend wurde ein Oberflächen-EMG im Bereich der beteiligten Muskulatur am Unterarm aufgezeichnet. EEG-, fNIRS- und EMG-Ergebnisse wurden gemittelt und die unterschiedlichen Gruppen miteinander verglichen.

ERGEBNISSE In unserer Auswertung waren 24 Kinder mit der Diagnose einer ADHS sowie eine nach Alter und IQ vergleichbare Kontrollgruppe mit 16 Kindern. Das mittlere Alter betrug 12,4 (ADHS-Patienten) bzw. 12,10 Jahre (Kontrollen). Aufgrund einer ungleichen Geschlechterverteilung musste das Geschlecht als Kovariate in der Auswertung berücksichtigt werden. Wir konnten sowohl für die fNIRS als auch für die EEG typische Aktivierungsmuster feststellen. Für die medizierten Probanden fanden wir untypische, diffusere Aktivierung außerhalb des Bereichs des Motorkortex mit fNIRS. Im EEG konnte nur die mPINV-Potentialkomponente ausgewertet werden, die iMP-Komponente konnte aufgrund technischer Probleme nicht ausgewertet werden. Die EMG-

Messung fiel wie erwartet aus und zeigte für alle Bedingungen signifikante Aktivierung der ipsilateralen Muskulatur.

DISKUSSION Unsere Ergebnisse stehen nicht im Einklang mit der aktuellen Literatur. Teilweise stimmen sie mit der Arbeit von Romanos et al. (2007) aus unserer Arbeitsgruppe überein. Zudem ist zu erwähnen, dass bisher wenige Arbeiten existieren, die sich mit fNIRS-Messungen im Motorkortex beschäftigt haben. Zahlreiche Arbeiten dagegen beschäftigten sich mit der Inhibitionsleistung bei Patienten mit ADHS und zeigen dazu häufig Ergebnisse aus dem präfrontalen Kortex. Hierbei finden sich unterschiedliche Ergebnisse, die sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperaktivität nachweisen können. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Gehirnaktivität durch Methylphenidat normalisiert wird. Wir finden jedoch im – bisher schlecht untersuchten – Motorkortex eine diffusere Aktivierung durch die Medikation. Eine Studie von Lange et al. (2007) zeigte, dass durch MPH die Handschrift langsamer, aber ordentlicher wird. Möglicherweise wird durch die Medikation aus dem automatisierten Prozess des Schreibens ein bewusst kognitiv gesteuerter Prozess, der mit einer veränderten, verstärkten Gehirnaktivierung im Bereich des Motorkortex einhergeht. Dies könnte unseren Befund erklären. MPH wirkt im Bereich des dopaminergen Systems durch Bindung an den Dopamintransporter (K. H. Krause et al., 2000b). Eine besonders hohe Konzentration findet sich im Bereich des Striatums. Wir interpretieren unser Ergebnis so, dass eine Beeinflussung der subkortikalen Strukturen sekundär zu Aktivierungsveränderungen im Bereich des Motorkortex führt und so die diffusere Aktivierung erklärbar ist. Weitere Studien werden nötig sein um dieses Phänomen genauer zu untersuchen. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Finger-Daumen-Oppositions-Aufgabe veränderte Gehirnpotentiale im Vergleich zur Tapping-Aufgabe hervorrief, vermutlich durch die erhöhte Komplexität bei der Finger-Daumen-Opposition.

Wir korrelierten die durch fNIRS und EEG gefundenen Aktivierungen und konnten keine aussagekräftige Korrelation finden, anders als in Studien von Ehlis et al. (2009) und Takeuchi et al. (2009).

7 Literaturverzeichnis

- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4. Auflage). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Arbeitsgruppe-Deutsche-Child-Behavior-Checklist. (1998). 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). Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).
- Arnsten, A. F. (2006). Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31(11), 2376-2383.
- Arnsten, A. F. (2009). Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction. *CNS Drugs*, 23 Suppl 1, 33-41.
- Banaschewski, T. & Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(5), 415-435.
- Barry, R. J., Clarke, A. R. & Johnstone, S. J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, 114(2), 171-183.
- Bender, S., Becker, D., Oelkers-Ax, R. & Weisbrod, M. (2006). Cortical motor areas are activated early in a characteristic sequence during post-movement processing. *Neuroimage*, 32(1), 333-351.
- Bender, S., Oelkers-Ax, R., Resch, F. & Weisbrod, M. (2004). Motor processing after movement execution as revealed by evoked and induced activity. *Brain Res Cogn Brain Res*, 21(1), 49-58.
- Bender, S., Resch, F., Klein, C., Renner, T., Fallgatter, A. J., Weisbrod, M. et al. (2012). Influence of stimulant medication and response speed on lateralization of movement-related potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS ONE*, 7(6), e39012.
- Bender, S., Resch, F., Warnke, A., Fallgatter, A. & Romanos, M. (2009). P-07-05 Maturation of movement-related potentials in ADHD and in healthy control children, *2nd International Congress on ADHD* (Vol. 1, pp. 55-164): ADHD Atten Def Hyp Disord.
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F. & Oelkers-Ax, R. (2005). How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. *Neuroimage*, 27(4), 737-752.
- Berridge, C. W., Devilbiss, D. M., Andrzejewski, M. E., Arnsten, A. F., Kelley, A. E., Schmeichel, B. et al. (2006). Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry*, 60(10), 1111-1120.
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1215-1220.

