

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. N. Birbaumer

Selbstregulation der langsamen kortikalen Potentiale bei
Kindern mit und ohne ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/
Hyperaktivitätsstörung)
- Eine Pilotstudie -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Nadine Christin Kilgus, geb. Danzer
aus Stuttgart Bad Cannstatt

2007

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. N. Birbaumer
2. Berichterstatter:	Frau Professor Dr. I. Krägeloh-Mann
3. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Neuhäuser

Widmung

Für Anni –
Das blitzgescheiteste und quicklebendigste
kleine Mädchen, das ich kenne!

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
I Theoretischer Teil.....	1
1. Neurobiologie der Aufmerksamkeit	2
1.1 Neurotransmitter	2
1.1.1 Die Katecholamin-Hypothese.....	2
1.1.2 Störungen im Dopamin-Haushalt: Ist ADHS eine hypo- oder hyperdopaminerge Störung?	3
1.1.3 Störungen im Noradrenalin- und Adrenalin-Haushalt.....	8
1.1.3.1 Einfluss von (Nor-) Adrenalin auf die Locus-Coeruleus-Aktivität.....	8
1.1.3.2 Interaktion zwischen präfrontalem Kortex und Locus coeruleus	11
1.1.3.3 Dynamische Betrachtung der Locus-Coeruleus-Aktivität	12
1.1.4 Störungen im Serotonin-Haushalt	14
1.2 Neuroanatomie der Aufmerksamkeit	15
1.2.1 Aufmerksamkeitsmodell nach Posner und Raichle	15
1.2.1.1 Das Orientierungs-System.....	15
1.2.1.2 Das exekutive System.....	18
1.2.1.3 Das Alarmierungs-System (Vigilanz).....	20
1.2.2 Interaktionen der drei Aufmerksamkeitssysteme	20
1.2.3 Lateralisierung.....	23
1.2.4 Basalganglien und frontostriatale Schaltkreise.....	24
1.2.4.1 Rolle der Basalganglien.....	25
1.2.4.2 Frontostriatale Kreisläufe	27
1.3 Zusammenfassung der Neurobiologie.....	31
2. Genetik der ADHS	35
2.1 ADHS als komplexe genetische Erkrankung	35
2.2 Exkurs: Methoden genetischer Studien bei komplexen genetischen Erkrankungen	36
2.2.1 Markerallele.....	36
2.2.2 Familienbasierende Assoziationsstudien	37
2.2.2.1 Der haplotype-based Haplotype-Relative-Risk-Test	37
2.2.2.2 Der Transmission-Disequilibrium-Test	38
2.2.3 Vom Markergen über das Kandidatengen zum Krankheitsgen	39
2.3 Ursachen für die unterschiedlichen und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse genetischer Studien.....	41

2.4 Ergebnisse genetischer Studien bei ADHS	43
2.4.1 Heretabilität von ADHS	43
2.4.2 Kandidatengene	44
2.4.2.1 Gene, die den Dopamin-Stoffwechsel beeinflussen	45
2.4.2.2 X-chromosomal vererbte Gene.....	53
2.4.2.3 Gene, die den Noradrenalin-Haushalt beeinflussen.....	54
2.4.2.4 Gene, die den Serotonin-Haushalt beeinflussen	55
2.4.2.5 Weitere Kandidatengene.....	56
2.4.3 ADHS als multifaktorielle Erkrankung	60
2.4.3.1 Gene.....	60
2.4.3.2 Umweltfaktoren.....	62
2.4.3.3 Gen-Umwelt-Interaktion	63
2.5 Zusammenfassung der Genetik	64
II Empirischer Teil	67
3. Einleitung	67
3.1 Projekt und institutioneller Rahmen	67
3.2 Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung	68
3.3 Die Therapie der ADHS	68
3.3.1 Medikamentöse Therapie und Verhaltenstherapie	68
3.3.2 Alternative Behandlungsmethoden.....	69
3.4 Grundlage der Neurofeedback-Therapie bei ADHS	70
3.4.1 Das Spontan-EEG und dessen Veränderungen bei ADHS-Patienten	70
3.4.2 Ereigniskorrelierte Potentiale und deren Veränderungen bei ADHS-Patienten	71
3.4.3 Grundlage der Neurofeedback-Therapie von Langsamen Potentialen bei ADHS.....	74
3.5 Feedback der Langsamen Potentiale	75
3.5.1 Erwachsene Probanden.....	75
3.5.2 Feedback-Studien bei Kindern	76
3.6 Fragestellung	81
4. Material und Methoden	83
4.1 Versuchspersonen	83
4.1.1 Einschlusskriterien	83
4.1.2 Rekrutierung	83
4.1.3 Zuteilung in die Gruppen und Parallelisierung	84
4.2 Diagnostik	86
4.2.1 Diagnostik der Kinder mit ADHS	88
4.2.2 Screening der Kinder für die Z-Gruppe.....	89
4.3 Das Biofeedback-Programm	90
4.3.1 Ableitung des EEG	90
4.3.2 Laborgeräte.....	91
4.3.3 Die Trainings-Software: Das „Thought Translation Device“ (TTD)	92
4.3.4 Artefakt-Kontrolle	93

4.4 Training	97
4.4.1 Proband-Geräte-Anordnung	97
4.4.2 Aufbau des Trainings	98
4.4.3 Instruktionen.....	100
4.4.4 Trial-Aufbau.....	100
4.4.5 Belohnung	101
4.5 Datenanalyse	103
4.5.1 Bearbeitung der Rohdaten	103
4.5.2 Normalverteilung.....	103
4.5.3 Vorgehen zur Überprüfung der Fragestellungen zum Lernverlauf.....	104
4.5.3.1 Zu den Fragestellungen 1 und 2.....	104
4.5.3.2 Zur 3. Fragestellung.....	105
4.5.3.3 Zur 4. Fragestellung.....	105
4.5.4 Vorgehen zur Überprüfung der Fragestellungen zum Lernerfolg	106
4.5.4.1 Zu den Fragestellungen 5 und 6.....	107
4.5.4.2 Zur 7. Fragestellung.....	107
4.5.4.3 Zur 8. Fragestellung.....	107
4.6 Ausschluss einer VP	107
5. Ergebnisse	111
5.1 Ergebnisse der Kovarianzanalyse zum Lernverlauf	111
5.1.1 Fragestellung 3 – Einfluss der Gruppe auf den Lernverlauf.....	112
5.1.2 Fragestellung 4 – Einfluss der Parallelisierungsparameter auf den Lernverlauf	112
5.1.2.1 Einfluss des Alters.....	112
5.1.2.2 Einfluss des Geschlechts	113
5.1.2.3 Einfluss des IQ	113
5.1.3 Fragestellung 1 und 2 – Einfluss der Sitzung auf den Lernverlauf.....	114
5.2 Ergebnisse der deskriptiven Statistik zum Lernverlauf	116
5.2.1 Idealer Lernkurven-Verlauf.....	116
5.2.2 Lernkurven einzelner Kinder.....	118
5.2.3 Fragestellung 1 und 2 - Lernkurven der Z- und der Y-Gruppe.....	124
5.2.4 Fragestellung 3 - Deskriptiver Vergleich der Lernverläufe zwischen den Gruppen.....	128
5.3 Ergebnisse der Kovarianzanalyse zum Lernerfolg	129
5.3.1 Fragestellung 7 – Einfluss der Gruppe auf den Lernerfolg.....	129
5.3.2 Fragestellung 8 – Einfluss der Parallelisierungsparameter auf den Lernerfolg	133
5.3.3 Fragestellung 5 und 6 – Der Lernerfolg der Y- und Z-Gruppe.....	133
6. Diskussion	135
6.1 Zum Lernverlauf	135
6.1.1 Fragestellung 3: Einfluss der Gruppe auf den Lernverlauf.....	135
6.1.2 Fragestellung 4: Einfluss der Parallelisierungsparameter.....	136
6.1.2.1 Alter.....	136
6.1.2.2 Geschlecht	140
6.1.2.3 IQ.....	142
6.1.3 Fragestellung 1 und 2	142
6.1.3.1 Lernverlauf einzelner Kinder.....	142
6.1.3.3 Lernverläufe der Gruppen	145

6.2 Zum Lernerfolg	154
6.2.1 Fragestellung 7 – Einfluss der Gruppe auf den Lernerfolg.....	154
6.2.2 Fragestellung 8 – Einfluss der Parallelisierungsparameter	154
6.2.3 Fragestellung 5 und 6 – Einfluss der Sitzung auf den Lernerfolg	154
7. Zusammenfassung des empirischen Teils	157
7.1 Fragestellung.....	157
7.2 Zusammenfassung der Ergebnisse und der Diskussion	159
7.2.1 Zum Lernverlauf.....	159
7.2.2 Zum Lernerfolg	162
7.3 Aussichten	163
Literaturverzeichnis	165
Anhang	175
Danksagung	181
Lebenslauf.....	182

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. 1: Schema zur <i>hypodopaminergen</i> Hypothese	8
Abb. 1. 2: Schema zur <i>hyperdopaminergen</i> Hypothese	8
Abb. 1. 3: Input und Output des Locus coeruleus	9
Abb. 1. 4: Hypervigilanz als primäre Ursache für die Hyperaktivität bei ADHS (18).....	9
Abb. 1. 5: Schema zur Wirkung zentraler Stimulanzien auf den Locus coeruleus	10
Abb. 1. 6: Interaktion zwischen LC und PFC	12
Abb. 1. 7: Ansicht auf den Hirnstamm von dorsal	16
Abb. 1. 8: Sagittalschnitt durch den Hirnstamm	16
Abb. 1. 9: Sagittalschnitt durch die Medianebene des Großhirns.....	19
Abb. 1. 10: Vorderes Aufmerksamkeits-System und hinteres Aufmerksamkeits-System.....	21
Abb. 1. 11: Schema zur Interaktion der verschiedenen Aufmerksamkeitssysteme.....	22
Abb. 1. 12: Schaltplan der kortikostriatalen Kreisläufe und der beeinflussenden Transmitter ...	26
Abb. 1. 13: Rindenfeldergliederung nach Brodmann	28
Abb. 1. 14: Zusammenfassende schematische Darstellung der frontostriatalen Kreisläufe.....	32
Abb. 2. 1: Schema zur Ätiologie komplexer genetischer Erkrankungen	41
Abb. 2. 2: Biosynthese von Katecholaminen und Serotonin	52
Abb. 4. 1: Elektrodenpositionen nach dem internationalen 10/20-System (124).....	90
Abb. 4. 2: Probandin nach Anbringen des EEG	91
Abb. 4. 3: Die Funktionseinheiten des TTD (126).....	92
Abb. 4. 4: Feedback bei ungültigen Aufgaben aufgrund von Artefakten.....	96
Abb. 4. 5: Anordnung der Geräte während des Neurofeedbacktrainings	97
Abb. 4. 6 und Abb. 4. 7: Setting im Probandenraum.....	98
Abb. 4. 8: Szenarien auf dem Feedback-Monitor:.....	99
Abb. 4. 9: Schematischer Aufbau eines Trials; FB = Feedback.....	102
Abb. 4. 10: Verstärkung für erfolgreich gelöste Aufgaben	102
Abb. 4. 11: Lernkurve PosFB der Z-Kinder mit Z21 (= ●).....	108
Abb. 4. 12: Lernkurven von Z21 im Feedback	109
Abb. 4. 13: Lernkurven von Z21 im Transfer.....	109
Abb. 5. 1: Idealer Lernkurven-Verlauf anhand fiktiver Daten	118
Abb. 5. 2: Lernkurven von Y34 im Feedback	120
Abb. 5. 3: Lernkurven von Y34 im Transfer	120
Abb. 5. 4: Lernkurven von Z10 im Feedback	121
Abb. 5. 5: Lernkurven von Z10 im Transfer.....	121
Abb. 5. 6: Lernkurven von Y39 im Feedback	122
Abb. 5. 7: Lernkurven von Y39 im Transfer	122
Abb. 5. 8: Lernkurven von Y32 im Feedback	123
Abb. 5. 9: Lernkurven von Y32 im Transfer	123
Abb. 5. 10: Lernkurven der Z-Gruppe im Feedback.....	124
Abb. 5. 11: Lernkurven der Z-Gruppe im Transfer	125
Abb. 5. 12: Lernkurven der Y-Gruppe im Feedback	126
Abb. 5. 13: Lernkurven der Y-Gruppe im Transfer	127
Abb. 5. 14: Wechselwirkung „Gruppe x Sitzung“ zum Lernerfolg (NegFB)	132
Abb. 5. 15: Wechselwirkung „Gruppe x Sitzung“ zum Lernerfolg (NegT).....	132
Abb. 5. 16: Wechselwirkung „Gruppe x Sitzung“ zum Lernerfolg (PosFB).....	132
Abb. 5. 17: Wechselwirkung „Gruppe x Sitzung“ zum Lernerfolg (PosT)	132
Abb. 5. 18: Wechselwirkung „Gruppe x Sitzung“ zum Lernerfolg (DiffFB).....	132
Abb. 5. 19: Wechselwirkung „Gruppe x Sitzung“ zum Lernerfolg (DiffT)	132

Tabellenverzeichnis

Tab. 1. 1: Begriffe, die Basalganglien als funktionelle Einheit beschreiben	25
Tab. 1. 2: Fähigkeiten, die vom dorsolateralen PFC vermittelt werden (7).....	30
Tab. 1. 3: Verhaltensmuster bei Schäden des lateralen orbitofrontalen PFC (7)	31
Tab. 2. 1: Darstellung von Satelliten-DNS und ihren Eigenschaften	36
Tab. 2. 2: Die Dopamin-Rezeptor-Familien und ihre Subtypen	50
Tab. 2. 3: Auf Assoziation untersuchte Gene bei ADHS und deren Rolle in der Ätiologie	57
Tab. 3. 1: Überblick über die bisher vorliegenden LP-Studien bei Kindern	80
Tab. 4. 1: Demographische Beschreibung der Patienten	85
Tab. 4. 2: Demographische Beschreibung der Kontroll-Versuchspersonen.....	85
Tab. 4. 3: Demographische Beschreibung der Experimentalgruppen	86
Tab. 4. 4: Übersicht über die verwendeten Fragebögen und Tests für das Screening	87
Tab. 4. 5: Überblick über die Artefaktkontrolle während des Trainings (Onlinekontrolle) und bei der Datenauswertung (Offlinekontrolle).....	94
Tab. 5. 1: Einfluss der Gruppe auf den Lernverlauf	112
Tab. 5. 2: Einfluss des Geschlechts auf den Lernverlauf.....	113
Tab. 5. 3: Einfluss des IQ auf den Lernverlauf.....	114
Tab. 5. 4: Einfluss der Sitzung auf den Lernverlauf	115
Tab. 5. 5: LSM in μV der Sitzungen zum Lernverlauf	115
Tab. 5. 6: Deskriptiver Vergleich des Lernverlaufes zwischen Z-Gruppe und Y-Gruppe	128
Tab. 5. 7: Einfluss der Gruppe auf den Lernerfolg ohne Wechselwirkung.....	130
Tab. 5. 8: Deskriptiver Vergleich des Lernerfolgs zwischen Z-Gruppe und Y-Gruppe	131
Tab. 5. 9: Einfluss des Geschlechts auf den Lernerfolg	133
Tab. 5. 10: Einfluss der Sitzung auf den Lernerfolg	134
Tab. 6. 1: Vergleich der Ergebnisse mit den Ergebnissen in der Literatur	149
Tab. 8. 1: Potentiale in μV von Y34.....	178
Tab. 8. 2: Potentiale in μV von Z10.....	178
Tab. 8. 3: Potentiale in μV von Y39.....	178
Tab. 8. 4: Potentiale in μV von Y32.....	179
Tab. 8. 5: Potentiale in μV der Z-Gruppe	179
Tab. 8. 6: Potentiale in μV der Y-Gruppe	179
Tab. 8. 7: Mittelwerte der LSM für die Wechselwirkung „Gruppe x Sitzung“ zum Lernerfolg ...	180

Abkürzungsverzeichnis

μV	Mikrovolt
5-HT(R/T)	5-Hydroxy-Tryptamin (-Rezeptor/-Transporter)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
AGC	Anteriorer Gyrus Cingulus
AP	Aufmerksamkeits-Probleme
ARAS	Aufsteigendes Retikuläres Aktivierungs-System
bp	Basenpaare
CAGT	Cytosin-Adenin-Guanin-Thymin
CAM	Complementary and Alternative Medicine
CNV	Contingent Negative Variation
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
DA (T)	Dopamin (-Transporter)
DAT-KO	Dopamin-Transporter-Knock-Out
DBH	Dopamin-β-Hydroxylase
Diff	Differenzierung
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRD1	Dopamin-Rezeptor-D1
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
EOG	Elektrookulogramm
EPI	Epinephrin = Adrenalin
FB	Feedback
fMRT	Funktionelle Kernspintomographie
FR	Formatio Reticularis
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
Gi/Gs-Protein	Guaninnucleotidbindendes Inhibierendes / Stimulierendes Protein
HAS	Hinteres Aufmerksamkeitssystem
HAWIK	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder
HHRR	Haplotype-based Haplotype Relative Risk

IQ	Intelligenzquotient
KINDL	Kinder Lebensqualitäts-Fragebogen
L/L (-Allel)	Long/Long (-Allel)
L/S (-Allel)	Long/Short (-Allel)
LC	Locus Coeruleus
LE / LV	Lernerfolg / Lernverlauf
LP	Langsame Potentiale
LSM	Least-Square-Mean = Mittelwert der kleinsten Quadrate
MAO	Mono-Amino-Oxidase
MPH	Methylphenidat
NA	Noradrenalin
Ncl.	Nucleus
Neg	Negativierung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PNMT	Phenylethanolamin-N-Methyl-Transferase
Pos	Positivierung
S	Sitzung
S/S (-Allel)	Short/Short (-Allel)
SCP	Slow Cortical Potentials
SNAP	Synaptosomal-Assoziiertes Protein
SNP	Single-Nucleotid-Polymorphism
SPECT	Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie
T	Transfer
TDT	Transmission Disequilibrium Test
TTD	Thought-Translation-Device
VAS	Vorderes Aufmerksamkeitssystem
VNTR	Variable Number of Tandem Repeats
VP / Vpn	Versuchsperson / Versuchspersonen
ZNS	Zentrales Nervensystem

I Theoretischer Teil

In Bezug auf das Literaturstudium gehörte zu meinen Aufgaben im Institut für Medizinische Psychologie neben der themenspezifischen Literaturrecherche zum empirischen Teil dieser Dissertation auch eine Analyse der Literatur zur Neurobiologie und Genetik der ADHS.

Die Ergebnisse wurden in regelmäßigen Sitzungen den anderen Projektmitarbeitern vorgetragen und sollen in den folgenden beiden Kapiteln vorgestellt werden.

1. Neurobiologie der Aufmerksamkeit

1.1 Neurotransmitter

1.1.1 Die Katecholamin-Hypothese

Eine der ersten und bekanntesten Studien über die Wirkung zentraler Stimulanzien wurde 1937 von Bradley durchgeführt (1). Bradley verabreichte 30 Kindern im Alter zwischen 5 und 14 Jahren, die aufgrund *diverser* Verhaltens- und Lernstörungen in einem Krankenhaus behandelt wurden, das zentral wirksame Stimulanz „Benzedrin“. Die Intelligenz der Kinder entsprach dem normalen Durchschnitt und es wurde geschätzt, dass die Geschlechterverteilung der untersuchten Kinder (21 Jungen und 9 Mädchen) identisch mit der Geschlechterverteilung der Patienten in der gesamten Klinik war. Der Versuchsaufbau bestand in einer dreiwöchigen, intensivierten Beobachtung durch eine psychiatrische Krankenschwester, die zusätzlich zu den routinemäßig durchgeführten Beobachtungen durch Lehrer und Stationsschwestern das Verhalten der Kinder studierte. Während der zweiten Woche wurde den Kindern eine morgendliche Einmaldosis Benzedrin verabreicht. Das Verhalten der Kinder unter Benzedrin wurde mit dem Verhalten während der ersten und dritten Woche verglichen.

Bei 15 der 30 Kinder zeigten sich - laut Aussagen der Lehrkräfte - drastische Verbesserungen hinsichtlich der schulischen Leistungen. Die anderen 15 Kinder wiesen leichte Veränderungen im Verhalten auf, konnten jedoch ihre schulischen Leistungen nicht steigern. Einige Kinder verhielten sich angepasster und waren durch stabilere Emotionalität leichter zu betreuen. Neben milden euphorischen Stimmungen und gesteigertem Antrieb wurde bei den meisten Kindern reduzierte motorische Aktivität beobachtet.

Die zentrale Schlussfolgerung von Bradley war, dass Stimulanzien bei Kindern an neuroanatomischen Strukturen wirken, die Verhaltenskontrolle ausüben, da es ihm paradox erschien, dass ein stimulierendes Medikament ruhigeres Verhalten mit z.T. besseren kognitiven Leistungen induziert hatte.

Die Studie weist einige Mängel auf. In dem Artikel fehlen die heute gängigen Angaben über die Einschluss- und Ausschlusskriterien, über die verwendeten Instrumente für die Diagnostik sowie für die Messung und Auswertung der Verhaltensveränderungen der Kinder. Auch über Maßnahmen zur Kontrolle von Placeboeffekten (außer der

Vermeidung von Suggestivfragen oder gezielte Erkundung nach dem Befinden seitens der Lehrer und der Krankenschwester wurde vermutlich keine Verblindung vorgenommen) und über die statistischen Tests zur Überprüfung der Normalverteilung oder der Signifikanz der Ergebnisse werden keine Aussagen gemacht.

Trotz der methodischen und statistischen Mängel dieser Studie wurde von einem „Behandlungserfolg“ gesprochen. In späteren Forschungsarbeiten in Zusammenhang mit ADHS wurden die Ergebnisse dieser Studie aufgegriffen und bestätigt, was zur Formulierung der Katecholamin-Hypothese führte. Sie wurde durch unzählige Folgestudien belegt, ergänzt und erweitert (siehe im weiteren Verlauf).

Die Katecholamin-Hypothese besagt, dass bei ADHS eine Störung im dopaminergen und / oder noradrenergen, eventuell sogar im adrenergen Transmittersystem vorliegt. Manche Forscher schließen auch eine Beteiligung des Serotonin-Haushaltes nicht aus (2;3). Diese Monoamine konnten in diversen Studien in Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsleistungen (Noradrenalin), Impulsivität und Aggressivität (Serotonin) sowie Antrieb, Motivation und Aufmerksamkeit (Dopamin) in Verbindung gebracht werden (4). Studien zur medikamentösen Behandlung, zur Genetik, zu den Transmittersystemen und deren Beeinflussung durch Medikamente, sowie Tierversuche, neuropsychologische Tests und bildgebende Verfahren lieferten alle Hinweise, die diese Hypothese unterstützen (5). Die verschiedenen Aspekte der Katecholamin-Hypothese sollen im Folgenden erläutert werden.

1.1.2 Störungen im Dopamin-Haushalt: Ist ADHS eine hypo- oder hyperdopaminerge Störung?

Zentrale Stimulanzien wirken unter anderem als dopaminerge Agonisten und haben bei hyperaktiven Kindern einen beruhigenden Effekt. Sie hemmen die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse und erhöhen gleichzeitig deren Freisetzung (5). Daraus lässt sich unter anderem ableiten, dass ein Dopamin-*Mangel* die Symptome der ADHS auslöst. Verschiedene andere Beobachtungen bestätigten diese Annahme. Beispielsweise führt der Missbrauch von Kokain zu einer Down-Regulation der eigenen Dopamin-Synthese. Das Absetzen des Kokains führt im Entzug unter anderem zu vorübergehender Hyperaktivität. Einen anderen Hinweis liefert der Nikotin-Abusus, der bei ADHS-Patienten häufiger und

früher zu finden ist (6; 7). Nikotin führt zu einer erhöhten Dopamin-Ausschüttung in nigrostriatalen und mesolimbischen Neuronen und dadurch zu einer verbesserten Aufmerksamkeit (5; 8). Bestimmte Gifte (z.B. polychlorierte Biphenyle), die die Dopamin-Synthese hemmen, rufen ebenfalls Hyperaktivität und Impulsivität hervor (8). Auch Studien zur Genetik liefern viele Hinweise, die eine hypodopaminerge Ursache von ADHS unterstützen:

- Es wurde ein erhöhter Spiegel der „messenger-Ribonukleinsäure“ (Ausdruck des Ausmaßes der Proteinbiosynthese) des Dopamin-Transporters im menschlichen Gehirn bei Trägern des 10-Repeat-Allels nachgewiesen, verglichen mit den Trägern des 9-Repeat-Allels (zitiert nach 9).
- Mittels SPECT-Untersuchungen konnte eine um 70% erhöhte Dopamin-Transporter-Konzentration im Striatum von ADHS-Patienten nachgewiesen werden. (vgl. Abb. 1.1; 10).
- Unter Gabe von Methylphenidat (MPH) wurde eine deutliche Reduktion der Transporter-Konzentration beobachtet (11).

Die Ergebnisse dieser Studien sind in Kapitel 2.4.2.1 ausführlich beschrieben.

Gemäß der hypodopaminergen Theorie könnte die verstärkte Expressivität dazu führen, dass im synaptischen Spalt weniger Dopamin zur Verfügung steht. Eine Behandlung mit MPH führt dann über die Reduktion der DAT1-Dichte zu einer ausreichenden extrazellulären Dopamin-Konzentration. In diesem Zusammenhang stehen auch die Ergebnisse von Ernst et al. (12). Sie stellten eine deutlich verminderte Aktivität der Dopa-Decarboxylase im präfrontalen Kortex bei Erwachsenen mit ADHS fest. Das Enzym ist in der Biosynthese von Dopamin involviert. Die verminderte Aktivität wurde als sekundärer Effekt eines primären subkortikalen dopaminergen Defizits interpretiert.

Einen weiteren Hinweis auf eine hypodopaminerge Ursache der ADHS liefert der Morbus Parkinson. Diese Erkrankung führt unter anderem - ebenfalls durch eine verminderte DA-Konzentration - zu Akinesie. Zwar liegt die Ursache in einer Degeneration nigrostriataler Neurone (bei ADHS ist die Substantia nigra weitgehend unbeeinträchtigt, betroffen sind vor allem striatofrontale Neurone (13)), jedoch führt diese Degeneration zu einem Dopamin-Mangel im Striatum (14). Dieser DA-Mangel

könnte gleichzeitig die Ursache für ADHS sein. Diese auf den ersten Blick widersinnig klingende Hypothese leitet sich aus den Beobachtungen der Economo-Enzephalitis ab, die während des Ersten Weltkrieges auftrat. Sie führte als Spätkomplikation bei einigen erwachsenen Patienten zu Morbus Parkinson, bei einigen der Kinder dagegen zu Hyperaktivität. Hier hat also ein und derselbe Defekt in einem Neurotransmittersystem zu gegenteiligen Effekten bei Kindern und Erwachsenen geführt. Dieses altersabhängig unterschiedlich ausgeprägte Symptombild konnte tierexperimentell wiederholt werden (zitiert nach 8). Die unterschiedliche Manifestation von Symptomen könnte mit massiven entwicklungsbedingten Veränderungen im ZNS in Zusammenhang stehen. Man weiß, dass es in der Kindheit zu einem enormen Zuwachs an synaptischen Verbindungen kommt, gefolgt vom Untergang von überflüssigen, nicht genutzten Synapsen im Striatum, im orbitofrontalen Kortex und im anterioren Gyrus cinguli (zitiert nach 7).

Interessanterweise zeigt das unter anderem beim Morbus Parkinson verabreichte Levo-Dopa keine Wirkung bei ADHS-Patienten. Die Ursache dafür ist nicht bekannt. Denkbar wäre ein Enzymmangel (z.B. ein Dopa-Decarboxylase-Mangel), der die Umwandlung von Levo-Dopa in das therapeutisch wirksame Dopamin verhindert. Dieser Enzymmangel könnte gleichzeitig eine Ursache für den DA-Mangel sein.

Andererseits haben viele pharmakologische Studien gezeigt, dass *Hyperaktivität* Folge eines *erhöhten*, und nicht erniedrigten dopaminergen Tonus ist (2). Mäuse, deren Dopamin-Transporter (DAT) genetisch deaktiviert ist, zeigen eine ausgeprägte Hyperaktivität. Bei diesen Knock-Out-Mäusen kann man eine bis zu 5fach erhöhte extrazelluläre Konzentration von Dopamin im Striatum finden (vgl. Abb. 1.2). Im Gegensatz dazu sind Mäuse, die eine erhöhte DAT-Konzentration und damit einen erniedrigten Dopamin-Spiegel aufweisen, im Vergleich zu Mäusen mit normaler DAT-Expression hypoaktiv.

Die Gabe von Amphetaminen, Methylphenidat oder Kokain führt bei normalen Mäusen über die Blockade der DA-Transporter zu einer erhöhten extrazellulären DA-Konzentration. Normale Mäuse reagieren auf diese Behandlung mit motorischer Hyperaktivität. Im Gegensatz dazu findet man bei den hyperaktiven DAT-KO-Mäusen als Reaktion auf MPH-Gabe zwar eine Reduktion der Hyperaktivität, diese beruht aber

nicht auf Veränderungen der DA-Konzentrationen. Dies ließ vermuten, dass bei diesen Knock-Out-Mäusen der beruhigende Effekt durch Modulation anderer Neurotransmitter verursacht wird (2). Bei der Untersuchung dieser Vermutung führte lediglich ein injizierter Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer zu einer Reduktion der Hyperaktivität bei diesen Mäusen, ein Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer zeigte keinerlei Wirkung.

Sollte dieses Maus-Modell auf den Menschen übertragbar sein, könnte es sich bei ADHS um eine hyperdopaminerge Erkrankung handeln. Einige der bisher erörterten Beobachtungen, die für die *hypodopaminerge* Hypothese sprechen, können auch für die Erklärung der *hyperdopaminergen* Hypothese herangezogen werden:

Die nachgewiesene zu hohe DAT-Konzentration (10; 11) könnte demnach eine Reaktion auf die erhöhte Dopamin-Konzentration sein (15). Gerlach et al. (14) merken weiterhin an, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beobachteten reduzierten DAT-Konzentrationen nach MPH-Behandlung durch das MPH selbst verursacht wird. Für Kokain (eine Substanz mit ähnlicher Struktur und Wirkung) konnte beispielsweise ein solches Bindungsverhalten beobachtet werden (zitiert nach 14). Da die Studien, die den Zusammenhang zwischen den DAT-Repeat-Allelen und der Expressivität untersucht haben, inkonsistente Ergebnisse liefern, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich dabei lediglich um einen falsch-positiven Zufallsbefund handelt (9). Falls Methylphenidat den Dopamin-Spiegel über einen anderen Mechanismus senkt, könnte die auf MPH-Behandlung beobachtete Verminderung der DAT-Transporter ein sekundärer Effekt auf den erniedrigten Dopamin-Spiegel sein.

Die weiter oben beschriebene Beobachtung der Unwirksamkeit von Levo-Dopa könnte ebenfalls für die hyperdopaminerge Hypothese sprechen. Entsprechend der hyperdopaminergen Hypothese kann eine weitere Steigerung der Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt durch Levo-Dopa zumindest bei ADHS-Patienten des Mischtyps oder des rein hyperaktiven Typs keine Verbesserung der Symptomatik (hier vor allem der Hyperaktivität) erwirken.

Auch der bekannte Wirkmechanismus einer DAT-Blockade durch MPH lässt sich in die hyperdopaminerge Hypothese integrieren. Hüther (15) erklärt die Wirkung von MPH durch eine völlige Entleerung der DA-Speicher. Die anfänglich erhöhte DA-

Konzentration soll vom Patienten nicht wahrgenommen werden. Ähnlich wie beim Erklärungsversuch für die Unwirksamkeit von Levo-Dopa zeigt auch hier eine weitere Erhöhung der ohnehin schon viel zu hohen DA-Konzentration keine Wirkung. Durch die DAT-Blockade wird der Rücktransport in die synaptischen Vesikel verhindert, weshalb bei Aktionspotentialen kein DA mehr freigesetzt werden kann. Die Speicher müssen erst durch neu synthetisiertes DA allmählich aufgefüllt werden, was viel Zeit kostet (15). Das DA im synaptischen Spalt dagegen könnte durch extrazelluläre Enzyme abgebaut werden, wodurch sich mit der Zeit ein DA-Mangel an der dopaminergen Synapse bildet, der den beruhigenden Effekt von MPH vermittelt.

Ein Gegenargument sind die von Stollhoff (13) angesprochenen intraindividuellen Variationen von hyperaktivem Verhalten. Sie behauptet, dass eine weitere Steigerung der hyperaktiven Symptomatik möglich ist und von den Betroffenen und Angehörigen wahrgenommen werden kann. Außerdem kann ihrer Meinung nach die Gabe von MPH keine Erschöpfung der DA-Speicher bewirken, da hierfür die Anflutgeschwindigkeit des Wirkstoffes viel zu gering ist (20-60 Minuten bei Ritalin und Ritalin-Retard im Vergleich zu 2-3 Minuten bei Kokain mit Erschöpfung der DA-Speicher). Da eine gesteigerte Symptomatik in den ersten 30 Minuten nach Ritalin-Gabe bei den Patienten nicht beobachtet wird, und die Anflutgeschwindigkeit von Ritalin zu gering ist, um eine Entleerung der Speicher auszulösen, scheinen zumindest die zuletzt genannten Erklärungsversuche die hyperdopaminergen Theorie nicht erklären zu können.

Fraglich bleibt darüber hinaus die Übertragbarkeit des Mäuse-Modells auf den Menschen. Man weiß, dass sich Auftreten und Verteilung der Dopamin-Rezeptoren im Rattenhirn signifikant vom menschlichen Gehirn unterscheiden (16). Während die hypodopaminerge Hypothese gut zu den am Menschen beobachteten Veränderungen passt, wurden die zu der hyperdopaminergen Hypothese passenden Fakten von Gainetdinov bisher nur am Tier beobachtet.

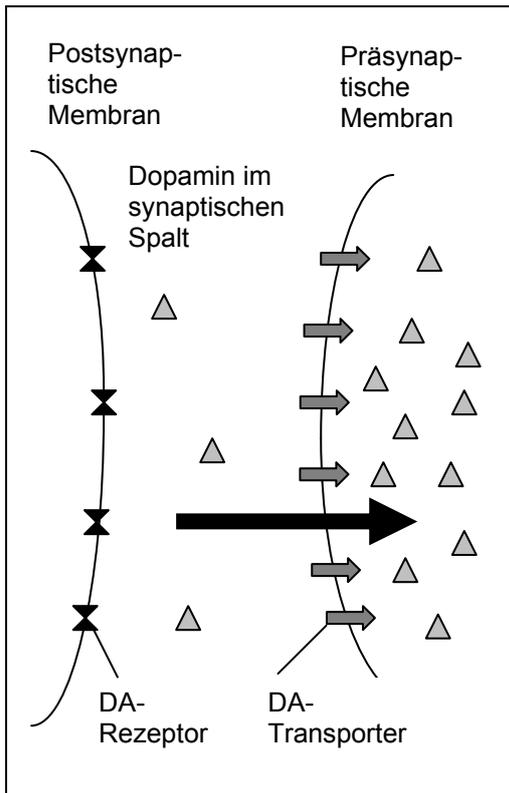


Abb. 1. 1: Schema zur *hypodopaminergen* Hypothese

relativer Dopamin-Mangel im synaptischen Spalt durch genetisch bedingten Überschuss der Dopamin-Transporter an der präsynaptischen Membran; MPH soll die Transporterdichte reduzieren und damit dem Dopamin-Mangel im synaptischen Spalt entgegenwirken. Der fettgedruckte Pfeil stellt den verstärkten Rücktransport von DA in die Präsynapse dar.

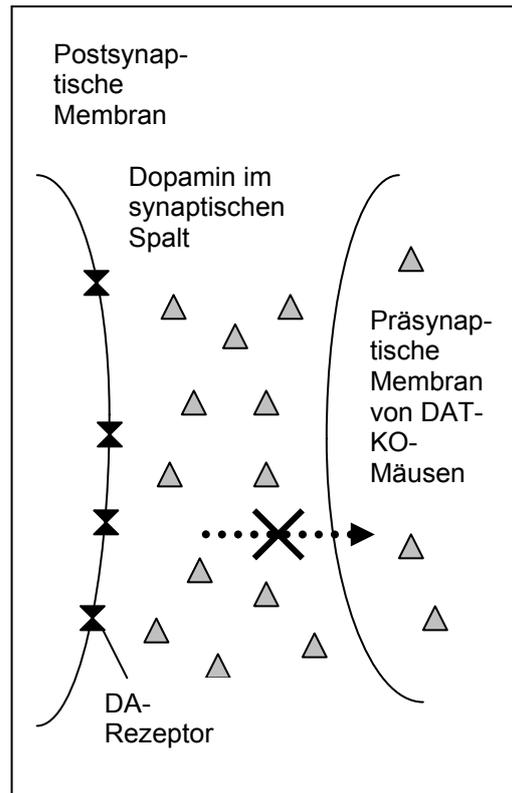


Abb. 1. 2: Schema zur *hyperdopaminergen* Hypothese

durch das Fehlen der Dopamin-Transporter erhöht sich die Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt und löst bei den DAT-KO-Mäusen Hyperaktivität aus. MPH reduziert die Hyperaktivität, jedoch nicht über eine Veränderung der Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt, sondern vermutlich durch Interaktion mit dem Serotonin-Haushalt.

1.1.3 Störungen im Noradrenalin- und Adrenalin-Haushalt

1.1.3.1 Einfluss von (Nor-) Adrenalin auf die Locus-Coeruleus-Aktivität

Der Locus coeruleus (LC) sitzt im Mittelhirn und ist der Hauptproduktionsort von Adrenalin (EPI) und Noradrenalin (NA) im ZNS (vgl. Abb. 1.7 und 1.8). Er versorgt den gesamten Kortex, das Mittelhirn und das Rückenmark mit diesen Katecholaminen. Über eine negative Rückkopplung wirken die freigesetzten Katecholamine gleichzeitig hemmend auf die Aktivität des LC und auf die Übertragung sensorischer Stimuli.

Die Aktivität des LC wird durch eine Reihe von anatomischen Strukturen und Substanzen beeinflusst. Erregende Impulse empfängt der LC aus dem Rückenmark, den

sensiblen Hirnnervenkernen und der Großhirnrinde (vgl. Abb. 1.3). Der LC ist Teil des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS). Wird das ARAS durch sensorischen Input erregt, kann es die Aktivität des gesamten Kortex steigern (17). Hemmende Wirkung haben neben den bereits erwähnten Katecholaminen Opiate, Clonidin, Amphetamine und andere zentrale Stimulanzien (18).

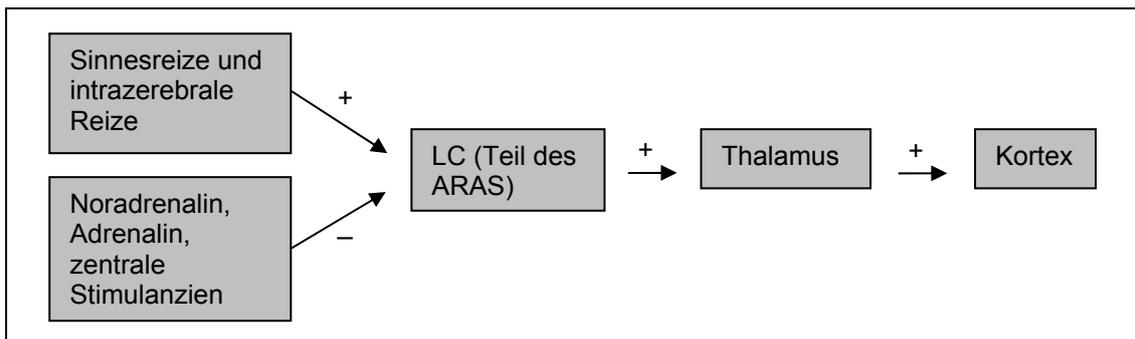


Abb. 1. 3: Input und Output des Locus coeruleus

Als zentrale Ursache der Hyperaktivität nehmen Mefford und Potter (18) eine gestörte LC-Funktion an. Ein Mangel an EPI und NA sorgt für eine verminderte Hemmung des LC, wodurch auch die Übertragung sensorischer Stimuli nicht mehr ausreichend gebremst wird. Die herabgesetzte Wahrnehmungsschwelle und dadurch verstärkte Aktivierung der darüberliegenden Hirngebiete führt zu einer ausgeprägten Aufmerksamkeit (Hypervigilanz) mit Wahrnehmung irrelevanter Details. Die Orientierungsreaktion und die Reizverarbeitung, so die Autoren, lösen schließlich hyperaktives Verhalten aus (vgl. Abb. 1.4).

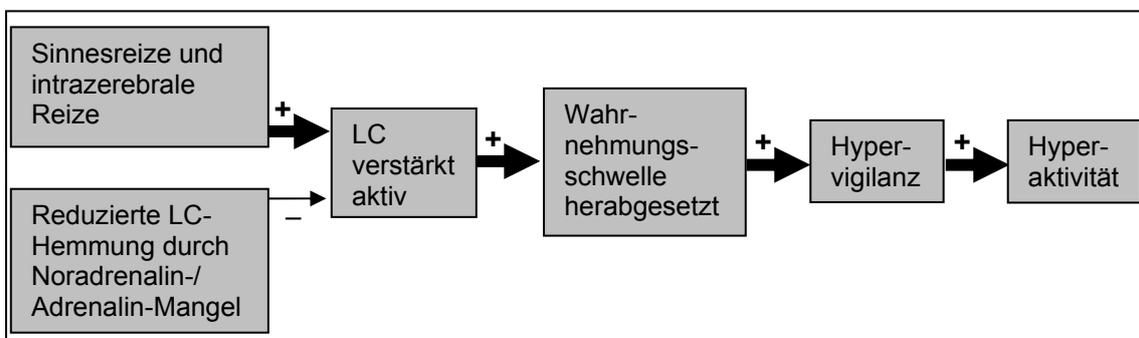


Abb. 1. 4: Hypervigilanz als primäre Ursache für die Hyperaktivität bei ADHS (18)

Aufgrund einer lokalen Adrenalin-Produktion im Stammhirn unter MPH-Einfluss (vgl. Abb. 1.5) gingen Mefford und Potter (18) bei ihrer Hypothese von der Entstehung der Hypervigilanz mehr von einem Adrenalin-Mangel als von einem Noradrenalin-Mangel aus. Jedoch konnte bisher kein genetischer Defekt im Adrenalin-Haushalt gefunden werden (vgl. Kapitel 2.4.2.3). Andererseits konnte aber bei Behandlung mit MPH eine Verminderung des exzitatorischen Input zum LC festgestellt werden.