-
- Biederman, J. & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366(9481), 237-248.
- Braus, D. F. (2004). EinBlick ins Gehirn. Eine andere Einführung in die Psychiatrie (2. Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Brunia, C. H. & Vingerhoets, A. J. (1981). Opposite hemisphere differences in movement related potentials preceding foot and finger flexions. *Biol Psychol*, 13, 261-269.
- Buchmann, J., Gierow, W., Weber, S., Hoepfner, J., Klauer, T., Benecke, R. et al. (2007). Restoration of disturbed intracortical motor inhibition and facilitation in attention deficit hyperactivity disorder children by methylphenidate. *Biol Psychiatry*, 62(9), 963-969.
- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A. et al. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45(12), 1542-1552.
- Cattell, R. B. & Weiß, R. H. (1977). Grundintelligenztest Skala 2 (6. Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Cheon, K. A., Ryu, Y. H., Kim, Y. K., Namkoong, K., Kim, C. H. & Lee, J. D. (2003). Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [123I]IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(2), 306-311.
- Ciliax, B. J., Heilman, C., Demchyshyn, L. L., Pristupa, Z. B., Ince, E., Hersch, S. M. et al. (1995). The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. *J Neurosci*, 15(3 Pt 1), 1714-1723.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., Selikowitz, M. & Johnstone, S. J. (2007). Effects of stimulant medications on the EEG of girls with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Neurophysiol*, 118(12), 2700-2708.
- Cole, W. R., Mostofsky, S. H., Larson, J. C., Denckla, M. B. & Mahone, E. M. (2008). Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD. *Neurology*, 71(19), 1514-1520.
- Cope, M. & Delpy, D. T. (1988). System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med Biol Eng Comput*, 26(3), 289-294.
- Cope, M., Delpy, D. T., Wray, S., Wyatt, J. S. & Reynolds, E. O. (1989). A CCD spectrophotometer to quantitate the concentration of chromophores in living tissue utilising the absorption peak of water at 975 nm. *Adv Exp Med Biol*, 248, 33-40.
- D'Agati, E., Casarelli, L., Pitzianti, M. B. & Pasini, A. (2010). Overflow movements and white matter abnormalities in ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(3), 441-445.
- da Silva, N., Jr., Szobot, C. M., Anselmi, C. E., Jackowski, A. P., Chi, S. M., Hoexter, M. Q. et al. (2011). Attention deficit/hyperactivity disorder: is there a correlation between dopamine transporter density and cerebral blood flow? *Clin Nucl Med*, 36(8), 656-660.
- Denckla, M. B. (1985). Revised Neurological Examination for Subtle Signs (1985). *Psychopharmacol Bull*, 21(4), 773-800.

-
- Denckla, M. B. & Rudel, R. G. (1978). Anomalies of motor development in hyperactive boys. *Ann Neurol*, 3(3), 231-233.
- Depue, B. E., Burgess, G. C., Willcutt, E. G., Ruzic, L. & Banich, M. T. (2010). Inhibitory control of memory retrieval and motor processing associated with the right lateral prefrontal cortex: evidence from deficits in individuals with ADHD. *Neuropsychologia*, 48(13), 3909-3917.
- Dilling, H. & Freyberger, H. (2008). Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen (4. Auflage). Bern: Verlag Hans Huber.
- Döpfner, M. & Lehmkuhl, G. (1999). DISYPS-KJ. Diagnostiksystem psychischer Störungen für Kinder- und Jugendliche. Bern: Verlag Hans Huber.
- Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., Rauch, S. L., Madras, B. K. & Fischman, A. J. (1999). Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 354(9196), 2132-2133.
- Durston, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., Eigsti, I. M., Yang, Y. et al. (2003). Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry*, 53(10), 871-878.
- Ehlis, A. C., Bahne, C. G., Jacob, C. P., Herrmann, M. J. & Fallgatter, A. J. (2008). Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *J Psychiatr Res*, 42(13), 1060-1067.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wagener, A. & Fallgatter, A. J. (2005). Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol*, 69(3), 315-331.
- Ehlis, A. C., Ringel, T. M., Plichta, M. M., Richter, M. M., Herrmann, M. J. & Fallgatter, A. J. (2009). Cortical correlates of auditory sensory gating: a simultaneous near-infrared spectroscopy event-related potential study. *Neuroscience*, 159(3), 1032-1043.
- El-Sayed, E., Larsson, J. O., Persson, H. E., Santosh, P. J. & Rydelius, P. A. (2003). "Maturation lag" hypothesis of attention deficit hyperactivity disorder: an update. *Acta Paediatr*, 92(7), 776-784.
- Engert, V. & Pruessner, J. C. (2008). Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropsychopharmacol*, 6(4), 322-328.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A., Wagener, A., Michel, T. & Herrmann, M. J. (2004a). Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie. *Nervenarzt*, 75(9), 911-916.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Seifert, J., Strik, W. K., Scheuerpflug, P., Zillesen, K. E. et al. (2004b). Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clin Neurophysiol*, 115(4), 973-981.
- Fassbender, C. & Schweitzer, J. B. (2006). Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev*, 26(4), 445-465.
- Fusar-Poli, P., Rubia, K., Rossi, G., Sartori, G. & Balottin, U. (2012). Striatal Dopamine Transporter Alterations in ADHD: Pathophysiology or Adaptation to Psychostimulants? A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*.

-
- Genro, J. P., Kieling, C., Rohde, L. A. & Hutz, M. H. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopaminergic hypotheses. *Expert Rev Neurother*, 10(4), 587-601.
- Gilbert, D. L., Isaacs, K. M., Augusta, M., Macneil, L. K. & Mostofsky, S. H. (2011). Motor cortex inhibition: a marker of ADHD behavior and motor development in children. *Neurology*, 76(7), 615-621.
- Gizer, I. R., Ficks, C. & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*, 126(1), 51-90.
- Gratton, G. & Coles, M. G. H. (1989). Generalization and evaluation of eye-movement correction procedures. *J Psychophysiol*, 3, 1-50.
- Gronier, B. (2011). In vivo electrophysiological effects of methylphenidate in the prefrontal cortex: involvement of dopamine D1 and alpha 2 adrenergic receptors. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21(2), 192-204.
- Haeussinger, F. B., Heinzl, S., Hahn, T., Schecklmann, M., Ehlis, A. C. & Fallgatter, A. J. (2011). Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging. *PLoS ONE*, 6(10), e26377.
- Hallett, M. (1994). Movement-related cortical potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 34(1), 5-13.
- Hennighausen, E., Heil, M. & Rosler, F. (1993). A correction method for DC drift artifacts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86(3), 199-204.
- Hermens, D. F., Williams, L. M., Clarke, S., Kohn, M., Cooper, N. & Gordon, E. (2005). Responses to methylphenidate in adolescent AD/HD: evidence from concurrently recorded autonomic (EDA) and central (EEG and ERP) measures. *Int J Psychophysiol*, 58(1), 21-33.
- Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt*, 12(6), 062106.
- Jasper, H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10(2), 370-375.
- Jobsis, F. F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198(4323), 1264-1267.
- Kalff, A. C., De Sonnevile, L. M., Hurks, P. P., Hendriksen, J. G., Kroes, M., Feron, F. J. et al. (2005). Speed, speed variability, and accuracy of information processing in 5 to 6-year-old children at risk of ADHD. *J Int Neuropsychol Soc*, 11(2), 173-183.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P. et al. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(7), 980-988.
- Kennan, R. P., Horovitz, S. G., Maki, A., Yamashita, Y., Koizumi, H. & Gore, J. C. (2002). Simultaneous recording of event-related auditory oddball response using transcranial near infrared optical topography and surface EEG. *Neuroimage*, 16(3 Pt 1), 587-592.
- Kerdar, M. S., Scheuerpflug, P., Srdinko, P., Wewetzer, C., Warnke, A. & Romanos, M. (2007). EEG-Veränderungen unter Methylphenidat – eine Pilotstudie. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 35(4), 247-255; quiz 255-256.

-
- Kleinschmidt, A., Obrig, H., Requardt, M., Merboldt, K. D., Dirnagl, U., Villringer, A. et al. (1996). Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(5), 817-826.
- Kocak, M., Ulmer, J. L., Sahin Ugurel, M., Gaggl, W. & Prost, R. W. (2009). Motor homunculus: passive mapping in healthy volunteers by using functional MR imaging--initial results. *Radiology*, 251(2), 485-492.
- Koch, S. P., Steinbrink, J., Villringer, A. & Obrig, H. (2006). Synchronization between background activity and visually evoked potential is not mirrored by focal hyperoxygenation: implications for the interpretation of vascular brain imaging. *J Neurosci*, 26(18), 4940-4948.
- Krain, A. L. & Castellanos, F. X. (2006). Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*, 26(4), 433-444.
- Krause, J. (2008). SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*, 8(4), 611-625.
- Krause, K. H., Dresel, S. & Krause, J. (2000a). Neurobiologie der Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung. *psycho*, 26, 199-208
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F. & Tatsch, K. (2000b). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett*, 285(2), 107-110.
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., la Fougere, C. & Ackenheil, M. (2003). The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(7), 605-613.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A. et al. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 471, 501-519.
- Lange, K. W., Tucha, L., Walitza, S., Gerlach, M., Linder, M. & Tucha, O. (2007). Interaction of attention and graphomotor functions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm Suppl*(72), 249-259.
- Lee, S., Lee, M., Koh, D., Kim, B. M. & Choi, J. H. (2010). Cerebral hemodynamic responses to seizure in the mouse brain: simultaneous near-infrared spectroscopy-electroencephalography study. *J Biomed Opt*, 15(3), 037010.
- Levy, F. (1991). The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 25(2), 277-283.
- Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N. & van Engeland, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *J Abnorm Psychol*, 114(2), 216-222.
- Logothetis, N. K. & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*, 66, 735-769.
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G., Wirth, S. & Rothenberger, A. (2000). Deficient intracortical inhibition in drug-naive children with attention-