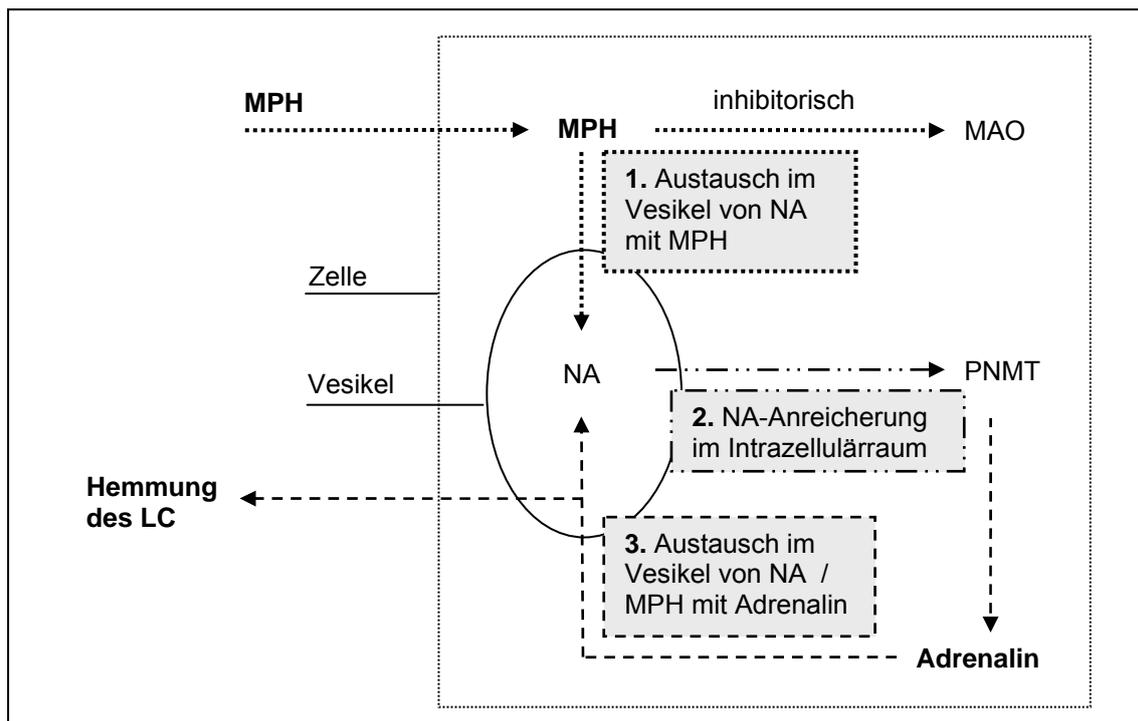


Abb. 1. 5: Schema zur Wirkung zentraler Stimulanzien auf den Locus coeruleus nach Mefford und Potter (18)

MPH und Amphetamin reichern sich intrazellulär an, da sie kompetitiv an aktiven Transportern der Zellmembran wirken. Dies führt dazu, dass sie auch in die Transmitter-Vesikel transportiert werden, wo sie Noradrenalin ersetzen. NA reichert sich im Austausch mit den Stimulanzien im intrazellulären Raum an, wo es dann als Substrat für die MAO dient. Gleichzeitig befindet sich noch ein weiteres Enzym im intrazellulären Raum, welches aus Noradrenalin Adrenalin synthetisiert (die Phenylethanolamin-N-Methyl-Transferase, PNMT, vgl. Abb. 2.2). Da Stimulanzien schwache Hemmstoffe der MAO sind, kommt es zu einem Shunt in Richtung der PNMT, was zu einer erhöhten Adrenalin-Produktion führt. Diese Reaktion auf Stimulanzien findet hauptsächlich im Stammhirn statt, da nur dort die PNMT gefunden worden ist. Das bedeutet, dass es zu einer lokal erhöhten Adrenalin-Produktion kommt, welche die Aktivität des LC hemmt. Als Folge gehen die Hypervigilanz und die damit verbundene Ablenkbarkeit zurück.

1.1.3.2 Interaktion zwischen präfrontalem Kortex und Locus coeruleus

Arnsten et al. (19) erörtern die Rolle des Noradrenalins bei der Unterstützung der präfrontalen Kortexareale (PFC) bei Aufmerksamkeitsleistungen, insbesondere der Ablenkbarkeit und Konzentration. Viele Studien haben sich auf die Bedeutung der dopaminergen Afferenzen des PFC konzentriert. Jedoch gibt es auch noradrenergen Input aus dem LC, der einen wichtigen Einfluss auf die Funktion des PFC nimmt. Aus Tierversuchen weiß man, dass eine Erschöpfung des NA zu erhöhter Ablenkbarkeit und motorischer Hyperaktivität führt (19). Studien zur Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, die selektiv den NA-Transporter beeinflussen (Desipramin, Nortriptylin), zeigen bei 70-80% der ADHS-Patienten eine Symptomverbesserung (20). Dies ließ vermuten, dass bei ADHS-Patienten noradrenerge Mechanismen involviert sind. Arnsten et al. (19) beschreiben anhand von Versuchen mit Affen, wie noradrenerge Agonisten die Leistung des PFC bezüglich Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Hemm-Mechanismen verbessern.

Die beschriebene Projektion aus dem LC in den PFC verläuft reziprok und lässt eine gegenseitige Regulation vermuten. Das bedeutet aber auch, dass eine Störung im LC die Funktion des PFC beeinträchtigen kann und umgekehrt. Tatsächlich konnte bei Ratten mit Läsion im PFC eine Disinhibition des LC festgestellt werden (19). Eine ungehemmte LC-Aktivität resultiert in einer erhöhten spontanen Entladungsrate und einer verminderten stimulus-evozierten Entladung. Dieses führt zu Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität (vgl. Kapitel 1.1.3.3; 21).

Der Einfluss des NA auf den PFC wird durch Interaktion mit einem bestimmten Adrenalin-Rezeptor-Subtyp, den α_2 -adrenergen Rezeptoren, vermittelt. Dieser Rezeptor kommt in besonders hoher Dichte im PFC und im LC vor. Stimulation der α_2 -adrenergen Rezeptoren verbessert die Leistung des PFC. Clonidin ist ein α_2 -adrenerger Agonist. Er konnte bei hyperaktiven Affen die spontane LC-Aktivität reduzieren und die stimulsevozierte Aktivität wieder herstellen. Clonidin wurde auch bei einigen ADHS-Patienten erfolgreich eingesetzt (zitiert nach 21 und 19).

Arnsten et al. (19) postulieren, dass die α_2 -Stimulation über die reziproken Verbindungen zwischen dem PFC und dem LC auf 2 Wegen wirkt (vgl. Abb. 1.6): direkt auf die Neurone des LC in Form einer verminderten spontanen Entladungsrate im Vergleich zur stimulsevozierten Aktivität, sowie indirekt auf die Funktion des PFC,

was eine verbesserte hemmende Regulation des LC ermöglicht. Beides führt zu einer angepassteren NA-Freisetzung aus dem LC, welches eine Grundvoraussetzung für Aufmerksamkeit und Konzentration ist.

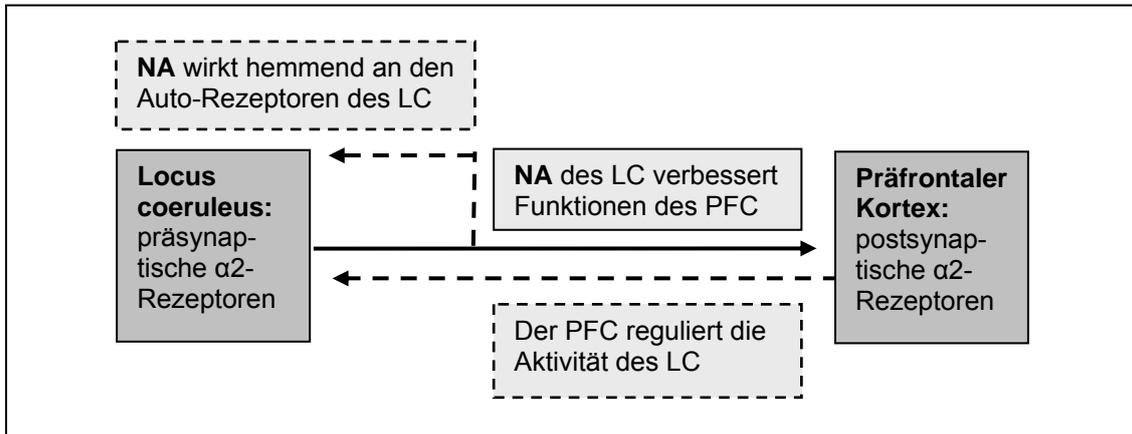


Abb. 1. 6: Interaktion zwischen LC und PFC

Das Noradrenalin des LC wirkt sowohl an postsynaptischen α2-Rezeptoren im PFC, als auch an präsynaptischen α2-Rezeptoren (Autorezeptoren) im LC. Dadurch wird über die verbesserte Funktion des PFC (Aufmerksamkeit, hemmende Kontrolle über den LC), sowie über die Autorezeptoren die Aktivität des LC reguliert.

1.1.3.3 Dynamische Betrachtung der Locus-Coeruleus-Aktivität

Pliszka et al. (21) stellen die dynamischen Veränderungen des LC bei basaler und stimulsevozierter Aktivität in den Vordergrund. In wachem Zustand zeigen LC-Neurone eine langsame, spontane Entladungsrate. Als Reaktion auf Stimuli feuern LC-Neurone kurze Impulsfolgen ab. Im Schlaf kommt es dagegen zu einer extrem verminderten Aktivität des LC. Setzen LC-Neurone Noradrenalin frei, sinkt die spontane Entladungsrate kortikaler Neurone. EEG- und PET-Studien haben gezeigt, dass die Vorbereitung auf die Verarbeitung eines Zielreizes die neuronale Aktivität in der entsprechenden Region reduziert: Die Hintergrundaktivität wird verringert. Wird ein Reiz registriert, steigt die Aktivität im entsprechenden Kortexareal an und es werden erhöhte, durch den Zielreiz induzierte Amplituden gemessen. Bei gesunden Personen sorgt die Vorbereitung auf die Reizverarbeitung also für eine Beruhigung des sensorischen Systems, ausgelöst durch das NA aus dem LC. Durch die Beruhigung des sensorischen Systems kann der Reiz effektiver verstärkt werden (22; vgl. Abb. 1.10).

Stresstoleranz und gute Leistungen bei bestimmten Aufgaben stehen mit einer niedrigen basalen Katecholamin-Ausschüttung und höherer akuter Freisetzung in Zusammenhang. Deshalb liefert die dynamische Betrachtung der Katecholamin-Freisetzung weitere Hinweise zur Pathogenese der ADHS.

Pliszka et al. (21) haben die Konzentration von Katecholaminen und deren Metaboliten in Zwei-Stunden-Urinen gemessen (eine periphere Katecholamin-Messung zur Bestimmung zentraler Katecholamin-Konzentrationen ist möglich und sinnvoll: Studien belegen, dass periphere Katecholamine zentrale Wirkung haben, vermutlich über Verbindungen zwischen dem LC und dem peripheren Nervensystem über den sogenannten Ncl. paragigantozellularis; zitiert nach 21).

Pliszka et al. (1994, zitiert nach 21) sammelten Zwei-Stunden-Urine von ADHS- und Kontroll-Kindern und berechnete das Verhältnis von NA und seinem Metaboliten, sowie von EPI und seinem Metaboliten zur Unterscheidung zwischen pulsatilen und tonischen Freisetzungsmustern (vgl. hierzu Originalarbeit). Auf diese Weise fanden Pliszka et al. (21) heraus, dass das NA-Metabolit-Verhältnis bei ADHS-Kindern nach Induktion eines Stressors (anstrengende mentale Aufgaben) viel niedriger war als in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis wurde als erhöhte basale NA-Freisetzung bei ADHS-Patienten interpretiert, die mit einer geringeren Erhöhung der Katecholamin-Ausschüttung während des Stressors gekoppelt ist.

Die beschriebene Verbindung zwischen dem peripheren und dem zentralen vegetativen Nervensystem erlaubt eine Alternative zu der Hypothese der (nor-) adrenerg induzierten Hemmung des LC (18; 19): periphere Effekte des EPI (Blutdruck, Herzfrequenz) könnten durch sensorische Impulse an den LC übertragen werden, die zu einer Hemmung des LC führen könnten.

Weiterhin spekulieren Pliszka et al. (21), dass der LC auch den Dopamin-Haushalt beeinflussen kann, indem er inhibitorisch auf die Raphe-Kerne wirkt. Die Raphe-Kerne liegen ebenfalls im Mittelhirn und sind der Hauptproduktionsort von Serotonin. Sie sollen die Freisetzung von Dopamin im ventralen Tegmentum beeinflussen. Unter der Annahme, dass Serotonin die Dopamin-Freisetzung in diesem Gebiet erleichtert (vgl. Kapitel 1.1.4), könnte eine zu starke Aktivität des LC so über verminderte Freisetzung von Serotonin aus den Raphe-Kernen einen Dopamin-Mangel verursachen.

1.1.4 Störungen im Serotonin-Haushalt

Einige Studien geben Anlass zu der Vermutung, dass auch Serotonin an der Regulierung von Aufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität beteiligt sein könnte (3). Teilweise können bei ADHS-Patienten Medikamente erfolgreich eingesetzt werden, die den Serotonin-Spiegel erhöhen (trizyklische Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer). Diese Medikamente werden jedoch oft nur als Mittel der 2. Wahl bei Patienten verschrieben, die nicht adäquat auf Stimulanzien reagieren, da die serotonergen Antidepressiva weniger effektiv in der Behandlung von ADHS sind (20).

Studien zur Interaktion zwischen dem dopaminergen und dem serotonergen System haben bisher inkonsistente Ergebnisse geliefert. Eine Hypothese nach Kelland & Chiodo (1996) beschreibt die Regulation des Dopamin-Systems durch Serotonin. Bestimmte Serotonin-Agonisten (5-HT-1A- und 5-HT-1B-Agonisten) konnten die striatale Dopamin-Freisetzung erhöhen und einen antriebssteigernden Effekt nachweisen. Entsprechend führten 5-HT-1B-Antagonisten zu einer verminderten DA-Freisetzung. Selektive 5-HT-2A-Antagonisten konnten die stimulierenden Effekte von Amphetamin und Kokain abschwächen, vermutlich indem sie die massive Freisetzung von Dopamin verhindern (zitiert nach 3).

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Dopamin durch Serotonin leichter freigesetzt wird (3). Ein Serotonin-Mangel könnte demnach auch einen Dopamin-Mangel nach sich ziehen. Damit stehen die Studienergebnisse im Einklang mit der *hypodopaminergen* ADHS-Hypothese. In genetischen Studien liefern Untersuchungen zum Serotonin-*Transporter* die interessantesten Ergebnisse. Bei ADHS-Patienten konnte vermehrt Homozygotie für das L/L-Allel und verminderte Homozygotie für das S/S-Allel festgestellt werden, wodurch ein Serotonin-Mangel durch zu effektiven Rücktransport erklärbar wäre (vgl. Kapitel 2.4.2.4).

Andererseits wurde beschrieben, dass 5-HT-*Rezeptoren*, die auf dopaminergen Neuronen sitzen, die DA-Freisetzung hemmen (3). Diese Beobachtung könnte den beruhigenden Effekt der Serotonin-Agonisten bei Gainetdinovs DAT-KO-Mäusen erklären (2). Der erhöhte DA-Spiegel, ausgelöst durch das Fehlen der DA-Transporter, würde durch den hemmenden Einfluss des Serotonins gesenkt werden und dadurch die Hyperaktivität verringern.

1.2 Neuroanatomie der Aufmerksamkeit

1.2.1 Aufmerksamkeitsmodell nach Posner und Raichle

Posner und Raichle (22) entwickelten ein umfassendes Modell von einem aus multiplen Komponenten bestehenden Aufmerksamkeits-System. Es ist mittlerweile als eines der führenden Modelle für Aufmerksamkeit anerkannt und dient vielen Forschern als Grundlage (23). Sie unterscheiden 3 Netzwerke der Aufmerksamkeit: Orientierung, exekutive Kontrolle und Alarmbereitschaft.

1.2.1.1 Das Orientierungs-System

Das Orientierungs-System wird mit drei anatomischen Gebieten in Verbindung gebracht, die durch eine spezifische Erhöhung der Entladungsfrequenz bei Orientierungsreaktionen identifiziert wurden: der posteriore Parietallappen, das laterale Pulvinar des Thalamus sowie die Colliculi superiores im Mittelhirn (24; vgl. Abb. 1.7, 1.8 und 1.9). Das Orientierungs-System entspricht dem hinteren Aufmerksamkeits-System (HAS, vgl. Abb. 1.7). Seine Funktion steht hauptsächlich unter noradrenerger Modulation (Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses, vgl. Kapitel 1.1.3.3), da das HAS starken Input aus dem LC erhält (zitiert nach 25). Die Funktion des HAS wurde aus Beobachtungen bei Patienten mit Läsionen der genannten anatomischen Strukturen abgeleitet (vgl. 22).

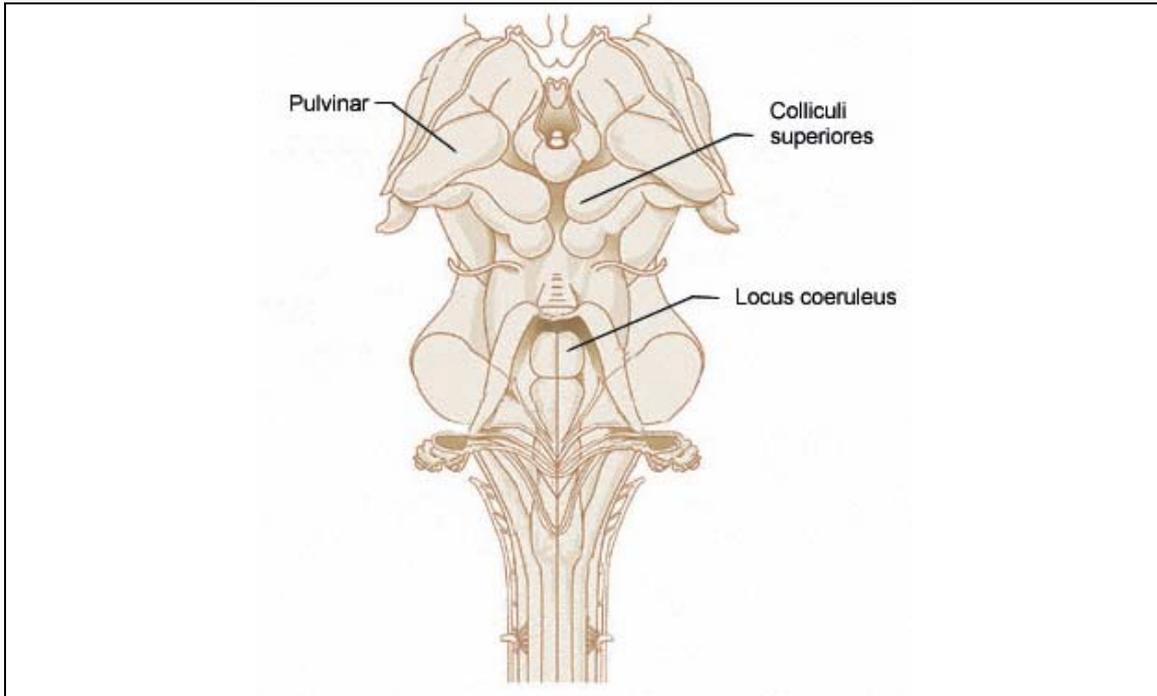


Abb. 1. 7: Ansicht auf den Hirnstamm von dorsal

gekennzeichnet sind Teile des hinteren Aufmerksamkeitssystems (Pulvinar des Zwischenhirns und Colliculi superiores des Mittelhirns), der posteriore Parietallappen ist nicht zu sehen; ebenfalls gekennzeichnet ist der Locus coeruleus, Hauptproduzent von Noradrenalin und Adrenalin im ZNS. Abbildung aus (26).

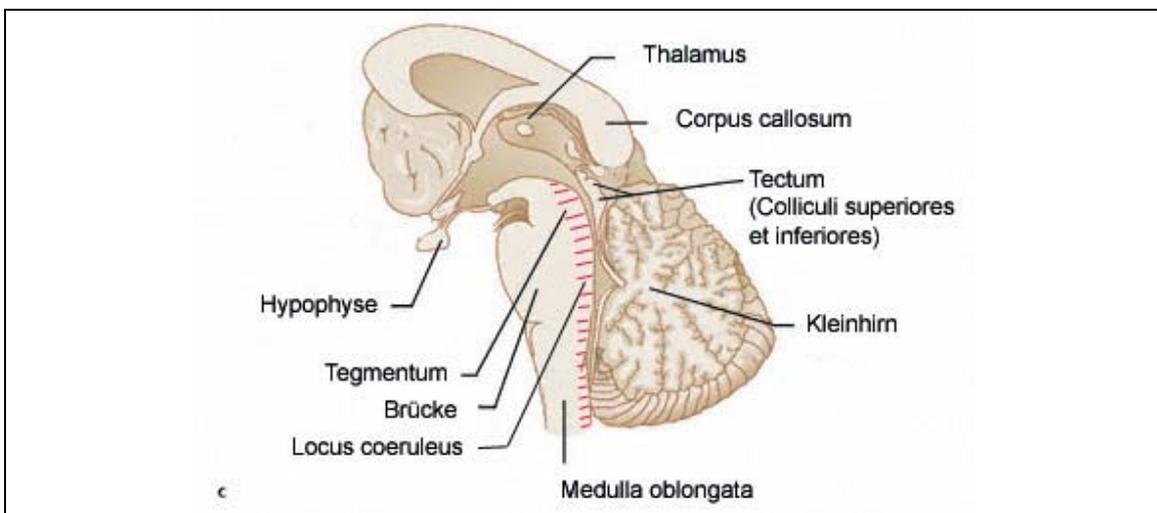


Abb. 1. 8: Sagittalschnitt durch den Hirnstamm

Zur Orientierung sind markante Strukturen gekennzeichnet. Vom hinteren Aufmerksamkeitssystem sind nur die Colliculi superiores zu sehen. Zusätzlich ist das Tegmentum des Mittelhirns gekennzeichnet; das ventrale Tegmentum ist der Hauptproduktionsort von Dopamin. Im Tegmentum befindet sich auch die Substantia nigra. Der rot schraffierte Bereich markiert die Lokalisation der Formatio reticularis. Zu ihr werden der LC und das Ventrale Tegmentum, aber auch die serotonerge Zellgruppe (Raphe-Kerne) gezählt. Abbildung aus (26).

Die von Posner und Raichle (22) erhobenen Befunde lassen die Schlussfolgerung zu, dass die verschiedenen Areale spezifische kognitive Operationen durchführen und ermöglichen eine Hypothese über den Ablauf des Aufmerksamkeitswechsels: Als erstes bewirkt der posteriore Parietallappen die Lösung der Aufmerksamkeit vom aktuellen Fokus. Das Mittelhirn mit den Colliculi superiores lenkt dann den „Scheinwerfer“ der Aufmerksamkeit auf den neuen Fokus, und das Pulvinar erkennt schließlich die Informationen des neuen Ziels und verstärkt die interessanten Ziele, so dass sie Priorität bei der Verarbeitung im Kortex erhalten (22).

An diesem Punkt ist zu beachten, dass die ankommenden Informationen erst relativ vollständig analysiert werden müssen, bevor irrelevante Stimuli abgeschwächt und relevante verstärkt werden können (27). Diese Analyse muss neokortikal erfolgen, danach kann eine von höheren zu niedrigeren Strukturen verlaufende Hemmung des afferenten Impulses stattfinden. Erst dadurch ist eine *sinnvolle* Hemmung oder Verstärkung der eintreffenden Reize möglich. Diese Interaktion wird als das sogenannte thalamokortikale „Gating“ bezeichnet (22).

Bildgebende Verfahren und funktionelle Studien liefern Hinweise, dass der posteriore Parietallappen bei ADHS-Patienten beeinträchtigt sein könnte. So konnten Lou et al., (1984, 1989, 1990) in einer Serie von Studien feststellen, dass der posteriore Parietallappen stärker durchblutet war und dass MPH diese verstärkte Durchblutung reduzierte (zitiert nach 25). Jedoch wiesen diese Studien im Design wiederholt methodische Mängel auf, wie zum Beispiel fehlende Abstimmung zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe betreffend Alter und Geschlecht, sehr heterogenen Patientengruppen, die teilweise Patienten mit Masernenzephalitis und neonatalen Ischämien enthielten sowie nicht unabhängige Studienpopulationen (28). Eine stärkere Durchblutung eines Hirnareals spricht für eine intensivere Nutzung oder für höhere neuronale Aktivität. Da nach Posner und Raichle der posteriore Parietallappen für den Aufmerksamkeitswechsel verantwortlich sein soll, könnte eine „Hyperaktivität“ des posterioren Parietallappen für erhöhte Ablenkbarkeit, ausgelöst durch häufigere Aufmerksamkeitswechsel, verantwortlich sein. Außerdem befindet sich im posterioren Parietallappen die sekundär-somatosensible Rinde, die alle sensiblen Reize interpretiert. Auch die Verknüpfung visueller Impulse und deren Zuordnung zu

Begriffen findet im posterioren Parietallappen statt (Gyrus angularis; 17). Die erhöhte Aktivität könnte Ausdruck einer vermehrten Reizverarbeitung sein, ausgelöst durch die erhöhte Durchlassrate von (irrelevanten) Stimuli. Für eine erhöhte Aktivität spräche auch das Ergebnis einer EEG-Studie von Ackerman et al. (1994, zitiert nach 29). Die Gruppe maß erhöhte Beta-Aktivität über parietalen Arealen bei Kindern mit der Aufmerksamkeits-Defizit-Störung. Erhöhte Beta-Aktivität ist ebenfalls ein Zeichen für erhöhte kortikale Aktivität (30). Clarke et al. (2001, zitiert nach 31) konnten nachweisen, dass etwa 20% der ADHS-Kinder solch eine erhöhte Beta-Aktivität aufweisen, und dass es sich dabei hauptsächlich um Jungen mit ADHS als Mischtyp handelt.

1.2.1.2 Das exekutive System

Sobald ein Aufmerksamkeitswechsel stattgefunden hat und die Information zum neuen Fokus übermittelt worden ist, kommt das exekutive Aufmerksamkeits-System ins Spiel. Es dient der Regulation von Gedanken, Emotionen und Verhalten und wird immer dann benötigt, wenn automatische Antworten oder routiniertes Handeln inadäquat sind (32).

Unter Exekutivfunktionen können alle diejenigen mentalen Aktivitäten zusammengefasst werden, die zur Steigerung der Selbstkontrolle dienen. Das Konstrukt Exekutivfunktion beschreibt damit die Fähigkeit, mit der ein angemessenes Problemlöseverhalten gezeigt werden kann, um ein zukünftiges Ziel zu erreichen (33). Barkley (1997) weist darauf hin, dass nahezu alle Defizite, die bei ADHS-Kindern beobachtet werden, in den Bereich der Exekutivfunktionen fallen (zitiert nach 34).

Die anatomische Struktur dieses Systems bildet der anteriore Gyrus cinguli (AGC). Zusammen mit dem präfrontalen Kortex bildet er das vordere Aufmerksamkeitssystem (VAS; vgl. Abb. 1.9 und 1.10; 25; 35). Die Verarbeitung des Dateninputs soll vor allem durch DA aus dem ventralen Tegmentum des Mittelhirns beeinflusst werden: DA soll selektiv erregende Impulse aus dem HAS verstärken und gleichzeitig irrelevante neuronale Aktivität während der Datenverarbeitung vermindern (zitiert nach 25). Nach einer Überlegung von Pliszka et al. (21) könnte demnach ein Noradrenalinmangel bei ADHS-Kindern die Problematik der Unaufmerksamkeit verursachen, ein Mangel an Dopamin dagegen die Defizite der exekutiven Funktionen erklären.

Diskutiert wird in diesem Zusammenhang ein sogenannter „Anterior-Posterior-Shift“. Dabei wird dem hyperaktiven Subtyp eine primär anteriore (dopaminerge) Störung nachgesagt, die sich eher auf das vordere Aufmerksamkeitssystem beschränkt. Die Überlegung wird damit begründet, dass sich im Frontallappen die Funktionen zur Steuerung der Motorik befinden. Dem unaufmerksamen Subtyp könnte dagegen primär eine Störung des hinteren (noradrenergen) Aufmerksamkeitssystems zugrunde liegen (36). Der mögliche Zusammenhang zwischen dem posterioren Parietallappen und der gesteigerten Ablenkbarkeit wurde bereits erläutert.

Arnsten et al. (19) beschreiben dagegen auch intensive noradrenerge Verbindungen zwischen PFC und LC (vgl. Kapitel 1.1.3.2), wodurch diese Leistungen des PFC (Förderung der Verarbeitung relevanter Reize, Unterdrückung irrelevanter Reize, Unterdrückung von störendem Verhalten) gefördert werden soll (25).

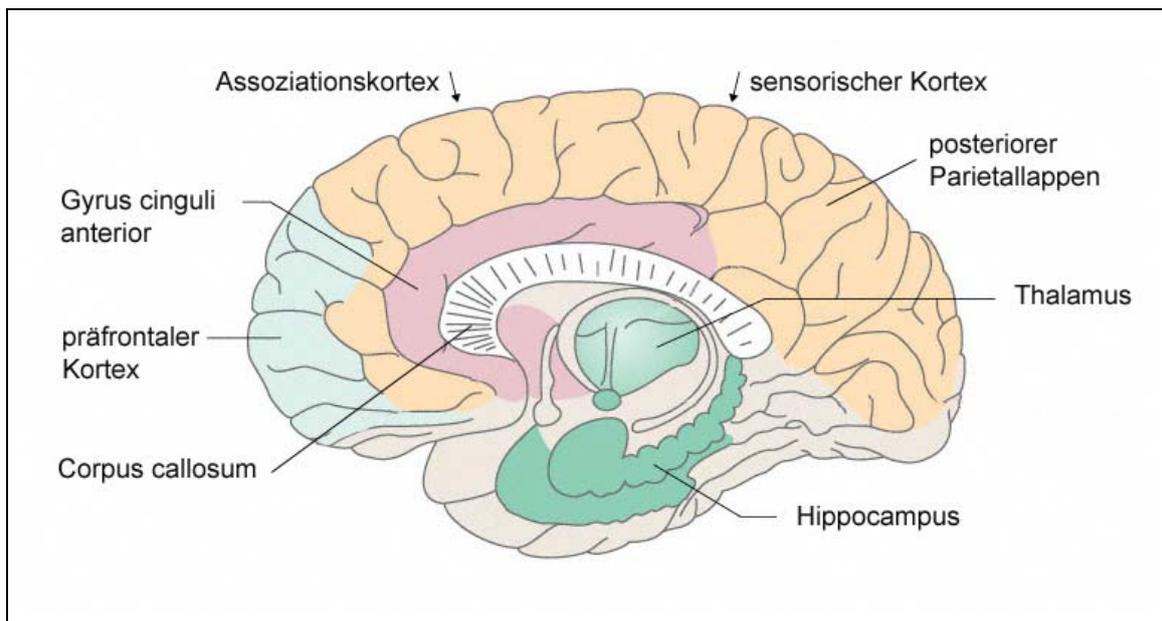


Abb. 1. 9: Sagittalschnitt durch die Medianebene des Großhirns

Zu sehen sind die anatomischen Strukturen des vorderen Aufmerksamkeitssystems: Der anteriore Gyrus cinguli sowie der präfrontale Kortex. Ebenfalls eingezeichnet ist der posteriore Parietallappen des hinteren Aufmerksamkeitssystems. Abbildung aus (26).

1.2.1.3 Das Alarmierungs-System (Vigilanz)

Es dient der Bereitstellung und Aufrechterhaltung der Alarmbereitschaft, um Signale mit hoher Priorität verarbeiten zu können.

Es ist im rechten Frontallappen lokalisiert und in seiner Funktion der Vigilanz von den noradrenergen Verbindungen des Locus coeruleus abhängig (22). Das NA erhöht nicht nur das Signal-Rausch-Verhältnis (vgl. Kapitel 1.1.3.3), sondern ruft auch den Zustand der Alarmbereitschaft hervor. Die intensiven Verbindungen zwischen dem LC und dem PFC wurde bereits beschrieben (vgl. Kapitel 1.1.3.2). Dementsprechend findet sich bei Aufgaben zur Daueraufmerksamkeit eine erhöhte Aktivität im rechten Frontallappen (22; vgl. Abb. 1.10).

1.2.2 Interaktionen der drei Aufmerksamkeitssysteme

- Der rechte PFC als Alarmierungssystem hemmt den AGC

Eine hohe Aktivität im rechten PFC, die beispielsweise während Aufgaben zur Alarmbereitschaft und Daueraufmerksamkeit auftritt, geht mit einer reduzierten Aktivität des anterioren Gyrus cinguli einher (22). Dies macht Sinn, wenn man davon ausgeht, dass der anteriore Gyrus cinguli für die Regulation von Gedanken, Emotionen und Verhalten verantwortlich ist. In Situationen, in denen motorische Aktivität aufgeschoben werden muss (NoGo), bis ein Signal mit geringer Wahrscheinlichkeit erscheint (Go), ist es wichtig, nicht durch Wahrnehmung irrelevanter externer oder interner Reize oder gar durch Nachdenken abgelenkt zu werden. Probanden fühlen sich bei solchen Aufgaben oft „leer im Kopf“, verursacht durch die Bemühungen, jeden Gedanken zu unterdrücken, um das nächste Signal nicht zu übersehen (22).

- Der rechte PFC als Alarmierungssystem fördert die Leistung des HAS

Zusätzlich besteht ein klarer funktioneller Zusammenhang zwischen dem Alarmierungs- und dem Orientierungs-System. Der LC hat ausgeprägte Verbindungen zum PFC *und* zum HAS. Im Zustand der Alarmbereitschaft (noradrenerger Einfluss) wird gleichzeitig das Orientierungssystem „getunt“, so dass es schneller arbeitet, um mit der Informationsflut und der Objekt-Verarbeitung zurechtzukommen (22).

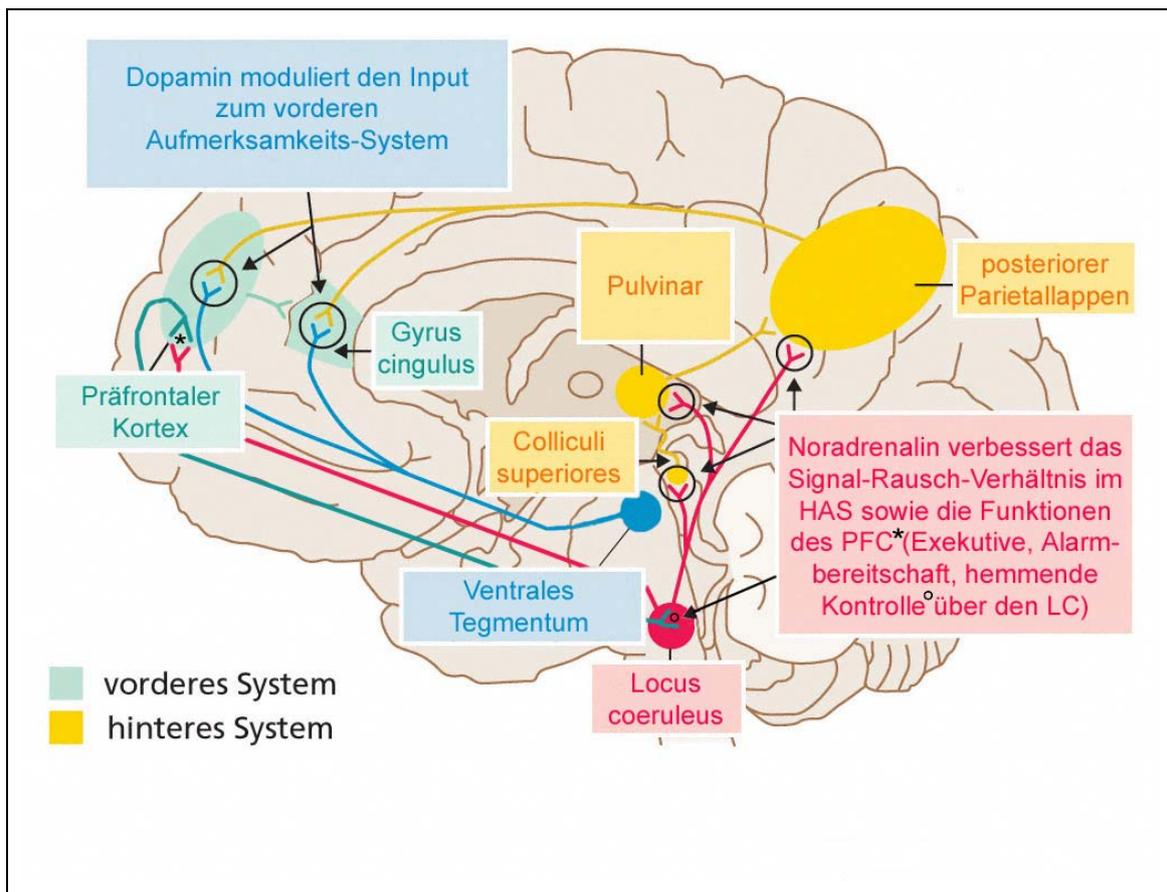


Abb. 1. 10: Vorderes Aufmerksamkeits-System und hinteres Aufmerksamkeits-System

Lokalisation und Interaktion der anatomischen Strukturen sowie Einfluss der Neurotransmitter. Das noradrenerge System soll sowohl das VAS als auch das HAS beeinflussen: Durch eine niedrige basale und angepasste stimulus-evozierte Entladungsfrequenz des LC wird das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht, wodurch relevante Reize effektiver wahrgenommen werden. Gleichzeitig soll NA für die Hemmung irrelevanter Reize im HAS zuständig sein und die Leistung des PFC erhöhen.

Das dopaminerge System beeinflusst die Leistung des VAS über mesokortikolimbische Bahnen aus dem Ventralen Tegmentum. Es soll relevante Reize aus dem HAS verstärken, die dann im VAS weiter verarbeitet werden. Manche Autoren beschreiben auch noradrenergen Input des VAS mit vergleichbarer Wirkung wie die des DA.

Nicht eingezeichnet sind die Verschaltungen des PFC mit den Basalganglien und deren Beeinflussung durch mesostriatale Bahnen aus der Substantia nigra (vgl. Abb. 1.11 und Abb. 1.12). Originale Abbildung aus (26).

- Das VAS hemmt das HAS

Der AGC besitzt nicht nur intensive Verbindungen zum präfrontalen Kortex, sondern auch zum posterioren Parietallappen. Er ist damit nicht nur an den exekutiven Aufgaben beteiligt, sondern scheint auch die Leistungen des hinteren Aufmerksamkeits-Systems zu beeinflussen. Posner und Petersen (24) vermuten, dass es eine Art Hierarchie zwischen dem vorderen und hinteren Aufmerksamkeits-System gibt, bei der das vordere System Kontrolle über das hintere ausüben kann (vgl. Abb. 1.10 und 1.11). Arnsten et al. (19) berichten sogar von einer signifikanten Korrelation: Je höher die Aktivität im Frontallappen und anterioren Gyrus cinguli ist, desto geringer ist die Aktivität in posterioren sensorischen Arealen. Durch die Hemmung des hinteren Aufmerksamkeitsystems durch das vordere kann verhindert werden, dass neue Reize die Verarbeitung des alten Reizes stören.

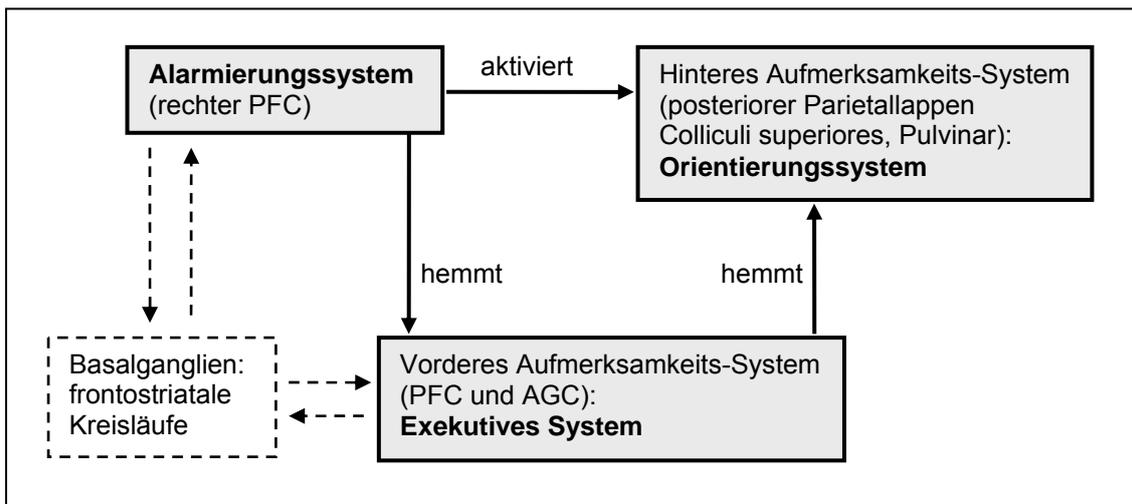


Abb. 1. 11: Schema zur Interaktion der verschiedenen Aufmerksamkeitsysteme

Das VAS im Sinne der exekutiven Funktion kontrolliert die Funktion des HAS: je höher die Aktivität im VAS, desto niedriger die Aktivität im HAS. Dadurch soll verhindert werden, dass neue Reize – detektiert durch das HAS – die exekutive Verarbeitung des alten Reizes stören. Zur Ausarbeitung der Exekutiv-Funktionen durchlaufen die Pläne des VAS frontostriatale Kreisläufe (vgl. Kapitel 1.2.4.2). Unabhängig davon kann der PFC in seiner Funktion der Alarmbereitschaft die Aktivität des HAS fördern (orientierende Reaktion auf alle Reize wird beschleunigt), sowie die Aktivität des AGC hemmen (Hemmung von Grübeln und Nachdenken, um neue relevante Reize nicht zu übersehen).

1.2.3 Lateralisierung

Posner & Raichle (1994) stellten wiederholt anhand von Studien mit Split-Brain-Patienten oder Patienten mit Läsionen einer Hemisphäre eine rechtshemisphärische Lateralisierung der Aufmerksamkeits-Systeme fest.

Untersuchungen bei ADHS-Patienten ergaben:

- Veränderungen im präfrontalen Kortex:

Kernspin-Untersuchungen bei ADHS-Patienten weisen auf ein geringeres Frontallappen-Volumen hin, teilweise war dabei nur der rechte frontale Kortex betroffen (zitiert nach 29 und 25). Die Relevanz dieses Befundes wird dadurch verstärkt, dass der rechte Frontallappen normalerweise geringfügig, aber konsistent größer ist als der linke (zitiert nach 28).