-
- deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neurosci Lett*, 284(1-2), 121-125.
- Mostofsky, S. H., Rimrodt, S. L., Schafer, J. G., Boyce, A., Goldberg, M. C., Pekar, J. J. et al. (2006). Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. *Biol Psychiatry*, 59(1), 48-56.
- Obrig, H. & Villringer, A. (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(1), 1-18.
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J. et al. (2000). Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int J Psychophysiol*, 35(2-3), 125-142.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S. et al. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 21(1), 99-111.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Pasini, A. & D'Agati, E. (2009). Pathophysiology of NSS in ADHD. *World J Biol Psychiatry*, 10(4 Pt 2), 495-502.
- Paul-Jordanov, I., Bechtold, M. & Gawrilow, C. (2010). Methylphenidate and if-then plans are comparable in modulating the P300 and increasing response inhibition in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2(3), 115-126.
- Plichta, M. M., Heinzl, S., Ehlis, A. C., Pauli, P. & Fallgatter, A. J. (2007a). Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) data: a parametric validation study. *Neuroimage*, 35(2), 625-634.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P. et al. (2007b). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, 28(8), 733-741.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Baehne, C. G., Richter, M. M. & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology*, 53(2), 77-82.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*, 164(6), 942-948.
- Remschmidt, H. (2008). *Kinder- und Jugendpsychiatrie. Eine praktische Einführung* (5. Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Renner, T. J., Gerlach, M., Romanos, M., Herrmann, M., Reif, A., Fallgatter, A. J. et al. (2008). [Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder]. *Nervenarzt*, 79(7), 771-781.
- Reynolds, E. O., Wyatt, J. S., Azzopardi, D., Delpy, D. T., Cady, E. B., Cope, M. et al. (1988). New non-invasive methods for assessing brain oxygenation and haemodynamics. *Br Med Bull*, 44(4), 1052-1075.

-
- Richter, M. M., Ehlis, A. C., Jacob, C. P. & Fallgatter, A. J. (2007). Cortical excitability in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett*, 419(2), 137-141.
- Ritz, M. C., Lamb, R. J., Goldberg, S. R. & Kuhar, M. J. (1987). Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*, 237(4819), 1219-1223.
- Roche-Labarbe, N., Wallois, F., Ponchel, E., Kongolo, G. & Grebe, R. (2007). Coupled oxygenation oscillation measured by NIRS and intermittent cerebral activation on EEG in premature infants. *Neuroimage*, 36(3), 718-727.
- Romano, E., Tremblay, R. E., Vitaro, F., Zoccolillo, M. & Pagani, L. (2005). Sex and informant effects on diagnostic comorbidity in an adolescent community sample. *Can J Psychiatry*, 50(8), 479-489.
- Romanos, M., Resch, F., Warnke, A., Weisbrod, M., Fallgatter, A. & Bender, S. (2007). Poster: Verminderte lateralisierte Aktivierung des motorischen Cortex bei Kindern mit ADHS. *Arbeitskreisstagung der Biologischen Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Homburg*.
- Romanos, M., Weise, D., Schliesser, M., Scheckmann, M., Loffler, J., Warnke, A. et al. (2010). Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 35(1), 55-58.
- Rommelse, N. N., Altink, M. E., Oosterlaan, J., Beem, L., Buschgens, C. J., Buitelaar, J. et al. (2008). Speed, variability, and timing of motor output in ADHD: which measures are useful for endophenotypic research? *Behav Genet*, 38(2), 121-132.
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Smith, A. B., Mohammad, A. M., Brammer, M. et al. (2011). Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naive boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1575-1586.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A. et al. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 156(6), 891-896.
- Russell, V. A., Sagvolden, T. & Johansen, E. B. (2005). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*, 1, 9.
- Sagvolden, T. (2000). Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neurosci Biobehav Rev*, 24(1), 31-39.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H. & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*, 28(3), 397-419; discussion 419-468.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen - Textrevision - DSM-IV-TR ; übersetzt nach der Textrevision der 4. Aufl. des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association. Göttingen: Hogrefe.

-
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Boutter, H. K., Metzger, F. G. & Fallgatter, A. J. (2007). Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Res*, 156(2), 129-138.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M. & Fallgatter, A. J. (2008a). Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage*, 43(1), 147-155.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Romanos, J., Heine, M., Boreatti-Hummer, A. et al. (2008b). Diminished prefrontal oxygenation with normal and above-average verbal fluency performance in adult ADHD. *J Psychiatr Res*.
- Schecklmann, M., Schaldecker, M., Aucktor, S., Brast, J., Kirchgassner, K., Muhlberger, A. et al. (2011). Effects of methylphenidate on olfaction and frontal and temporal brain oxygenation in children with ADHD. *J Psychiatr Res*, 45(11), 1463-1470.
- Schulz, K. P., Fan, J., Tang, C. Y., Newcorn, J. H., Buchsbaum, M. S., Cheung, A. M. et al. (2004). Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry*, 161(9), 1650-1657.
- Schünke, M., Schulte, E. & Schumacher, U. (2005). Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem (1st). Stuttgart: Thieme.
- Schweitzer, J. B., Lee, D. O., Hanford, R. B., Zink, C. F., Ely, T. D., Tagamets, M. A. et al. (2004). Effect of methylphenidate on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: normalization of behavior but not related brain activity. *Biol Psychiatry*, 56(8), 597-606.
- Seifert, J., Scheuerpflug, P., Zillesen, K. E., Fallgatter, A. & Warnke, A. (2003). Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *J Neural Transm*, 110(7), 821-829.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D. et al. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(49), 19649-19654.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Madras, B. K., Faraone, S. V., Dougherty, D. D., Bonab, A. A. et al. (2005). In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1293-1300.
- Stadler, C., Schmeck, K. & Janke, W. (2004). Inventory to assess impulsivity, venturesomeness and empathy in children from 9 to 14 years (IVE). Göttingen: Hogrefe.
- Stiensmeier-Pelster, J., Schürmann, M. & Duda, K. (2000). Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ). Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- 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. *Int J Psychophysiol*, 27(1), 9-14.

-
- Swanson, J. M., McBurnett, K., Wigal, T. & Pfiffner, L. J. (1993). Effect of stimulant medication on children with attention deficit disorder: A 'review of reviews.'. *Exceptional Children*, 60(2), 154-161.
- Takeuchi, M., Hori, E., Takamoto, K., Tran, A. H., Satoru, K., Ishikawa, A. et al. (2009). Brain cortical mapping by simultaneous recording of functional near infrared spectroscopy and electroencephalograms from the whole brain during right median nerve stimulation. *Brain Topogr*, 22(3), 197-214.
- Tamm, L., Menon, V., Ringel, J. & Reiss, A. L. (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43(11), 1430-1440.
- Trepel, M. (2004). Neuroanatomie (4. Auflage.). München: Urban&Fischer.
- Trott, G. (2006). 50 Jahre medikamentöse Therapie der ADHS. *Pädiatrie hautnah*, 3/2006, 144-151.
- Vaidya, C. J., Austin, G., Kirkorian, G., Ridlehuber, H. W., Desmond, J. E., Glover, G. H. et al. (1998). Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(24), 14494-14499.
- van der Kooij, M. A. & Glennon, J. C. (2007). Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 31(4), 597-618.
- Volkman, J., Daniels, C. & Witt, K. (2010). Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 6(9), 487-498.
- Volkow, N. D., Ding, Y. S., Fowler, J. S., Wang, G. J., Logan, J., Gatley, J. S. et al. (1995). Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry*, 52(6), 456-463.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Gatley, S. J., Logan, J., Ding, Y. S. et al. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*, 155(10), 1325-1331.
- Walitza, S., Romanos, M., Seifert, J., Warnke, A. & Gerlach, M. (2009). Psychostimulanzien. In M. Gerlach, C. Mehler-Wex, S. Walitza, A. Warnke & C. Wewetzer (Eds.), *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter* (2. Auflage.). Wien: Springer.
- WHO. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Genf: Weltgesundheitsorganisation.
- Wilens, T. E. (2008). Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 28(3 Suppl 2), S46-53.
- Zametkin, A. J., Nordahl, T. E., Gross, M., King, A. C., Semple, W. E., Rumsey, J. et al. (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*, 323(20), 1361-1366.

8 Anhang

8.1 Anschreiben, Aufklärung und Einwilligung

Anhang 1: Anschreiben

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychosomatik und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. A. Warnke



Klinische Forschergruppe Würzburg - ADHS

Liebe Familie _____,

herzlichen Dank, dass Sie und Ihre Familie sich bereit erklärt haben, uns in unserer wissenschaftlichen Arbeit zu unterstützen und an der Studie teilzunehmen. Im Rahmen der **Klinischen Forschergruppe** untersuchen wir Kinder und Jugendliche, welche an dem **Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)** leiden. Wir möchten Ursachen der Erkrankung besser verstehen lernen und Behandlungsmöglichkeiten für die Patienten verbessern. Alle Untersuchungen sind völlig ungefährlich und die Ethikkommission der Universität Würzburg hat alle Untersuchungen genehmigt. Alle erhobenen Daten werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt. Als kleines Dankeschön für die Teilnahme erhält Ihr Kind **___ Kinogutschein(e)**.

Anbei finden Sie einige **Fragebögen**, die Sie ausgefüllt zur Untersuchung mitbringen sollten. Manche sollen Sie als Eltern und manche Ihr Kind ausfüllen. Bitte lassen Sie Ihr Kind die Fragebögen alleine ausfüllen und helfen Sie nur bei Verständnisproblemen. In zwei Fragebögen soll Ihr Kind das Erziehungsverhalten der Eltern beurteilen. Alle Fragebögen und Daten werden anonym und nicht für den Einzelfall ausgewertet.

Für die Untersuchungen kommen Sie bitte an die Pforte der Nervenklinik. Sie werden dort abgeholt.