Funktionell scheint der PFC ebenfalls betroffen zu sein. Amen et al. (1997, zitiert nach 25) fanden mittels SPECT eine verminderte Durchblutung des PFC während eines Konzentrationstestes bei ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Langleben et al. (2001) konnten sogar eine Korrelation zwischen der Stärke der Hyperkinesie und dem Ausmaß des Blutflusses im rechten PFC ausmachen: Je ausgeprägter die Hyperaktivität der Patienten war, desto geringer fiel der Blutfluss im rechten PFC aus (zitiert aus (37), vgl. Anhang 1). Eine geringe Durchblutung deutet auf eine verminderte Aktivität hin, welche in diesem Fall mit Hyperaktivität assoziiert ist. Im Umkehrschluss könnte man daher sagen, dass der PFC generelle Hemmfunktionen vermittelt, da bei ausreichender Durchblutung (Aktivität) keine Hyperaktivität auftritt. Diese generellen Hemmfunktionen hatte schon Bradley (1) postuliert (vgl. hierzu Kapitel 1.1.1), indem er die beruhigende Wirkung zentraler Stimulanzien (Benedrin) dadurch erklärte, dass sie an neuroanatomischen Strukturen wirken müssen, die Verhaltenskontrolle ausüben.

- Veränderungen im anterioren Gyrus cinguli:

Mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT) wurden beim Stroop-Test (ein Test zur Messung der Leistung bei kognitiver Interferenz) eine verminderte Aktivität des AGC bei ADHS-Patienten im Vergleich zu Gesunden gefunden. Ebenfalls mit fMRT konnte bei Aufgaben zur Antworthemmung bei ADHS-Patienten eine reduzierte Aktivität des AGC festgestellt werden (zitiert nach 25).

- Veränderungen im Corpus callosum:

Bei Untersuchungen des Corpus callosum fand man bei ADHS-Patienten verkleinerte Regionen. Zum Teil waren anteriore Strukturen betroffen, zum Teil fielen aber auch posteriore Teile des Corpus callosum kleiner aus (zitiert nach 29 und 25). Die verkleinerten Bereiche im anterioren Corpus callosum stimmen mit der Beobachtung des verkleinerten PFC überein. Generell weisen sie auf eine verminderte Zahl der interhemisphärischen Verbindungen hin. Diese sollen mit ADHS assoziiert sein, jedoch ist die exakte Bedeutung dieses Verhältnisses noch nicht geklärt (25).

Durch die vielen Hinweise auf eine Lateralisierung der Aufmerksamkeitssysteme im Allgemeinen und wegen der Befunde bei ADHS-Patienten im Speziellen stellt sich natürlich die Frage, ob es sich bei ADHS um ein rechts-hemisphärisches Syndrom handeln könnte. Stefanatos & Wasserstein (36) haben viele Hinweise aus Studien zur ADHS zusammengetragen, die für eine rechts-hemisphärische Erkrankung sprechen. Die Daten aus EEG-Studien, bildgebenden Verfahren, neuropsychologischen Tests etc. sind richtungsweisend. Jedoch reicht die Datenlage aufgrund der großen Heterogenität der Patientenkollektive, Mängel in der Diagnostik, häufige Beschränkung auf rein hyperaktive Kinder oder Nichtbeachten der familiären Anamnese und der Komorbiditäten nicht aus, um diese Annahme als empirisch bestätigt ansehen zu können.

1.2.4 Basalganglien und frontostriatale Schaltkreise

Die Funktion des PFC hängt eng mit den Basalganglien zusammen. Bislang wurden fünf verschiedene, parallele, überwiegend voneinander getrennte Schaltkreise zwischen dem präfrontalen Kortex, den Basalganglien und thalamischen Kernen entdeckt (38; 39). Man unterscheidet einen motorischen, einen okulomotorischen, einen dorsolateralen präfrontalen, einen lateralen orbitofrontalen und einen limbischen Schaltkreis. Die Konzepte der Schaltkreise überlappen sich. Vermutlich gibt es auch anatomische und funktionelle Verbindungen zwischen den Kreisläufen (7). Ob es noch weitere frontostriatale Schaltkreise gibt, ist offen.

Bevor diese Schaltkreise schematisch stark vereinfacht dargestellt werden, sollen zunächst Anatomie und Funktion normaler Basalganglien sowie Befunde im Bereich der Basalganglien bei ADHS-Patienten beschrieben werden.

1.2.4.1 Rolle der Basalganglien

Zu den Basalganglien werden gezählt: Ncl. caudatus, Putamen, Globus pallidus, Ncl. accumbens, Tuberculum olfactorium. Manchmal werden Amygdala und Claustrum hinzugezählt, funktionell unterscheiden sie sich jedoch vom Rest. Die Verschaltung der Basalganglien ist bei Afifi et al. (38) ausführlich beschrieben (vgl. Abb. 1.12).

Tab. 1. 1: Begriffe, die Basalganglien als funktionelle Einheit beschreiben

Funktioneller Begriff	Kerngebiet
Striatum / dorsales Striatum / Neostriatum	Caudatus und Putamen
Pallidum und Pallidostriatum	Globus pallidus
Ventrales Striatum	Ncl. accumbens, Tuberculum olfactorium, Teile des Ncl. caudatus und des Putamens
Ventrales Pallidum	Substantia innominata, Tuberculum olfactorii

Normalerweise selektieren und verstärken die Basalganglien über „direkte“ Bahnen willkürliche Bewegungen und hemmen über „indirekte“ Bahnen ungewollte Bewegungen. Die direkten Bahnen laufen vom Striatum über das mediale Pallidumsegment zu den thalamischen Kernen. Auf diesem Pfad finden sich vor allem Dopamin-D1-Rezeptoren. Die indirekten Bahnen laufen über das laterale Pallidumsegment und nehmen einen Umweg über den Ncl. subthalamicus. Die Effekte dieses die Motorik hemmenden Teils werden hauptsächlich über Dopamin-D2-Rezeptoren vermittelt (38).

Neben den vielen motorischen Funktionen wie Filtern, Auswählen und Hemmen von Bewegungssequenzen, Optimierung der Muskelaktivität, Sequenzierung von Bewegungskomplexen und Durchführung automatisierter Bewegungen werden den Basalganglien auch kognitive und emotionale Funktionen zugeschrieben. Sie sorgen für

die Synchronisation kortikaler Aktivität und sollen beim Aufmerksamkeitswechsel involviert sein (zitiert nach 7). Diese und weitere Funktionen werden über Modulation der Aktivität der 5 Kreisläufe im PFC vermittelt: Bewegung wird über den motorischen und okulomotorischen Schaltkreis reguliert, kognitive Funktionen werden über die präfrontalen Kreisläufe und Emotionen über den limbischen Kreislauf vermittelt (39).

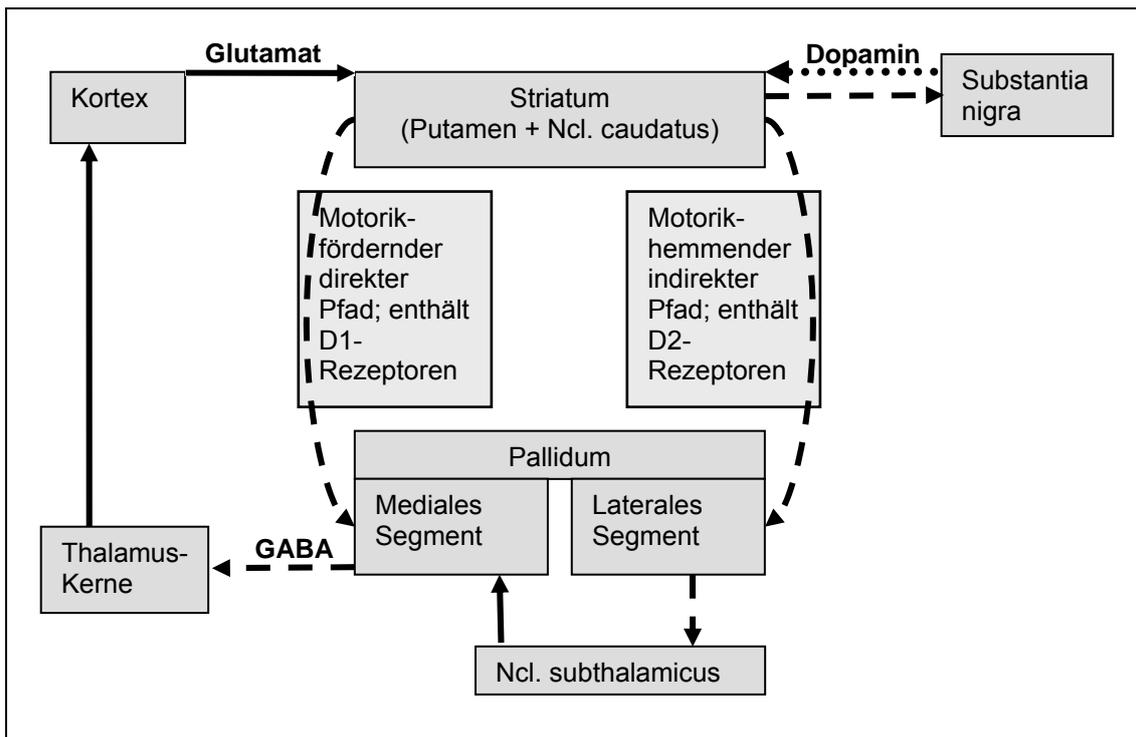


Abb. 1. 12: Schaltplan der kortikostriatalen Kreisläufe und der beeinflussenden Transmitter
 Glutamat wirkt exzitatorisch, GABA inhibitorisch, Dopamin je nach Rezeptorsubtyp inhibitorisch oder exzitatorisch.

Im Bereich der Basalganglien findet man bei ADHS-Patienten vor allem im Striatum Auffälligkeiten. In den Übersichtsarbeiten von Tannock et al. (29) und Himelstein et al. (25) wird hauptsächlich von einem kleineren Striatum gesprochen, die Angaben hinsichtlich einer Lateralisierung sind inkonsistent. Lou et al. (1984, 1989, 1990) konnten in einer Serie von Untersuchungen eine Hypoperfusion des Striatums nachweisen (zitiert nach 29). Auf die methodischen Mängel der Studien von Lou et al. (28) ist bereits hingewiesen worden. Casey et al. (1997) brachten die Größe des Ncl. caudatus mit der Fähigkeit zur Hemmung von Reaktionen in Verbindung (zitiert aus 37;

vgl. Anhang 1), und Rubia et al. (1999) konnten ebenfalls eine verminderte Aktivierung des linken Ncl. caudatus während Aufgaben zur Antwort-Hemmung feststellen (25).

Auch wurde häufig ein kleinerer Globus pallidus beobachtet, wohingegen das Putamen keine Auffälligkeiten aufzuweisen scheint (zitiert nach 25). Dies könnte eine Folge der Dysfunktion des Striatums sein, da das Pallidum dem Striatum direkt untergeordnet ist.

1.2.4.2 Frontostriatale Kreisläufe

Der motorische Kreislauf:

Zentrum des motorischen Kreislaufes ist das Putamen, welches kortikalen Input aus dem primärmotorischen (Area 4), prämotorischen (Area 6 und 8) und supplementärmotorischen (mediales Gebiet von Area 8) Areal sowie aus den primär sensorischen Arealen (Areae 1,2 und 3) und dem somatosensorischen Assoziationskortex (Area 5; vgl. Abb. 1.13 und 1.14) erhält. Das Putamen leitet die Signale über beide Segmente des Globus pallidus in die thalamischen Kerne zurück in die motorischen Areale (39).

Die Basalganglien sind für die Feinabstimmung von sinnvollen und situationsgerechten Bewegungsimpulsen aus dem Assoziationskortex zuständig und unterdrücken nicht-sinnvolle oder nicht-situationsgerechte Impulse. Die hyperaktive Symptomatik bei ADHS-Patienten lässt auf eine Störung des motorischen Kreislaufes schließen. Durch den Input aus dem Parietallappen (Areae 1, 2, 3 und 5) könnte bei gesteigerter Vigilanz (Hypervigilanz-Modell von Mefford & Potter, 18) und damit zu häufig ausgeführtem Aufmerksamkeitswechsel (vgl. Kapitel 2.2.1.1) auch das motorische System angeregt werden und so zu Hyperaktivität führen.

Einen weiteren Hinweis liefert das Ergebnis einer kleinen fMRT-Studie. Teicher et al. (2000, zitiert aus 37, vgl. Anhang 1) konnten bei einigen stark hyperaktiven Jungen eine verminderte Durchblutung des Putamen registrieren, die nach Gabe von Ritalin bei einem Teil der Kinder rückläufig war. Da das Putamen einen eher hemmenden Einfluss auf die Motorik nimmt, kann eine verminderte Durchblutung als Zeichen einer verminderten Aktivität hyperaktives Verhalten erklären.

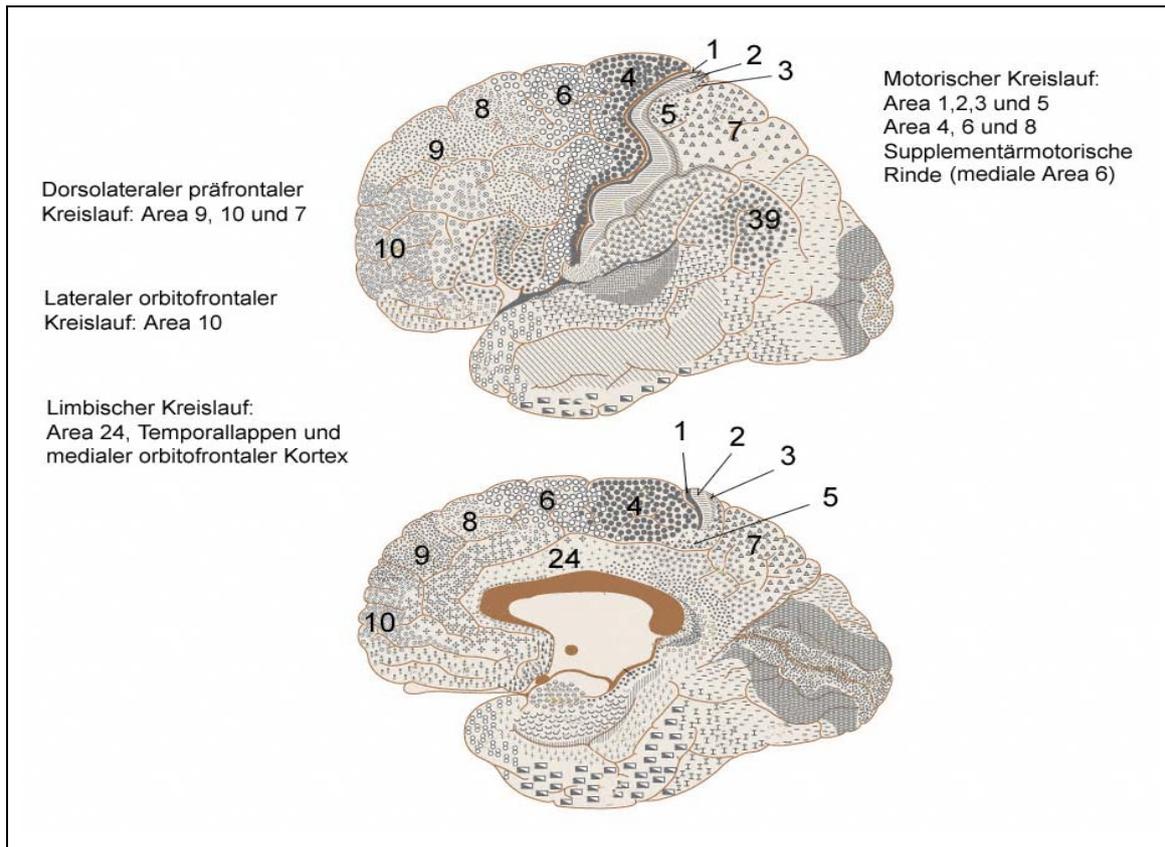


Abb. 1. 13: Rindenfeldergliederung nach Brodmann

Abbildung aus (26).

Der okulomotorische Schaltkreis:

Zentrum des okulomotorischen Kreislaufs bildet der Ncl. caudatus. Er erhält Input aus verschiedenen kortikalen Regionen, die mit der okulomotorischen Kontrolle in Zusammenhang stehen (frontales Augenfeld (Area 8), supplementäre Augenfelder, dorsolateraler präfrontaler Kortex (Area 9 und 10) sowie posteriorer parietaler Kortex (Area 7); 39). Der Ncl. caudatus wiederum projiziert in den medialen Globus pallidus und in die Substantia nigra. Über thalamische Kerne gelangen die Impulse zurück in die frontalen und supplementären Augenfelder.

Untersuchungen der Sakkaden und Antisakkaden der Augen können Funktionen wie Planung und Ausführung von Augenbewegungen (wie beispielsweise die Vorbereitung der motorischen Antwort, die Antworthemmung und das Arbeitsgedächtnis) überprüfen. Die Fähigkeit, Sakkaden zu unterdrücken und stattdessen Antisakkaden auszuführen, wird als *das* Kennzeichen einer suffizienten Augenkontrolle angesehen (zitiert nach 40).

Bei Aufgaben zu Sakkaden werden die Probanden aufgefordert, den Blick von einem zentralen Fixationskreuz auf exzentrisch aufleuchtende Reize zu wenden. Bei Aufgaben zu Antisakkaden sollen die Sakkaden unterdrückt und der Blick in die entgegengesetzte Richtung gelenkt werden. In einer großen Studie mit 114 ADHS-Patienten und 180 Kontrollpersonen (6-59 Jahre) zeigte sich, dass ADHS-Patienten bei den Aufgaben zu Sakkaden längere Reaktionszeiten und größere intra-individuelle Schwankungen aufwiesen, bei den Aufgaben zu den Antisakkaden waren zusätzlich größere Schwierigkeiten beobachtet worden, reflektorische Sakkaden zu unterdrücken (41). Zusätzlich wurde in einer dritten Aufgabe eine prolongierte Fixation des Fixationskreuzes verlangt, wobei die ADHS-Patienten in größerem Ausmaß störende Sakkaden produzierten. Diese Ergebnisse stimmen den Autoren nach mit der Hypothese einer frontostriatalen Pathophysiologie bei ADHS überein. Ähnliche Ergebnisse fanden Mostofsky et al. (42) bei ADHS-Kindern mit und ohne MPH-Medikation im Vergleich zur Kontrollgruppe. Beide ADHS-Gruppen machten signifikant mehr Fehler bei Aufgaben zu Antisakkaden. Medizierte und unmedizierte Kinder unterschieden sich nicht in den Latenzen bei den Aufgaben zu Sakkaden, jedoch fanden die Forscher signifikant höhere Varianz der Latenzen zwischen unmedizierten ADHS-Kindern und der Kontrollgruppe.

Diese rein motorischen Fähigkeiten, Sakkaden zu unterdrücken bzw. Antisakkaden auszuführen, sind für schulpflichtige Kinder wichtig und Voraussetzung für konzentriertes Arbeiten, um „bei der Sache zu bleiben“ und sich nicht von störenden Stimuli ablenken zu lassen. Eine gestörte Kontrolle der Augenbewegung bei ADHS-Kindern kann daher die erhöhte Ablenkbarkeit erklären und verstärken.

Der dorsolaterale präfrontale Schaltkreis:

Zentrum des dorsolateralen präfrontalen Kortex ist der Ncl. caudatus. Er erhält kortikalen Input vom dorsolateralen präfrontalen Kortex (Area 9 und 10) sowie vom posterioren parietalen Kortex (Area 7; vgl. Abb. 1.13 und 1.14) und sendet die Impulse über das interne Pallidumsegment an die thalamischen Kerne (ventraler anteriorer und dorsomedialer Kern). Von dort werden sie zurück an den dorsolateralen präfrontalen Kortex (Area 9 und 10) geleitet (39).

Seine Funktion erschließt sich über Schäden der beteiligten anatomischen Strukturen, die zum dysexekutiven Syndrom führen können (7). Bradshaw gibt eine Übersicht aus mehreren Originalarbeiten über die einzelnen Funktionen, die dem dorsolateralen Kortex zugeschrieben werden (vgl. Tab. 1.2; zitiert nach 7). In dieser Hinsicht spiegelt dieser Schaltkreis die Rolle des PFC als Ganzes wider. Bradshaw merkt an, dass insbesondere bei den drei präfrontalen Schaltkreisen die Konzepte überlappen und die aufgelisteten Funktionen auch vom ACG (vorderes Aufmerksamkeitssystem) und vom lateralen orbitofrontalen Kortex vermittelt werden können.

In Kapitel 1.2.1.2 wurde bereits auf die Bedeutung der exekutiven Funktionen bei ADHS und die Vermutung von Barkley, dass beinahe alle Defizite der ADHS-Patienten Störungen der exekutiven Funktionen darstellen, hingewiesen. In Tabelle 1.2 sind diejenigen Eigenschaften des dorsolateralen präfrontalen Kortex aufgelistet, die bei ADHS beeinträchtigt sein können (7).

Tab. 1. 2: Fähigkeiten, die vom dorsolateralen PFC vermittelt werden (7).

⇒ Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten, zu wechseln oder zu fokussieren	⇒ Autonomes Verhalten ohne äußere Führung
⇒ Den Umständen entsprechend Antworten zurückzuhalten	⇒ Ausdauer in Abwesenheit äußerer Bestimmung
⇒ Treffen strategischer Entscheidungen	⇒ Planung und Regulation von adaptivem und zielgerichtetem Verhalten
⇒ Organisation einer Verhaltensantwort zur Lösung neuer / komplexer Aufgaben	⇒ Zielgerichtetes Verhalten, wenn dieses Ziel weit entfernt oder abstrakt ist
⇒ Mentaler Aufbau nicht routinierter Aktionen	⇒ Selbstbestimmung, Selbstregulation, Selbstbeobachtung

Der laterale orbitofrontale präfrontale Kreislauf:

Das Zentrum des orbitofrontalen Schaltkreises bildet der Ncl. caudatus, der Input aus dem lateralen orbitofrontalen Kortex (Area 10) erhält und die Signale über das interne Pallidumsegment an den Thalamus weiterleitet (ventraler anteriorer und dorsomedialer Kern). Von dort werden sie an die Area 10 zurückgesendet (39).

Dieser Kreislauf hat Einfluss auf die Persönlichkeit, das Sozialverhalten, Empathie, Ablenkbarkeit und Selbstbeobachtung. Schäden führen vor allem zu Disinhibition und können zu hyperaktiver und impulsiver Symptomatik in allen Lebensbereichen führen (vgl. Tab. 1.3; 7).

Tab. 1. 3: Verhaltensmuster bei Schäden des lateralen orbitofrontalen PFC (7)

⇒ Ablenkbarkeit	⇒ Besessenheit, zwanghaftes Verhalten (Obsessive Compulsive Disorder)
⇒ Hyperaktivität	⇒ Nachahmung von Verhalten (Tourette-Syndrom)
⇒ Stimmungsschwankungen	⇒ Fällen unrealistischer Urteile
⇒ Unangebrachte soziale Antworten	⇒ Konfabulation
⇒ Offen ausgelebte Aggression	⇒ Mangelnde Selbstbeurteilung
⇒ Taktlosigkeit, Euphorie bis Hypomanie, Hypersexualität	

Der limbische Kreislauf:

In Zentrum des limbischen Schaltkreises steht das ventrale Striatum. Es erhält kortikalen Input vom AGC (Area 24; vgl. Abb. 1.13 und 1.14), vom medialen orbitofrontalen Kortex und vom Temporallappen und schickt die Signale an das ventrale Pallidum weiter. Von dort werden sie über die dorsomedialen Kerne des Thalamus zurück zum Gyrus cinguli anterior und medialen orbitofrontalen Kortex gesendet (39).

Läsionen des AGC führen zu Störungen der Motivation, Neugier, Aufmerksamkeit, Handlung (Hypokinesie, Apathie, Entschlussunfähigkeit sowie akinetischer Mutismus), Antwortinitiation und fokussierte Aufmerksamkeit (7). Der AGC vermittelt auch die Kontrolle von Handbewegungen, ist bei frühen Lernphasen, der Ausbildung des Kurzzeitgedächtnisses sowie der spontanen Initiierung von Bewegungen beteiligt. Ihm wird die Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit, zur Konfliktbewältigung und zur Fehlerwahrnehmung zugeschrieben.

1.3 Zusammenfassung der Neurobiologie

ADHS wird heute als funktionelle Störung angesehen. Primäre Ursache der ADHS scheint eine genetisch bedingte Störung der Transmittersysteme zu sein (vgl. hierzu Kapitel 2). Ein Ungleichgewicht der Transmitter könnte die Ursache der verminderten Aktivität (geringere Durchblutung bei fMRT-, PET- oder SPECT-Untersuchungen) in neuroanatomischen Strukturen bei Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests verursachen, welche wiederum zu einer Verkleinerung dieser und der nachgeschalteten Strukturen führen könnte (vgl. hierzu 15). Die Argumentationskette in der Ätiologie der ADHS geht also von der Genetik über die Funktionsstörung der Transmitter, der daraus folgenden Nutzungseinschränkung und morphologischen Veränderung neuroanatomischer Strukturen zur Symptomatik.

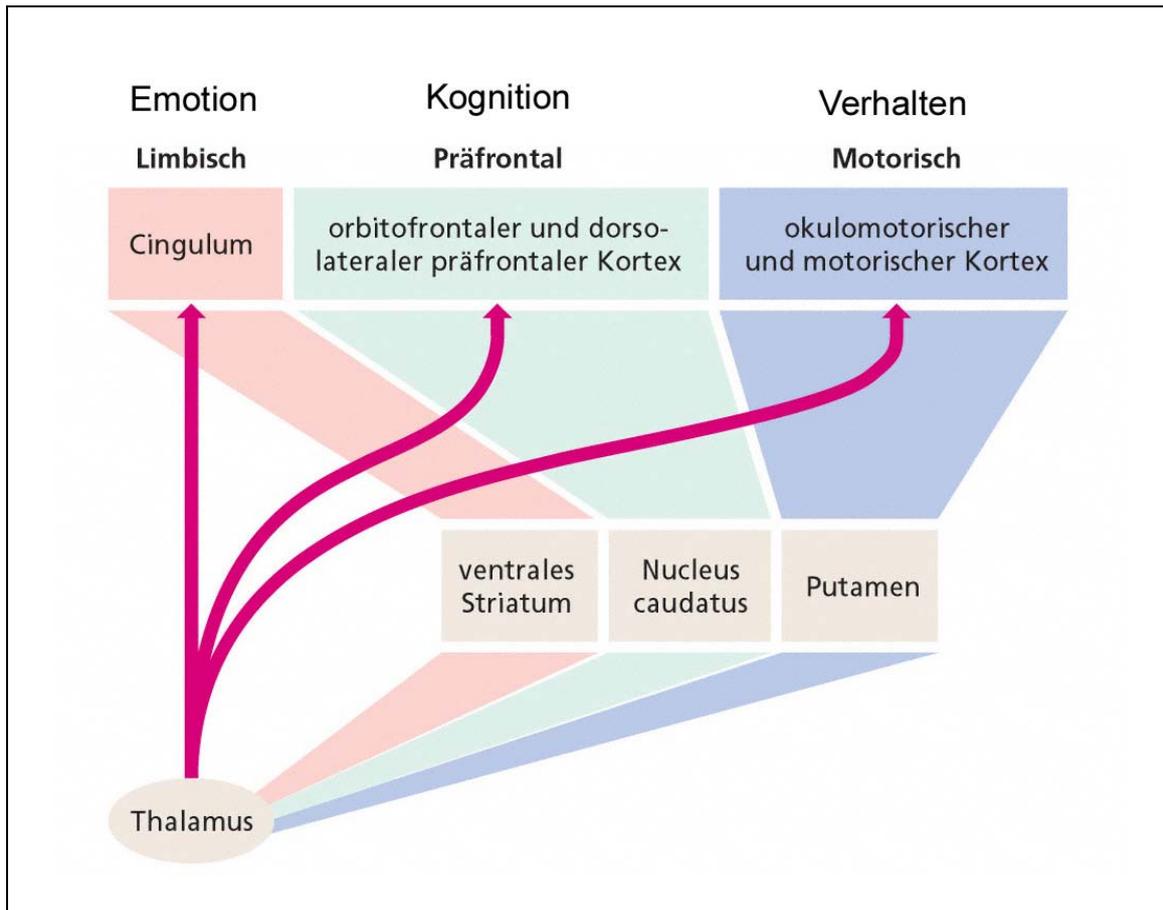


Abb. 1. 14: Zusammenfassende schematische Darstellung der frontostriatalen Kreisläufe

Der limbische Kreislauf vermittelt Antrieb, Motivation, Affekt, der dorsolaterale präfrontale Kreislauf exekutive Funktionen, der laterale orbitofrontale Kreislauf soziale Kompetenz, Verhaltenshemmung sowie Verstärkerfunktionen und Suchtverhalten. Abbildung aus (26).

Betrachtet man den dopaminergen Haushalt für sich, so ist die *hypodopaminerge* Hypothese am stichhaltigsten, da die einzelnen Befunde am Menschen beobachtet worden sind. Die *hyperdopaminerge* Hypothese ist nur am Mausmodell für Hyperaktivität und Ablenkbarkeit untersucht. Sie beschränkt sich auf Beobachtungen aus Tierversuchen. Sollte dieses Mausmodell auf den Menschen übertragbar sein, lassen sich die am Menschen beobachteten Befunde auch durch die hyperdopaminerge Hypothese erklären (vgl. Kapitel 1.1.2).

Nach Zametkin und Rappaport (1987; zitiert nach 43) sprechen einige Befunde gegen eine dopaminerge Beteiligung, zumindest aber gegen eine Störung eines einzelnen Transmittersystems. Der Locus coeruleus spielt eine entscheidende Rolle bei der Steigerung der Alarmbereitschaft und bei der Erhöhung des Signal-Rausch-

Verhältnisses zur Verbesserung der Aufmerksamkeit. Seine intensiven Verbindungen zum präfrontalen Kortex erklären die Verbesserung präfrontaler Leistungen durch Noradrenalin und durch Medikamente wie Clonidin. Wichtig bei der endogenen Noradrenalin-Freisetzung ist die Unterscheidung zwischen basaler und stimulus-evozierter Noradrenalin- und Adrenalin-Freisetzung. Dieses Verhältnis scheint bei ADHS-Patienten gestört zu sein.

Möglicherweise ist der Serotonin-Haushalt bei ADHS ebenfalls involviert, da er mit dem Dopamin-Haushalt interagiert. Serotonin erhöht beispielsweise die Freisetzung von Dopamin, so dass ein Ungleichgewicht im Serotonin-Haushalt den dopaminergen Haushalt ebenfalls beeinflussen würde.

Anatomisch wird zwischen einem vorderen und einem hinteren Aufmerksamkeits-System unterschieden. Das hintere Aufmerksamkeitssystem (Orientierungssystem) soll den Aufmerksamkeitswechsel vermitteln. Anatomische Strukturen sind der posteriore Parietallappen, die Colliculi superiores sowie das Pulvinar. Die erhöhte kortikale Aktivität, die sowohl durch EEG-Daten (erhöhte Beta-Aktivität), als auch durch bildgebende Verfahren (verstärkte Durchblutung) belegt werden kann (vgl. Kapitel 1.2.1.1), könnte zum einen für zu häufige Aufmerksamkeitswechsel und damit für erhöhte Ablenkbarkeit sprechen. Zum anderen könnte diese erhöhte Aktivität auch Ausdruck der verstärkten Reizverarbeitung sein, die durch eine erhöhte Ablenkbarkeit ausgelöst wird.

Das vordere Aufmerksamkeits-System besteht aus dem anterioren Gyrus cinguli und dem präfrontalen Kortex. Es vermittelt zweierlei Funktionen: Zum einen die Exekutive, die von beiden Strukturen beeinflusst wird, zum anderen die Alarmbereitschaft und Vigilanz, die nur vom rechten PFC vermittelt wird. Das vordere Aufmerksamkeits-System ist bei ADHS nach zahlreichen Studien aus den unterschiedlichsten wissenschaftlichen Disziplinen beeinträchtigt. Da vor allem bei bildgebenden Studien gehäuft Auffälligkeiten in der rechten Hemisphäre entdeckt wurden, stellte sich die Frage, ob ADHS ein rechtshemisphärisches Syndrom sei. Diese Frage konnte bisher jedoch nicht hinreichend geklärt werden. Diskutiert wird auch, ob die verschiedenen ADHS-Subtypen durch unterschiedliche Beeinträchtigungen des vorderen und hinteren Aufmerksamkeits-Systems (sogenannter „Anterior-Posterior-Shift“) hervorgerufen werden.

Die Basalganglien sind eng mit der Funktion des präfrontalen Kortex verknüpft. Bisher wurden 5 frontostriatale Kreisläufe beschrieben, die möglicherweise mit Aspekten der Aufmerksamkeit und der Kognition bei ADHS assoziiert sind. Dazu gehören der dorsolaterale präfrontale Kreislauf (exekutive Funktionen), der orbitofrontale Kreislauf (Antworthemmung, soziale Verhaltensregulation und Suchtverhalten) sowie der limbische Kreislauf (der Antrieb, Motivation und Affekt übermittelt). Die Aspekte der Hyperaktivität bei ADHS-Patienten könnten durch Dysfunktion des motorischen Kreislaufs vermittelt werden. Eine beeinträchtigte Kontrolle der Augenbewegungen könnte die verstärkte Ablenkbarkeit bei ADHS-Patienten verursachen oder verstärken. Bildgebende Verfahren zeigen eine verminderte Durchblutung (und damit eine verminderte Aktivität) charakteristischer neuroanatomischer Strukturen bei Unaufmerksamkeit, Ablenkbarkeit und Hyperaktivität sowie eine verminderte Größe jener Strukturen, die mit Aufmerksamkeit und motorischer Hemmkontrolle assoziiert sind.

Zusammenfassend geht man heute – wie in diesem Kapitel erläutert - von einem aus mehreren Stufen (Störung eines oder mehrerer Transmittersysteme im zentralen, vielleicht auch im peripheren Nervensystem, deshalb Dysfunktion bestimmter, verschiedener Hirnareale) bestehenden Modell zur Entstehung der ADHS aus. Bedeutendste Grundlage dieses Modells ist die Genetik, wobei vermutlich mehrere genetische Defekte von verschiedenen Genen die Störung der Transmittersysteme hervorrufen. Die Datenlage zur Genetik soll im nächsten Kapitel erläutert werden.

2. Genetik der ADHS

2.1 ADHS als komplexe genetische Erkrankung

ADHS wird heute oft als „komplexe, genetische Erkrankung“ beschrieben (z.B. bei 44 und 45). Als komplex werden Merkmale bezeichnet, deren Vererbung nicht mit Hilfe einfacher Mendelscher Erbgänge erklärt werden können (45). Sind mehrere Gene an der Ausprägung des Merkmals beteiligt, wird es als polygen bezeichnet. Tritt zusätzlich eine Modifikation durch Umwelteinflüsse ein, spricht man von einem multifaktoriell vererbten Merkmal. Bei der Untersuchung von Merkmalen multifaktorieller Vererbung müssen Phänomene wie „unvollständige Penetranz“ oder „unvollständige Expressivität“ berücksichtigt werden.

Bei ADHS werden diese Phänomene ebenfalls beobachtet. Bisher konnte kein einzelnes Gen gefunden werden, dem mehr als 5% der phänotypischen Varianz von ADHS zugeschrieben werden konnten (46). Vererbungsstudien haben ergeben, dass ADHS zu 80% genetisch bedingt ist (47; 29; vgl. 3.4.1). Dies weist einerseits darauf hin, dass mehrere Gene für die Störung gleichermaßen verantwortlich sind. Andererseits deutet es darauf hin, dass die Ausprägung der Symptome zu 20% durch Umweltreize modifiziert wird. Der gewichtigste Aspekt jedoch ist, dass ADHS eine große Bandbreite an Symptomen aufweist, die in Ihrer Ausprägung stark variieren. Es ist höchst zweifelhaft, dass ein einziges Gen für alle Symptome verantwortlich ist (46).

Bei der Durchsicht der Literatur zur Genetik von ADHS fällt sofort auf, dass sich die Ergebnisse von Studien, die eine Assoziation zwischen einem bestimmten Gen und ADHS nachweisen wollen, oft widersprechen. Der folgende Exkurs beschreibt daher die Methodik genetischer Studien und stellt die Faktoren dar, die das Ergebnis einer solchen Assoziationsstudie beeinflussen.

2.2 Exkurs: Methoden genetischer Studien bei komplexen genetischen Erkrankungen

2.2.1 Markerallele

Als Markerallele werden heute DNS-Abschnitte verwendet, welche eine erbliche Längenvariation zeigen und aus tandemartig repetitiven Basenmotiven bestehen. Diese DNS-Bereiche zeigen eine außerordentliche Variabilität, die auch auf Veränderungen der Anzahl der Wiederholungsmotive beruht. Man unterscheidet heute Mikrosatelliten, Minisatelliten und Satelliten (vgl. Tab. 2.1).

Mikrosatelliten haben Basenmotive mit einer Länge von 1 bis 7 Basenpaaren (9). Sie sind die häufigste Form repetitiver DNS, die zufällig über das gesamte menschliche Genom verteilt sind. Beim Menschen werden sie auch **Short Tandem Repeats** genannt. Heute sind tausende dieser Mikrosatelliten bekannt, veröffentlicht und als Kits käuflich zu erwerben.

Minisatelliten werden auch „**Variable Number of Tandem-Repeats**“ (VNTR) genannt. Sie bestehen aus Basenmotiven mit Längen von 15 bis 65 bp pro Motiv und sind die Grundlage des genetischen Fingerprints.

Satelliten sind repetitive DNS-Sequenzen in einer Größe von 100 und mehr Basenpaaren, welche jedoch nicht mehr so häufig und nur gelegentlich als Tandem auftreten. Aufgrund ihrer Größe kommen Satelliten für Kopplungsanalysen nicht in Frage. Diese Form von Satellit darf nicht mit der Satelliten-DNS der Telomer-Regionen einiger Chromosomen verwechselt werden, die der Produktion von Ribosomen dient.

Schließlich kennt man auch SNP-Marker (**Single-Nucleotid-Polymorphism**), bei denen nur einziges Basenpaar verändert ist. Sie weisen eine viel höhere Dichte im Genom auf, zeigen eine geringere Mutationsrate und sind dadurch weniger informativ als Mikrosatelliten.

Tab. 2. 1: Darstellung von Satelliten-DNS und ihren Eigenschaften

	Länge des Basenmotivs	Tandem	Weitere Bezeichnung
SNP	1 bp	-	
Mikrosatellit	1-7 bp	+	Short Tandem Repeat
Minisatellit	15-65 bp	+	VNTR
Satellit	> 100 bp	selten	

2.2.2 Familienbasierende Assoziationsstudien

Der klassische Vergleich von genetischer Variabilität einer Fallgruppe mit einer Kontrollgruppe (case-control study) findet heute wegen seiner statistischen Unzulänglichkeit keine Anwendung mehr. Inhomogenitäten innerhalb der Fall- und / oder der Kontrollgruppe, ausgelöst durch Populations-Stratifikation, können zu falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen führen. Werden Personen in einer Stichprobe vermischt, die einen anderen familiären oder genomischen Hintergrund besitzen oder anderen Umweltbedingungen ausgesetzt waren, kann Kopplung vorgetäuscht oder nicht mehr nachweisbar sein.

Zur Vermeidung der Scheinassoziation greift man deshalb auf Verfahren zurück, die auf interne Kontrollgruppen zurückgreifen. Solche Verfahren werden bei den nachfolgend erwähnten Testverfahren angewendet. Studien, die sich dieser Verfahren bedienen, nennt man familienbasierende Assoziationsstudien. Dabei werden „interne“ oder „fiktive“ Kontrollgruppen gebildet, die derselben ethnischen Gruppe entstammen.

Bei familienbasierenden Assoziationsstudien werden sogenannte Kern-Familien oder Triaden erhoben, die aus einem erkrankten Kind und dessen Eltern bestehen. Die vererbten Allele gelangen in die „Fall-Gruppe“, die nicht-vererbten Allele in die „Kontroll-Gruppe“. Die ersten, die dieses Verfahren vorschlugen, waren Rubinstein et al. (1987). In Anlehnung an das „relative Risiko“ der Fall-Kontroll-Studien nannten sie ihren Test „haplotype relative risk“ (zitiert nach 48). Im Laufe der Jahre wurde dieses Verfahren von Ott und Terwilliger weiterentwickelt. Den ursprünglichen Test von Rubinstein nannten sie schließlich „genotype-based haplotype relative risk“, ihre Weiterentwicklung dagegen „haplotype-based haplotype relative risk“ (HHRR). In zahlreichen Analysen konnte Terwilliger (48) nachweisen, dass der HHRR die höchste Trennschärfe unter den statistischen Tests seiner Art (nicht-parametrischer Test) besitzt.

2.2.2.1 Der haplotype-based Haplotype-Relative-Risk-Test

Der HHRR ist ein Test, der ein „Kopplungsungleichgewicht“ feststellen kann. Dieser Begriff sollte nicht mit „Kopplung“ gleichgesetzt werden, obwohl beide Begriffe eine Beziehung zwischen zwei Loci beschreiben.

Kopplungsungleichgewicht bedeutet, dass bestimmte Kombinationen elterlicher Allele zweier Loci häufiger als erwartet (in mehr als 50% der Fälle) zusammen vererbt werden. Eine Kopplung muss dabei jedoch nicht zwangsläufig vorliegen. Beinhaltet eine bestimmte Kombination zweier Allele z. B. einen Überlebensvorteil, wird durch Selektion das gemeinsame Auftreten zweier weit entfernter Allele häufiger beobachtet. Kopplung bezeichnet dagegen den Umstand, dass zwei Allele auf einem Chromosom so dicht beieinander liegen, dass es zwischen Ihnen nicht oder nur geringfügig zur Rekombination kommt. Das fehlende Crossover hat zur Folge, dass diese beiden Allele in mehr als 50% der Fälle gemeinsam vererbt werden, wobei gilt, je näher diese beiden Loci aneinander liegen, desto häufiger werden sie gemeinsam vererbt.

Der HHRR erhebt Daten aus reinen Triaden. Bedingung für Tests auf Kopplungsungleichgewicht ist, dass die Genotypen verwandter Individuen unabhängig voneinander auftreten. Dies ist der Fall bei Untersuchungen von Geschwistern (Sib-Pair-Analyse), von reinen Triaden (keine Untersuchung bei Geschwistern), nicht aber bei großen Stammbäumen, bei denen Geschwister und Eltern getestet werden.

Beim HHRR besagt die Nullhypothese, dass keine Assoziation zwischen dem Kandidatengen und dem Markerlocus (und damit indirekt zwischen Krankheit und Markerlocus) vorliegt: $\delta = 0$. δ ist ein abstraktes Symbol, das das Kopplungsungleichgewicht repräsentiert (48).

2.2.2.2 Der Transmission-Disequilibrium-Test

Ein Jahr später veröffentlichten Spielman et al. (1993, zitiert nach 49) als Modifikation des HHRR den Transmission-Disequilibrium-Test (TDT). Der TDT ist ein Assoziationstest, der mit rein statistischen Verfahren die allelische Beziehung zwischen zwei Loci überprüft, um Kopplung nachzuweisen. Abzugrenzen ist der Assoziationstest dabei gegenüber Kopplungsanalysen, welche überprüfen, wie eng diese Loci tatsächlich aneinander liegen.