Geplant sind bei Ihrem Kind folgende Untersuchungen: _____

Ihre Termine:

<input type="checkbox"/> Untersuchung 1:	Datum: _____.____._____	Uhrzeit: _____.____ Uhr	_____	Medikation
<input type="checkbox"/> Untersuchung 2:	Datum: _____.____._____	Uhrzeit: _____.____ Uhr	_____	Medikation

Falls ihr Kind ADHS-Medikamente einnimmt, sollte es mindestens ab dem Vortag der Untersuchung **___** die Medikamente (wenn möglich auch länger) nicht einnehmen.

Bei weiteren **Fragen** oder zur **Terminabsprache** können Sie gerne jederzeit

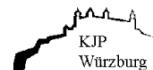
- Frau Brast
- Frau Aucktor
- Frau Kirchgäßner
- Frau Jekel
- Herrn Schaldecker
- Herrn Schecklmann (_____) anrufen.

Herzlichen Dank und freundliche Grüße,

Prof. Dr. A. Warnke

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

Tel.: (09 31) 2 01 – 12
Fax: (09 31) 2 01 – 7 80 40
kjp@nervenklinik.uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/kjpsych/



Anhang 2: Versuchspersonenaufklärung (für Kontrollprobanden)

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. A. Warnke

Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

Labor für Pharmakogenetik

Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



Ansprechpartner: Dr. med. M. Romanos
Füchslainstraße 15
97080 Würzburg
Telefon: 0931-201-77430
Telefax: 0931-201-77550

Version 1 vom 14.08.2007

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND HIRNFUNKTIONELLE MESSUNGEN ZU RIECHSTÖRUNGEN BEI PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR GESUNDE KINDER & JUGENDLICHE

SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG

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

WIE FUNKTIONIERT EIN RIECHTEST?

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

WELCHE NEBENWIRKUNGEN KÖNNEN AUFTRETEN?

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

WIE FUNKTIONIERT DIE HIRNFUNKTIONSMESSUNG?

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

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

IST DIE UNTERSUCHUNG GEFÄHRLICH?

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

BLUDENTNAHME

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

WELCHE ANDEREN UNTERSUCHUNGEN WERDEN GEMACHT?

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

IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?

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

DATENSCHUTZERKLÄRUNG

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

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

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

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

Ich, _____
Vor- und Nachname

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

_____._____._____. _____
Datum Proband/in Untersuchungsleiter/in

Anhang 3: Versuchspersonenaufklärung (für Eltern von Kontrollprobanden)

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. A. Warnke

Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

Labor für Pharmakogenetik

Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



Ansprechpartner: Dr. med. M. Romanos
Füchslinstraße 15
97080 Würzburg
Telefon: 0931-201-77430
Telefax: 0931-201-77550

Version 1 vom 14.08.2007

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND GENOMISCHE HIRNFUNKTIONSMESSUNG ZU RIECHSTÖRUNGEN BEI PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR ELTERN VON KONTROLLKINDERN

SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG

Bei Kindern mit verschiedenen kinder- und jugendpsychiatrischen Krankheitsbildern ergaben sich Hinweise darauf, dass bei den Betroffenen die Riechwahrnehmung beeinträchtigt sein könnte. Bei anderen Erkrankungen wie Morbus Parkinson (Schüttellähmung) werden Riechtests als Früherkennungsmethoden eingesetzt. Wir möchten daher untersuchen, inwiefern Kinder und Jugendliche mit einer Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, Psychose oder Anorexie in Riechtests Defizite aufweisen. Außerdem wollen wir überprüfen, ob sich die klinische Riechleistung in einer neurophysiologischen Untersuchung widerspiegelt. Um die Ergebnisse sinnvoll auswerten zu können, benötigen wir eine gesunde Vergleichsgruppe. Möglicherweise könnten die Ergebnisse dazu beitragen, zukünftig die Diagnostik und Therapie der Störung zu verbessern.

WIE FUNKTIONIERT EIN RIECHTEST?

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

Nach der Auswertung wird das Ergebnis der Riechprüfung sofort mitgeteilt.

WELCHE NEBENWIRKUNGEN KÖNNEN AUFTRETEN?

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

WIE FUNKTIONIERT DIE HIRNFUNKTIONSMESSUNG?

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

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

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

IST DIE UNTERSUCHUNG GEFÄHRLICH?

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

BLUDENTNAHME

Zur genetischen Analyse werden 10 ml Blut aus der Armvene entnommen. An der Einstichstelle kann es zu einem Hämatom („blauen Fleck“) kommen.

WELCHE ANDEREN UNTERSUCHUNGEN WERDEN GEMACHT?

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

IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?

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

DATENSCHUTZERKLÄRUNG

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

EINVERSTÄNDISERKLÄRUNG

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

Ich erkläre mich einverstanden, dass mein Kind

_____ an der oben beschriebenen Studie teilnimmt.
Name Kind

_____._____._____ _____ _____
Datum Sorgeberechtigte/r Untersuchungsleiter/in

Anhang 4: Versuchspersonenaufklärung (für Patienten)

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. A. Warnke

Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

Labor für Pharmakogenetik

Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Ansprechpartner: Dr. med. M. Romanos

Füchleinstraße 15

97080 Würzburg

Telefon: 0931-201-77430

Telefax: 0931-201-77550

Version 1 vom 14.08.2007

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND HIRNFUNKTIONELLE MESSUNGEN ZU RIECHSTÖRUNGEN BEI PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR KINDER & JUGENDLICHE MIT ADHS

SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG

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

WIE FUNKTIONIERT EIN RIECHTEST?