Die Nullhypothese des TDT besagt, dass keine Kopplung vorliegt, d.h., dass die Rekombinationshäufigkeit θ 50% beträgt und somit zwei Genloci unabhängig voneinander vererbt werden. Ist $\theta < 0,5$, liegt Kopplung vor (49).

Der klassische TDT betrachtet die Allele von einem Elternpaar und einem betroffenen Kind. Heute wird häufig mit dem modifizierten TDT gearbeitet, welcher auch große

Familien mit mehreren betroffenen Kindern zulässt (bei zwei betroffenen Kindern werden beispielsweise zwei Triaden gebildet).

Mathematisch gesehen sind der HHRR und der TDT identisch und entsprechen einander in ihrer Aussagefähigkeit, solange die Triaden nicht verwandt sind (Allele von nur einem betroffenen Kind pro Familie werden verwendet). Um jedoch Verwirrungen zu vermeiden, um unterscheiden zu können, welcher Datensatz vorliegt, und um die Aussagefähigkeit kritisch nachvollziehen zu können, soll vom TDT die Rede sein, sobald mehr als ein Betroffener pro Familie eingeschlossen wird.

Bei Kopplungsanalysen müssen die Eltern am krankheitsverursachenden Genort und am Markerlocus heterozygot sein (homozygote Eltern liefern keine Informationen für Kopplungsanalysen). Da der TDT ebenfalls allelische Kombinationen an zwei Loci überprüfen will und deshalb auch nur heterozygote Träger bei den Eltern verwendet, wird ihm häufig nachgesagt, er verwerfe wertvolle und wichtige Informationen homozygoter Eltern.

2.2.3 Vom Markergen über das Kandidatengen zum Krankheitsgen

Es sollte darauf geachtet werden, dass die beschriebenen Testverfahren lediglich nachweisen, ob ein bestimmtes Allel häufiger in einer Fallgruppe als in einer Kontrollgruppe zu finden ist. Dies ist aber kein Beweis dafür, dass das Allel ursächlich für ein bestimmtes Merkmal in der Fallgruppe verantwortlich ist.

Assoziations- und Kopplungsungleichgewichts-Analysen stellen den ersten Schritt dar, bei dem die Region, in der ein prädisponierendes Gen vermutet wird, näher definiert wird, um in einem zweiten Schritt durch aufwändige molekulare Analysen ein Kandidatengen identifizieren zu können. Man geht davon aus, dass irgendeines der zahlreichen (bekannten) Markerallele in Assoziation zu dem (unbekannten) Kandidatengen steht. Man testet eine große Anzahl von Markerallelen (3000-4000 Markerallele unter Verwendung von Kits), die über das ganze Genom verteilt sind, in der Hoffnung, eines zu finden, welches nahe genug am Kandidatengen ist, so dass eine Assoziation zwischen den beiden Allelen festgestellt werden kann (vgl. Pfeil 1 in Abb. 2.1). Ist dies der Fall, wird man dieses bestimmte Markerallel häufiger in der Fall- als in der Kontrollgruppe finden können. Man weist also damit eine Assoziation zwischen einem Markerallel A und einem Phänotyp B (Erkrankung) nach (vgl. Abb. 2.1, Pfeil 3;

50). Durch weitere Kopplungs- bzw. Assoziationsanalysen wird dann der Bereich, in dem sich das vermutete Gen befindet, näher bestimmt. Auf diese Weise erhält man irgendwann eine DNS-Sequenz, die auf kodierende Sequenzen untersucht werden muss. Manchmal kommt es allerdings vor, dass die flankierenden Marker so weit auseinander stehen, dass mehrere mögliche Gene in Frage kommen. Durch Nachweis einer Mutation oder eines Polymorphismus wird dann ein Kandidatengen benannt. Erst wenn das mit der Mutation in Zusammenhang stehende, fehlerhafte Genprodukt im krankhaft veränderten Organismus nachgewiesen wurde, kann das Kandidatengen in den Status eines Krankheitsgens erhoben werden (51). Ist das krankheitsauslösende Gen identifiziert, kann die Assoziation zum Phänotyp in einem letzten Schritt mittels einer Assoziationsanalyse direkt nachgewiesen werden (vgl. Abb. 2.1, Pfeil 2). Die genetische Forschung bei ADHS ist heute so weit fortgeschritten, dass Veränderungen in den Basensequenzen in der Nähe oder innerhalb von Kandidatengen direkt auf Assoziation getestet werden. Das Markerallel ist Teil des Gens und kann somit ursächlich für ein Merkmal oder Symptom verantwortlich sein. In solchen Fällen ist Pfad Nr. 1 (vgl. Abb. 2.1) auf ein absolutes Minimum reduziert.

Das Hauptziel beim Aufbau von Kopplungs- oder Assoziationsanalysen ist es, die Effekte der Wege 1 und 2 auf ein Maximum zu erhöhen, sowie die Effekte der Wege 4, 5 und 6 auf ein Minimum zu reduzieren (vgl. Abb. 2.1).

Ein großes Problem besteht darin, dass krankheitsverursachende Gene komplexer Erkrankungen oft nur einen kleinen Einfluss auf das Gesamtrisiko haben, an der Krankheit tatsächlich zu erkranken. Bei ADHS waren die Effekte möglicher Kandidatengene nie größer als 5% (46). Wäre der Effekt größer, könnte man dagegen klare Vererbungsmuster in Stammbäumen erkennen. Diese Tatsache erhöht die Schwierigkeit, eine Assoziation zwischen einem vermuteten krankheitsverursachenden Gen und der Erkrankung an sich nachzuweisen und verstärkt die Forderung nach exakter Phänotypisierung der Fallgruppen.

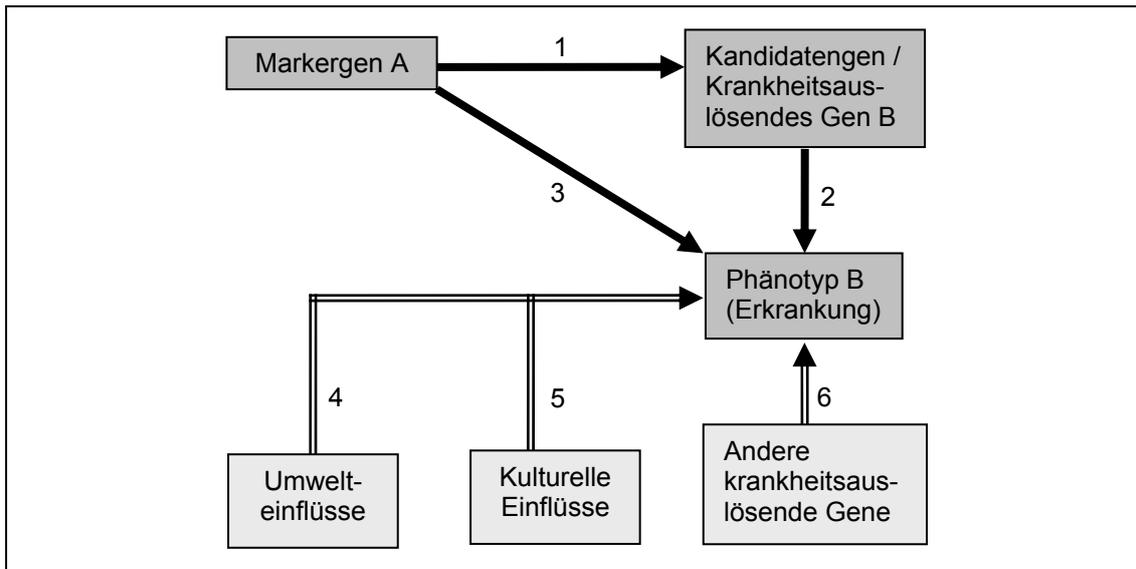


Abb. 2. 1: Schema zur Ätiologie komplexer genetischer Erkrankungen

Weg 1 kann verstärkt werden, indem man die Anzahl der zu testenden Marker erhöht, wodurch jedoch auch die Rate falsch-positiver Ergebnisse erhöht werden kann. Weg 2 wird verstärkt, indem man einen einzigen, sehr spezifischen Phänotyp untersucht, wodurch gleichzeitig Weg 6 minimiert wird. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, in genetischer und kultureller Hinsicht möglichst homogene Studiengruppen zu erstellen, was sich oftmals als sehr schwierig erweist. Diese Maßnahme verringert gleichzeitig den Einfluss der Wege 4-6.

2.3 Ursachen für die unterschiedlichen und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse genetischer Studien

Die Ergebnisse und deren Bedeutung sind abhängig

- ⇒ Vom Versuchsdesign und der statistischen Auswertung: Familienbasierende Assoziationsstudien (basierend auf Triaden) sind beispielsweise aussagekräftiger als Fall-Kontroll-Studien.
- ⇒ Vom verwendeten Marker: Ist er nahe genug am Kandidatengen? Möglicherweise ist der Marker zu weit vom Kandidatengen entfernt, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen. Zu bedenken ist auch, dass sich ein Marker näher an einem anderen, *unbekanntes* Gen befinden könnte, das in Assoziation zur Erkrankung steht, die Aufmerksamkeit aber auf ein anderes, sich in der Nähe befindendes, *bekanntes* Gen gelenkt wird.
- ⇒ Von der beobachteten Variabilität am Markerlocus: Ein Marker kann nicht nur dazu verwendet werden, die Lokalisation eines Genes zu identifizieren. Die genetische Variation an einem Markerlocus kann, wenn sie in der unmittelbaren Nachbarschaft von Anfälligkeitgenen liegt, selbst Einfluss auf die Regulation

des Gens nehmen. Letztendlich kann der Marker aber auch selbst Teil des krankheitsverursachenden Gens sein und damit als Mutation ursächlich für die Symptomatik verantwortlich sein.

- ⇒ Von den Konsequenzen der Mutation für das Genprodukt: Es muss der Nachweis geführt werden, dass die Mutation Einfluss auf das Genprodukt nimmt und dieses veränderte Genprodukt ursächlich für die Erkrankung verantwortlich ist.
- ⇒ Von der Phänotypisierung der Fallgruppe: Wie homogen ist die Fallgruppe hinsichtlich ihrer Symptome? Werden zusätzlich Komorbiditäten berücksichtigt? Welcher ethnischen Gruppe entspringt die Fallgruppe? Ein signifikantes Ergebnis, das in einer europäischen Fallgruppe entdeckt wurde, kann bei einer asiatischen Gruppe nicht-signifikant sein, da der familiäre, genomische und umweltbedingte Hintergrund ein gänzlich anderer ist.

2.4 Ergebnisse genetischer Studien bei ADHS

Durch den Stand der heutigen Technik werden oft direkte Assoziationsanalysen genetischer Defekte durchgeführt. Die Genkartierung schreitet weiter voran, und schon heute ist eine Vielzahl von Genen lokalisiert. Ätiologische Theorien bei ADHS sorgen dafür, dass der aufwändige und teure Umweg über Kopplungsanalysen umgangen werden kann. Solche Theorien basieren beispielsweise auf erfolgreicher medikamentöser Behandlung mit Arzneistoffen, deren Wirkmechanismus bekannt ist. Ferner konnte man bei einigen genetischen Erkrankungen den Gendefekt bereits identifizieren. Teilen sich diese Erkrankungen Symptome mit ADHS oder tritt ADHS als Komorbidität auf, wie z.B. beim DiGeorge-Syndrom (52; vgl. Kapitel 2.4.2.3), wird eine gemeinsame Ätiologie vermutet und das identifizierte Gen bei ADHS untersucht. Des Weiteren ist es üblich, Beobachtungen aus Knock-Out-Versuchen mit Nagetieren, die dann Symptome der ADHS zeigen, auf ADHS zu übertragen. Andere Gruppen gehen von (neuro-) psychologischen Modellvorstellungen zur Ätiologie aus. So werden z.B. ausgehend vom Konstrukt „Aufmerksamkeit“ in Kooperation mehrerer wissenschaftlicher Disziplinen wie Radiologie, Biochemie, Psychologie und Pharmakologie Hypothesen über defekte Gene entwickelt, die dann in der Genetik auf Assoziation getestet werden.

Nichtsdestoweniger müssen nach Auffinden solcher Assoziationen immer noch der Gendefekt und das defekte Genprodukt nachgewiesen werden (51).

2.4.1 Heretabilität von ADHS

Familienuntersuchungen zeigen, dass eine erbliche Komponente bei der ADHS vorliegt. Geschwister von an ADHS erkrankten Kindern haben ein 6-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an ADHS zu erkranken, bei Kindern betroffener Eltern steigt das Risiko auf 50%. Umgekehrt fand man bei jedem 4. diagnostizierten Kind einen betroffenen Elternteil (zitiert nach 7). Am deutlichsten sind die Konkordanzraten aus Zwillingsstudien. Demnach ist die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen höher als bei zweieiigen Zwillingen (0,58 bzw. 0,31 (53)). Eine der größten Zwillingsstudien wurde an den Universitäten Oslo und Southampton (England) durchgeführt. Insgesamt wurden 526 eineiige und 389 zweieiige Zwillinge untersucht. Dabei ermittelten die Forscher für ADHS eine Erblichkeit von nahezu 80% (47; 29). Das bedeutet, dass 80% der Varianz

durch genetische Faktoren hervorgerufen werden. Die übrigen 20% der Varianz werden durch Umwelteinflüsse erklärt. Dabei ist zu beachten, dass lediglich die Disposition zur, nicht jedoch die Störung an sich vererbt wird. Aus diesem Grund kommt den Umweltfaktoren eine große Bedeutung zu (vgl. Kapitel 2.4.3.2 und 2.4.3.3).

Ein zusätzlicher wichtiger Baustein im Nachweis der Erbllichkeit und zum Ausschluss von Umweltfaktoren sind Adoptionsstudien. In einer Studie aus dem Jahre 2000 (54) wurden 25 adoptierte und 101 nicht-adoptierte Kinder mit diagnostizierter ADHS, und 50 nicht-adoptierte Kinder ohne ADHS sowie deren Verwandte ersten Grades untersucht. Man fand im Vergleich zu nicht-biologischen Verwandten bei den biologischen Eltern der ADHS-Patienten signifikant höhere Raten an Major-Depression und Angststörungen, sowie bei deren biologischen Geschwistern hohe Raten an ADHS (31%), Major-Depression (13%), oppositionellem Trotzverhalten (22%) und Angststörungen (17%).

Trotz der hohen Heretabilität ist die Frage des *Erbgangs* nicht so eindeutig zu beantworten. Zu Beginn der genetischen Forschung bei ADHS waren klassische Mendelsche Erbgänge vermutet worden, die sich nicht bestätigten. Heute zählt man ADHS zu den komplexen genetischen Erkrankungen (45).

Es gibt verschiedene Modelle über die allelische Architektur komplexer Erkrankungen. Das komplizierteste und vermutlich realistischste Modell geht von multiplen krankheitsverursachenden Allelen aus, die sich an vielen, nicht miteinander gekoppelten Genorten befinden (50). Es besitzt am ehesten allgemeine Gültigkeit, das es auf dem Wissen über niedrige Organismen basiert und allgemeinen evolutionären Prinzipien entspricht. Da Umweltfaktoren ebenfalls eine Rolle in der Ätiologie der ADHS spielen, geht die Mehrzahl der Wissenschaftler heute davon aus, dass es sich bei ADHS um eine solche multifaktoriell vererbte Erkrankung handelt (55; 45; 44).

2.4.2 Kandidatengene

Durch die erfolgreiche Behandlung von ADHS mit Stimulanzien, erstmals 1937 von Bradley berichtet (1), entwickelte sich die Katecholamin-Hypothese (vgl. Kapitel 1.1.1), welche die Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin als wesentliche Störquelle verdächtigten. Der erfolgreiche Einsatz von Amphetaminen und Methylphenidat in der

Therapie von ADHS führte zu einer intensiven Suche nach genetischer Variabilität im Dopamin-System. Die beiden Gene, bei denen am häufigsten signifikante Assoziationen mit ADHS nachgewiesen werden konnten, sind das Dopamin-Transporter-Gen (DAT1-Gen) sowie das Dopamin-D4-Rezeptorgen (56).

Keines der im Folgenden vorgestellten Kandidatengene konnte zweifelsfrei mit ADHS assoziiert werden. Die Ergebnisse sind sehr inkonsistent und abhängig vom Studiendesign, der untersuchten Population sowie der getesteten Markerallele.

2.4.2.1 Gene, die den Dopamin-Stoffwechsel beeinflussen

Dopamin-Transporter-Gen (DAT1-Gen)

Der Dopamin-Transporter sorgt für die Wiederaufnahme des Dopamins aus dem synaptischen Spalt. In mehreren Studien konnte ein VNTR-Polymorphismus im DAT1-Gen bei ADHS-Patienten nachgewiesen werden (46; 55), der auch in der Normalbevölkerung häufig anzutreffen ist (57; 44). Von besonderem Interesse ist ein Tandem-Repeat, das 40 Basenpaare lang ist und in 3-11facher Wiederholung auftritt. Bei ADHS stößt man vor allem auf das 10-Repeat (~ 70%) und das 9-Repeat (17-29%). Es befindet sich in einer Region des Gens, welche nicht übersetzt wird (3'-Untranslated-Region), scheint aber Einfluss auf die Regulation des Gens zu nehmen. Es konnte nachgewiesen werden, dass der DAT1-messenger-Ribonukleinsäure-Spiegel im menschlichen Gehirn bei Individuen mit dem 10-Repeat-Allel im Vergleich zum 9-Repeat-Allel höher ist (zitiert nach 9). So konnte mittels SPECT-Untersuchungen gezeigt werden, dass bei 6 erwachsenen ADHS-Patienten (im Vergleich zu 30 gesunden Kontrollpersonen) eine um 70% erhöhte Dopamin-Transporter-Konzentration im Striatum vorlag. (10). Im Einklang mit diesen Ergebnissen konnten Dresel et al. (11) eine signifikant erhöhte Expression des DAT1-Gens belegen. Dabei wurden 16 erwachsene ADHS-Patienten vor und nach MPH-Gabe mit 14 Kontrollpersonen ohne MPH-Gabe verglichen. Unter Gabe von 3 x 5 mg Methylphenidat konnte nach vier Wochen eine deutliche Reduktion der Transporter-Konzentration beobachtet werden, welche dann sogar niedriger war als die Konzentrationen in der Kontrollgruppe. Gemäß der hypodopaminergen Theorie könnte die verstärkte Expressivität dazu führen, dass im synaptischen Spalt weniger Dopamin zur Verfügung steht. Eine Behandlung mit MPH

führt dann über die Reduktion der DAT1-Dichte zu einer ausreichenden extrazellulären Dopamin-Konzentration.

Neuere Studien konzentrieren sich auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Homozygotie für das 10-Repeat-Allel und Ansprechrate auf Methylphenidat. Die Frage der Bindungskapazität wird kontrovers diskutiert, (zitiert nach 9). Winsberg und Comings (58) konnten als erste bei homozygoten Trägern des 10-Repeat-Allels eine geringere Ansprechrate auf MPH nachweisen, jedoch war die Fallzahl sehr gering (16 Responder gegenüber 14 Nonresponder). Andere Studien mit ähnlich kleinen Fallzahlen bestätigten dies. Eindeutiger sind die Daten von Kirley et al. (9). Die retrospektiv erhobene Ansprechrate auf Methylphenidat stand bei einer Gruppe von 119 irischen Kindern in Korrelation zum 10-Repeat-Allel: es kam zu einem signifikanten linearen Anstieg der Transmission des 10-Repeat-Allels von „Nonrespondern“ über „mäßige Responder“ bis „sehr gute Responder“. Kirley et al. interpretieren die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen ihrer Studie und denen der anderen Untersuchungen unter anderem damit, dass es noch mehr Faktoren geben kann, die die Ansprechrate auf MPH beeinflussen.

Dopamin-Rezeptoren

Man unterscheidet fünf Dopamin-Rezeptoren (D1 - D5), die in zwei Dopamin-Rezeptor-Familien unterteilt werden. Die Aufteilung der Rezeptoren in diese beiden Familien beruht auf biochemischen (intrazelluläre Wirkung), pharmakologischen (Affinität auf Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten) und morphologischen (DNS-Sequenz) Gesichtspunkten.

Die D1-ähnliche Familie besteht aus den Dopamin-Rezeptoren D1 (DRD1) und D5 (DRD5), die über Gs-Proteine die Aktivität der Adenylat-Cyclase stimulieren. Die Adenylat-Cyclase ist für die Produktion von „cyclischem Adenosin-Mono-Phosphat“, einem intrazellulären Second-Messenger, verantwortlich. Das cyclische Adenosin-Mono-Phosphat aktiviert schließlich über die Proteinkinase A andere intrazelluläre Stoffwechsel-Enzyme (59). Im Gegensatz dazu hemmt der D2-Rezeptor (DRD2) die Adenylat-Cyclase durch Kopplung an inhibitorische Gi-Proteine und verursacht dadurch eine Senkung der intrazellulären Konzentration von cyclischem Adenosin-

Mono-Phosphat. Der D3-Rezeptor (DRD3) und der D4-Rezeptor (DRD4) haben ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Adenylat-Cyclase (59). Diese drei Rezeptor-Subtypen werden als D2-ähnliche Rezeptor-Familie zusammengefasst. Eine ausführliche Beschreibung der Dopamin-Familien findet sich bei Missale et al. (59).

Am häufigsten findet man im ZNS D1- und D2-Rezeptoren, die Konzentration von D3-, D4- und D5-Rezeptoren ist dagegen um ein bis zwei Größenordnungen niedriger als die der D1- und D2-Rezeptoren (60). Untersuchungen zur Verteilung der einzelnen Rezeptoren im ZNS liefern inkonsistente Ergebnisse (61; 59; 16; 60). Die Daten zur Verteilung im Gehirn, die am konsistentesten und relevantesten sind, werden bei den einzelnen Rezeptorsubtypen aufgeführt (vgl. Tab. 2.2):

Das DRD4-Gen

Der DRD4 weist eine hohe Dichte im präfrontalen und temporalen Kortex auf (16). Civelli et al. (60) beschreiben, dass der D4-Rezeptor im Vergleich zu den D1- und D2-Rezeptoren eher mit dem limbischen System und damit mit kognitiven, emotionalen und endokrinen Funktionen assoziiert ist. Da dem präfrontalen Kortex (PFC) Aufmerksamkeitsleistungen zugeschrieben werden (vgl. Kapitel 1.2), könnte ein genetischer Defekt des DRD4 neben einer verminderten kognitiven und emotionalen Leistung auch eine gestörte Aufmerksamkeitsfunktion hervorrufen.

Der DRD4 ist aufgrund eines Polymorphismus im dritten Exon in seiner Größe sehr variabel. Es handelt sich dabei um ein VNTR, das 48 bp lang ist und in 1-10facher Wiederholung zu finden ist. Dabei tritt in der Normalbevölkerung das 4er-Repeat am häufigsten auf, gefolgt vom 7er- und 2er-Repeat. Die übrigen Allele treten nur sporadisch auf. Da das VNTR in einer Gensequenz auftritt, die für die G-Protein-bindende Struktur des Rezeptors verantwortlich ist, kann das VNTR die G-Protein-vermittelten intrazellulären Reaktionen beeinflussen.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen bei ADHS steht das 7-Repeat. Diese Variante des D4-Rezeptors zeigt eine verminderte Dopamin-Antwort hinsichtlich der intrazellulären Adenylat-Cyclase-Hemmung. Ebstein et al. (1996, zitiert nach 62) berichten, dass das 7-Repeat-Allel häufiger bei Personen zu finden waren, die extrem den Reiz von Neuem suchten. Personen mit diesem Persönlichkeitszug sind impulsiv, haben einen ausgeprägten Forscherdrang und ein aufbrausendes Temperament (62; 45). Muglia et al. (63) gibt zu bedenken, dass noch nicht hinreichend geklärt ist, wie genau es zu der

verminderten Sensitivität kommt bzw. ob die in vitro gemessene Rezeptor-Aktivität in vivo entsprechend vorhanden ist. Denkbar wäre ein direkter Einfluss des 7-Repeat-Allels auf den Stoffwechsel. Möglich wäre aber auch, dass das VNTR selbst ein Marker für andere, nahegelegene Genloci ist, da sich das DRD4-Gen in einer Region befindet, die stark exprimiert wird.

Das DRD3-Gen

In hoher Konzentration kommt der D3-Rezeptor im Ncl. accumbens und in anderen ventralen Bereichen des Striatums vor (16). Die ventralen Gebiete der Basalganglien haben intensive Verbindungen zum limbischen System und sollen für die Umsetzung von Motivation in Aktion zuständig sein (17). Den D3-Rezeptoren im Ncl. accumbens wird eine inhibitorische Wirkung auf die motorische Aktivität zugeschrieben (59). Ein Defekt im DRD3-Gen könnte also hauptsächlich Einfluss auf die Motivation und Motorik nehmen. Tatsächlich sind DRD3-Knock-Out-Mäuse aktiver als ihre Gefährten mit normalen DRD3-Genen (45).

Unter den vielen allelischen Variationen, die für das DRD3-Gen beschrieben sind, ist vor allem ein SNP von Interesse, der zum Austausch einer Aminosäure (Serin gegen Glycin) im N-Terminus des Rezeptors führt, wodurch die Affinität zum Dopamin verändert wird. (64). Bisher konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit ADHS beobachtet werden.

Das DRD2-Gen

D2-Rezeptoren sind im ganzen ZNS verteilt, lassen sich aber in hoher Konzentration in den Basalganglien und im Mittelhirn finden. In den Basalganglien befinden sie sich vor allem auf dem indirekten, die Motorik hemmenden Pfad (vgl. Kapitel 1.2.4.1). Im Mittelhirn sind die DRD2 vor allem in der Substantia nigra und im ventralen Tegmentum, den Hauptproduktionsstätten des Dopamins, zu finden (61). Außerdem wurden der DRD2 in den Colliculi superiores entdeckt (61), eine Struktur, die im hinteren Aufmerksamkeitssystem im Prozess des Fokus-Wechsels beteiligt sein soll (vgl. Kapitel 1.2.1.1). Ein Defekt im D2-Rezeptor könnte also Einfluss auf die Motorik und den Aufmerksamkeitswechsel nehmen.

Das DRD2-Gen (Dopamin-D2-Rezeptor-Gen) wurde genauer untersucht, da bei einer Meta-Analyse von Studien zu Impulskontroll- und Zwangsstörungen bestimmte Allele häufiger zu finden waren (65). Die Ergebnisse konnten aber bis heute weder bestätigt

werden (66; 67), noch wurden allelische Variabilitäten in kodierenden Sequenzen des DRD2 identifiziert, die als Kandidaten-Variation die Anfälligkeit für ADHS erhöhen könnten (68).

Das DRD1-Gen

Der DRD1 ist der Rezeptor, der am weitesten im ZNS verteilt ist und in der höchsten Dichte exprimiert wird (59). Die höchsten Konzentrationen im Kortex finden sich im anterioren Gyrus cingulus (61) sowie im präfrontalen und temporalen Kortex (16). In den Basalganglien verteilen sich die D1-Rezeptoren hauptsächlich auf den direkten, die Motorik fördernden Pfad (vgl. Kapitel 1.2.4.1). Da der AGC für die exekutiven Funktionen zuständig ist (vgl. Kapitel 1.2.1.2), könnte ein Defekt im D1-Rezeptor neben einer gestörten motorischen Kontrolle (Basalganglien) und verminderter Aufmerksamkeitsleistung (PFC) auch zum „dysexekutiven Syndrom“ führen (AGC, vgl. Kapitel 1.2.4.2; 46; 7).

Bislang wurden keine Untersuchungen durchgeführt, die das DRD1-Gen auf Assoziation mit ADHS überprüft haben. In einer kleinen Fallgruppe mit 28 ADHS-Patienten konnten keine Sequenz-Variabilitäten im Gen gefunden werden, die eine veränderte Rezeptorfunktion vermuten ließen (69).

Das DRD5-Gen

Das Auftreten des D5-Rezeptors ist hochspezifisch: Man findet diesen Rezeptor nur im Hippocampus und im Zwischenhirn. Er könnte demnach an affektiven, neuroendokrinen und schmerz-assoziierten Aspekten des Dopamins beteiligt sein (61; 16).

In mehreren Studien konnte ein nicht-signifikanter Trend beobachtet werden, mit dem ein 148-bp-Allel eines Mikrosatelliten-Markers mit ADHS assoziiert war, der sich ganz in der Nähe des DRD5-Gens befindet (70). Diese Assoziation scheint sich auf den primär unaufmerksamen und auf den gemischten ADHS-Typ zu beschränken.

Tab. 2. 2: Die Dopamin-Rezeptor-Familien und ihre Subtypen

auf spezielle Funktionen wie Lernen und Gedächtnis, Sucht und Selbststimulation wird nicht weiter eingegangen (vgl. hierzu 59)

Rezeptor-Familie	D1-ähnliche Familie		D2-ähnliche Familie		
	Wirkung	Über Gs-Proteine Aktivierung der Adenylat-Cyclase		Über Gi-Proteine Hemmung der Adenylat-Cyclase	
Rezeptor-Subtyp	D1	D5	D2	D3	D4
Vorkommen	dorsales Striatum, AGC, PFC, temporale Areale	Hippocampus, Zwischenhirn	dorsales Striatum, Mittelhirn, Colliculi superiores	ventrales Striatum, Ncl. accumbens	präfrontale und temporale Areale, limbisches System
Funktion	Motorik	Affekt, Neuroendokrinologie, Schmerz	Motorik	Kognition, Emotion, Motorik,	Kognition, Emotion
Kommentar	Exekutive, Aufmerksamkeit		Aufmerksamkeitswechsel	Motivation	Aufmerksamkeit

Enzyme im Dopamin-Haushalt

Das Tyrosin-Hydroxylase-Gen

Kirley et al., (66) und Payton et al., (71) haben die Bedeutung genetischer Defekte der Tyrosin-Hydroxylase bei ADHS untersucht. Während die erste Forschungsgruppe eine nicht-signifikante Assoziation beobachten konnte, fielen die Ergebnisse bei der zweiten Gruppe negativ aus. Das Enzym wandelt Tyrosin in Dopa um, der Vorstufe des Dopamins. Ein Defekt des Enzyms könnte so über einen Mangel an Dopa auch einen Dopamin-Mangel hervorrufen.

Das Dopa-Decarboxylase-Gen

Das Dopa-Decarboxylase-Enzym (vgl. Abb. 2.2) katalysiert die Decarboxylierung von Dopa zu Dopamin. Studien mit Radiopharmaka zeigten eine deutliche Abnahme der Dopa-Decarboxylase-Aktivität im präfrontalen Kortex bei Erwachsenen mit ADHS

(12). Zwar sind niedrige extrazelluläre DA-Konzentrationen (sowie DA-D1- und D2-Rezeptorblockade) mit einer reaktiven Erhöhung der Dopa-Decarboxylase-Aktivität assoziiert, und umgekehrt findet sich bei Aktivierung dieser D1- und D2-Rezeptoren eine Down-Regulation des Enzyms (zitiert nach 12). Dennoch wurde die verminderte Aktivität des Enzyms aufgrund diverser Studienergebnisse, die klinische und biologische Unterschiede zwischen erwachsenen und jugendlichen ADHS-Patienten zu Tage brachten, als sekundärer Effekt eines „primären subkortikalen dopaminergen Defizits“ interpretiert. Die erniedrigte Dopa-Decarboxylase-Aktivität soll durch Interaktion des primären neuronalen Defizits mit Reifungs- und Alterungsprozessen im Gehirn zustande kommen (12).

In diesem Zusammenhang ist es denkbar, dass ein Defekt im Dopa-Decarboxylase-Gen eine verminderte Aktivität und damit einen erniedrigten Dopamin-Spiegel bewirkt. Gesucht wurde bisher nach einer 4-bp-Insertion/Deletion in Exon 1, es konnten jedoch nur gering signifikante Zusammenhänge zwischen ADHS und einem veränderten Dopa-Decarboxylase-Gen hergestellt werden.

Das Dopamin- β -Hydroxylase-Gen

Die Dopamin- β -Hydroxylase (DBH, vgl. Abb. 2.2) sorgt für die Umwandlung von Dopamin in Noradrenalin (NA). NA hemmt über einen negativen Feedback-Mechanismus die Produktion von Dopamin (45). Eine defekte DBH würde also zu einem Ungleichgewicht des Dopamin-Noradrenalin-Spiegels führen und könnte so hyperaktives Verhalten auslösen.

Der Umstand, dass einigen ADHS-Patienten, die nicht auf MPH-Behandlung ansprechen, mit Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern wie den trizyklischen Antidepressiva Desipramin, Nortriptylin oder Atomoxetin (Strattera®) geholfen werden kann, unterstützt die Annahme einer Beteiligung von NA an der Symptomatik von ADHS (57; 20; 45). In den meisten Studien zur DBH konnten Trends beobachtet werden, die eine gehäufte, aber statistisch nicht signifikante Übertragung bestimmter Allele bei ADHS beschreiben (46). Signifikante Assoziationen zu ADHS konnte lediglich von Roman et al. (2002, zitiert nach 46) nachgewiesen werden.

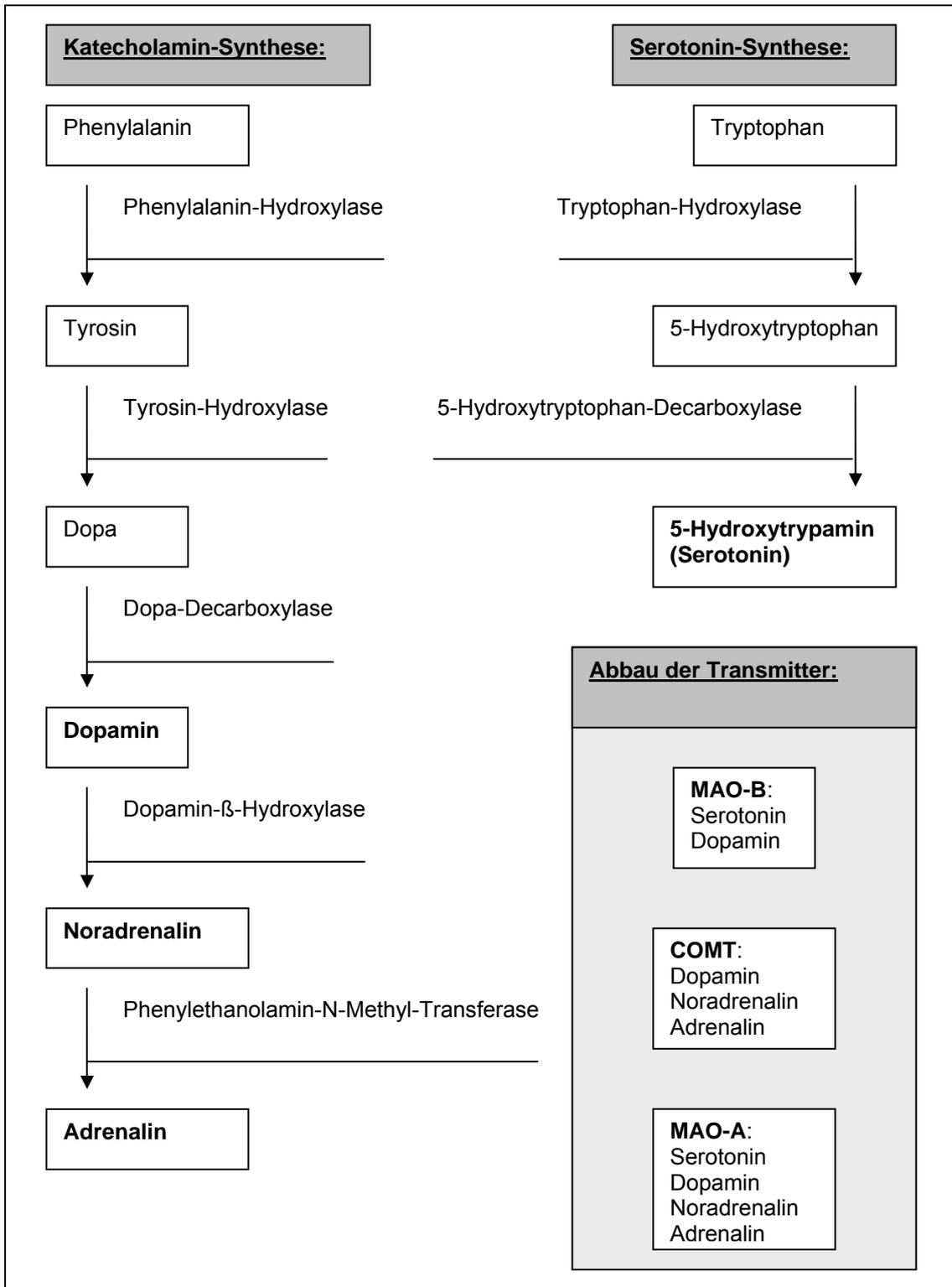


Abb. 2. 2: Biosynthese von Katecholaminen und Serotonin

2.4.2.2 X-chromosomal vererbte Gene

Das MAO-Gen

Untersucht wurde auch ein möglicher Zusammenhang zwischen ADHS und dem Enzym Mono-Amino-Oxidase (vgl. Abb. 2.2). Dieses Gen wird X-chromosomal vererbt. Damit kann beim männlichen Geschlecht ein Defekt auf diesem Gen nicht durch ein zweites normales Gen kompensiert werden. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die Geschlechtsabhängigkeit der Erkrankung sein. Das Enzym kommt in zwei Isoformen vor. Die MAO-A baut Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Tyramin und Serotonin ab, die MAO-B verwendet als Substrate nur Dopamin und Tyramin. Klinische Studien konnten eine erfolgreiche Behandlung von ADHS-Patienten mit MAO-B-Hemmern belegen (zitiert nach 72). In genetischen Studien konnte eine Assoziation zwischen ADHS und dem DXS7-Locus (einem Genort, der starke Kopplung mit den MAO-Genen zeigt) sowie dem MAO-A-Gen nachgewiesen werden (72; 73).

Das Androgen-Rezeptor-Gen

Im Androgen-Rezeptor-Gen konnte ein Trinukleotid-Repeat-Polymorphismus mit zwei verschiedenen Sequenzen (CAG und GGC) im ersten Exon identifiziert werden. In der Normalbevölkerung findet man diese Triplets in bis zu 30facher Wiederholung. Häufigere Wiederholungen des CAG-Polymorphismus verursacht spinale Muskelatrophie. Eine signifikante Assoziation des Androgen-Rezeptor-Gens mit ADHS konnte hergestellt werden (zitiert nach 45).

Das GABA-Rezeptor-alpha3-Gen

Weitere X-chromosomal vererbte Gene, die für ADHS ursächlich sein könnten, sind das GABA-Rezeptor-alpha3-Gen bzw. -beta3-Gen. Gamma-Amino-Buttersäure wirkt als inhibitorischer Neurotransmitter. Zeigen die entsprechenden Rezeptoren jedoch Defekte auf, könnten die für ADHS typischen Störungen in den Hemmungsmechanismen ausgelöst werden (45).

2.4.2.3 Gene, die den Noradrenalin-Haushalt beeinflussen

Das COMT-Gen

Ebenfalls am Abbau von Noradrenalin und Dopamin ist die Katechol-O-Methyl-Transferase (COMT, vgl. Abb. 2.2) beteiligt. Beim DiGeorge-Syndrom, welches durch eine Deletion in der COMT-Gen-Region ausgelöst wird, gilt ADHS als komorbide Störung (52). Deshalb wurde nach einer Verbindung zwischen dem COMT-Gen und ADHS gesucht. Ein weiterer Hinweis auf eine Beteiligung des COMT-Gens lieferte die Kenntnis eines SNP, der zum Austausch einer Aminosäure führt (Valin gegen Methionin). Homozygotie für das Methionin-Allel resultiert in niedriger, Homozygotie für das Valin-Allel zu drei- bis vierfach erhöhter Enzymaktivität. In Analogie zum DAT1-Polymorphismus könnte es zu einem erniedrigten Dopamin-Spiegel im synaptischen Spalt kommen. In keiner der vorliegenden Studien konnte jedoch eine signifikante Assoziation nachgewiesen werden (74).

Adrenalin-Rezeptor-Gene

In den Studien von Hunt et al. (1985, 1990, 1991, zitiert nach 21 und 19) konnte eine erfolgreiche Behandlung von ADHS-Kindern mit Clonidin, einem präsynaptischen alpha-2a-adrenergen-Rezeptor-Agonisten, nachgewiesen werden. Clonidin hemmt die Freisetzung von Noradrenalin in den synaptischen Spalt. Nach einem Model von Malone (1994, zitiert nach 75) führt eine Übererregung des noradrenergen Systems unter anderem zu Unaufmerksamkeit und erhöhter Ablenkbarkeit auf externe Stimuli. Eine bekannte polymorphe Basenpaar-Veränderung (SNP) außerhalb des Gens könnte Einfluss auf die Transkriptions-Regulation nehmen, wodurch es im Falle einer erhöhten Expression zu einer gesteigerten NA-Konzentration im synaptischen Spalt kommen könnte. Bisher konnten jedoch keine oder nur sehr geringe Effekte nachgewiesen werden (75).

Das Norepinephrin-1-Transporter-Gen

Die medikamentöse Behandlung mit dem hochspezifischen Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Tomoxetin lenkte die Aufmerksamkeit auch auf den Norepinephrin-1-Transporter. Mehrere allelische Variationen im Norepinephrin-1-Transporter-Gen wurden auf Kopplung getestet, bisher ohne signifikante Ergebnisse (76).

2.4.2.4 Gene, die den Serotonin-Haushalt beeinflussen

Niedrige serotonerge Aktivität wurde sowohl in Tierversuchen, als auch beim Menschen mit Impulsivität, Aggressivität und Disinhibition in Verbindung gebracht (77). Außerdem spielt Serotonin eine wichtige Rolle bei Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen, aggressivem und impulsivem Verhalten. Dies sind alles Störungen, die gemeinsam mit bzw. als Symptom der ADHS auftreten.

Das Tryptophan-2,3-Dioxygenase-Gen

Das Enzym senkt indirekt den Serotonin-Spiegel, indem es den Vorläufer Tryptophan abbaut. Eine Mutation, die die Aktivität des Gens erhöhen würde, würde über den verstärkten Abbau von Tryptophan indirekt ebenfalls zu niedrigeren Serotonin-Spiegeln führen. Zwei SNP konnten in Intron 6 identifiziert werden, wobei 17% der Kontrollgruppe und rund 30% der Fallgruppe (ADHS, Tourette-Syndrom und Drogenabhängige Patienten) eine der beiden SNP trugen (45).

Das Tryptophan-Hydroxylase-Gen

Das Gen kodiert das limitierende Enzym in der Biosynthese des 5-Hydroxy-Tryptamin (Serotonin, vgl. Abb. 2.2). Eine Mutation, die eine geringere Aktivität zur Folge hätte, würde also den Serotonin-Spiegel ebenfalls senken. In einer Studie von Tang et al. (78) wurde ein SNP (A218C) im Tryptophan-Hydroxylase-Gen auf Assoziation mit ADHS untersucht, die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

Serotonin-Transporter-Gene (5-HTT-Gene)

Der Serotonin-Spiegel im synaptischen Spalt wird durch 5-HTT reguliert. Die Aktivität des Transporters ist von einem Polymorphismus in der Promotorregion abhängig. Eine 44bp-Deletion in der Promotor-Region führt zu einem S-Allel (short), welches eine verminderte Transkription des Transporters auslöst, wodurch weniger Serotonin aus dem synaptischen Spalt entfernt wird. Der Wild-Typ ist das L-Allel (long). Homozygotie für das L-Allel sorgt für eine höhere 5-HTT-Funktion als der heterozygote L/S oder homozygote S/S-Genotyp. Man geht davon aus, dass Träger des homozygoten L/L-Genotyps eine deutlich bessere Serotonin-Wiederaufnahme haben, als der heterozygote L/S- und homozygote S/S-Genotyp. ADHS-Patienten sind öfters homozygot für den L/L-Polymorphismus als die Normalbevölkerung (zitiert nach 77). Seeger et al. (79) konnten eine signifikante Überexpressivität vom L/L-Polymorphismus

bei Kindern und Jugendlichen mit dem hyperkinetischen Syndrom nachweisen. Manor et al. (77) stellte eine signifikante Verminderung des S/S-Genotyps bei ADHS-Patienten des Typ III (hyperaktiv-impulsiv und unaufmerksam) fest.

Serotonin-Rezeptor-Gene (5-HTR-Gene)

Eine verringerte Sensitivität oder niedrigere Rezeptordichte von Serotonin-Rezeptoren könnte ähnliche Effekte haben wie ein zu niedriger Serotonin-Spiegel. Dementsprechend wurde nach allelischen Variationen gesucht. Bisher wurden jeweils ein SNP im 5-HTR-1B (G861C) und im 5-HTR-2A (T102C) entdeckt und zum Teil erfolgreich auf Assoziation mit ADHS getestet (80; 81).

2.4.2.5 Weitere Kandidatengene

Das SNAP-25-Gen

Das synaptosomal-assoziierte Protein mit der Größe von 25 kDalton (Snap-25) ist ein präsynaptisches Plasmamembran-Protein, welches vor allem in Nervenzellen exprimiert wird. Es ist für die Verschmelzung der präsynaptischen Vesikel mit der Plasmamembran und damit für die Freisetzung von Neurotransmittern verantwortlich. Tierversuche (Coloboma-Maus) zeigten, dass mutante Tiere (Deletion des SNAP-25-Gens) hyperaktives Verhalten an den Tag legten, welches auf Dextroamphetamin rückläufig war (82; 83). Es wurden verschiedene DNS-Varianten entdeckt und auf Assoziation mit ADHS getestet. Die Ergebnisse sind jedoch inkonsistent, so dass weitere Studien gefordert werden (84; 85).

Der nikotinische Acetylcholin-Rezeptor

Medikation mit zentralen nikotinischen Agonisten (z.B. ABT-418) erhöhen die Aufmerksamkeit bei erwachsenen ADHS-Patienten, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass Nikotin die Freisetzung von Dopamin auslöst. Dies wird auch als Grund für die frühe Zigarettenabhängigkeit („Selbstmedikation“) bei Kindern mit ADHS angesehen (86; 6). Aus den genannten Gründen wurde eine bekannte genetische Variation (Cfol-Polymorphismus) des nikotinischen Alpha-4-Rezeptor-Gens auf Assoziation mit ADHS getestet. Bisher konnte kein signifikanter Nachweis erbracht werden (86).

Tab. 2. 3: Auf Assoziation untersuchte Gene bei ADHS und deren Rolle in der Ätiologie

Gene, die den Dopamin-Haushalt beeinflussen			
Gen	Ergebnis	Autor	Kommentar
DAT1-Gen	9 Studien zum 10-R-Allel: 4 konnten Kopplung nachweisen, 5 nicht	Di Maio et al., 2003 (46)	Familienbasierende Assoziationsstudie
DRD4-Gen	8 Studien: 7 Studien konnten Kopplung nachweisen, 1 nicht	Di Maio et al., 2003 (46)	Fall-Kontroll-Studien
	15 Studien: 7 Studien konnten Kopplung nachweisen, 8 nicht	Di Maio et al., 2003 (46)	Familienbasierende Assoziationsstudie
DRD3-Gen	Keine Signifikanz	Kirley et al., 2002 (66); Barr et al., 2000 (87); Payton et al., 2001 (71); Muglia et al., 2002 (64)	Familienbasierende Assoziationsstudie
DRD2-Gen	keine Signifikanz / Trend bei verschiedenen Polymorphismen	Kirley et al., 2002 (66)	Nicht ersichtlich aus Abstract
	Keine Signifikanz	Rowe et al., 1999 (67)	Fall-Kontroll-Studie
	Keine kodierenden Varianten	Todd et al., 2002 (68)	Screening nach Mutationen bei ADHS-Patienten
DRD1-Gen	Keine Signifikanz	Kirley et al., 2002 (66)	Nicht ersichtlich aus Abstract
	Keine Sequenzveränderungen	Feng et al., 1998 (69)	Screening nach Mutationen bei psychiatrischen Patienten
DRD5-Gen	Assoziation mit dem primär unaufmerksamen Typ	Lowe et al., 2004 (70)	Familienbasierende Assoziationsstudie; kleine Patientenzahl
	Trend	Payton et al., 2001 (71)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	Keine Assoziation	Barr et al., 2000, zitiert nach (46)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	Trend	Tahir et al., 2000, zitiert nach (46)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	Trend	Daly et al., 1999, zitiert nach (46)	Familienbasierende Assoziationsstudie

Tyrosin-Hydroxylase-Gen	Trend	Kirley et al., 2002 (66)	Nicht ersichtlich aus Abstract
	Keine Assoziation	Payton et al., 2001 (71)	Familienbasierende Assoziationsstudie
Dopa-Decarboxylase-Gen	Marginale Signifikanz	Kirley et al., 2002 (66)	Nicht ersichtlich aus Abstract
Dopamin-β-Hydroxylase	Signifikanz	Roman et al., 2002, zitiert nach (46)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	Keine Signifikanz	Payton et al., 2001 (71)	
	Trend	Daly et al., 1999, zitiert nach (46)	
X-chromosomal vererbte Gene			
Gen	Ergebnis	Autor	Kommentar
MAO-A	Assoziation des DXS7-Locus (gekoppelt an MAO-Gene)	Jiang et al., 2000 (72)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	MAO-A-Assoziation , keine Assoziation für MAO-B	Jiang et al., 2001 (73)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	Trend für MAO-A	Payton et al., 2001 (71)	Familienbasierende Assoziationsstudie
Androgen-Rezeptor-Gen	Signifikanz	Comings, 2001 (45)	Originalarbeit nicht benannt; keine Aussage zum Studiendesign
GABA-Rezeptor-alpha3-Gen			
Gene, die den Noradrenalin-Haushalt beeinflussen			
Gen	Ergebnis	Autor	Kommentar
COMT	Keine Signifikanz	Barr et al., 1999 (52)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	6 Studien, 1 konnte Kopplung nachweisen, 5 nicht	Di Maio et al., 2003 (46)	Familienbasierende Assoziationsstudie
Adrenalin-Rezeptoren	Keine Signifikanz	Xu et al., 2001 (75)	Familienbasierende Assoziationsstudie
Norepinephrin-1-Transporter	Keine Signifikanz	Barr et al., 2002 (76)	Familienbasierende Assoziationsstudie

Gene, die den Serotonin-Haushalt beeinflussen			
Gen	Ergebnis	Autor	Kommentar
Tryptophan-2,3-Dioxygenase-Gen	Signifikanz	Comings, 2001 (45)	Originalarbeit nicht benannt; keine Aussage zum Studiendesign
Tryptophan-Hydroxylase-Gen	Keine Signifikanz	Tang et al., 2001 (78)	Familienbasierende Assoziationsstudie
Serotonin-Transporter (5-HTT)	S/S-Homozygotie signifikant erniedrigt	Manor et al., 2001 (77)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	L/L-Homozygotie signifikant erhöht	Seeger et al., 2001 (79)	Fall-Kontroll-Studie
Serotonin-Rezeptoren (5-HTR)	Keine Signifikanz für 5-HT-2A-Rezeptor	Zoroglu et al., 2003 (88)	Fall-Kontroll-Studie
	Trend für 5-HT-1B-Rezeptor	Quist et al., 2003 (80)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	Trend für 5-HT-2A-Rezeptor	Li et al., 2002 (81)	
	Signifikanz für 5-HT-1B-Rezeptor, keine Signifikanz für 5-HT-2A-Rezeptor	Hawi et al., 2002	
Weitere Kandidatengene			
Gen	Ergebnis	Autor	Kommentar
Nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor	Trios Keine Signifikanz	Kent et al., 2001 (86)	Familienbasierende Assoziationsstudie
SNAP-25	Biased transmission	Barr et al., 2000 (82)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	Signifikanz	Brophy et al., 2002 (83)	Familienbasierende Assoziationsstudie
	Trend	Mill et al., 2002 (85)	Fall-Kontroll-Studie
	Trend	Kustanovich et al., 2003 (84)	Familienbasierende Assoziationsstudie

2.4.3 ADHS als multifaktorielle Erkrankung

2.4.3.1 Gene

Jedes der zuvor beschriebenen Gene (vgl. Tab. 2.3) kann ein kleines Puzzleteil darstellen, das die Entstehung von ADHS begünstigt. Zwar liegt die Gesamtbeteiligung der Genetik bei ADHS bei 80% (29). Dennoch war der Effekt eines einzelnen Gens selten größer als 5% (46). Dies lässt sich nur anhand einer polygenen Vererbung erklären. Erst das Zusammentreffen mehrerer defekter Gene (und damit die Summation - vielleicht sogar die Potenzierung der Effekte) soll zu einer Manifestation der ADHS-Symptomatik führen. Auf die Bedeutung von Umweltfaktoren in der Ätiologie der ADHS wurde bereits in Kapitel 2.4.1 hingewiesen. Der modifizierende Einfluss der Umwelt auf die Ausprägung der ADHS sowie die Interaktion zwischen Genetik und Umwelt werden in den Kapiteln 2.4.3.2 und 2.4.3.3 erläutert. Die Hypothese einer polygenen Vererbung der ADHS wird dadurch gestützt, dass auf ihrer Grundlage häufig beobachtete Phänomene der ADHS erklärt werden können:

⇒ Die unterschiedliche Ausprägung der Erkrankung unter Geschwistern und Eltern: Geht man davon aus, dass viele verschiedene Gene bei der Entstehung von ADHS beteiligt sind, liegt die Vermutung nahe, dass es einen „Schwellenwert“ (Anzahl defekter Gene) für die Manifestation von ADHS gibt. Angenommen, der Schwellenwert liegt bei 10 Genen, dann können durchaus beide Elternteile gesund sein und dennoch durch Summation ihrer Gene ADHS an ihre Kinder übertragen. Abhängig davon, welche und wieviele defekte Gene zusammentreffen, entscheidet sich, ob ein Kind an ADHS erkrankt, und wenn, welche Symptome in welcher Stärke auftreten. Ferner könnte man mit dieser Theorie auch die drei Subtypen erklären, wie sie das DSM-IV unterscheidet. Schließlich gibt sie auch eine Erklärung dafür, weshalb manche genetischen Variationen als Polymorphismen auch in der Normalbevölkerung auftreten, und andere Gendefekte zwar sehr spezifisch, aber nur sehr selten bei ADHS-Patienten zu finden sind. Die Vorstellung von einem „Schwellenwert“, der überschritten werden muss, um ADHS auszulösen, kann dazu genutzt werden, in Familien mit nur einem betroffenen Elternteil und einem betroffenen Kind, etwaige Scham- und Schuldgefühle des erkrankten Elternteils zu lindern, da auch die Gene des gesunden Elternteils durchaus an der Erkrankung des Kindes beteiligt sein können (45).

⇒ Das breite Spektrum an Komorbidität innerhalb der Familie:

Einige der genetischen Veränderungen lassen sich nicht nur bei ADHS-Patienten, sondern auch beim Tourette-Syndrom oder bei oppositionellem Trotzverhalten finden. Viele ADHS-Kinder leiden an anderen, komorbiden Störungen wie Depressionen (15-75%), oppositionellem Trotzverhalten (30-60%), Verhaltensstörungen (30-50%), Teilleistungsstörungen (10-90%), Alkohol- und Drogenmissbrauch (5-20%), Tics oder Phobien (25%) (zitiert nach 44; 45). Auch in der Verwandtschaft lässt sich dieses breite Spektrum an Komorbiditäten, vor allem Alkoholabhängigkeit, Drogenmissbrauch, Depressionen (29) nachweisen. Man geht davon aus, dass es bei diesen Störungen zu Überlappungen der defekten Gene kommt. Anders gesagt: es gibt Gene, die nur für die Entwicklung von ADHS verantwortlich sind. Andere ADHS-Gene tragen zusätzlich für die Entwicklung von beispielsweise dem Tourette-Syndrom bei, wieder andere nur für die Entstehung des Tourette-Syndroms. So fand man heraus, dass 50-90% derjenigen, die am Tourette-Syndrom leiden, ebenfalls an ADHS erkrankt sind (45). Umgekehrt scheint ADHS jedoch unabhängig vom Tourette-Syndrom aufzutreten. Einige Wissenschaftler spekulieren, dass ADHS eine alternative Expression eines möglichen Tourette-Syndrom-Genes ist (zitiert nach 44).

⇒ Die unterschiedliche Wirkung verschiedener Medikamente auf die Patienten:

Mit diesem Hintergrund wird auch verständlich, weshalb manchen ADHS-Kindern mit Methylphenidat geholfen werden kann, welches in den Dopaminhaushalt eingreift, anderen jedoch nur mit einem Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, wieder anderen mit einer Kombinationstherapie mit trizyklischen Antidepressiva, die den Serotonin-Haushalt beeinflussen.

⇒ Die Variation der Studienergebnisse:

In Kapitel 2.2 wurde ausführlich beschrieben, wie es zu den inkonsistenten Ergebnissen bei Assoziationsstudien zur ADHS aufgrund der Methodik kommen kann. Ein weiterer Punkt, der die Entstehung widersprüchlicher Ergebnisse fördert, ist die eben beschriebene Modellvorstellung der polygenen Vererbung. Ist die Zahl der vermuteten Kandidatengene erheblich höher als der postulierte Schwellenwert, kommt es zu vielen unterschiedlichen Zusammenstellungen der tatsächlich beteiligten Gene, die letztendlich

die Symptome auslösen. Jeder einzelne Patient besitzt sein individuelles Muster an defekten Genen. Je nach Patientenkollektiv kann dann in der einen Studie eine Assoziation eines bestimmten Gendefektes nachgewiesen werden, in einer anderen Studie mit einem anderen Kollektiv jedoch nicht.

Bei den Überlegungen über die genetische Beteiligung sollte man jedoch immer bedenken, dass für die Diagnose ADHS nur unzureichende Instrumente zur Verfügung stehen (89). Obwohl das DSM-IV eine umfassende Beschreibung aller Symptome und deren Kombinationsmöglichkeiten als Richtlinie vorgibt, scheitert die Diagnostik an einem Mangel an Instrumenten, mit der diese Symptome festgestellt werden können. Von einer einheitlichen Diagnostik in den diversen Studien ist ohnehin nicht auszugehen, da jede Studie andere Instrumente verwendet. Damit muss bei allen Studien davon ausgegangen werden, dass ein gewisser Prozentsatz falsch positiver Probanden einbezogen wurde.

2.4.3.2 Umweltfaktoren

Als Umweltfaktoren werden Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Rauchen und Drogenkonsum in der Schwangerschaft, Frühgeburten, etc.), Nahrungsmittelallergie und -Unverträglichkeit, soziales Umfeld (Familie, Erziehung, Wohnsituation), und Umweltgifte (Blei) diskutiert.

Eine Vielzahl der Untersuchungen zu Komplikationen in der Schwangerschaft und unter der Geburt sind aufgrund methodischer Mängel nur beschränkt aussagefähig. Oft wurde der gewichtigste Faktor - die Genetik - nicht berücksichtigt, indem die Eltern nicht auf ADHS untersucht worden waren (34). Auch waren häufig die Einschlusskriterien für die ADHS-Kinder ungenügend oder unklar.

Ähnliches trifft für die Studien zu, die den Zusammenhang zwischen Bleivergiftung und ADHS untersuchen. Zwar ist ein hoher Plasmaspiegel an Blei mit neurologischen Schäden, Ablenkbarkeit, Hyperaktivität und Unruhe assoziiert. In den meisten Fällen von ADHS spielt Blei aber keine ursächliche Rolle (7).

Kontrollierte Studien über den Einfluss der Ernährung bei der Symptomatik der ADHS konnten einen kausalen Zusammenhang ausschließen (35). Für den modifizierenden Einfluss einer Lebensmittelallergie auf die Symptomatik spricht auch der Umstand, dass

eine oligoantigene Diät bei ADHS nur den Patienten hilft, die eine allergische Disposition vorweisen (zitiert aus (37), vgl. Anhang 1).

Ein ungünstiges soziales Milieu kann die Ausprägung und die Auswirkung der ADHS-Symptome modifizieren, dies gilt jedoch generell für alle psychischen Erkrankungen und ist nicht spezifisch für ADHS (35). Dennoch darf das Verhalten der Eltern nicht unterschätzt werden. Sie können die Symptome der Kinder durch geschicktes Verhalten so reduzieren, dass die Diagnose nicht mehr zu stellen ist. Dies wird beispielsweise ermöglicht, wenn Eltern die Symptome durch Vorgabe enger Richtlinien und Struktur so vermindern, dass die Auffälligkeiten nur noch in einem Lebensbereich – z.B. Schule – vorhanden sind, wo sie selbst keinen Einfluss nehmen können. Andererseits können Eltern, die selbst an ADHS leiden, die Symptomatik der Kinder steigern, da keine Kompetenzen da sind, die die Schwierigkeiten der Kinder mildern könnte.

Ein weiterer Aspekt ist, dass ADHS-Eltern ihr Verhalten teilweise auf ihre Kinder übertragen, ohne dass diese tatsächlich an ADHS erkrankt sind. Wenn ein Elternteil selbst Probleme mit der Bewältigung alltäglicher Probleme besitzt, wird er kaum in der Lage sein, seinen Kindern beizubringen, wie man ein Projekt plant oder Arbeitsabläufe organisiert. Wenn ein Elternteil keine Prioritäten bei der Bearbeitung anfallender Arbeiten setzen kann, wird auch das Kind nicht lernen, Wichtiges von Unwichtigem zu unterscheiden. Auf diese Weise können sich durchaus Vergesslichkeit, Unaufmerksamkeit und Konzentrationsmangel bei solchen Kindern als Symptome manifestieren. Deren Ursachen müssen jedoch nicht zwangsläufig in einer ADHS des Kindes liegen; sie können auch darin begründet sein, dass diese Kinder nie gelernt haben, Ordnung zu halten, strukturiert zu arbeiten oder Entscheidungen über die Priorität einer Aufgabe zu fällen.

2.4.3.3 Gen-Umwelt-Interaktion

Gene reagieren auf ihre Umwelt (49). Studien über Ureinwohner im nördlichsten Kanada und der Arktis haben im Zuge der zunehmenden Verwestlichung klare Veränderungen der Phänotypen in der Bevölkerung dargelegt. Dass sich solche massiven Veränderungen auf die Gesundheit auswirken müssen, scheint unumgänglich. Am deutlichsten war hier der Zuwachs der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen (49). Es gibt aber auch Gen-Umwelt-Interaktionen unter natürlicheren Bedingungen.

Durch zahlreiche Blutuntersuchungen von Personen, die in der arktischen Umgebung und damit unter extremen jahreszeitlichen Schwankungen arbeiten, konnten beträchtliche Unterschiede der saisonalen Blutzusammensetzung festgestellt werden.

Die Aktivität von Genen ist außerdem abhängig vom Alter des Individuums (7). Mefford & Potter (18) berichten beispielsweise von einer Zunahme der MAO-Aktivität im Alter, die zu einer Senkung des Noradrenalin-Spiegels führt. Bradshaw (7) spricht von zahlreichen Genen, die im Laufe der Entwicklung aktiviert und wieder deaktiviert werden können. Diese Aktivierung und Deaktivierung soll von Umwelteinflüssen und anderen genetischen Faktoren beeinflusst bzw. gesteuert werden. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass die Symptome der ADHS im Alter bei einigen Patienten ganz verschwinden oder sich zumindest mildern bzw. wandeln.

Solche Gen-Umwelt-Interaktionen erschweren die Arbeit der Forscher und machen eine präzise Ursachenforschung beinahe unmöglich. ADHS tritt in vielen Kulturen auf allen Kontinenten der Erde auf. Dementsprechend sind Forscherteams auf allen Kontinenten auf der Suche nach der Ursache der ADHS. Dabei ist es offensichtlich, dass eine Han-Chinese-Population erstens einen gänzlich anderen genetischen und zweitens einen ebenso andersartigen umweltbedingten Hintergrund besitzt als eine Population im Norden Irlands. Deshalb ist es auch nicht verwunderlich, wenn beispielsweise das DRD4-7-Repeat-Gen bei einer Türkischen Population signifikant mit ADHS assoziiert ist, nicht aber bei einer US-Amerikanischen Population (zitiert nach 46).

2.5 Zusammenfassung der Genetik

ADHS ist eine komplexe genetische, da multifaktoriell vererbte Erkrankung.

Die Anwendung familienbasierender Assoziationsstudien ist bei komplexen genetischen Erkrankungen geboten, da sie den Vorteil interner Kontrollgruppen bietet, wodurch störende Effekte einer Populations-Stratifikation (Fall-Kontroll-Studien) vermieden werden. Unter Verwendung solcher familienbasierender Assoziationsstudien können in der Regel zwei statistische Testverfahren angewandt werden:

Der HHRR ist ein Test für Kopplungsungleichgewichte. Ist ein solches Kopplungsungleichgewicht nachgewiesen, muss man anschließend eine Kopplungsanalyse durchführen, weil die beiden miteinander vererbten Allele im Extremfall auch auf verschiedenen Chromosomen sitzen können. Der HHRR kann nur

reine Triaden verwenden, schließt aber homozygote Eltern aus der Untersuchung nicht aus. Die Nullhypothese lautet: δ (Symbol für Kopplungsungleichgewicht) = 0.

Der TDT ist ein rein statistischer Assoziationstest, der Kopplung nachweisen will. Er unterscheidet sich von Kopplungsanalysen, dieser Begriff ist reserviert für die Arbeit anhand von Stammbäumen. Der TDT kann auch größere Familien mit mehreren betroffenen Kindern analysieren, er arbeitet nur mit heterozygoten elterlichen Allelen. Die Nullhypothese besagt: θ (Rekombinationshäufigkeit) = 0,5.

Der Stand der Forschung bei den einzelnen Kandidatengen bei ADHS bezüglich dieser drei Fragestellungen ist unterschiedlich. Oft sind diese Fragestellungen noch nicht vollständig geklärt, sollten jedoch bei der genetischen Analyse und deren Interpretation bedacht werden. Von den 21 Genen, die in Kapitel 3.4 vorgestellt worden sind, kommen aufgrund der Datenlage nur 8 Gene als Kandidatengen in Frage (vgl. Tab. 2.3, hellgrau unterlegte Zeilen). Dazu gehören das DAT1- Gen, das DRD4- Gen, das DRD5- Gen, das Dopamin- β -Hydroxylase- Gen, das MAO-A- Gen und das SNAP-25-Gen sowie Gene der Serotonin-Rezeptoren und Transporter.

Das Verständnis der ADHS als multifaktorieller Erkrankung ermöglicht die Erklärung zahlreicher Phänomene, die immer wieder bei ADHS-Familien beobachtet werden (unterschiedliche Ausprägung der Symptomatik zwischen Eltern und Geschwistern, Spektrum der Komorbiditäten, unterschiedliche Effektivität medikamentöser Behandlungen, Variation der Studienergebnisse). Untersuchungen zu Umweltfaktoren zeigen, dass sie allenfalls modifizierenden Einfluss auf die Erkrankung nehmen, aber in der Regel nicht der Auslöser sind. Gen-Umwelt-Interaktionen sind in Zusammenhang mit ADHS noch weitgehend unbekannt, müssen aber beachtet werden, da sie vor allem bei Studien störenden Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse nehmen können.

Die Genetik hat mit einer Erbllichkeit von 80% den *größten Einfluss* auf die Symptomatik. Die Ergebnisse der genetischen Forschung haben eine *polygene* Ursache zum Vorschein gebracht. Die an ADHS beteiligten Gene lösen an *verschieden* Systemen Störungen aus. Letztendlich sprechen all diese Ergebnisse der genetischen Studien am deutlichsten für eine „Multi-Stage-Hypothese“ der ADHS, wie sie in Kapitel 1.3 bereits angesprochen wurde.

II Empirischer Teil

3. Einleitung

3.1 Projekt und institutioneller Rahmen

Die Studie wurde am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltens-Neurobiologie der Universität Tübingen durchgeführt und mit Mitteln der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft (Sonderforschungsbereich 550), aus dem Programm für „Angewandte Klinische Forschung“ der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen sowie von der Christoph-Dornier-Stiftung für Klinische Psychologie unterstützt. Im Projekt wurden von 4 weiteren Doktoranden und von einer Diplomandin folgende Themen bearbeitet:

- Die Atmung als Artefaktquelle bei SCP-Feedback-Verfahren, Diplomarbeit im Studiengang Psychologie, verfasst von Cornelia Weber (90)
- Durchführung eines Neurofeedbacktrainings für Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit- und / oder Hyperaktivitäts-Impulsivitätsstörung (ADHS), Inaugural-Dissertation im Studiengang Psychologie, verfasst von Ulrike Leins (34), Dipl.-Psychologin.
- Neurofeedbacktherapie bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung: Prädiktoren für den Erwerb kortikaler Selbstkontrolle und die klinische Verbesserung, Inaugural-Dissertation im Studiengang Humanmedizin, verfasst von Gabriella Goth (91).
- Neurofeedbacktherapie bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung: Stabilität der kortikalen Selbstregulation und des Therapieerfolgs, Inaugural-Dissertation im Studiengang Humanmedizin, verfasst von Christoph Klinger (92).
- Neurofeedback-Therapie bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung: Zusammenhänge zwischen den langsamen kortikalen Potentialen und dem EEG-Frequenzspektrum, Inaugural-Dissertation im Studiengang Humanmedizin, verfasst von Nicola Rumpf (93).

Die Fragestellung der vorliegenden Studie wird am Ende des Kapitels erläutert.

3.2 Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung

Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) manifestiert sich als Störung der Aufmerksamkeit und / oder in Form hyperaktiver / impulsiver Symptome im Kleinkindalter (Beginn vor dem 7. Lebensjahr). Man unterscheidet drei Subtypen der ADHS: Den sogenannten Mischtyp, der von beiden Symptomkomplexen betroffen ist, den unaufmerksamen Subtyp sowie den hyperaktiv-impulsiven Subtyp. Für die Diagnosestellung müssen fünf verschiedene Kriterien erfüllt werden. Eine genaue Aufschlüsselung der Diagnose-Kriterien findet sich im DSM-IV (94). Auf die sehr ähnliche Einteilung der Hyperkinetischen Störungen nach der internationalen Klassifikation von Krankheiten (95) soll hier nicht weiter eingegangen, da innerhalb des Projektes alle Diagnosen nach dem DSM-IV gestellt wurden.

3.3 Die Therapie der ADHS

3.3.1 Medikamentöse Therapie und Verhaltenstherapie

Das Spektrum der medikamentösen Therapie von ADHS ist groß. Am häufigsten werden Stimulanzien wie Methylphenidat, Amphetamine und Pemolin verordnet, aber auch trizyklische Antidepressiva (Imipramin, Desipramin), spezifische Noradrenalin- (Atomoxetin) oder Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Fluoxetin) sowie zentrale Adrenalin-Rezeptor-Agonisten (Clonidin) und MAO-Inhibitoren (Moclobemid) (44).

Eine andere Therapieoption ist die kognitive Verhaltenstherapie. Da eine alleinige Verhaltenstherapie durch die Schwere der Symptomatik erheblich gestört werden kann, werden die beiden Therapieformen oft miteinander kombiniert. Eine solche Kombinationstherapie erweist sich als sinnvoll, da sie signifikant besser in der Reduktion der Symptome als eine Verhaltenstherapie alleine ist. Auch werden bei einer kombinierten Therapie einige Variablen besser beeinflusst als bei einer rein medikamentösen Behandlung (zitiert nach 96). Kinder, die an der Kombinationstherapie teilnahmen, benötigten außerdem eine geringere Dosis an MPH und zeigten zusätzlich Verbesserungen in sekundären, psychosozialen Variablen (96).

Ein Überblick über empirische Ergebnisse zur kurz- und langfristigen Wirksamkeit der pharmakologischen Behandlung und deren Risiken sowie eine Zusammenstellung der Hauptkritikpunkte an psychotherapeutischen Interventionen findet sich bei Leins (34).

3.3.2 Alternative Behandlungsmethoden

Eine medikamentöse Therapie zeigt bei 35-45% der unaufmerksamen ADHS-Kinder und bei 10-30% der ADHS-Kinder des gemischten Subtyps keine Wirkung (97). Teilweise führen ausgeprägte Nebenwirkungen dazu, dass die medikamentöse Therapie abgebrochen wird. Nach Absetzen der Medikamente kehren die Symptome rasch zurück, positive Langzeiteffekte wurden bisher nicht beobachtet. Das Phänomen der Restsymptomatik ist sowohl bei der medikamentösen Therapie, als auch bei der Verhaltenstherapie bekannt. Weitere Kritikpunkte an der Verhaltenstherapie sind der fehlende Transfer auf andere Lebensbereiche oder Situationen sowie die Instabilität der durch eine Verhaltenstherapie erreichten Verbesserungen (34).

Nach Kirby et al. (96) suchen 50% aller Eltern mit ADHS-Kindern nach alternativen Behandlungsmethoden. Bei 20% der sich in Therapie befindenden ADHS-Patienten stellt eine alternative Behandlung die Methode erster Wahl dar. Die Liste alternativer Behandlungsmethoden (Complementary and Alternative Medicine, CAM) ist lang und unterliegt einem ständigen Wandel. Allen Methoden ist in der Regel gemeinsam, dass kein oder nur umstrittener wissenschaftlicher Nachweis über ihre Effektivität vorliegt und dass sie nebenwirkungsarm sind. Dazu zählen mehr oder weniger von der Schulmedizin anerkannte Bereiche wie Homöopathie, Naturheilverfahren, Traditionelle Chinesische Medizin, Chiropraxis, Osteopathie, aber auch diätetische Maßnahmen sowie das Verabreichen von Vitaminen und Kräutern (98).

Biofeedback-Verfahren werden häufig auch der CAM zugeordnet werden. Dabei handelt es sich um Verfahren, die den Patienten ihre körperlichen Funktionen zurückmelden. Positive (erwünschte) Veränderungen werden verstärkt, so dass die Patienten lernen können, diese Körperfunktionen zu beeinflussen. Ziel ist es, spezifisch nur jene Funktionen zu verändern, deren Veränderungen für den Heilungsprozess notwendig sind. Biofeedback zählt zu den nebenwirkungsärmsten Behandlungsmethoden (99).

Eine spezielle Form des Biofeedbacks ist das Neurofeedback. Dabei handelt es sich um die Rückmeldung von EEG-Signalen. Grundlage des Neurofeedbacks bei ADHS sind elektrophysiologische Veränderungen, die bei Patientenkollektiven (im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen) beobachtet wurden. Entsprechende Studien werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

3.4 Grundlage der Neurofeedback-Therapie bei ADHS

3.4.1 Das Spontan-EEG und dessen Veränderungen bei ADHS-Patienten

Die charakteristischen Frequenzbänder des Spontan-EEGs sind mit bestimmten mentalen Zuständen assoziiert:

- ⇒ Das Alpha-Band (8-13 Hertz) tritt vor allem bei entspanntem Wachzustand, bei geschlossenen Augen oder beim Übergang zur Schläfrigkeit deutlich hervor (30).
- ⇒ Das Beta-Band umfasst Frequenzen, die oberhalb des Alpha-Bandes liegen (14-30 Hertz). Beta-Aktivität tritt einerseits in entspanntem Zustand auf, aber auch bei mentaler Aktivität und Aufmerksamkeit (30). Der Mangel an Beta-Aktivität bei ADHS-Kindern wird deshalb mit der gestörten Aufmerksamkeitsleistung in Verbindung gebracht, weshalb sie bei Neurofeedback-Verfahren als eine der möglichen trainierbaren Variablen verwendet wird. Die Bedeutung des von Clarke et al. (100) berichteten Beta-Exzesses wird in Kapitel 1.2.1.1 erläutert.
- ⇒ Frequenzen unterhalb der Alpha-Aktivität (4-8 Hertz) werden Theta-Aktivität genannt. Interessant hierbei ist, dass dies die normale, vorherrschende Frequenz im kindlichen EEG darstellt und deshalb der Alpha-Aktivität des Erwachsenen entspricht. Theta-Frequenzen beim Erwachsenen werden vor allem im Schlaf, bei tiefer Entspannung und Meditation gemessen. Es wird angenommen, dass solche langsamen Aktivitäten eine Hemmung kortikaler Areale anzeigt (30).
- ⇒ Das Delta-Frequenzband (0,5-3 Hertz) findet man im EEG von Säuglingen und Kleinkindern, sowie im Schlaf-EEG des Erwachsenen (30).

Vermehrtes Auftreten langsamer Frequenzen im EEG von *wachen* Erwachsenen weisen auf pathologische Veränderungen hin. Im kindlichen Hirn wird ein gehäuftes Auftreten solcher Verlangsamungen als Entwicklungsverzögerung interpretiert. Oft wird auch von einem „Persistieren“ der kindlichen Frequenzen gesprochen. Bradshaw (7) verknüpft diese Interpretation mit der Beobachtung, dass viele Symptome der ADHS bei kleinen Kindern physiologisch vorkommen und bei normaler Entwicklung - wie die langsamen Frequenzen - mit dem Älterwerden wieder verschwinden bzw. abnehmen.

Theta-Frequenzbänder stellen neben den Beta-Frequenzbändern eine zweite mögliche Variable dar, die bei Biofeedback-Verfahren zurückgemeldet werden. Weitere Möglichkeiten für ein Neurofeedback-Training der spontanen Frequenzen sind das

Alpha-Training und das Training des sensomotorischen Rhythmus. An dieser Stelle wird nicht weiter auf diese beiden Trainings-Varianten eingegangen. Ramirez et al. (101) und Leins (34) geben eine ausführliche Zusammenfassung über bisher untersuchte Frequenz-Neurofeedback-Verfahren.

EEG-Studien bei ADHS-Kindern haben immer wieder eine verlangsamte Hirnaktivität, vor allem über frontalen Hirnarealen beobachtet, ebenso eine erhöhte Delta-Aktivität in posterioren Bereichen, sowie verminderte Alpha- und Beta-Aktivität - meist ebenfalls über posterioren Gebieten (zitiert nach 102 und 97). Jedoch gibt es auch eine kleine Subgruppe von ADHS-Kindern (ca. 20%), die exzessive Beta-Aktivität in ihrem EEG aufweisen. Dabei handelt es sich vor allem um Jungen des ADHS-Mischtyps (zitiert nach 100; vgl. auch Kapitel 1.2.1.1).

3.4.2 Ereigniskorrelierte Potentiale und deren Veränderungen bei ADHS-Patienten

Weitere Auffälligkeiten im EEG bei ADHS-Patienten findet man bei den ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) sowie bei den langsamen Potentialen (LP). Dabei handelt es sich um sogenannte Potential- oder Gleichspannungsverschiebungen. EKP und LP können nur durch Mittelungsprozesse der Hirnantworten auf wiederholte Reize sichtbar gemacht werden. Sie werden durch Begriffe wie *Latenz* vom auslösenden Ereignis, *Amplitude* und *Polung* (negativ oder positiv) beschrieben. EKPs unterscheiden sich von den LP durch ihre Latenz vom auslösenden Reiz (27). Dabei werden die EKPs noch einmal in eine exogene und endogene Komponente unterteilt. Exogene Komponenten treten innerhalb der ersten 100 Millisekunden nach Reizpräsentation auf (akustisch, visuell, somatosensorisch). Da ihre Merkmale von der Art des Reizes abhängig sind und vor allem die Funktion peripherer sensorischer Organe und zentraler Leitungssysteme darstellen (30), soll hier nicht weiter auf die exogene Komponente eingegangen werden.

Die Potentialverschiebungen, die sich den exogenen Komponenten anschließen (Latenz zwischen 100 und 300-500 Millisekunden), sind weniger von der Art des physikalischen Reizes abhängig, als vielmehr von psychologischen Faktoren wie z.B. Aufmerksamkeit. Dabei werden vor allem die N100 (negative Potentialverschiebung nach 100-200 Millisekunden) sowie die P300 (positive Potentialverschiebung nach 300-

500 Millisekunden) mit Aufmerksamkeit und Informationsselektion in Verbindung gebracht (103).

500 Millisekunden bis zu mehreren Sekunden nach dem Reiz treten die LP auf. Dazu werden die „contingent negative variation“ (CNV) sowie das „Bereitschafts-Potential“ gezählt (ebenfalls eine negative Potentialverschiebung). Die CNV wird in Vorbereitungs- oder Erwartungssituationen registriert, das Bereitschaftspotential etwa 0,8 Sekunden vor einer Bewegung über dem Gyrus praecentralis (30).

Nach einem Modell von Rockstroh et al. (1982; zitiert nach 30) werden negative Potentialverschiebungen von LP mit Prozessen in Verbindung gebracht, die eine kortikale Leistung vorbereiten soll. Die positive Potentialverschiebung hingegen stellt den Verbrauch des negativen Potentials und damit die Leistung selbst dar. Birbaumer & Schmidt (27) sprechen sogar von einer Proportionalität zwischen Ressourcen-Bereitstellung und Negativierung einerseits und Ressourcen-Verbrauch und Positivierung der LP andererseits.

Bei ADHS-Patienten findet man vor allem längere Latenzen und kleinere Amplituden von den EKPs, die mit Aufmerksamkeit assoziiert sind (N100 und P300; 27). Die P300 scheint außerdem mit akademischer Leistungsfähigkeit zusammenzuhängen. Die Amplitude der P300 ist bei Kindern mit Lernschwierigkeiten (im Vergleich zu normalen Kontrollkindern) deutlich verringert. Eine leicht erhöhte Amplitude konnte bei sogenannten „hochbegabten Kindern“ mit einem IQ von über 130 beobachtet werden. Eine reduzierte P300 konnte bei Kindern mit Aufmerksamkeitsproblemen und bei hyperaktiven Kindern beobachtet werden. Man fand außerdem niedrigere Amplituden und längere Latenzen sowie eine abweichende topographische Verteilung der P300 (zitiert nach 102, 103 und 104).

Im Bereich der LP konnten ebenfalls Veränderungen festgestellt werden. Eine der frühesten Studien, die die LP bei Kindern mit und ohne Hyperaktivität untersuchte, beschreibt einen signifikanten Einfluss von Alter und der Konzentration von Blei im Blut auf die LP (zitiert nach 105). Der Zusammenhang zwischen kindlicher Hyperaktivität und erhöhter Bleibelastung konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (zitiert nach 105). Insgesamt wurden 829 Kinder im Alter zwischen 12 und 75 Monaten untersucht. Die Kinder wurden in drei Altersgruppen (1-2,9 Jahre, 3-4,9 Jahre,

5-6,3 Jahre) und innerhalb dieser drei Altersgruppen jeweils in eine Untergruppe mit niedriger (0-30 Mikrogramm pro Deziliter) und hoher (31-60 Mikrogramm pro Deziliter) Bleibelastung aufgeteilt.

Beim Vergleich der CNV in Abhängigkeit vom Alter stellte sich heraus, dass es erst ab einem Alter von 5 Jahren zu einer deutlichen, negativen CNV kommt. In den jüngeren Altersgruppen lag die CNV tendenziell im positiven Bereich: Je jünger die Kinder waren, desto kürzer und desto positiver war die CNV. Zu beachten ist hierbei, dass man in der Literatur ganz unterschiedliche Altersangaben zum erstmaligen Auftreten der CNV findet. Otto & Reiter (105) fassen mehrere Studien zusammen, bei denen die CNV ab einem Alter von 3 Jahren (Walter, 1966), 6 Jahren (Cohen, 1967) bzw. 8 Jahren (Low & Stoilen, 1973, jeweils zitiert nach 105) beobachtet wurde. Die unterschiedlichen Altersangaben sind vermutlich ein Resultat der beschränkten motorischen und sprachlichen Fähigkeiten, der begrenzten Aufmerksamkeitsspanne und der mangelnden Fähigkeit bei sehr jungen Kindern, Augen- und Körperbewegungen zu unterdrücken, was zu Artefakten führt.

Bei der Betrachtung der CNV in Abhängigkeit von der Bleibelastung konnte eine „Umkehr“ des Potentials der CNV bei hoher Bleibelastung in allen drei Altersgruppen beobachtet werden. In den beiden jüngeren Altersgruppen stellte man eine deutliche Negativierung fest, bei der Gruppe von 5-6,3 Jahren dagegen eine deutliche Positivierung bei hoher Bleikonzentration.

Die Zunahme des negativen Potentials mit steigendem Alter bei den „gesunden“ Kindern wurde Entwicklungsprozessen wie dem Wachstum von Nervenzellen im präfrontalen Kortex und der zunehmenden Myelinisierung zugeschrieben. Die Umkehrung des Potentials der CNV bei hoher Bleibelastung und die dabei auftretende hyperaktive Symptomatik hat später dazu geführt, dass Bleivergiftungen als eine mögliche Ursache der ADHS angesehen wurde. Neuere Studien zeigen aber, dass Blei in den wenigsten Fällen eine Rolle spielt (7; vgl. Kapitel 2.4.3.2). So gesehen steht eine hohe Blutkonzentration von Blei zwar mit Hyperaktivität, nicht jedoch zwangsläufig mit ADHS in Zusammenhang.

Eine andere Studie zur CNV beobachtete bei Jungen mit geringer Konzentrationsfähigkeit reduzierte Amplituden bei der CNV und dem Bereitschaftspotential (zitiert nach 104, 103 und 106).

Eine Studie aus dem Jahre 2002 untersuchte die CNV in einem Go/NoGo-Experiment bei gesunden und bei ADHS-Kindern unter besonderer Betrachtung der Habituation der CNV (106). 33 Kinder mit gesicherter ADHS-Diagnose zwischen 7 und 16 Jahren nahmen an der Studie teil, 29 davon waren Jungen. In der Kontrollgruppe waren 17 gesunde Kinder zwischen 8 und 16 Jahren. Der Altersmedian lag bei 10 bzw. bei 11 Jahren. In der Gruppe der ADHS-Kinder kam es – im Gegensatz zu der gesunden Kontrollgruppe – im Verlauf der Sitzung zu einer steten Abnahme der Reaktionsamplitude der CNV. Generell waren die Amplituden in der ADHS-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Beide Ergebnisse wurden als Zeichen einer deutlich kürzeren Aufmerksamkeitsspanne bei den ADHS-Kindern interpretiert.