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

WELCHE NEBENWIRKUNGEN KÖNNEN AUFTRETEN?

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

WIE FUNKTIONIERT DIE HIRNFUNKTIONSMESSUNG?

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

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

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

IST DIE UNTERSUCHUNG GEFÄHRLICH?

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

BLUTENTNAHME

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

WELCHE ANDEREN UNTERSUCHUNGEN WERDEN GEMACHT?

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

IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?

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

DATENSCHUTZERKLÄRUNG

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

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

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

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

Ich, _____
Vor- und Nachname

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

Datum Patient/in Untersuchungsleiter/in

Anhang 5: Versuchspersonenaufklärung (für Eltern von Patienten)

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. A. Warnke

Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

Labor für Pharmakogenetik

Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



Ansprechpartner: Dr. med. M. Romanos
Fuchsleinstraße 15
97080 Würzburg
Telefon: 0931-201-77430
Telefax: 0931-201-77550

Version 1 vom 14.08.2007

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND GENOMISCHE HIRNFUNKTIONSMESSUNG ZU RIECHSTÖRUNGEN BEI PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR ELTERN VON KINDERN MIT ADHS

SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG

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

WIE FUNKTIONIERT EIN RIECHTEST?

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

Nach der Auswertung wird das Ergebnis der Riechprüfung sofort mitgeteilt.

WELCHE NEBENWIRKUNGEN KÖNNEN AUFTRETEN?

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

WIE FUNKTIONIERT DIE HIRNFUNKTIONSMESSUNG?

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

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

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

IST DIE UNTERSUCHUNG GEFÄHRLICH?

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

BLUTENTNAHME

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

WELCHE ANDEREN UNTERSUCHUNGEN WERDEN GEMACHT?

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

IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?

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

DATENSCHUTZERKLÄRUNG

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

EINVERSTÄNDISERKLÄRUNG

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

Ich erkläre mich einverstanden, dass mein Kind

_____ an der oben beschriebenen Studie teilnimmt.
Name Kind

Datum

Sorgeberechtigte/r

Untersuchungsleiter/in

8.2 Messprotokoll

Anhang 6: Messprotokoll

Protokoll RIECHEN und MOTORIK

Name: _____

Geburtsdatum: ____:____:____

Gruppe: Patient Kontrolle

Geschlecht: weiblich männlich

Händigkeit: rechts links beidhändig

Schule: Grundschule Hauptschule Realschule
 Gymnasium Sonderschule

Klasse: ____ wiederholte Klassen: ____

frühere Riechprüfung: nein ja, _____

frühere VR-Messung: nein ja, _____

Fragebögen: Aufklärung Eltern Aufklärung Kind Händigkeit (Kind)
 FBB-HKS (Eltern) DIKJ (Kind) ESI 2-mal (Kind)
 CBCL (Eltern) IVE (Kind)
 FBB-HKS (behandelnder Arzt oder VI)

IQ-Wert: ____ verwendeter IQ-Test: _____

MPH-Medikation: nein ja, seit _____

Standard-Medikation: _____ (Was, Wann, Wieviel)

Versuchsleiter: _____

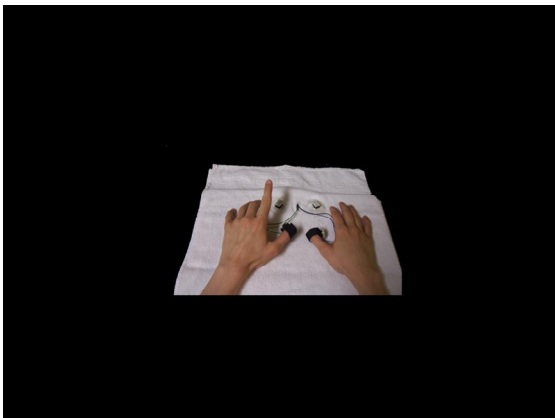
	1. Untersuchung: ____:____:200__	2. Untersuchung: ____:____:200__
MPH-Medikation:	<input type="radio"/> noch nie <input type="radio"/> heute: um ____:____ Uhr ____ mg <input type="radio"/> vor ____ Tagen abgesetzt	<input type="radio"/> noch nie <input type="radio"/> heute: um ____:____ Uhr ____ mg <input type="radio"/> vor ____ Tagen abgesetzt
ROM-RIMO-	____-____ (A = ohne MPH, B = mit MPH)	____-____ (A = ohne MPH, B = mit MPH)
Uhrzeit Testbeginn/-ende:	____:____ Uhr ____:____ Uhr	____:____ Uhr ____:____ Uhr
Kaffee, Nik., Alkohol:	_____	_____
Anmerkungen:	_____	_____
Augenabstand:	____	wie bei ersten Untersuchung
Füße am Boden:	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
VR-Test-Nummer:	<input type="radio"/> r1 <input type="radio"/> r2	<input type="radio"/> r1 <input type="radio"/> r2
Uhrzeit Blutentnahme:	____:____ Uhr	____:____ Uhr