3.4.3 Grundlage der Neurofeedback-Therapie von Langsamen Potentialen bei ADHS

Man geht davon aus, dass *negative* Potentialverschiebungen, die den Grad der Depolarisation *apikaler* Dendriten widerspiegeln, die Regulation *erregender* Schwellenwerte innerhalb kortikaler Netzwerke darstellen (Elbert & Rockstroh, 1987, zitiert nach 104). Diese erregenden Schwellenwerte sollen über thalamokortikale Feedback-Schleifen reguliert werden. Im Mittelpunkt des Interesses stehen hierbei neben den fronto-striato-thalamo-kortikalen Kreisläufen auch die *Formatio reticularis* sowie das *Palaeostriatum*. Die *Formatio reticularis* ist Teil des „aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems“ (ARAS) und zuständig für die großflächige Aktivierung des Neokortex. Neben der Aufrechterhaltung des tonischen Erregungsniveaus kortikaler Zellverbände (Wecken und Wachheit) ist sie auch bei der phasischen bzw. lokalen Erregung (selektive Aufmerksamkeit), bei der tonischen Anspannung der Muskulatur (Muskeltonus) sowie bei der Verstärkung oder Abschwächung der Weiterleitung sensorischer und motorischer Impulse („Gating“) beteiligt. Die phasische Weckreaktion entsteht durch das Zusammenspiel von Thalamus, FR, PFC und Parietalkortex. Dabei scheinen alle Impulse der FR zum Kortex über die (intralaminären) thalamische Kerne zu laufen. Diese *thalamokortikale Aktivierung* äußert sich unter anderem in einer Depolarisation, also einer Negativierung der apikalen Dendriten am Neokortex (27). Die genannten anatomischen Strukturen und

ihre Interaktionen sowie die Störungen bei ADHS-Patienten wurden in Kapitel 1.2 ausführlich beschrieben.

Werden diese Erregungs-Schwellenwerte herabgesetzt – zum Beispiel in Erwartung eines Reizes (CNV) - dann können damit Aufmerksamkeits-Prozesse aktiv gefördert und dadurch eine effiziente Leistung vorbereitet werden (104). Wenn also die LP auf diese Weise mit aufmerksamem Verhalten assoziiert sind, könnte umgekehrt unaufmerksames Verhalten mit einer Dysfunktion der LP-Regulation zusammenhängen, beispielsweise in Form von reduzierten Amplituden der LP. Verringerte Potentialverschiebungen weisen dann darauf hin, dass die kortikale Erregbarkeit nicht effektiv gefördert wird. Wie in Kapitel 3.4.2 beschrieben, konnten tatsächlich geringere Amplituden von LP bei ADHS-Kindern beobachtet werden. Rockstroh et al. (104) interpretieren dabei die Veränderungen der LP im EEG bei ADHS-Kindern als insuffiziente *Regulation* der Erregbarkeit, wogegen die Veränderungen in den Frequenzbändern die insuffiziente Erregbarkeit an sich darstellen sollen.

3.5 Feedback der Langsamen Potentiale

3.5.1 Erwachsene Probanden

Die Fähigkeit zur Selbstregulation und die funktionelle Bedeutung der LP wurden mit einem Feedback-Paradigma untersucht (zitiert nach 103, 104 und 102). Dabei stellte sich heraus, dass

1. gesunde Menschen lernen können, ihre LP gezielt zu beeinflussen, wenn eine kontinuierliche Rückmeldung der aktuellen Änderungen gegeben wird,
2. gesunde Menschen die Selbstkontrolle auch ohne Feedback erwerben können (Transfer-Aufgaben),
3. die Selbstkontrolle von LP Verhaltensantworten beeinflusst (beispielsweise erleichtert die selbstinduzierte Erhöhung negativer LP die effiziente kortikale Leistung bei der Bearbeitung von Rechenaufgaben und eine raschere Reaktionen auf Reize),
4. Patienten mit Epilepsie lernen können, eine Selbstkontrolle über ihre LP auszuüben und dass diese Selbstkontrolle zu einer klinischen Verbesserung führen kann (107).

Da Patienten mit beidseitiger traumatisch bedingter Frontallappenläsion zwar in der Lage sind, Selbstkontrolle über ihre LP zu erlernen, jedoch auf kontinuierliches

Feedback angewiesen sind (keine Selbstkontrolle in Transfer-Aufgaben), geht man davon aus, dass der Frontalkortex eine signifikante Rolle bei der Regulation der LP spielt (zitiert nach 103).

Die Ergebnisse einer Studie mit funktioneller Kernspintomographie (Hinterberger et al., 2003, zitiert nach 102) zeigte, dass die Herstellung kortikaler Positivität mit einer Aktivität in inhibitorischen Strukturen der Basalganglien assoziiert war. Außerdem kam es zu einer Deaktivierung von präfrontalen Arealen, die mit Aufmerksamkeitsprozessen in Verbindung stehen. Die vermehrte Positivierung resultierte in Defiziten der Aufmerksamkeit mit verlängerten Reaktionszeiten und anderen Symptomen eines kognitiven Leistungsabfalls.

Ein Biofeedback-Verfahren für Patienten mit ADHS, welches als Zielparameter eine Reduktion der Positivierungen und eine Steigerung der Negativierungen einsetzt, scheint aufgrund der beschriebenen Befunde äußerst plausibel.

3.5.2 Feedback-Studien bei Kindern

Bisher liegen nur drei Studien vor, die ein Neurofeedback-Training der langsamen kortikalen Potentiale bei Kindern untersucht haben (vgl. Tab. 3.1). Sie sollen im Folgenden kurz beschrieben werden:

Schlottke (103) und Rockstroh et al. (104) berichten in zwei Veröffentlichungen über ein Experiment zum Erwerb von Selbstkontrolle von LP bei 13 Jungen mit und 13 Jungen ohne Aufmerksamkeitsprobleme (AP, dies waren keine Kinder mit ADHS). Die Kinder waren im Alter von 9-11 Jahren. Die Zuteilung der Jungen in die beiden Gruppen erfolgte aufgrund von Eltern- und Lehrerurteilen sowie der Ergebnisse eines vorangegangenen Experimentes mit dem „Continuos Performance Test“.

Im Feedback-Experiment sollten die Kinder eine Rakete, die auf einem Monitor von links nach rechts flog, in eines von zwei Toren steuern (rechtsoben durch Negativierung der LP bzw. rechtsunten durch Positivierung der LP). Die Aufgabenstellung erfolgte anhand von zwei unterschiedlichen Tönen (hoher oder tiefer Ton). Das Training wurde an zwei Tagen durchgeführt (104). In der ersten Sitzung wurden 2 x 40 Feedback-Aufgaben – jeweils gefolgt von 20 Transferaufgaben – gestellt. In der zweiten Sitzung folgten auf 40 Feedback-Aufgaben 40 Transfer-Aufgaben.

Für jedes richtig getroffene Tor erhielten die Kinder Belohnungspunkte, die am Ende des Tages gegen eine Süßigkeit eingetauscht werden konnten.

Die Autoren beobachteten bei den Kindern mit AP in der Feedback-Bedingung eine Aufspaltung in die gewünschte Richtung, und zwar in beiden Sitzungen. Die Kinder zeigten bei den Negativierungs-Aufgaben eine starke Negativierung ihrer LP, bei den Positivierungs-Aufgaben jedoch nur eine etwas geringer ausgeprägte negative Potentialverschiebung. Die Aufspaltung lag also im negativen Potentialbereich. In den Transferaufgaben gelang den Kindern mit AP die Differenzierung nicht. Diese Kinder sind also auf eine kontinuierliche Rückmeldung angewiesen, um ihre LP zu differenzieren. Im Vergleich zu den Kindern ohne AP zeigten sie in den Transfer-Aufgaben geringere Potentialverschiebungen (103). Die unauffälligen Kontrollkinder zeigten im Feedback und im Transfer eine LP-Aufspaltung in die gewünschte Richtung, jedoch fand diese systematische Differenzierung erst im Laufe der zweiten Sitzung statt. Die Differenzierung war in den Transferbedingungen am ausgeprägtesten zu beobachten (104).

Die mittlere Differenzierung betrug bei den Kindern mit AP während der Feedback-Bedingung $10 \mu\text{V}$ und in den Transfer-Aufgaben $0 \mu\text{V}$. Bei den Kindern ohne AP war eine Differenzierung während der Feedback-Aufgaben von $2 \mu\text{V}$ und während der Transfer-Aufgaben von $5 \mu\text{V}$ zu beobachten.

Siniatchkin et al. (108) untersuchte bei Kindern mit Migräne den Lernverlauf zur Erlangung von Selbstkontrolle über die LP sowie den klinischen Erfolg des Feedback-Trainings. Die Diagnose wurde von Kinderärzten anhand von Richtlinien der International Headache Society gestellt. An dem Training nahmen 10 Kinder mit und 10 Kinder ohne Migräne teil. Als Kontrollgruppe für den klinischen Erfolg diente eine Gruppe von 10 Migräne-Kindern auf einer Warteliste, die keinerlei Behandlung erfuhren. Die Gruppen wurden nach Alter und Geschlecht eingeteilt.

Das Training bestand bei den Kindern mit Migräne aus 10 Sitzungen über einen Zeitraum von 8 Wochen. Die gesunden Kinder nahmen nur an 2 Sitzungen teil. Das Training orientierte sich an der klassischen CNV-Messung. Der Aufbau der Aufgaben entsprach dem Standardparadigma einer Vorbereitungs- oder Erwartungssituation (Warnton S1 und imperativer Ton S2). Eine Sitzung bestand aus 20 CNV-Messungen

zur Berechnung der Baseline. Im Anschluss daran sollten die Kinder während der Trainings-Aufgaben die Amplitude der CNV verstärken oder reduzieren (jeweils 30 Feedback- und 15 Transfer-Aufgaben). Die Rückmeldung wurde 5 Sekunden nach dem imperativen Reiz S2 dargeboten (es erschien ein Balken auf dem Monitor, der sich bei Verstärkung der CNV verlängerte und bei Abschwächung der CNV verkürzte).

Da Migräne-Anfälle nach Auffassung von Siniatchkin et al. (108) und Kropp et al. (106) mit erhöhten Amplituden und verminderter Habituation ereigniskorrelierter Potentiale einhergehen, sollten die Kinder lernen, ihre CNV zu unterdrücken um so die Häufigkeit ihrer Migräne-Anfälle zu reduzieren.

Beim Vergleich der langsamen Potentiale während der Aufgaben mit Verstärkung und Abschwächung der CNV entdeckten die Forscher einen signifikanten Unterschied in der Polarität. Den gesunden Kindern gelang die systematische Differenzierung bei Feedback- und Transfer-Aufgaben, die Migräne-Kinder waren auf kontinuierliche Rückmeldung angewiesen. Wie bei der zuvor beschriebenen Studie gelang es ihnen nicht, in den (ersten beiden) Transfer-Sitzungen zwischen den beiden Aufgabentypen zu differenzieren.

Der Lernverlauf der Migräne-Kinder über die 10 Sitzungen zeigte einen signifikanten Lerneffekt in den Feedback-Bedingungen. In den Transfer-Aufgaben konnte keine signifikante Differenzierungsfähigkeit beobachtet werden.

Die Analyse der Amplituden ergab, dass die Kinder die Negativität nicht erhöhen konnten (der Referenzwert (die Baseline) wurde aus den 20 CNV-Messungen vor Trainings-Beginn berechnet). Je negativer die Amplitude der Baseline war, desto geringer fiel die Verstärkung der CNV aus und desto besser gelang den Kindern die Unterdrückung der CNV. Dieses Phänomen wurde bereits von Trimmel (1987, zitiert nach 108) als „Deckeneffekt“ beschrieben (vgl. auch Kapitel 6.1.3.3).

Der klinische Effekt des von Siniatchkin durchgeführten Neurofeedback-Trainings wird mit einer mehr als 50%igen Verbesserung der Kopfschmerzsymptomatik bei 5 der 10 Kinder beschrieben. 4 Kinder verbesserten sich nicht-signifikant, nur bei einem Kind blieb die Symptomatik unverändert. Bei den Kindern auf der Warteliste zeigten sich keinerlei Verbesserungen. Auch konnte eine signifikante Reduktion der Baseline-CNV zwischen erster und zehnter Sitzung beobachtet werden, jedoch korrelierte diese Reduktion nicht mit der klinischen Effektivität.

Heinrich et al. (109) konzentrierte sich auf den *klinischen* Effekt eines Feedback-Trainings der LP bei ADHS-Kindern. 13 Kinder mit nach DSM-IV diagnostizierter ADHS nahmen an dem Training teil. Die Verbesserung der Symptomatik wurde mit dem Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen (110) und der Anzahl der impulsiven Fehler im „Continuos Performance Test“ vor und nach dem Training ermittelt und mit den Ergebnissen von 9 ADHS-Kindern einer Warteliste verglichen. Die Kinder waren zwischen 7 und 13 Jahre alt. Die Diagnose wurde von einem klinischen Psychologen gestellt. Das Training fand während der Sommerferien der Kinder statt. Das gesamte Programm dauerte 3 Wochen, wobei in 13 Tagen 25 Sitzungen à 50 Minuten stattfanden. In jeder Sitzung hatten die Kinder 120 Aufgaben zu lösen. Die Aufgaben bestanden je zur Hälfte aus Positivierungs- und Negativierungs-Aufgaben. Davon waren 40-60 Aufgaben ohne Rückmeldung. Die Kinder wurden instruiert, die Farbe eines Objektes auf dem Feedback-Monitor von weiß nach rot in den Negativierungs-Aufgaben und von weiß nach blau in den Positivierungs-Aufgaben zu verändern. Zur erleichterten Übertragung einer möglichen Selbstkontrolle über die LP in den Alltag wurde den Kindern „Hausaufgaben“ aufgegeben, indem sie die Strategien zur Negativierung und zur Positivierung zu Hause anwenden sollten.

Vor dem Training gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Verbesserung der Symptomatik nach dem Training (gemessen mit dem Fremdbeurteilungsbogen-Hyperkinetische Störungen (110)) in der Trainingsgruppe wird mit 25% angegeben. Die Anzahl der impulsiven Fehler im „Continuos Performance Test“ sank. Außerdem wurde eine Erhöhung der CNV in der Trainingsgruppe (um etwa 4 μ V) beobachtet.

Es werden keine Informationen über den Lernverlauf, Unterschiede zwischen Feedback- und Transfer-Aufgaben und Korrelation zwischen Erhöhung der CNV und dem klinischen Effekt gegeben.

Tab. 3. 1: Überblick über die bisher vorliegenden LP-Studien bei Kindern

	Schlottke, 1988, Rockstroh et al., 1990	Siniatchkin et al., 2000	Heinrich et al., 2004
Anzahl Probanden	13 mit AP	10 mit Migräne	13 mit ADHS
Kontroll-Gruppe	13 ohne AP	10 mit Migräne auf Warteliste, 10 gesunde	9 mit ADHS auf Warteliste
Diagnose	Eltern- und Lehrer-Urteil	Pädiater, International Headache Society	DSM-IV, klinischer Psychologe
Alter	9-11 Jahre	9-14 Jahre	7-13 Jahre
Feedback-Methode	Kontinuierliches Feedback	Verzögertes Feedback	Kontinuierliches Feedback
Dauer des Trainings	2 Sitzungen	10 Sitzungen in 8 Wochen (Patienten) / 2 Sitzungen (Kontrollgruppe)	25 Sitzungen in 13 Tagen bei der Patientengruppe
Ergebnisse	Differenzierung: Gesunde im T besser als im FB; AP-Kinder nur im FB; Aufspaltung im negativen Bereich	Differenzierung: Gesunde im FB und T; ADHS-Kinder nur im FB; klinischer Erfolg vorhanden	Klinischer Erfolg vorhanden

Leider ermöglichen diese Studien noch keine eindeutigen Schlussfolgerungen über die Regulation der LP bei Kindern, da sie eine Reihe von methodischen Mängeln aufweisen. In der Studie von Schlottke (103) und Rockstroh et al. (104) werden lediglich Kinder mit und ohne „Aufmerksamkeitsproblemen“ trainiert. Eine ausführliche Diagnostik bezüglich ADHS findet nicht statt. Das Training bei Schlottke (103) bzw. bei Rockstroh & Birbaumer geht nur über 2 Sitzungen. Siniatchkin et al. (108) legen großen Wert auf eine ausführliche Diagnostik. Das Training der gesunden Kinder geht wieder nur über 2 Sitzungen, wobei die Autoren spekulieren, dass die 2. Sitzung aufgrund mangelnder Motivation nicht aussagekräftig ist, da sich die Selbstregulation der LP von der ersten zur zweiten Sitzung verschlechterte. Bei Heinrich et al. (109) wird nur über den klinischen Erfolg berichtet. Aussagen über das Lernverhalten und den Lernerfolg werden nicht getroffen. Alle vier Studien haben zudem kleine Stichproben, es fehlen teilweise Kontrollen von unspezifischen Effekten sowie Follow-Up-Untersuchungen.

3.6 Fragestellung

Wenn Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit auf gestörten fronto-thalamischen funktionellen Verbindungen beruhen, dann kann man einerseits eine gestörte Funktion der SCP-Regulation bei hyperaktiven Kindern voraussetzen und untersuchen. Diese gestörte Funktion äußert sich – wie unter 3.4.2 beschrieben – in kleineren Amplituden und einer stärkeren Abnahme der Amplitude über die Zeit (Habituation). Eine gestörte SCP-Regulation kann dann andererseits durch ein Neurofeedback-Training beeinflusst werden, wodurch sich die gestörte Funktion der Rückkopplungen zwischen dem PFC und den thalamischen und striatalen Kernen wieder verbessern könnte. Diese Verbesserung könnte wiederum die Symptome der ADHS mildern. Die Erforschung der Anwendung des Biofeedback-Paradigmas bei ADHS-Patienten ist also indiziert.

Bei ADHS-Kindern stellt sich dabei die Frage, ob die vorhandene gestörte Fähigkeit zur Regulation der LP durch ein Training verbessert werden kann. Patienten mit Frontallappen-Schäden sind beispielsweise auf eine kontinuierliche Rückmeldung angewiesen (104). In den Transfer-Aufgaben haben sie keinerlei externe Information über die LP. Da ADHS-Kinder ebenfalls eine – wenn auch sehr viel geringer ausfallende – gestörte Funktion des Frontallappens besitzen, stellt sich die Frage, ob sie überhaupt in der Lage sind, Selbstkontrolle über ihre LP zu erlernen. Die bisher vorliegenden Neurofeedback-Studien haben eine fehlende Selbstkontrolle über die LP in den Transfer-Aufgaben festgestellt. Die Fähigkeit, die Selbstregulation der LP in den Alltag zu übertragen, ist ein wichtiger Faktor für eine effektive Therapie. Ein Feedback-Training ist sinnlos, wenn die Patienten ihre Strategien zu Hause, also ohne Laborgeräte und Rückmeldung, nicht erfolgreich anwenden können. Sollten ADHS-Kinder nicht in der Lage sein, Selbstkontrolle zu erlernen, ist ungewiss, ob es daran liegt, dass sie noch Kind sind und die Fähigkeit zur Selbstkontrolle entwicklungsbedingt noch nicht entwickeln können, oder ob es an der Erkrankung an sich liegt. Studien an gesunden Personen haben sich aber bisher fast nur auf Erwachsene konzentriert. Untersuchungen zum Erlernen von Selbstkontrolle über LP an gesunden Kindern sind deshalb sinnvoll. Die vorliegenden Studien mit gesunden Kindern dauerten lediglich über 2 Sitzungen. Ein Training über 2 Sitzungen ist jedoch viel zu kurz, um eine valide Aussage über das Lernverhalten und den Lernerfolg treffen zu können.

Eine wichtige Frage ist also, ob gesunde Kinder Selbstkontrolle über ihre LP erlangen können. Für eine Beurteilung des Lernverhaltens bei der Erlangung von Selbstkontrolle über LP bei ADHS-Kindern ist es hilfreich, den Lernverlauf bei gesunden Kindern zu kennen. Da es hierzu so gut wie keine Daten gibt (siehe 3.5.2), soll dies in der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

Lernverlauf:

1. Wie sieht Lernverlauf bei gesunden Kindern aus?
2. Wie sieht Lernverlauf bei ADHS-Kindern aus?
3. Gibt es Unterschiede im Lernverlauf zwischen gesunden und ADHS-Kindern?
4. Nehmen die Parallelisierungs-Parameter (Alter, Geschlecht, IQ) Einfluss auf den Lernverlauf?

Lernerfolg:

5. Können gesunde Kinder Selbstkontrolle über ihre LP erlangen? Können diese Kinder zwischen negativen und positiven Potentialen differenzieren?
6. Können ADHS-Kinder Selbstkontrolle über ihre LP erlangen? Können diese Kinder zwischen negativen und positiven Potentialen differenzieren?
7. Gibt es Unterschiede im Lernverlauf zwischen gesunden und ADHS-Kindern?
8. Nehmen die Parallelisierungs-Parameter (Alter, Geschlecht, IQ) Einfluss auf den Lernerfolg?

4. Material und Methoden

4.1 Versuchspersonen

Es wurden 12 Kinder ohne Aufmerksamkeitsstörungen (Z-Gruppe) und 12 Kinder mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (Y-Gruppe) in die Studie aufgenommen.

4.1.1 Einschlusskriterien

- Erfüllung der DSM-IV Kriterien (94) für die „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung“, die „Aufmerksamkeits-Defizit-Störung“ oder die „Hyperkinetische Störung“ für die Y-Gruppe
- Alter: 8 – 13 Jahre
- IQ > 80, gemessen mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III; 111)
- keine andere neurologische oder psychiatrische Erkrankung in der Y-Gruppe
- kein Verdacht auf Aufmerksamkeits-Störungen in der Z-Gruppe

4.1.2 Rekrutierung¹

Die Rekrutierung der Kinder für die Z-Gruppe erfolgte

- über Anzeigen im Tübinger Kinderferienprogramm im Sommer 2003 und 2004,
- durch Anschreiben der Eltern von Versuchspersonen einer anderen Studie zur Testnormierung der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (112),
- durch Berücksichtigung von Kindern, die von unserem Projekt durch Mundpropaganda erfahren hatten.

Die Eltern interessierter Kinder bekamen Informationsblätter und eine Einverständniserklärung zugeschickt. Die Kinder erhielten entsprechende Dokumente zur eigenen Durchsicht. Bestand nach dieser Erstinformation weiterhin Interesse an einer Teilnahme an der Studie, wurden die Eltern und Kinder über das weitere Vorgehen (Screening mit Fragebögen und Tests sowie Ablauf der Studie) mündlich

¹ Eine ausführliche Zusammenstellung der verwendeten Informationsmaterialien findet sich bei Leins (34), Anhang 1

aufgeklärt. Im Anschluss daran wurde die Einverständniserklärung von Eltern und Kind entsprechend der Helsinki Vereinbarung von 1975 unterzeichnet.

Die Rekrutierung der ADHS-Kinder erfolgte durch

- Die Poliklinische Psychotherapieambulanz des Psychologischen Institutes
- Informationen an Kinderärzte, niedergelassene Psychologen sowie Kinder- und Jugendpsychiater in der Region.

Eltern und Kinder der Y-Gruppe wurden in gleicher Art und Weise wie die Z-Gruppen-Mitglieder schriftlich und mündlich aufgeklärt.

4.1.3 Zuteilung in die Gruppen und Parallelisierung

Eine Übersicht über die in die Studie aufgenommenen Patienten enthalten die Tabellen 4.1 und 4.2. In Tabelle 4.3 sind die Gruppendaten enthalten. Das Training der Langsamen Potentiale wurde mit zwei Experimentalgruppen durchgeführt. Die Y-Gruppe besteht aus Patienten mit nach DSM-IV diagnostizierter ADHS. Die Z-Gruppe stellt eine gesunde Kontroll-Gruppe dar. Insgesamt wurden 18 Kinder für die Z-Gruppe untersucht. Ein Kind musste nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden (vgl. Kapitel 4.6). Die Z- und die Y-Gruppe wurden nach Alter, Geschlecht und Intelligenzquotient parallelisiert. Da nicht für alle 17 Z-Kinder ein geeigneter Y-Partner für die Y-Gruppe gefunden werden konnte, wurden die 5 Z-Kinder ohne Y-Partner nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen.

Die Daten der zwei Gruppen wurden unter zeitlich und räumlich identischen Bedingungen erhoben. In beiden Gruppen wurden - mit Ausnahme des Lehrerfragebogens - die gleichen Messinstrumente zur Diagnostik eingesetzt (vgl. Kapitel 4.2)

Tab. 4. 1: Demographische Beschreibung der Patienten

w = weiblich, m = männlich; IQ gemessen mittels HAWIK-III (111)

Patient	Geschlecht (1=w, 2=m)	Alter	Intelligenz- Quotient	ADHS-Subtyp
Y14	1	8	109	Mischtyp
Y24	1	8	126	Mischtyp
Y26	2	9	116	Mischtyp
Y27	2	13	110	Mischtyp
Y29	2	12	93	Mischtyp
Y31	2	8	101	Mischtyp
Y32	2	9	111	Unaufmerksamer Typ
Y33	2	8	115	Mischtyp
Y34	1	9	107	Unaufmerksamer Typ
Y35	2	10	113	Mischtyp
Y37	2	11	98	Unaufmerksamer Typ
Y39	1	10	98	Mischtyp

Tab. 4. 2: Demographische Beschreibung der Kontroll-Versuchspersonen

w = weiblich, m = männlich; IQ gemessen mittels HAWIK-III (111)

VP	Geschlecht (1=w, 2=m)	Alter	Intelligenz- Quotient
Z03	2	10	104
Z09	2	12	124
Z10	2	13	124
Z11	2	10	116
Z12	1	11	123
Z13	2	13	111
Z16	1	8	131
Z17	2	11	103
Z18	1	9	99
Z19	2	9	109
Z20	2	9	129
Z35	1	12	121

Tab. 4. 3: Demographische Beschreibung der Experimentalgruppen

MW = Mittelwert; Stab: Standardabweichung

	Y-Gruppe	Z-Gruppe
Anzahl Geschlecht männlich	8	8
Anzahl Geschlecht weiblich	4	4
Alter	MW: 9,58 Jahre Stab: 1,68	MW: 10,58 Jahre Stab: 1,68
Intelligenzquotient	MW: 108,08 Stab: 9,3 Spanne: 93-126	MW: 116,17 Stab: 10,75 Spanne: 99-131
Student-T-Test Alter	p-Wert: 0,15 Konfidenzintervall: -0,38 – 2,38	
Student-T-Test IQ	p-Wert: 0,07 Konfidenzintervall: -0,67 – 16, 83	

4.2 Diagnostik²

Im Screening wurden folgende Schritte durchgeführt:

- ⇒ Eltern und Kinder füllten eine Reihe von Fragebögen aus (vgl. Tab. 4.4),
- ⇒ mittels HAWIK-III-R wurde der IQ erfasst (111), sowie die Aufmerksamkeitsleistung mit der „Testbatterie zur Aufmerksamkeits-Prüfung“ nach Zimmermann und Fimm (TAP, Version 1.7 (113)) gemessen;
- ⇒ zusätzlich wurden in einem Elterngespräch Entwicklung und Verhalten des Kindes erfragt.

² Eine ausführliche Beschreibung und Zusammenstellung der ausgeteilten Fragebögen findet sich bei Leins (34) (Kapitel 6.3.2 und Anhang 2)

Tab. 4. 4: Übersicht über die verwendeten Fragebögen und Tests für das Screening

* der Lehrerfragebogen wurde nur bei Kindern der Y-Gruppe eingesetzt

Diagnostisches Instrument	Eltern / Lehrer*	Kind
Fragebogen	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Anamnese-Fragebogen zur Entwicklung bei Schulkindern (114) ⇒ DSM-Fragebogen für die Eltern (115), modifiziert nach (116) ⇒ KINDL-Elternversion zur Erfassung der Lebenszufriedenheit (117) ⇒ Conners' Rating Scale (118), modifiziert nach (116) ⇒ Fragebogen zur Erfassung von Problembelastung und Problemhäufigkeit nach (119) ⇒ Fragebogen zum Erziehungsverhalten nach Arnold et al., 1993; deutsche Fassung (120) ⇒ Lehrerfragebogen* (121), nicht veröffentlicht 	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ DSM-Fragebogen für das Kind (115), modifiziert nach (116) ⇒ KINDL-Kinderversion zur Erfassung der Lebenszufriedenheit (117) ⇒ Fragebogen zur Händigkeit (Edinburgh Handedness Test Inventory (122))
Test		<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Version 1.7 (113) ⇒ Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (111;)

4.2.1 Diagnostik der Kinder mit ADHS

Die Diagnostik der ADHS orientierte sich an den Kriterien des „Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association“ (123):

Das Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom mit und ohne Hyperaktivität ist gekennzeichnet durch das gleichzeitige Vorhandensein von

- 6 von 9 Symptomen der Unaufmerksamkeit (Kriterium A1) und / oder
- 6 von 9 Symptomen der Hyperaktivität und Impulsivität (Kriterium A2) über einen Zeitraum von 6 oder mehr Monaten.
- Die Verhaltensauffälligkeiten müssen vor dem 7. Lebensjahr aufgetreten sein (Kriterium B).
- Dabei müssen sich Beeinträchtigung in mindestens zwei oder mehr voneinander unabhängigen Lebensbereichen zeigen (Kriterium C) und klinisch bedeutsam werden (Kriterium D).
- Diese Beeinträchtigungen dürfen nicht durch eine andere Störung besser beschrieben werden und dürfen keine Reaktion auf die soziale Umwelt des Kindes sein (Kriterium E).

Die Symptome der Unaufmerksamkeit und der Hyperaktivität (Kriterien A1 und A2) wurden im „Fragebogen zur Erfassung der DSM-IV- Kriterien“ und im Elterngespräch erfasst.

Kriterium D wurde über die Erfassung der Problembelastung mittels folgender Fragebögen ermittelt: „Conners' Rating Scale“, „Eybergs Inventar zum Verhalten von Kindern“, „Fragebogen zum Erziehungsverhalten“ und „Fragebogen zur Erfassung von Problemsituationen“.

Die Kriterien B, C und E wurden über das Anamnesegespräch erfragt. Zur Beurteilung eines dritten Lebensbereiches (neben Familie und Freundeskreis) wurden vom jeweiligen Klassenlehrer ein Lehrerfragebogen (121, nicht veröffentlicht) ausgefüllt, um das Verhalten des Kindes in der Schule zu ermitteln.

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung wurde eingesetzt, um neben der subjektiven Einschätzung der ADHS-Kinder ein objektives Maß der

Aufmerksamkeitsleistung heranziehen zu können. Eine Studie zur Validität zeigte, dass ADHS-Kinder im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern mehr Fehler und Auslassungen machten und eine erhöhte intraindividuelle Variabilität aufwiesen (Földényi et al., 2000, zitiert nach Leins 34).

Der Hawik-III-R wurde in dieser Studie zur Überprüfung der Einschlusskriterien sowie zur Parallelisierung der Y- und der Z-Gruppe eingesetzt.

4.2.2 Screening der Kinder für die Z-Gruppe

Die Eingangsuntersuchung der Z-Kinder orientierte sich an der Diagnostik des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms nach DSM-IV (94; vgl. Kap. 4.2.1), um im Hinblick auf die Vergleichsgruppe (Kinder mit ADHS) diese Störung definitiv ausschließen zu können.

Bei der Auswertung der Fragebögen und im Anamnesegespräch wurde darauf geachtet, dass keine anderen psychischen Beeinträchtigungen oder neurologischen Störungen vorlagen.

Anzumerken ist, dass bei den Kindern der Z-Gruppe auf den Lehrerfragebogen verzichtet wurde. Dieser Fragebogen für Lehrer/innen (121, nicht veröffentlicht) erfasst Auffälligkeiten in schulischem Verhalten und schulischer Leistung (Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, Impulsivität, Emotionalität, Intellektuelle Leistung, Sozialverhalten). Da die Kinder der Z-Gruppe nur dann in die Studie aufgenommen wurden, wenn von Seiten der Eltern keine Auffälligkeiten im familiären und Freundeskreis angegeben wurden, wäre ein auffälliger Testbogen bei unauffälliger Familien-Anamnese aufgrund der DSM-IV-Kriterien (Kriterium C: Beeinträchtigung muss in mindestens zwei oder mehr voneinander unabhängigen Lebensbereichen auftreten) unerheblich gewesen.

4.3 Das Biofeedback-Programm

4.3.1 Ableitung des EEG

Für die Ableitung des EEG wurden folgende Materialien verwendet:

- ⇒ Silber/Silberchlorid-Napfelektroden
- ⇒ Kleberinge zum Befestigen der Napfelektroden an der Gesichtshaut
- ⇒ Medizinischer Alkohol zur Desinfektion der Hautpartien
- ⇒ Peelingpaste zur Verringerung des Hautwiderstandes
- ⇒ Handelsübliche Elektrodenleitpaste (ELEFIX)

Die EEG-Aktivität wurde nach dem internationalen 10/20-System nach Jasper (124; vgl. Abb. 4.1) abgeleitet. Die Elektroden befanden sich an den Positionen C_z, C3_f, C3_p, C4_f und C4_p. Als Referenzelektroden dienten A1 und A2, die an den Ohrläppchen der Kinder befestigt wurden (vgl. Abb. 4.2).

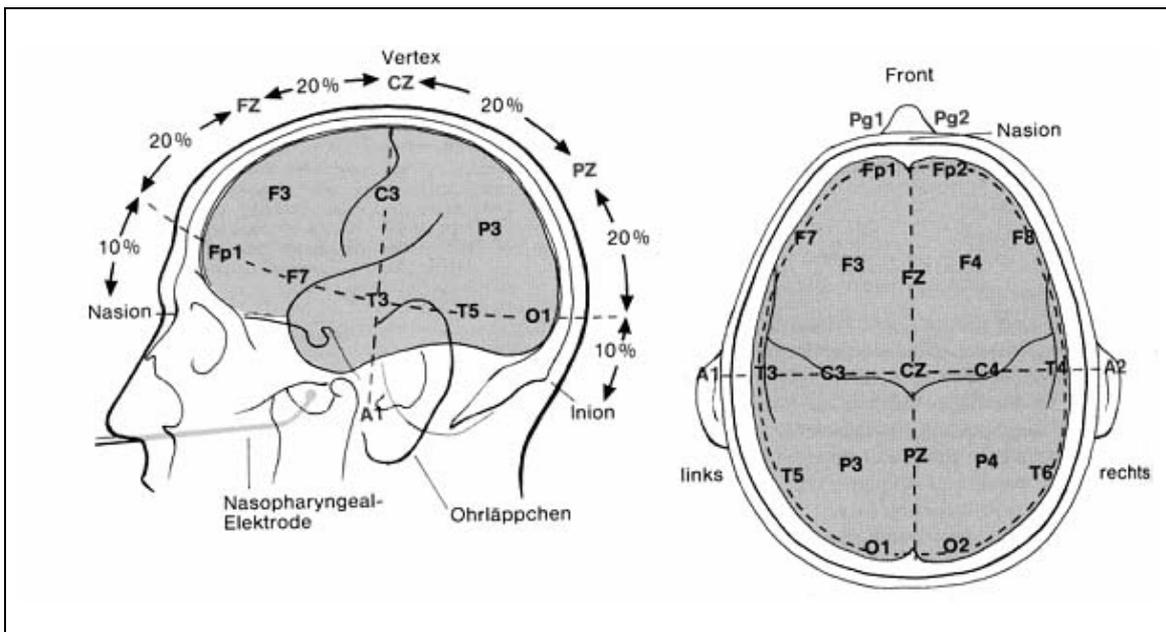


Abb. 4. 1: Elektrodenpositionen nach dem internationalen 10/20-System (124)



Abb. 4. 2: Probandin nach Anbringen des EEG

Zu sehen sind das vertikale EOG am linken Auge, die Erdung an der linken Stirn, die Elektroden an Position C_z , $C3_f$ und $C4_f$ sowie A1 am linken Ohr läppchen. Nicht zu sehen sind die Elektroden $C3_p$ und $C4_p$.

Die Elektroden $C3_f$, $C3_p$, $C4_f$ und $C4_p$ wurden nur an den Sitzungstagen 2 und 10 angebracht, da zur Berechnung der Langsamen Potentiale die Elektroden an C_z , A1 und A2 ausreichen. Die zusätzlichen Elektroden an Tag 2 und 10 sollten die Berechnung weiterer EEG-Parameter ermöglichen.

Zur Artefaktkontrolle wurde ein vertikales EOG an einem Auge abgeleitet. Zusätzlich zeichnete ein Bewegungsmelder die Atembewegungen der Kinder auf.

4.3.2 Laborgeräte

Zur Berechnung und Präsentation des Feedbacksignals wurden folgende Geräte verwendet:

- ⇒ Headbox/Verstärker/Steuereinheit: EEG8, Contact Precision Instruments
- ⇒ DA-Karte (Analog-Digital-Wandlerkarte)
- ⇒ Trainings-Software: TTD
- ⇒ Feedback-Monitor
- ⇒ Videoüberwachungskamera
- ⇒ Gegensprechanlage

Die abgeleiteten Signale wurden über den EEG-Amplifier verstärkt und gefiltert (Hochpassfilter 0,01 Hertz, Tiefpassfilter 40 Hertz, Zeitkonstante 16 s), anschließend durch die A/D-Wandlerkarte digitalisiert und auf den Arbeitsrechner übertragen.

4.3.3 Die Trainings-Software: Das „Thought Translation Device“ (TTD)

Der Arbeitsrechner enthält die TTD-Software, welche die abgeleiteten Elektrodensignale verarbeitet und (u. a.) das Feedbacksignal berechnet. Es wurde im Institut für Medizinische Psychologie entwickelt (125).

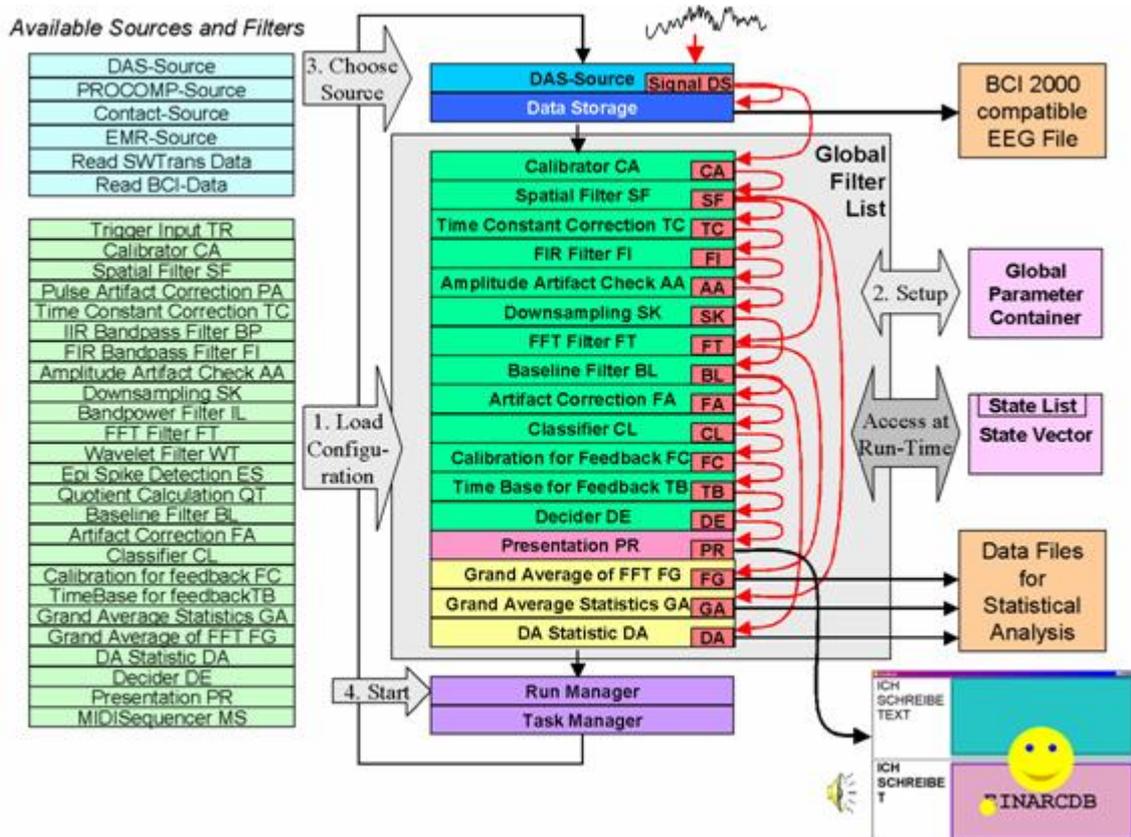


Abb. 4. 3: Die Funktionseinheiten des TTD (126)

In Abbildung 4.3 sind die Funktionseinheiten des TTD schematisch dargestellt.

In der linken Bildhälfte sind die verfügbaren Datenquellen (hellblau) und Filter (lindgrün) aufgelistet. Ein Filter ist ein in sich abgeschlossenes Unterprogramm, das einen definierten Arbeitsschritt mit den EEG-Daten durchführt.

In der Bildmitte sind die Arbeitsschritte des Versuchsleiters aufgeführt (hellgraue Pfeile 1-4), welche notwendig sind, um das Programm korrekt einzustellen. Die roten Pfeile zeigen den Weg des zu verarbeitenden Signals in der Standardeinstellung des TTD an.

In der rechten Bildhälfte sind Faktoren aufgelistet, die Einfluss auf die Verarbeitung des EEG-Signals haben (rosafarbene Kästen: Parameter und Status-Vektoren). Außerdem

sind Möglichkeiten zur externen Verarbeitung des EEG-Signals dargestellt (orangefarbene Kästen: andere BCI2000-Programme, Statistik-Programme). Zusätzlich ist die Standard-Feedback-Oberfläche, wie sie das Präsentationsmodul generiert, dargestellt.

Mit Hilfe des „Run- und Task Managers“ werden trialspezifische Einstellungen (ein Trial ist eine Einzelaufgabe) des Trainings vorgenommen (Anzahl und Sequenz der 4 Aufgabentypen, vgl. Kapitel 4.4.2). Der exakte Aufbau eines Trials hinsichtlich Baseline-Phase, Aufgabenstellung, Feedbackphase und Verstärkerphase wird über den „Sequencer“ definiert (vgl. Kapitel 4.4.4).

4.3.4 Artefakt-Kontrolle³

Da EEG-Signale sehr schwach sind, können sie leicht durch andere Signale verfälscht werden. Neben Artefakten technischen Ursprungs, wie etwa Netzbrummen und Spannungsschwankungen an den Elektrodenkabeln, verfälschen Artefakte biologischen Ursprungs das abgeleitete EEG-Signal. Hierzu sind beispielsweise Lid- und Augenbewegungen sowie Muskelpotentiale zu zählen. Auch die Atmung kommt als Artefaktquelle in Betracht. Die Atmung kann die EEG-Ableitung verfälschen, indem durch die Atemmuskulatur Muskelartefakte auftreten, die unmittelbar Einfluss auf das EEG der Probanden ausüben oder indem metabolische Veränderungen ausgelöst werden, die negative und positive LP hervorrufen (90).

Um die Verfälschung der EEG-Ableitung auf ein Minimum zu reduzieren, können verschiedene Methoden der Artefaktkontrolle angewendet werden. Ziel der Artefaktkontrolle ist es, Artefakte, die durch Augenbewegungen, die Atmung und andere Störfaktoren hervorgerufen wurden, z.B. durch Muskelbewegungen im Nacken-, Stirn-, oder Mundbereich, zu erkennen und die entsprechenden Daten als ungültig zu bewerten oder zu korrigieren. In dieser Studie wurde eine Artefaktkontrolle während des Trainings (*Onlinekontrolle*) und bei der Datenauswertung (*Offlinekontrolle*) vorgenommen. Die in dieser Studie angewendeten Methoden der Artefaktkontrolle, über die in Tabelle 4.5 einen Überblick gegeben wird, werden im Folgenden erläutert.

³ Dieser Abschnitt wurde aus der Dissertation von Ulrike Leins (34) übernommen. Es handelt sich um eine gekürzte Version.

Tab. 4. 5: Überblick über die Artefaktkontrolle während des Trainings (Onlinekontrolle) und bei der Datenauswertung (Offlinekontrolle)

Onlinekontrolle	Offlinekontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle der Amplituden der am EOG und der an Cz abgeleiteten EEG-Signale (<i>Amplituden Artefakt Check</i>) • Korrektur der an Cz abgeleiteten EEG-Signale um 15% der abgeleiteten EOG-Aktivität 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle der Amplituden der am EOG und der an Cz abgeleiteten EEG-Signale (<i>Amplituden Artefakt Check</i>) • Korrektur der an Cz abgeleiteten EEG-Signale um 12% der abgeleiteten EOG-Aktivität • visuelle Datenanalyse und gegebenenfalls Eliminierung artefaktverfälschter Daten

Die Onlinekontrolle

Die Augen- und Muskelaktivität wurde kontrolliert, indem ein einzelner Trainingsdurchgang (Run) als ungültig bewertet wurde, wenn die EOG-Aktivität einen Wert von 800 Mikrovolt und die abgeleitete EEG-Aktivität einen Wert von 200 Mikrovolt überstieg. Letzterem liegt die Annahme zugrunde, dass ein EEG-Wert von > 200 Mikrovolt nur mit Hilfe von Artefakten erzeugt werden kann. Dem Probanden wurde ein ungültiger Trainingsdurchgang in Form eines roten Kreuzes auf dem Probandenmonitor und eines tiefen Tones zurückgemeldet (Abb. 4.4).

Die Augenaktivität wurde zusätzlich mit Hilfe eines EOG-Korrekturfaktors kontrolliert. Der Korrekturfaktor wurde eingesetzt, da der Einfluss der Augenaktivität überwiegend die niederfrequenten LP betrifft. Die Korrektur wurde nur im aktiven Intervall, d.h. in der Feedbackphase, vorgenommen. Hinterberger (127) unterscheidet in Abhängigkeit von den gegebenen Bedingungen folgende Korrekturverfahren: Wenn die LP- und EOG-Amplitude nicht in die gleiche Richtung zeigt, d.h. wenn die Amplituden unterschiedliche Vorzeichen haben, ist keine Korrektur notwendig, da der Einfluss des EOG den LP entgegenwirkt. Wenn die LP- und EOG-Amplitude dasselbe Vorzeichen haben, ist das EOG in jedem Fall an den gemessenen LP beteiligt. Hier müssen zwei Fälle unterschieden werden: Wenn der theoretische Einfluss des EOG auf die LP stärker ist als die gemessenen LP selbst, so ist mit großer Sicherheit die Polarität der gemessenen LP okularen Ursprungs. In diesem Fall wird kein Ausschlag im Feedback-Signal mehr gegeben, das Feedback wird angehalten. Wenn der EOG-Anteil jedoch

kleiner ist als die gemessenen LP, genügt es, die LP um einen bestimmten Anteil der EOG-Amplitude zu korrigieren. In der vorliegenden Studie wurde ein Korrekturmodus von 15% angewendet. Das bedeutet, dass unter den entsprechenden Voraussetzungen der gemittelte LP-Wert um 15% der gemittelten EOG-Amplitude in elektrisch positive bzw. negative Richtung verändert wurde.

Zusätzlich zur Augen- und Muskel-Artefaktkontrolle, die vom TTD durchgeführt wurde, wurden die EEG- und EOG-Signale vom Trainer auf dem Trainingsmonitor überwacht. Muskelartefakte und Augenbewegungen konnten mit Hilfe dieser optischen Kontrolle entdeckt und dem Probanden rückgemeldet werden. Zusätzlich konnte das Verhalten des Probanden mit Hilfe einer Videoübertragung beobachtet werden.

Die *Atemaktivität* wurde mit Hilfe eines auf der Bauchdecke angebrachten Bewegungssensors erfasst. Der Sensor setzt atmungsbedingte Bewegungen der Bauchdecke in ein Spannungssignal um. Diese Vorgehensweise ermöglicht die Bestimmung von Atemamplitude und -frequenz. Die durch den Sensor erfasste Atemaktivität wurde auf dem Trainer-Monitor dargestellt und vom Trainer optisch überwacht (90).

Die Offlinekontrolle

Bei der Datenauswertung wurden ebenso wie bei dem Training Trainingsdurchgänge (Runs), bei denen die EOG-Aktivität einen Wert von 800 Mikrovolt oder die abgeleitete EEG-Aktivität einen Wert von 200 Mikrovolt überstieg, ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Datenauswertung eine visuelle Datenanalyse vorgenommen. Wurden bei dieser Analyse Artefakte identifiziert, wurden die Daten entsprechend korrigiert bzw. aus der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen (vgl. Kapitel 4.5).

In beiden Gruppen wurde die Augenaktivität zusätzlich mit Hilfe eines EOG-Korrekturfaktors kontrolliert. Dabei wurden von dem gemittelten EEG-Wert 12% der gemittelten Augenaktivität abgezogen. Hierbei wurde die jeweilige Richtung der Augenaktivität mit berücksichtigt: Wenn die EOG-Amplitude positiv war, wurde der gemittelte LP-Wert um 12% der gemittelten EOG-Amplitude in die negative Richtung verändert. Entsprechend erfolgte für eine negative EOG-Amplitude eine Korrektur in positive Richtung. Der Offline-Korrekturmodus liegt mit 12% unter dem Onlinekorrekturmodus mit 15%. Nach Hinterberger (127) ist es wichtig, dass der Onlinekorrekturmodus nicht zu gering geschätzt wird. Er empfiehlt eine großzügige

Schätzung, um sicher ausschließen zu können, dass Artefakte das Feedbacksignal steuern. Bei der Datenauswertung ist es wünschenswert, so nahe wie möglich an dem tatsächlich vorhandenen EEG-Signal zu bleiben. Deshalb wird hier ein geringerer Korrekturmodus eingesetzt.

Die mit Hilfe des Bewegungssensors erfasste Atemaktivität wurde im Rahmen einer Diplomarbeit von Weber (90) für Probanden der LP-Gruppe analysiert und statistisch ausgewertet. Weber kam zu dem Ergebnis, dass in der untersuchten Subgruppe keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den generierten LP und der Atmung auftraten.



Abb. 4. 4: Feedback bei ungültigen Aufgaben aufgrund von Artefakten

4.4 Training

4.4.1 Proband-Geräte-Anordnung

Im Probandenraum befanden sich der Feedback-Monitor, die FB-Lautsprecher, eine Gegensprechanlage sowie der Verstärker, welcher die abgeleiteten Signale der Elektroden zum Arbeitsrechner im Nebenraum leitete. Über die Videoüberwachungskamera und die Gegensprechanlage konnte das Kind beobachtet und mit ihm kommuniziert werden (vgl. Abb. 4.5 bis 4.7).

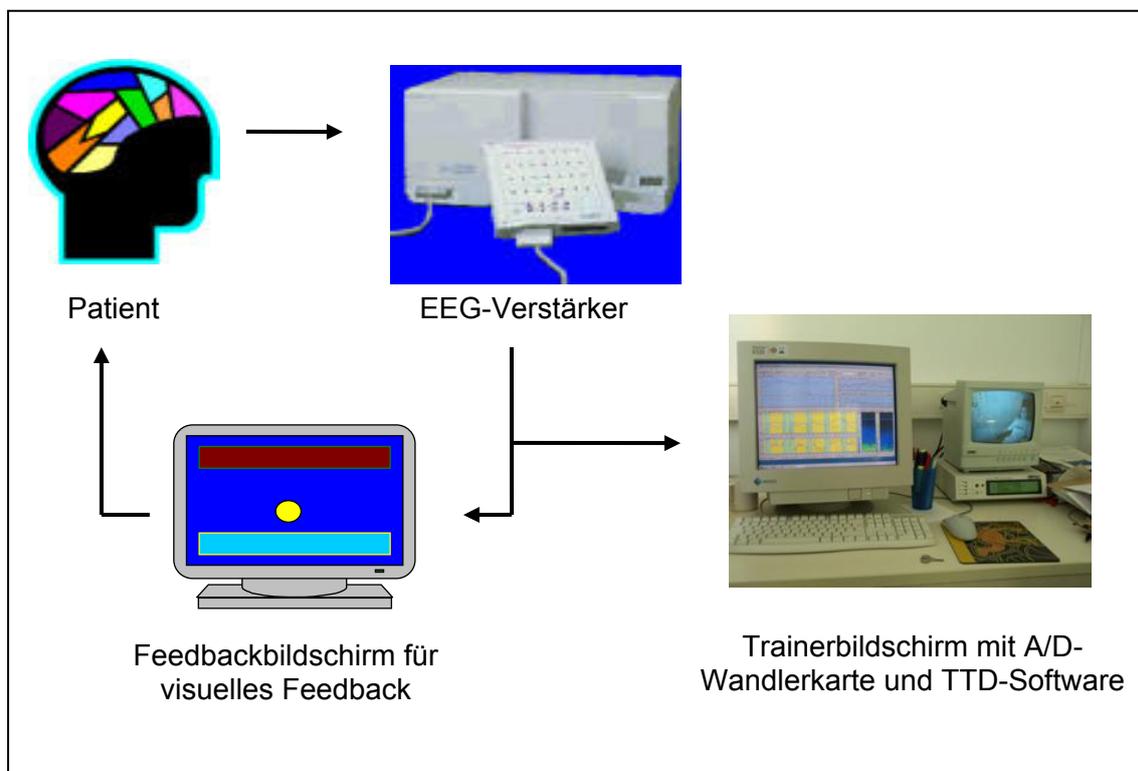


Abb. 4. 5: Anordnung der Geräte während des Neurofeedbacktrainings



Abb. 4. 6 und Abb. 4. 7: Setting im Probandenraum

4.4.2 Aufbau des Trainings

Das Training bestand aus 10 Sitzungen, die innerhalb von zwei bis drei Wochen abgehalten wurden. In der Regel fanden Sitzung 1-5 in der ersten Woche statt (von Montag bis Freitag), Sitzung 6-10 in der zweiten Woche. Nur in Ausnahmefällen (Geburtstag, Krankheit, Feiertag) wurden fehlende Sitzungen in der dritten Woche nachgeholt. Die Sitzungen fanden nachmittags statt und dauerten etwa eine Stunde.

In der Y-Gruppe waren die 10 Trainings-Sitzungen Bestandteil eines Therapieprogrammes einer anderen Studie (Therapieblock 1; vgl. 34).

Eine Sitzung setzte sich aus mehreren Trainingsdurchgängen zusammen. Je nach Alter und Motivation trainierten die Kinder im Schnitt über 4 Durchgänge.

Ein Durchgang bestand aus 38 Aufgaben in festgelegter Reihenfolge der im Folgenden erläuterten vier Aufgabentypen (vgl. hierzu Abb. 4.8):

1. Aufgabentyp „Feedback-Negativierung“ (NegFB): Der Ball soll in das obere Tor gelenkt werden; die Ballbewegung bleibt dabei sichtbar und wird zusätzlich akustisch dargestellt (Klaviertöne in unterschiedlicher Tonhöhe); bei richtig gelöster Aufgabe erscheint ein lachendes Gesicht, bei nicht gelöster Aufgabe blinkt das richtige Tor.

2. Aufgabentyp „Feedback-Positivierung“ (PosFB): Den Ball soll wie unter 1. beschrieben in das untere Tor gesteuert werden.
3. Aufgabentyp „Transfer-Negativierung“ (NegT): Der „unsichtbare“ Ball soll ohne visuelle und akustische Rückmeldung in das obere Tor gelenkt werden; bei richtig gelöster Aufgabe erscheint ein lachendes Gesicht, bei nicht gelöster Aufgabe blinkt das richtige Tor.
4. Aufgabentyp „Transfer-Positivierung“ (PosT): Der „unsichtbare“ Ball soll wie unter 3. beschrieben in das untere Tor gesteuert werden.

Negativierungs- und Positivierungs-Aufgaben waren jeweils mit 50% vertreten; 75% der Aufgaben waren Feedback-Aufgaben, 25% Transferaufgaben.

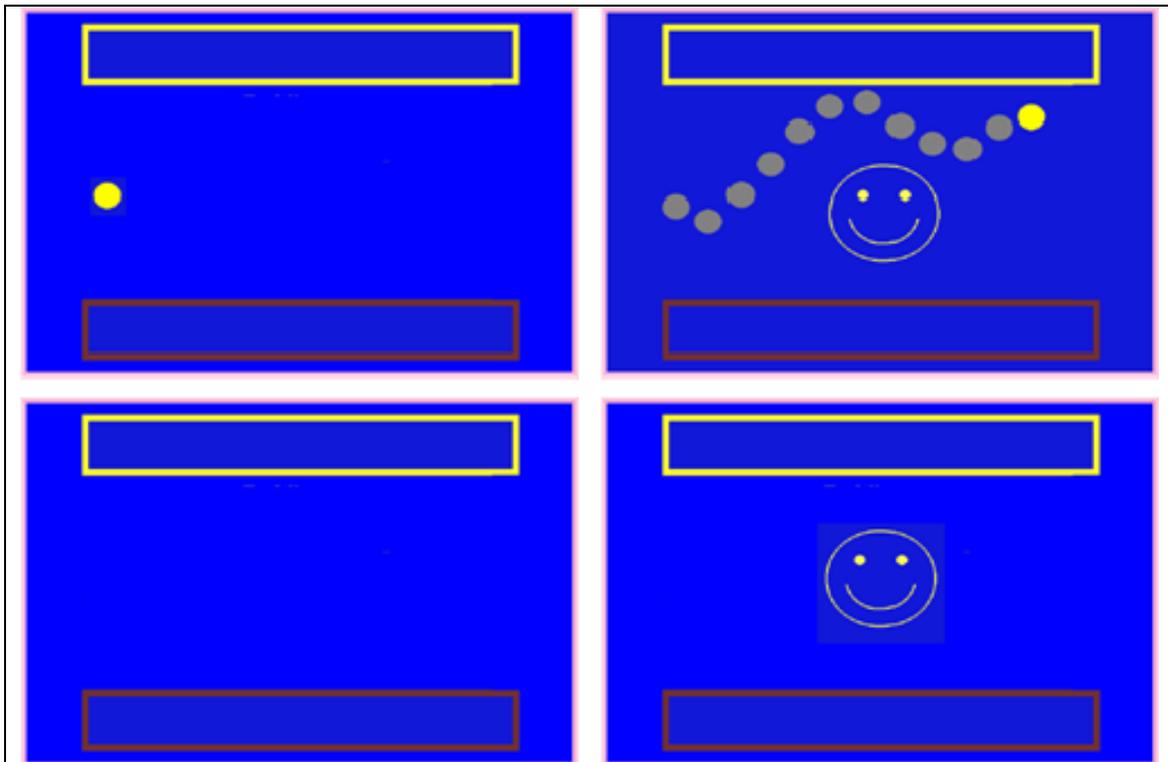


Abb. 4. 8: Szenarien auf dem Feedback-Monitor:

Dargestellt ist die Feedbackoberfläche auf dem Monitor unter der Feedback-Bedingung (oben) und Transferbedingung (unten). Das gelb umrandete Tor stellt das Zieltor dar, in dessen Richtung der Ball geschossen werden soll. Unter der Feedbackbedingung wurde den Kindern durch den gelben Ball der Aktivierungszustand des Kortex rückgemeldet. Unter beiden Bedingungen wurden die Probanden nach dem korrekten Ausführen der Aufgabe durch ein lachendes Gesicht verstärkt. Abb. aus Leins (34).

4.4.3 Instruktionen

Die Aufgabe des Kindes bestand darin, innerhalb der vorgegebenen Zeitspanne (5,5 Sekunden) den Ball mit Hilfe seiner Hirnpotentiale entweder in das obere oder in das untere Tor zu lenken. Ein akustisches Signal (Computerstimme „hoch“ oder „tief“) gab vor jeder Aufgabe das „Zieltor“ an; das entsprechende Tor wurde zusätzlich farblich hervorgehoben.

Den Kindern wurde erklärt, dass sie den Ball und damit die Aktivität ihres Kortex mit ihren Gedanken beeinflussen können. Durch Ausprobieren verschiedener Gedankenstrategien sollten sie selbst herausfinden, wie der Ball zu steuern ist. Wichtig dabei war, dass die Kinder verstanden, dass es keine allgemeingültige Regel oder gar ein Rezept gibt (128), sondern dass jedes Kind seine eigene, ganz individuelle Strategie entwickeln muss. Den Kindern wurde der Zusammenhang erklärt, und sie erhielten Hilfestellungen in Form von Bildern. Immer dann, wenn sie den Ball in das obere Tor zu lenken hatten, sollten sie interessante, aufregende oder spannende Dinge denken, beispielsweise an den Startschuss bei einem Wettrennen, weil solche Bilder möglicherweise ihr Gehirn „wach machen“. Der Ball bewegte sich dann in Richtung des oberen Tores, wenn die Kinder durch ihre Gedankenstrategien die zentralen Kortexareale negativieren konnten. Musste der Ball in das untere Tor geschossen werden, sollten sie an Dinge denken, die langweilig, ermüdend oder entspannend sind, beispielsweise an eine Gutenachtgeschichte, weil durch diese Bilder ihr Gehirn vielleicht eher „müde“ wird. Produzierten die Kinder dabei ein positives Potential, ging der Ball in das untere Tor.

4.4.4 Trial-Aufbau

Der schematische Aufbau einer Einzelaufgabe (Trial) ist in Abb. 4.9 dargestellt. Jedes Trial ist in drei Phasen unterteilt: eine Vorbereitungsphase („Pause“), eine aktive Phase („Feedback 1“) und eine abschließende Verstärkerphase („Feedback 2“). Am Ende der Vorbereitungsphase wurde von Sekunde 1,9 bis 2,0 die Baseline berechnet. Zu Beginn der Feedbackphase 1 wurde die Aufgabe gestellt (Computerstimme und Aufblinken des Tores, vgl. Kapitel 4.4.3). Die aktive Phase dauerte 5,5 Sekunden. In der Feedbackphase 2 wurde mitgeteilt, ob sie die Aufgabe korrekt oder nicht korrekt gelöst hatten oder ob die Aufgabe aufgrund zu großer Artefakte nicht gewertet wurde. Zur Bewertung, ob

eine Aufgabe richtig oder falsch beantwortet wurde, wurde das Potential über die Zeit integriert. Eine Aufgabe wurde also auch dann als richtig gelöst gewertet, wenn die VP den Ball die meiste Zeit in der richtigen Bildhälfte gehalten hatte bzw. wenn am Ende des Trials die Fläche unter der Kurve, die der Ball zurückgelegt hatte, im richtigen Feld größer als im falschen.

Das Ausmaß der Negativierung bzw. der Positivierung und damit das Ausmaß der Ablenkung des Balles von der Mittellinie wurde als Integral von

$$C_z - 0,5(A1 + A2)] - 15\%vEOG$$

berechnet. Die aktuellen Veränderungen der Hirnaktivität wurden dabei immer auf die Baseline bezogen. Wie bereits beschrieben, wurden während des Trainings vom EEG 15% des EOG abgezogen (Online-Korrektur), während der Auswertungen dagegen nur 12% (Offlinekorrektur).

4.4.5 Belohnung

Jede richtig gelöste Aufgabe wurde vom Computer mit einem großen lachenden Gesicht und einem angenehmen akustischen Signal belohnt (Abb. 4.10).

Zusätzlich erhielt das Kind pro lachendes Gesicht einen Punkt. Für 10 solcher Punkte gab es einen Belohnungspunkt, der auf einer Belohnungskarte mit 12 Feldern eingezeichnet wurde. Jede volle Belohnungskarte konnte gegen Spielzeug oder Süßigkeiten im Gegenwert von 75 Euro-Cent eingetauscht werden.

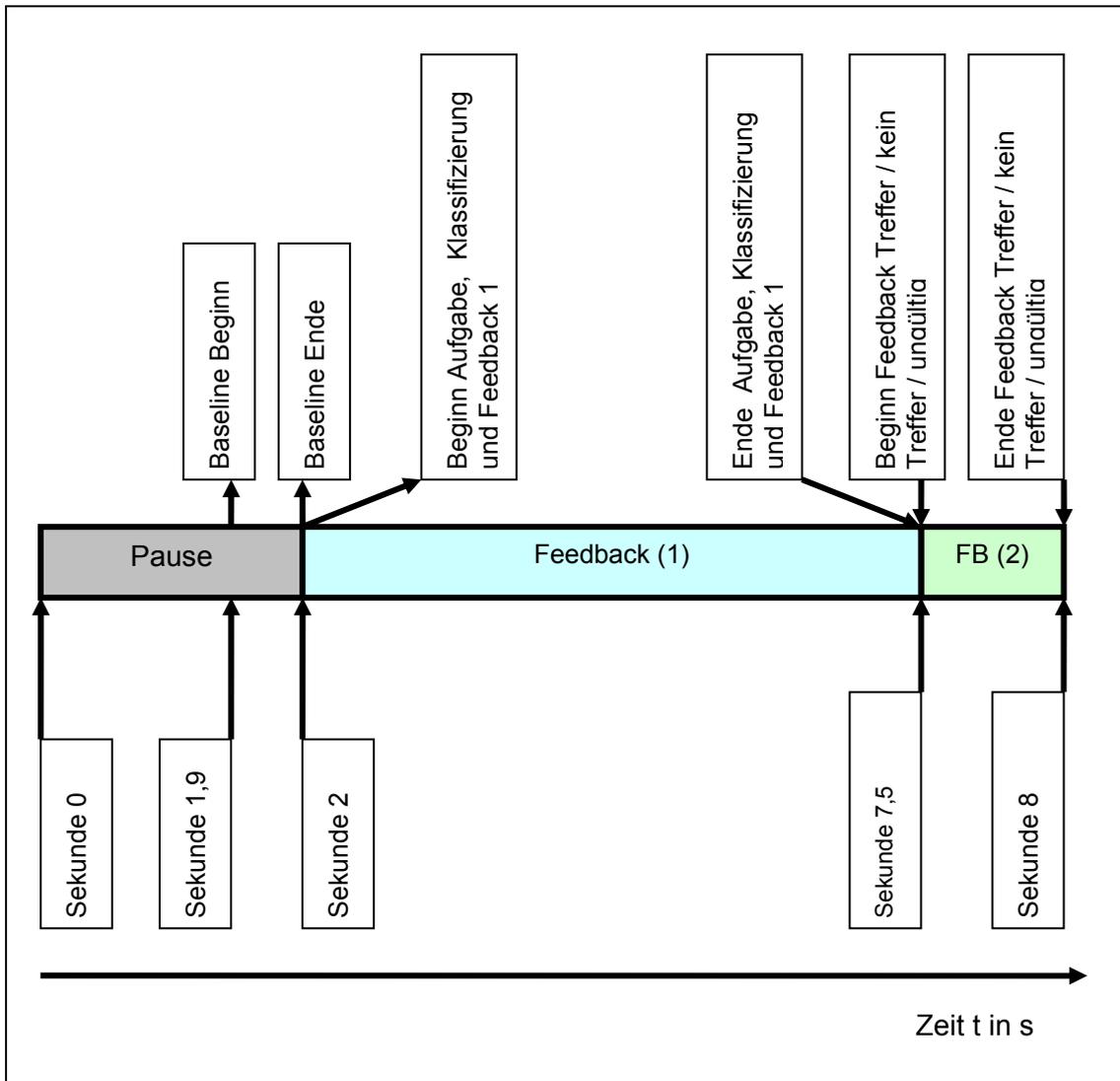


Abb. 4. 9: Schematischer Aufbau eines Trials; FB = Feedback

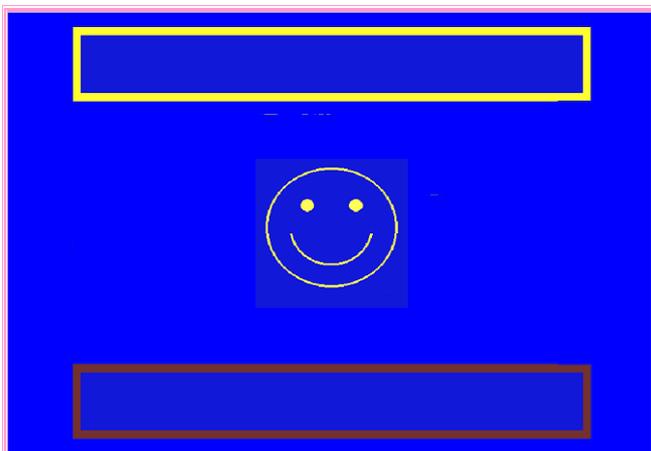


Abb. 4. 10: Verstärkung für erfolgreich gelöste Aufgaben

4.5 Datenanalyse

4.5.1 Bearbeitung der Rohdaten

Die Rohdaten wurden durch das TTD analysiert. Alle Trainingsdurchgänge wurden vor der Datenanalyse manuell auf Störungen überprüft. Daten aus Sitzungen, in denen Störungen aufgetreten waren (z.B. Computer abgestürzt, Elektroden abgefallen, schlechte Impedanzen), wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Zusätzlich zu dieser manuellen Auslese wurde die in Kapitel 4.3.4 beschriebene Offlinekorrektur durchgeführt.

Die Daten der ersten Sitzung wurden ebenfalls nicht ausgewertet, da diese der Kontaktaufnahme zwischen Trainer und VP Einführung und der Einweisung in den Ablauf des Trainings diene.

Von jeder Sitzung wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet, und zwar von den EEG- und EOG-Messungen, getrennt für die vier Aufgabentypen und der Differenz zwischen den beiden Feedback- bzw. Transferaufgaben:

- ⇒ Negativieren im Feedback (=NegFB)
- ⇒ Positivieren im Feedback (=PosFB)
- ⇒ Differenzierung im Feedback (=DiffFB)
- ⇒ Negativieren im Transfer (=NegT)
- ⇒ Positivieren im Transfer (=PosT)
- ⇒ Differenzierung im Transfer (=DiffT).

4.5.2 Normalverteilung

Alle Datensätze (NegFB, PosFB, DiffFB, NegT, PosT, DiffT) wurden mittels Shapiro-Wilk W Test auf Normalverteilung überprüft. Durch einzelne Ausreißer war bei wenigen Datensätzen keine Normalverteilung gegeben. Ein Logarithmieren der Werte ist nicht möglich, weil die Potentiale auch im negativen Zahlenbereich liegen. Daher wurde der Test nach Ausschluss entsprechender Ausreißer wiederholt, wodurch in der Regel eine Normalverteilung erreicht werden konnte. Da dabei an den p-Werten keine wesentlichen Veränderungen auftraten und weil sich die Normalverteilungskurve auch mit dem entsprechenden Ausreißer ausgesprochen symmetrisch darstellte, konnten die Ausreißer in den Datensätzen belassen und eine Normalverteilung angenommen werden. Wurde durch Ausschluss von Ausreißern keine Normalverteilung erreicht,

konnte dennoch - ebenfalls aufgrund der Symmetrie der Verteilungskurve - eine Normalverteilung angenommen werden.

Alle statistischen Analysen wurden im Institut für Medizinische Biometrie Tübingen durchgeführt. Es wurde hierfür „Jump In“, Version 5.1 (SAS Institute hc., Cary, NC 27513) verwendet. Es wird darauf hingewiesen, dass aus programmtechnischen und mathematischen Gründen auf der Ordinate negative Potentiale - entgegen neurologischer Konvention - nach unten und positive Potentiale nach oben abgetragen sind.

4.5.3 Vorgehen zur Überprüfung der Fragestellungen zum Lernverlauf

Wegen der zu kleinen Stichprobe und der enormen Streuung der EEG-Mittelwerte einer Sitzung jedes Kindes ($r^2 = 0,03$) konnte nicht mit Regressionsanalysen gearbeitet werden. Die Fragestellungen zum Lernverlauf (vgl. Kapitel 3.6) wurden deshalb mit einer Kovarianzanalyse überprüft. Dabei war die Zielgröße das Ausmaß der Potentiale eines Sitzungstages.

4.5.3.1 Zu den Fragestellungen 1 und 2

Zur Beurteilung des Lernverlaufes der Z- bzw. der Y-Gruppe wurde die Einflussgröße „Sitzung“ auf statistische Signifikanz überprüft, d.h. es wurde überprüft, ob sich die Potentiale im Laufe der Sitzungen signifikant voneinander unterscheiden. Dabei wurde erstens keine chronologische Reihenfolge der Sitzungen beachtet. Die Signifikanz bezieht sich deshalb auf die beiden Sitzungen mit der größten Potentialdifferenz. Zweitens stellten die Potentiale, die überprüft wurden, den Mittelwert der Sitzungen aller Kinder dar, es wurde also nicht zwischen der Y- und der Z-Gruppe unterschieden. Deshalb werden zusätzlich die Lernverläufe der Z- und der Y-Gruppe rein deskriptiv beschrieben. Dazu wurden die Mittelwerte der Feedback-Lernkurven sowie die der Transfer-Lernkurven aus der *TTD-Analyse* in Excel-Grafiken übertragen (Abb. 5.10 bis Abb. 5.13), anhand derer die Beschreibung der Lernverläufe (rein deskriptiv) erfolgt. Die Lernverläufe werden als Liniendiagramme präsentiert. Dies ist zwar statistisch nicht korrekt, da es sich um diskrete Größen (einzelne Sitzungen) handelt. Dennoch wurde diese Darstellung gewählt, um den Lernverlauf besser nachvollziehbar zu machen.

4.5.3.2 Zur 3. Fragestellung

Mit der Kovarianzanalyse wurde der Einfluss der „Gruppe“ auf die Veränderung der Potentiale betrachtet. Dabei wurden die Mittelwerte der S2 bis S10 von der Y-Gruppe gebildet und auf einen statistisch signifikanten Unterschied mit dem Mittelwert der Sitzungen der Z-Gruppe verglichen.

Außerdem wurde die Interaktion zwischen Gruppe und Sitzung („Gruppe x Sitzung“) in Hinblick auf die Veränderung der Potentiale betrachtet. Dadurch konnten die Mittelwerte der *einzelnen* Sitzungen der Y-Gruppe mit denen der Z-Gruppe verglichen werden.

Zusätzlich erfolgt der Gruppenvergleich der Lernverläufe ebenfalls deskriptiv anhand der Excel-Graphiken.

4.5.3.3 Zur 4. Fragestellung

Für die vierte Fragestellung zum Lernverlauf wurden die Parallelisierungsparameter (Alter, Geschlecht, IQ) in die Kovarianzanalyse mit aufgenommen.

Es ist darauf zu achten, dass ein direkter Vergleich zwischen den Ergebnissen der Kovarianzanalyse und den Beschreibungen der deskriptiven Statistik zum Lernverlauf nur bedingt möglich ist. Bei der deskriptiven Statistik (Excel-Grafiken zu den Fragen 1-3) wurde mit den Mittelwerten der *Rohdaten* (EEG-Daten) gearbeitet. Die Kovarianzanalyse wurde mit denselben Mittelwerten durchgeführt, hier wurden jedoch die Rohdaten-Mittelwerte in sogenannte „*Least-Square-Means*“ (LSM) umgerechnet. Die Berechnung dieser „Mittelwerte der kleinsten Quadrate“ wurde durchgeführt, da die Anzahl der Sitzungen pro Tag und Gruppe nicht konstant war (bei manchen Vpn konnten einzelne Sitzungen aufgrund technischer Störungen nicht ausgewertet werden). Die Einflussgröße „Sitzung“ wurde so über die Berechnung der „Mittelwerte der kleinsten Quadrate“ neutral gehalten. Sämtliche F-Werte, p-Werte, Koeffizienten und Konfidenzintervalle beziehen sich auf diese LSM.

Um dennoch einen indirekten Vergleich zwischen der deskriptiven Statistik und der Kovarianzanalyse zu ermöglichen, werden in den Datentabellen - wenn möglich - beide Mittelwerte angegeben. Beim Vergleichen der Rohdaten-Mittelwerte mit den LSM kann man feststellen, dass die Werte nur minimal voneinander abweichen (vgl. beispielsweise Tab. 5.1 und 5.2).

4.5.4 Vorgehen zur Überprüfung der Fragestellungen zum Lernerfolg

Dieser Arbeitsschritt ist notwendig, um für die Kovarianzanalyse eine Chronologie zu erzwingen. Damit gelten für jede Lernkurve die gleichen Voraussetzungen, so dass die Ergebnisse der einzelnen Lernkurven miteinander verglichen werden können. Der Lernerfolg wurde deshalb definiert als das gleichzeitige Vorhandensein zweier Bedingungen:

1. Die Veränderung der Mittelwerte der Potentiale aus den ersten beiden Sitzungen zum Mittelwert der letzten beiden Sitzungen muss signifikant sein.
2. Diese Veränderung muss in die richtige Richtung verlaufen, d.h. dass der Mittelwert der letzten beiden Sitzungen bei den Negativierungs-Bedingungen negativer sein muss als der Mittelwert der ersten beiden Sitzungen. Analog dazu muss bei den Positivierungs- und Differenzierungs-Bedingungen der Mittelwert der letzten beiden Sitzungen im Vergleich zum Mittelwert der ersten beiden Sitzungen positiver sein.

Der Lernerfolg wird für zwei qualitativ unterschiedliche Kriterien untersucht. Zum einen äußert sich der Lernerfolg in der Fähigkeit zur Selbstkontrolle über negative oder positive Potentiale. Hierfür werden die eingangs beschriebenen Bedingungen 1 (signifikante Veränderung der Potentiale) und 2 (richtige Steigung) auf die Aufgabentypen NegFB, PosFB, NegT und PosT bezogen, deren Potentiale *gemessen* werden.

Die zweite Lernerfolgs-Qualität kommt in der Fähigkeit zur Differenzierung zwischen negativen oder positiven Potentialen zum Ausdruck. Dabei werden die Bedingungen auf die Veränderungen der Potentiale bei DiffFB und DiffT bezogen, deren Potentiale *berechnet* werden.

Zur Berechnung einer Veränderung der Potentiale über die Zeit wurde von jeder Gruppe der Mittelwert aus den Sitzungen 2 und 3 gebildet und mit dem Mittelwert aus den Sitzungen 9 und 10 verglichen.

Die Veränderung der Potentiale wurde wieder mittels Kovarianzanalyse überprüft. Im Wesentlichen wurden dieselben Arbeitsschritte vorgenommen wie bei der Kovarianzanalyse zum Lernverlauf.

4.5.4.1 Zu den Fragestellungen 5 und 6

Zur Beurteilung des Lernerfolges der Z- bzw. der Y-Gruppe wurde die Einflussgröße „Sitzung“ auf statistische Signifikanz überprüft.

4.5.4.2 Zur 7. Fragestellung

Zum Vergleich des Lernerfolges der beiden Gruppen wurde der Einfluss der „Gruppe“ sowie die Interaktion zwischen Gruppe und Sitzung („Gruppe x Sitzung“) auf die Zielgröße betrachtet.

4.5.4.3 Zur 8. Fragestellung

Es wurden erneut die Parallelisierungsparameter (Alter, Geschlecht, IQ) in die Kovarianzanalyse mit aufgenommen.

4.6 Ausschluss einer VP

Während der Datenauswertung wurden bei einer VP ungewöhnliche Lernkurven beobachtet. Zur Verdeutlichung sind in Abb. 4.11 die Lernkurven aller 18 Z-Kinder für die Positivierungs-Aufgabe im FB dargestellt. Man erkennt, dass einige der Ausreißer zu einer VP gehören (Z21 mit dem Symbol „●“ versehen). Z21 ist die einzige VP, die von Beginn an starke positive Potentiale erzeugen konnte. Bei der Durchsicht der Trainingsprotokolle fiel auf, dass Z21 ebenfalls die einzige VP ist, die bei den Aufgaben PosFB und PosT konstante Trefferquoten zwischen 90 und 100% erzielte (vgl. Abb. 4.12 und 4.13). Im Gegensatz zu den meisten anderen Kindern der Z-Gruppe erreichte die VP bei den Negativierungs-Aufgaben nur geringe Trefferquoten, die zudem von Sitzung zu Sitzung enormen Schwankungen unterlagen (20-70%).

Z21 war ursprünglich von der Mutter mit Verdacht auf ADHS vorgestellt worden. Da aber die Verhaltensproblematik nur für einen Lebensbereich (Schule) bestand, wurde das Kind als Nicht-ADHS-Kind diagnostiziert. Aufgrund der beschriebenen EEG-Befunde handelt es sich hierbei möglicherweise um eine falsch-negative Diagnose. Aus diesem Grund gingen die Daten von Z21 nicht in die Analyse ein.

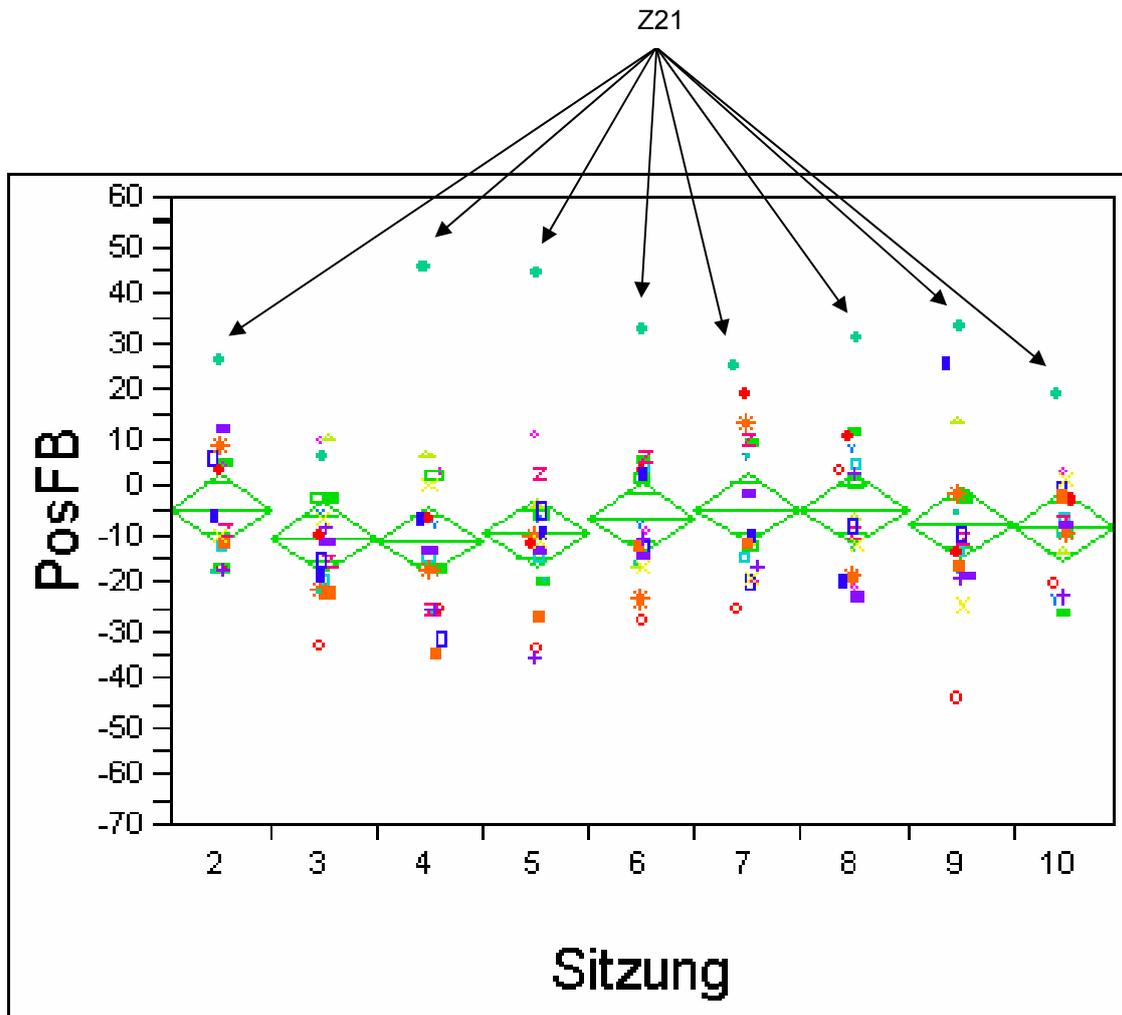


Abb. 4. 11: Lernkurve PosFB der Z-Kinder mit Z21 (= ●)

Die Pfeile kennzeichnen die Potentiale von Z21 bei Positivierungsaufgaben mit Feedback. Sie heben sich deutlich von den Potentialen der anderen Kinder ab.