8.3 Präsentation der Aufgaben

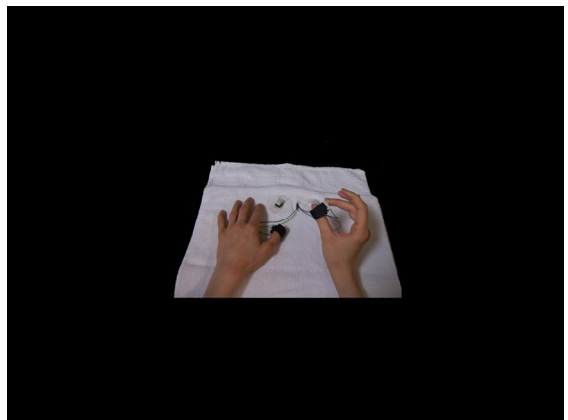
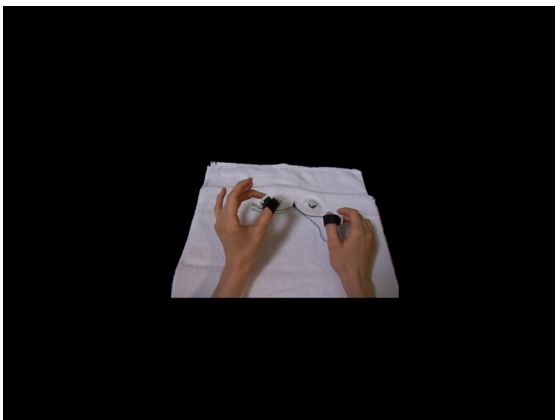
Anhang 7: Ruheposition



Anhang 8: Fingertapping mit der linken und rechten Hand



Anhang 9: Finger-Daumen-Opposition mit der linken und rechten Hand



Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Andreas J. Fallgatter für die Überlassung des Themas und die einmalige Möglichkeit, in seinem Labor diese mit großem technischen Aufwand verbundene Doktorarbeit anfertigen zu können.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Marcel Romanos sehr für die freundliche Übernahme der Zweitkorrektur und seine Hinweise zur Korrektur dieser Arbeit. Insbesondere danke ich ihm auch für seine Unterstützung bei der Betreuung der Probanden.

Ganz besonders herzlich danke ich Herrn Dr. phil. Martin Schecklmann (Dipl.-Psych.) für seinen unermüdlichen und geduldigen Einsatz bei Planung, Durchführung, Auswertung und der Korrektur dieser Arbeit. Ohne seine Motivation und konstruktive Kritik wäre diese Arbeit nicht in dieser Form möglich gewesen.

Diese Arbeit konnte nur im Team entstehen und so möchte ich auch allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern aus dem Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung sowie aus der Ambulanz der Kinder- und Jugendpsychiatrie Dank sagen, die bei Problemen immer ein offenes Ohr hatten und kurzfristig nach Lösungen suchten. Ich danke dem Team der Doktoranden und Diplomanden, die an den Untersuchungen beteiligt waren: Susanne Aucktor, Julia Brast, Katrin Jekel und Katharina Kirchgäßner. Danke für die gute Zusammenarbeit!

Was wäre eine Studie ohne die Probanden? Ich bedanke mich sehr herzlich bei allen Probanden und deren Eltern, die sich für diese Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben. Dieses Engagement ist nicht selbstverständlich.

Meinen Freunden gilt ein großes Dankeschön, die immer ein offenes Ohr für Sorgen und Nöte hatten und mir immer wieder gezeigt haben, dass es ein Leben außerhalb des Labors gibt. Danke für viele schöne gemeinsame Stunden!

Rebekka soll hier besonders erwähnt werden. Danke für deine Unterstützung und unsere Freundschaft!

Meiner Familie gilt mein unendlicher Dank für ihre lebenslange Zuneigung und Unterstützung ohne die weder Studium noch Doktorarbeit einen erfolgreichen Abschluss gefunden hätte. Danke!

Lebenslauf

Zu meiner Person

Name	Matthias Ulrich Schaldecker
Geburtsdatum und -ort	13.08.1985 in Stuttgart-Bad Cannstatt
Familienstand	Ledig

Schulbildung

1992 - 1996	Grundschule Schillerschule Kornwestheim
1996 – 2005	Ernst-Sigle-Gymnasium Kornwestheim

Hochschulausbildung

10/2005 – 09/2007	Studium im vorklinischen Abschnitt der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08/2007	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2007 – 08/2010	Studium im klinischen Abschnitt der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08/2010 – 07/2011	Praktisches Jahr am Inselspital Bern (Chirurgie) und am Klinikum Coburg (Anästhesie und Innere Medizin)
11/2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2011	Approbation als Arzt

Berufliche Tätigkeit

seit 04/2012	Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesie, Intensiv- und Rettungsmedizin im Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe-Rüppurr
--------------	---

Karlsruhe, im April 2013