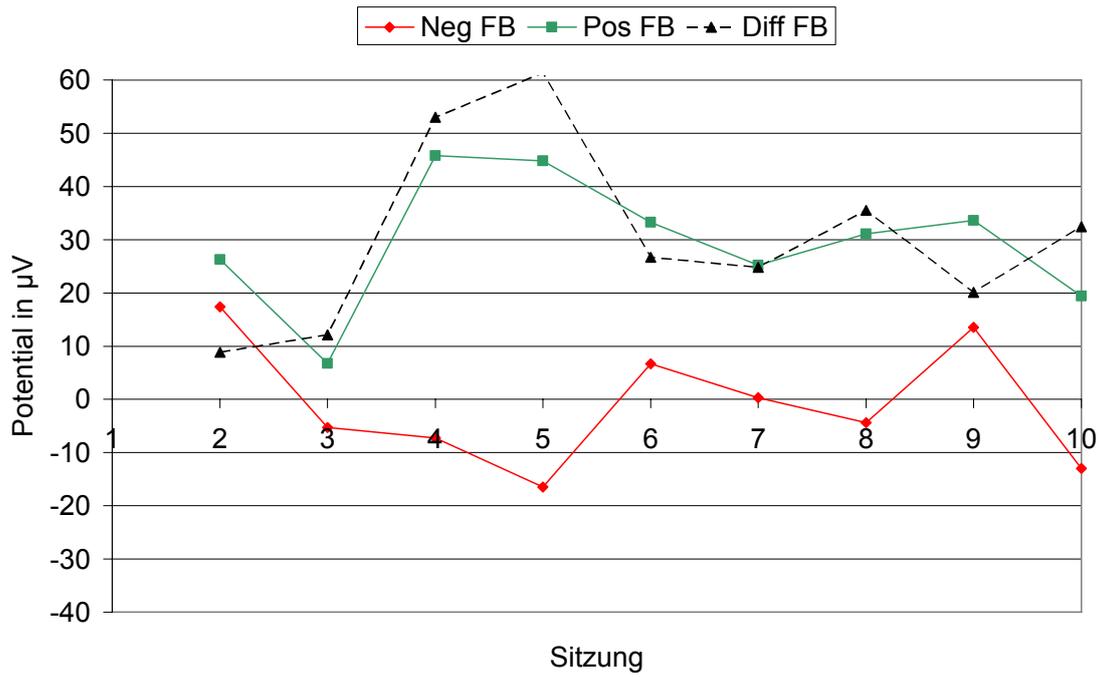


Abb. 4. 12: Lernkurven von Z21 im Feedback

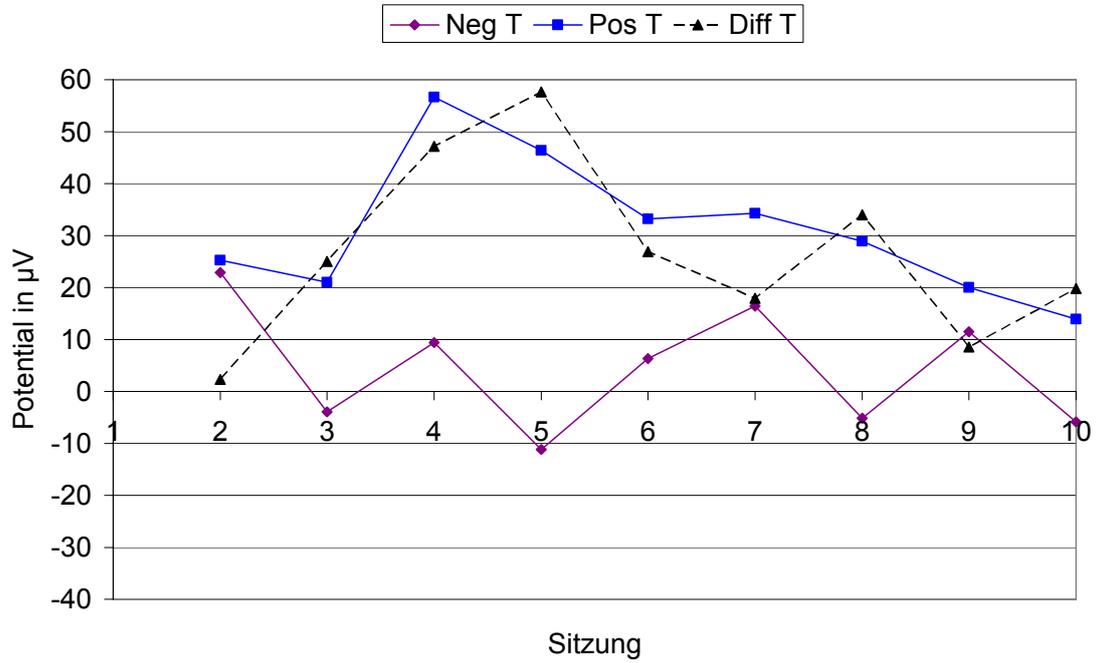


Abb. 4. 13: Lernkurven von Z21 im Transfer

5. Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Kovarianzanalyse zum Lernverlauf

Bei der Kovarianzanalyse zum Lernverlauf wurde der Einfluss der Gruppe, der Sitzung sowie der Parallelisierungsparameter Alter, Geschlecht und Intelligenz auf die Veränderung der Potentiale überprüft. Es wurden auch die Interaktionen dieser fünf Variablen in allen Kombinationen betrachtet. Da es für sämtliche Wechselwirkungen keine signifikanten Ergebnisse gab, werden im Folgenden die Ergebnisse der Kovarianzanalyse ohne Interaktionen dargestellt.

Aufgrund der Ergebnisse der Kovarianzanalyse zum Einfluss der Gruppe auf die Zielgröße ist es sinnvoll, die Fragestellungen nicht der Reihe nach zu besprechen (vgl. Kapitel 3.6 und 4.5), sondern mit der dritten und vierten Frage (Unterschiede im Lernverlauf zwischen gesunden und ADHS-Kindern sowie Einfluss der Parallelisierungsparameter auf den Lernverlauf) zu beginnen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse sollte unterschieden werden, ob es sich um gemessene Werte handelt (NegFB, PosFB, NegT und PosT), oder um die aus diesen Werten berechneten Differenzen (DiffFB und DiffT). Die Differenzen bringen das Verhältnis der im Feedback bzw. im Transfer gemessenen negativen und positiven Potentiale zum Ausdruck. Das jeweilige Ergebnis ist abhängig von den gemessenen Potentialen bzw. steht mit ihnen in kausalem Zusammenhang.

5.1.1 Fragestellung 3 – Einfluss der Gruppe auf den Lernverlauf

Die Einflussgröße „Gruppe“ hat bei keiner der 6 Bedingungen einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Potentiale. Die „Least-Square-Means“ (Mittelwerte der kleinsten Quadrate, vgl. Kap. 4.5.3.3) sowie die Mittelwerte aus den Roh-EEG-Daten über S2-S10 (vgl. Tab. 5.1) lassen jedoch erkennen, dass die *gemessenen* Potentiale der Y-Gruppe in allen Bedingungen weniger im negativen Bereich liegen als die Potentiale der Z-Gruppe (um 3 μ V bis 5 μ V Unterschied zwischen den Gruppen).

Da die F-Werte in den Bedingungen NegFB, PosFB und NegT größer als 1 sind, könnte eine größere Stichprobe signifikante Unterschiede hervorbringen.

Tab. 5. 1: Einfluss der Gruppe auf den Lernverlauf

LSM = Least-Square-Mean in μ V; MW = Mittelwert in μ V; * Der Mittelwert wurde aus den Potentialen der Sitzungen 2 bis 10 der Y- Gruppe bzw. der Z-Gruppe berechnet

	F-Wert	p-Wert	LSM Y-Gruppe	LSM Z-Gruppe	MW Y-Gruppe	MW Z-Gruppe
NegFB*	1,10	0,31	-3,59	-6,76	-5,30	-6,84
PosFB*	3,71	0,07	-3,06	-7,84	-4,48	-8,76
DiffFB*	0,43	0,52	0,53	-1,08	0,82	-1,92
NegT*	1,83	0,19	-1,09	-4,46	-3,12	-4,30
PosT*	0,75	0,40	-2,95	-5,77	-3,57	-6,29
DiffT*	0,03	0,87	-1,86	-1,31	-0,45	-1,99

5.1.2 Fragestellung 4 – Einfluss der Parallelisierungsparameter auf den Lernverlauf

5.1.2.1 Einfluss des Alters

Das Alter hat keinen Einfluss auf die Veränderung der Potentiale. Da auch die F-Werte kleiner als 1 sind und demnach zu vermuten ist, dass auch eine größere Stichprobe keine Veränderung der Signifikanzwerte bewirken wird, wird auf die Darstellung der einzelnen Werte verzichtet.

5.1.2.2 Einfluss des Geschlechts

In den Bedingungen PosFB und NegT hat das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Potentiale (vgl. Tab. 5.2): Die Jungen produzierten signifikant negativere Potentiale als die Mädchen.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte fällt auf, dass die Jungen nicht nur bei den signifikanten Bedingungen PosFB und NegT, sondern auch bei den beiden anderen *gemessenen* Bedingungen (NegFB und PosT) deutlich negativere Potentiale produzierten als die Mädchen. Bei diesen beiden Bedingungen ist der F-Wert größer als 1, so dass eine größere Stichprobe eventuell einen signifikanten Einfluss des Geschlechts bei diesen beiden Bedingungen hervorbringen könnte.

Tab. 5. 2: Einfluss des Geschlechts auf den Lernverlauf

LSM = Least-Square-Mean in μV ; MW = Mittelwert in μV ; 1 = Mädchen; 2 = Jungen; * Der Mittelwert wurde aus den Potentialen der Sitzungen 2 bis 10 der Y- und Z-Gruppe berechnet

	F-Wert	p-Wert	LSM 1	LSM 2	MW 1	MW 2
NegFB*	3,03	0,08	-2,62	-7,73	-1,83	-8,19
PosFB*	7,53	0,006	-2,14	-8,76	-1,74	-9,10
DiffFB*	0,40	0,53	0,48	-1,02	0,09	-0,91
NegT*	4,78	0,03	-0,12	-5,44	0,10	-5,61
PosT*	1,06	0,30	-2,73	-5,99	-2,30	-6,28
DiffT*	0,41	0,52	-2,63	-0,54	-2,40	-0,67

5.1.2.3 Einfluss des IQ

Der Intelligenzquotient hat in den Bedingungen NegFB und NegT signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Potentiale (vgl. Tab. 5.3). Der Koeffizient, welcher die Steigung darstellt, ist bei diesen beiden Bedingungen positiv. Mit steigendem IQ nimmt also das Ausmaß des negativen Potentials zu.

Die F-Werte der Bedingungen DiffFB und DiffT sind größer als 1. Bei einer größeren Stichprobe könnte hier eventuell ein signifikanter Einfluss des IQ aufgezeigt werden.

Tab. 5. 3: Einfluss des IQ auf den Lernverlauf

* Der Koeffizient bezieht auf die LSM der *einzelnen* Sitzungen, welche aus den Potentialen der Y- und der Z-Gruppe berechnet wurden

	F-Wert	p-Wert	Koeffizient	95%-Konfidenzintervall
NegFB*	4,17	0,043	0,28	0,01 - 0,56
PosFB*	0,88	0,348	0,11	-0,12 - 0,33
DiffFB*	2,46	0,118	-0,18	-0,40 - 0,05
NegT*	4,63	0,033	0,25	0,02 - 0,47
PosT*	0,23	0,635	0,07	-0,22 - 0,37
DiffT*	1,24	0,266	-0,17	-0,48 - 0,13

5.1.3 Fragestellung 1 und 2 – Einfluss der Sitzung auf den Lernverlauf

Da es statistisch gesehen keinen Gruppenunterschied im Lernverlauf gibt, gelten die folgenden Angaben sowohl für die Y- als auch für die Z-Gruppe.

Bei diesem Test wurden alle Sitzungen miteinander verglichen, ohne dabei die chronologische Reihenfolge der Sitzungen zu beachten. Die Signifikanz bezieht sich deshalb auf die beiden Sitzungen mit der größten Potentialdifferenz (vgl. Tab. 5.5; grau unterlegte Felder markieren die beiden Sitzungen mit der größten Potentialdifferenz). Eingetragen sind nur die LSM, mit denen die Signifikanzen berechnet wurden. Für diese Berechnung wurde der LSM aus den Sitzungen der Z- und der Y-Gruppe gebildet. Wie in Tabelle 5.4 ersichtlich, hat die Sitzung in den Bedingungen NegFB, DiffFB und NegT einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Potentiale.

Bei den Bedingungen PosFB und PosT ist der F-Wert größer als 1. Dennoch wäre auch bei einer größeren Stichprobe keine (zumindest wünschenswerte) Signifikanz zu erwarten gewesen, da erstens die beiden Sitzungen mit der größten Potentialdifferenz zeitlich nah aneinander und innerhalb der ersten Trainingswoche liegen und zweitens in ihrem Verlauf negativer und nicht positiver werden (vgl. Tab. 5.5).

Eine ausführliche Beschreibung des Lernverlaufes – jeweils für die Z- und Y-Gruppe getrennt – erfolgt in Kapitel 5.2.3.

Tab. 5. 4: Einfluss der Sitzung auf den Lernverlauf

	F-Wert	p-Wert
NegFB	2,03	0,046
PosFB	1,10	0,366
DiffFB	2,82	0,006
NegT	2,18	0,030
PosT	1,97	0,052
DiffT	0,67	0,718

Tab. 5. 5: LSM in μV der Sitzungen zum Lernverlauf

* Der Mittelwert der jeweiligen Sitzung wurde aus den Potentialen *beider* Gruppen gebildet; grau unterlegte Potential-Mittelwerte einer Spalte markieren die beiden Sitzungen mit der größten Potentialdifferenz

Sitzung	NegFB	PosFB	DiffFB	NegT	PosT	DiffT
2*	-0,88	-3,48	-2,59	1,57	-0,17	-1,71
3*	0,38	-2,95	-3,34	3,57	2,82	-0,79
4*	-6,41	-8,18	-1,78	-3,11	-8,13	-5,03
5*	-5,84	-9,48	-3,68	-3,05	-6,65	-3,65
6*	-5,78	-5,86	-0,07	-4,53	-5,29	-0,77
7*	-4,67	-4,07	0,59	-3,28	-4,51	-1,24
8*	-4,98	-4,58	0,38	-2,77	-3,80	-1,00
9*	-10,28	-6,77	3,51	-8,29	-7,20	1,09
10*	-8,11	-3,68	4,51	-5,10	-6,32	-1,15

5.2 Ergebnisse der deskriptiven Statistik zum Lernverlauf

5.2.1 Idealer Lernkurven-Verlauf

Bevor die ausführliche, rein deskriptive Beschreibung des Lernverlaufes erfolgt, soll ein theoretischer, idealer Lernkurven-Verlauf beschrieben werden. In der Literatur findet sich kein Kriterium, das im Zusammenhang mit der Steuerung der LP den Zustand des „Gelernten“ definiert. Ebenfalls fehlen theoretische Auseinandersetzungen, wie das Lernen zum Erwerb von Selbstkontrolle der LP verläuft.

Im Allgemeinen unterscheidet man das explizite Lernen vom impliziten (27). Ersteres beschreibt das bewusste Lernen von Fakten, Regeln oder Zusammenhängen. Ein Beispiel wäre das Erlernen einer Fremdsprache im Jugend- oder Erwachsenenalter. Vokabeln und Grammatik werden gezielt „gepaukt“. Das Gelernte kann mit „wissen, dass...“ umschrieben werden und muss bewusst erinnert werden.

Implizites Lernen ist dagegen unbewusstes Lernen im Sinne von „nicht wissen, dass man oder was man“ gelernt hat. Das Gelernte kann mit „wissen, wie...“ umschrieben werden und entzieht sich in der Regel direkter Verbalisierung. Ein Beispiel hierzu wäre das Erlernen der Muttersprache von Geburt an.

Ebenfalls in den Bereich des impliziten Lernens einzustufen ist das motorische Lernen. Auch hier ist es schwer, auszuformulieren, was genau zu tun ist, um das Laufen, das Fahrradfahren oder das Schwimmen zu lernen. Effektive Methoden beim Erlernen motorischer Fähigkeiten sind – neben den körperlichen Übungen – das Lernen am Modell, bei dem ein Vorbild dazu dient, Bewegungsabläufe nachzuahmen, oder das mentale Training, bei dem der beobachtete Handlungsablauf auf höherer Regulationsebene aktualisiert wird, ohne zur Ausführung zu gelangen und ohne Gegenstand verbaler Kommunikation zu sein. Allein Visualisierung und Vorstellungskraft können hier neben den physischen Übungen helfen, motorische Fertigkeiten zu erlernen und zu perfektionieren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Selbstkontrolle körperlicher Funktionen, also auch der LP, implizit gelernt wird.

Entsprechend wird auf Untersuchungen zu motorischen Lernprozessen zurückgegriffen, welche in der Vergangenheit gut untersucht worden sind. Nach einer aus drei Stufen bestehenden Lerntheorie von Fitts (1964, zitiert nach 129) beginnt der Lernprozess zur Erlangung motorischer Fertigkeiten mit einer kognitiven Phase, in der relativ rasche

Fortschritte gemacht werden. In der zweiten, assoziativen Phase verlangsamt sich der Lernprozess. Als drittes kommt es zur Automatisierung der erlernten Bewegung, weshalb dieser Lernabschnitt als die autonome Phase bezeichnet wird. In dieser Phase kann der Handelnde die Bewegung sicher und schnell ohne besondere oder bewusste Aufmerksamkeit ausführen. Die Beobachtung, dass sich eine Fertigkeit in einer frühen Lernphase sehr schnell verbessert, sich diese Verbesserung später jedoch deutlich verlangsamt, ist als das „Potenzgesetz der Übung“ bekannt (Newell & Rosenbloom (1981, zitiert nach 130). Newell & Rosenbloom (1981) konnten viele Beispiele für diese Gesetzmäßigkeit beschreiben, so dass sie es als universelles Gesetz der Übung bezeichneten. Eine Kurve, die zu Beginn stark, später dann schwächer ansteigt, bezeichnet man als degressiv steigend (vgl. Abb. 5.1 (fiktive Daten) und Abb. 5.8 (Daten von VP Y32)). Die Auswahl der Datenpunkte in Abbildung 5.1 erfolgte aufgrund der Nomenklatur:

Ein positives Potential besitzt ein positives Vorzeichen, die Pos-Lernkurve sollte deshalb im positiven μV -Bereich liegen. Sie verläuft degressiv steigend und liegt über der Neg-Lernkurve. Ein negatives Potential besitzt ein negatives Vorzeichen, die Neg-Lernkurve sollte deshalb im negativen μV -Bereich liegen und degressiv fallend verlaufen. Der degressive Verlauf der Kurven kann durch die Theorie des „Decken-Effekts“ (Trimmel (1987), zitiert nach 108) erklärt werden, bei der eine Steigerung der Potentiale ins Unendliche nicht möglich ist (siehe unter Kapitel 6.1.3.3).

Die Aufspaltung dieser beiden Kurven erfolgt bei $0 \mu\text{V}$. Die Differenzierungs-Lernkurve ist ein rein rechnerisches Konstrukt aus der Differenz „Positivierung – Negativierung“ (vgl. in Abb. 5.1). Sie verläuft wie die Pos-Lernkurve degressiv steigend und liegt bei korrekter Aufspaltung immer im positiven μV -Bereich (grau unterlegter Kurvenbereich⁴). Negative Werte in der Diff-Lernkurve deuten demnach auf eine „verkehrte Aufspaltung“ hin, d.h. dass die von den Vpn produzierten Potentiale während der Neg-Aufgaben positivere Werte haben als während der Pos-Aufgaben.

⁴ Da es sich um diskrete Größen (einzelne Sitzungen) handelt, beginnt die korrekte Aufspaltung selbstverständlich nicht bei der Kreuzung von Diff-Lernkurve und *X-Achse*, sondern beim nächsten *X-Achsen-Abschnitt* (nächste Sitzung).

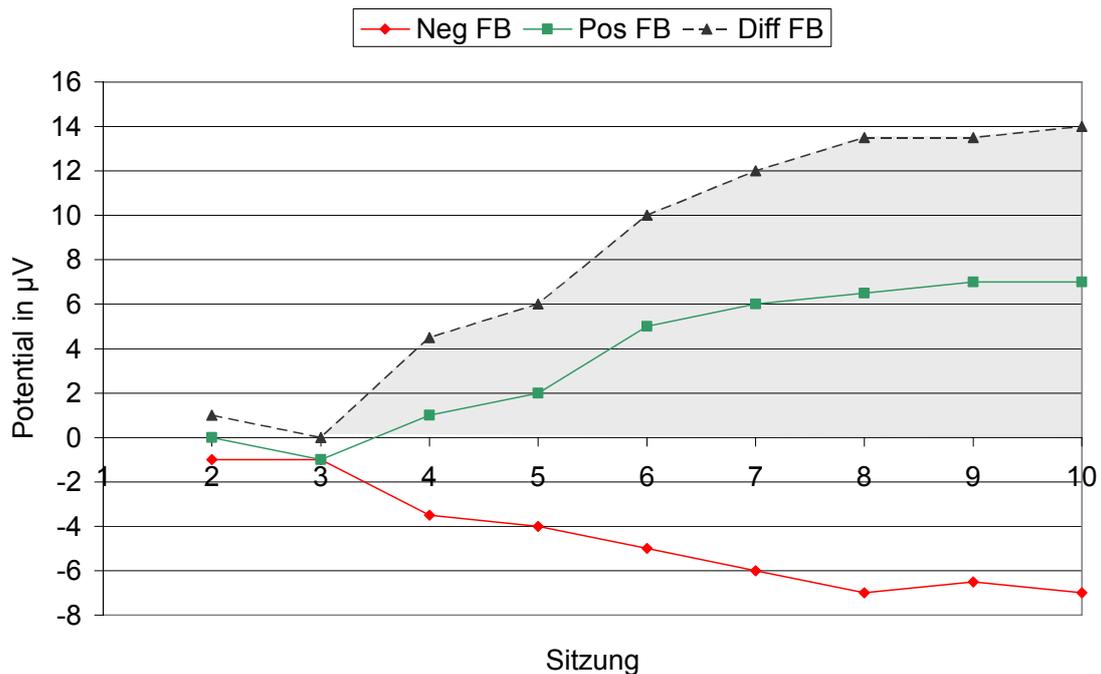


Abb. 5. 1: Idealer Lernkurven-Verlauf anhand fiktiver Daten

Die Schraffierung kennzeichnet das Ausmaß der Differenzierung; gilt für die Abb. 5.2-5.13

5.2.2 Lernkurven einzelner Kinder

Da es bisher nur wenig Informationen über den Lernverlauf bei der Erlangung von Selbstkontrolle über langsame kortikale Potentiale gibt, sollen vor der Beschreibung des Gruppenlernverlaufes zuerst einige Lernverläufe einzelner Kinder betrachtet werden. Sie verdeutlichen, welche individuellen Lernverläufe der Gruppenanalyse zugrunde liegen. Die Lernverläufe von Z10 (vgl. Abb. 5.4 und Abb. 5.5) und Y39 (vgl. Abb. 5.6 und Abb. 5.7) wurden besonders häufig beobachtet und kommen in beiden Gruppen vor. Die Lernverläufe von Y34 (vgl. Abb. 5.2 und Abb. 5.3) und Y32 (vgl. Abb. 5.8 und Abb. 5.9) stellen Verlaufsformen dar, die jeweils nur einmal beobachtet wurden.

Sämtliche μV -Angaben wurden im Text aus Gründen der besseren Lesbarkeit gerundet. Die exakten Werte können den Tabellen 8.1 bis 8.6 des Anhangs entnommen werden. Die Grafiken wurden aus den Mittelwerten der Roh-EEG-Daten erstellt.

Y34

Bei Y34 verlaufen die Feedback-Lernkurven (Abb. 5.2) mit geringer Schwankungsbreite um die 0 μV -Linie. Eine Differenzierung der Potentiale findet zunächst nicht statt, ab Sitzung 6 kommt es zu einer geringfügigen Aufspaltung in die verkehrte Richtung, da die NegFB-Lernkurve oberhalb der PosFB-Lernkurve verläuft. Unter Transferbedingungen (Abb. 5.3) verlaufen die Lernkurven etwas sprunghafter, zeigen aber einen ähnlichen Verlauf wie unter den Feedbackbedingungen.

Z10

Bei Z10 verlaufen die Feedback-Lernkurven zunächst ebenfalls mit geringer Schwankungsbreite. Ab Sitzung 6 kommt es zu starken Schwankungen im Verlauf der Potentiale, jedoch bleibt die Potentialdifferenz der beiden Feedback-Kurven gering. In der Folge verläuft die DiffFB-Lernkurve über den gesamten Trainingszeitraum weitgehend um 0 μV (Abb. 5.4). Bei den Transfer-Lernkurven sind die Schwankungen ausgeprägter als im Feedback (Abb. 5.5). Die DiffT-Lernkurve zeigt in S3, S5 und S8 eine korrekte, im Verlauf stärker werdende Aufspaltung, welche jedoch nicht stabil ist.

Y39

Die Lernkurven von Y39 zeigen von Anfang an sehr starke Schwankungen (Abb. 5.6). Ein klarer Verlauf kann nur schwer festgestellt werden, tendenziell verläuft die NegFB-Kurve jedoch fallend. Die Differenzierung erfolgt bereits ab der 3. Sitzung in der gewünschten Richtung. Die Lernverläufe unter Transferbedingungen (Abb. 5.7) zeigen geringere Schwankungen. Die Differenzierung erfolgt auch hier ab der 3. Sitzung in der gewünschten Richtung. Die Potentialdifferenzen liegen jeweils zwischen 5 und 30 μV .

Y32

Die NegFB- und PosFB-Lernkurve von Y32 zeigen unter Feedback-Bedingungen ab Sitzung 5 eine kontinuierliche Aufspaltung (Abb. 5.8). Die DiffFB-Lernkurve erscheint aufgrund der Verläufe der NegFB- und PosFB- Lernkurve degressiv steigend von 0 μV in S4 auf 25 μV in S9. Unter Transfer-Bedingungen (Abb. 5.9) kommt es bereits in der ersten Woche zu einer Differenzierung zwischen NegT- und PosT-Aufgaben von bis zu 10 μV , die jedoch nicht anhält. In der zweiten Woche zeigt sich ab Sitzung 7 ein plötzlicher Anstieg der DiffT-Lernkurve, der mit 30 μV ausgeprägter ist als der Anstieg der DiffFB-Lernkurve.

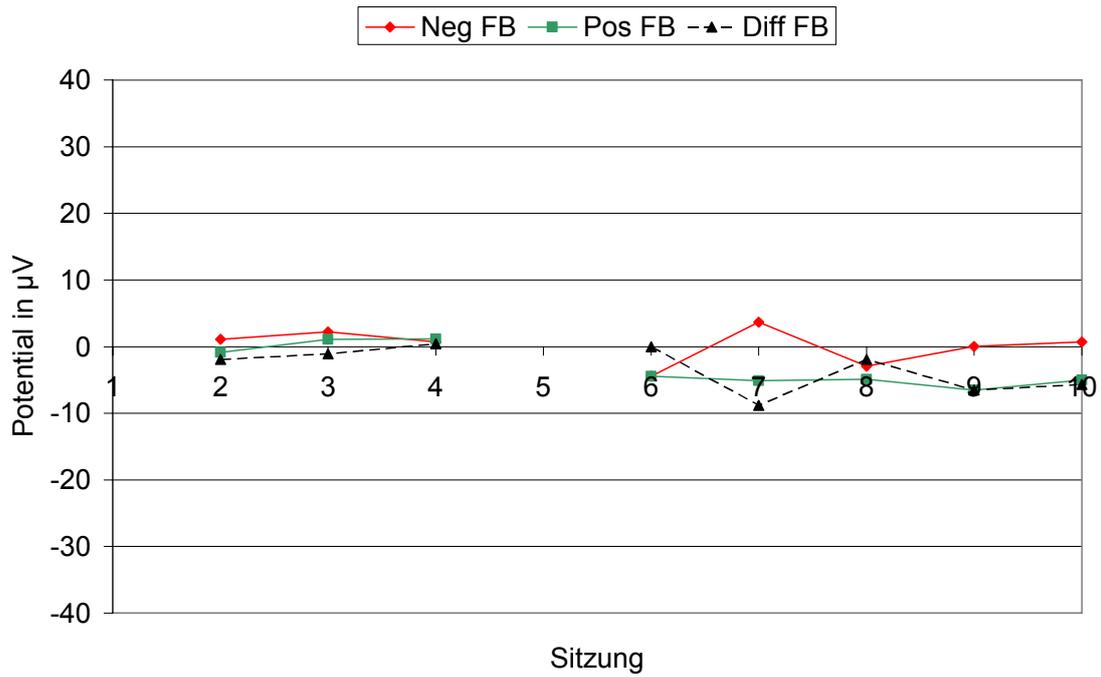


Abb. 5. 2: Lernkurven von Y34 im Feedback

Sitzung 5 konnte aufgrund technischer Fehler im Training nicht ausgewertet werden

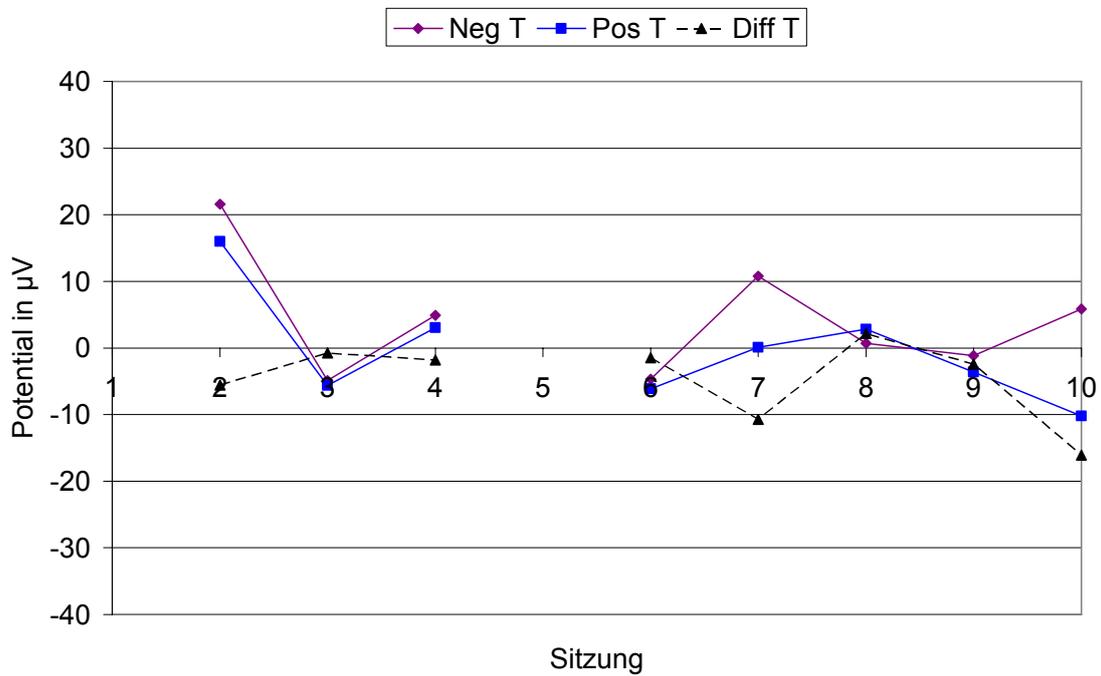


Abb. 5. 3: Lernkurven von Y34 im Transfer

Sitzung 5 konnte aufgrund technischer Fehler im Training nicht ausgewertet werden

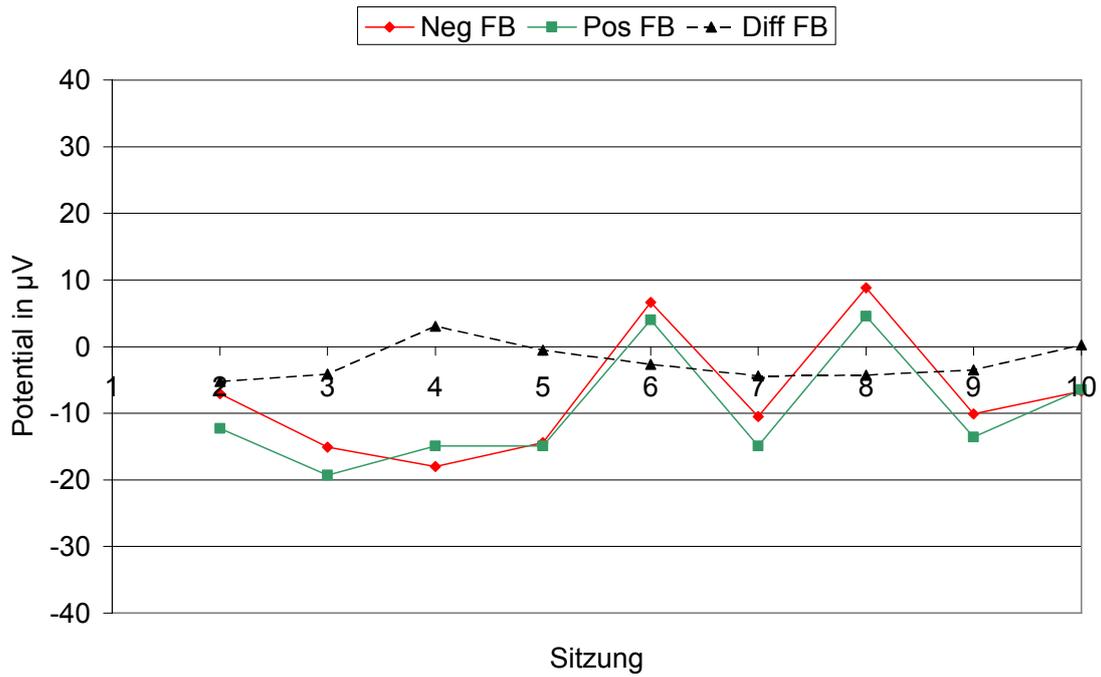


Abb. 5. 4: Lernkurven von Z10 im Feedback

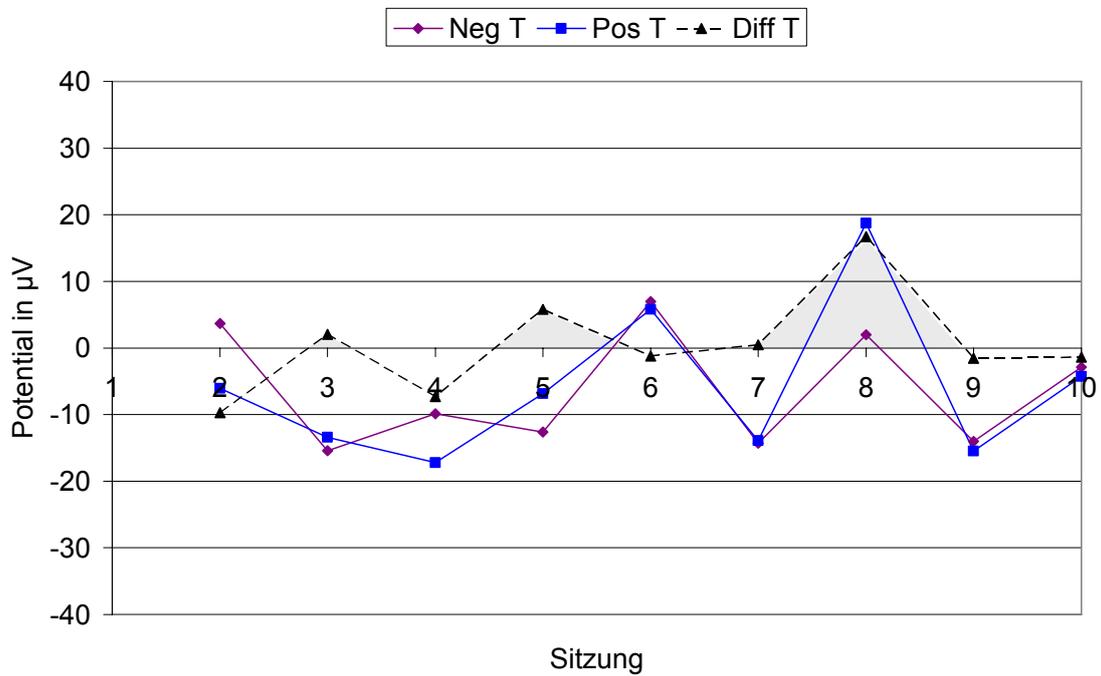


Abb. 5. 5: Lernkurven von Z10 im Transfer

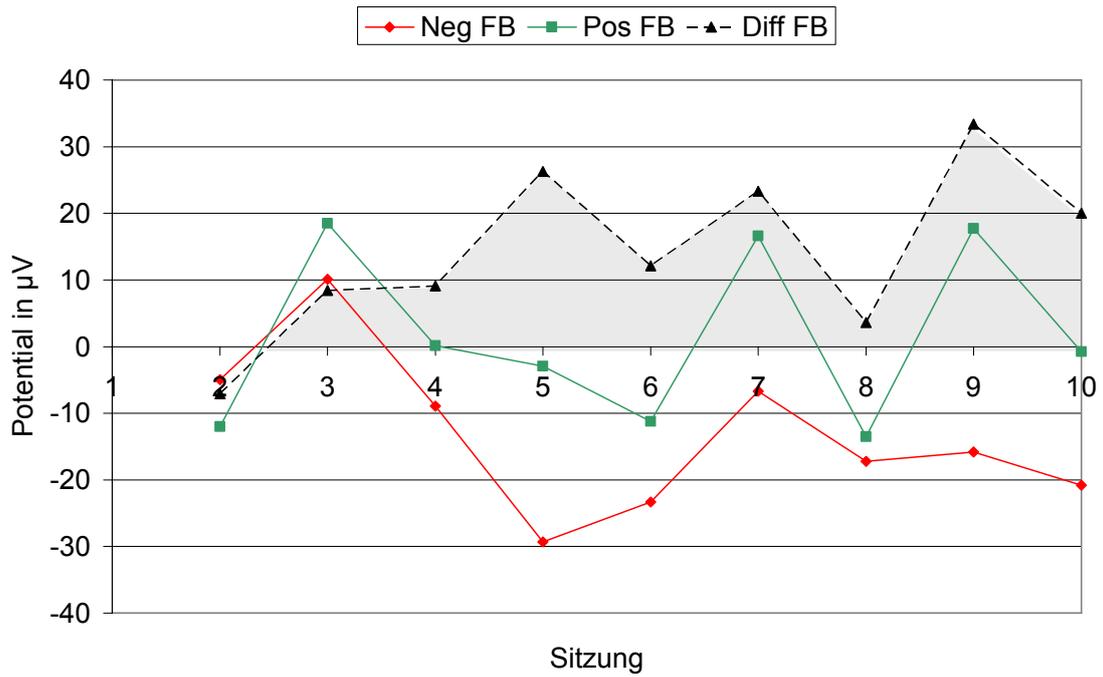


Abb. 5. 6: Lernkurven von Y39 im Feedback

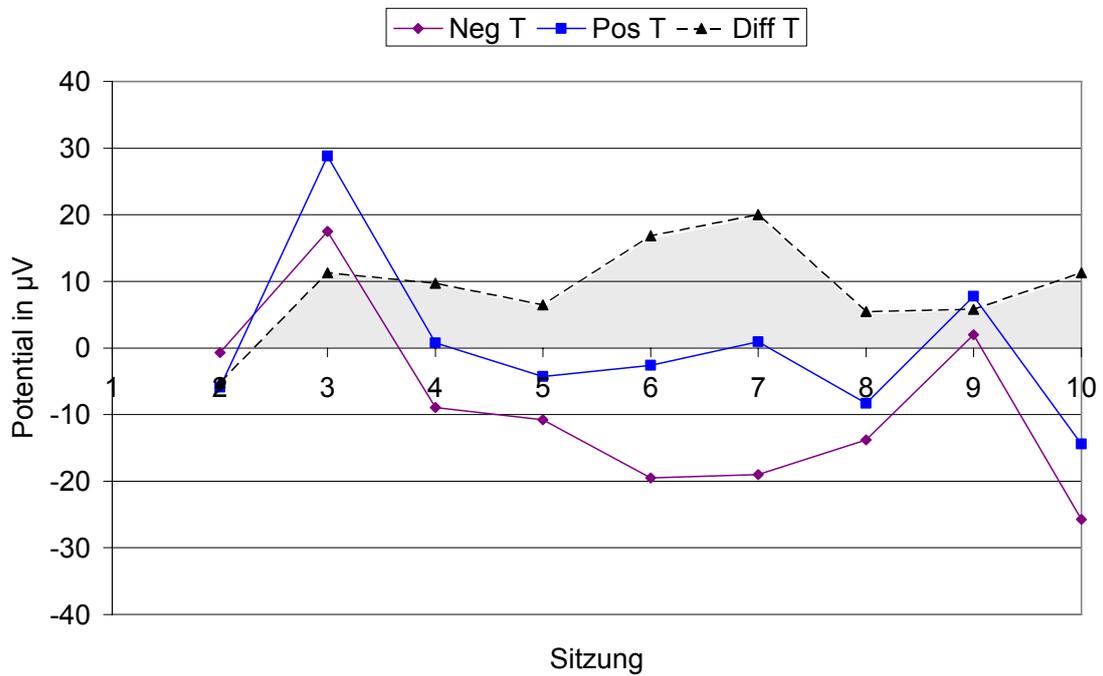


Abb. 5. 7: Lernkurven von Y39 im Transfer

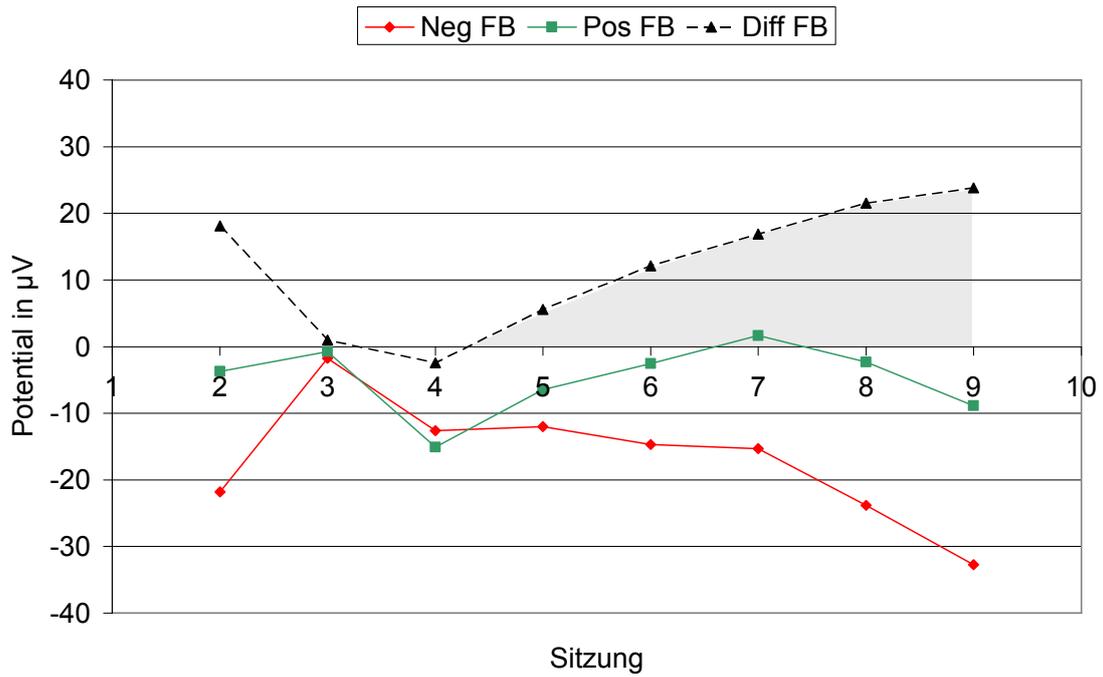


Abb. 5. 8: Lernkurven von Y32 im Feedback

Sitzung 10 konnte aufgrund technischer Fehler im Training nicht ausgewertet werden

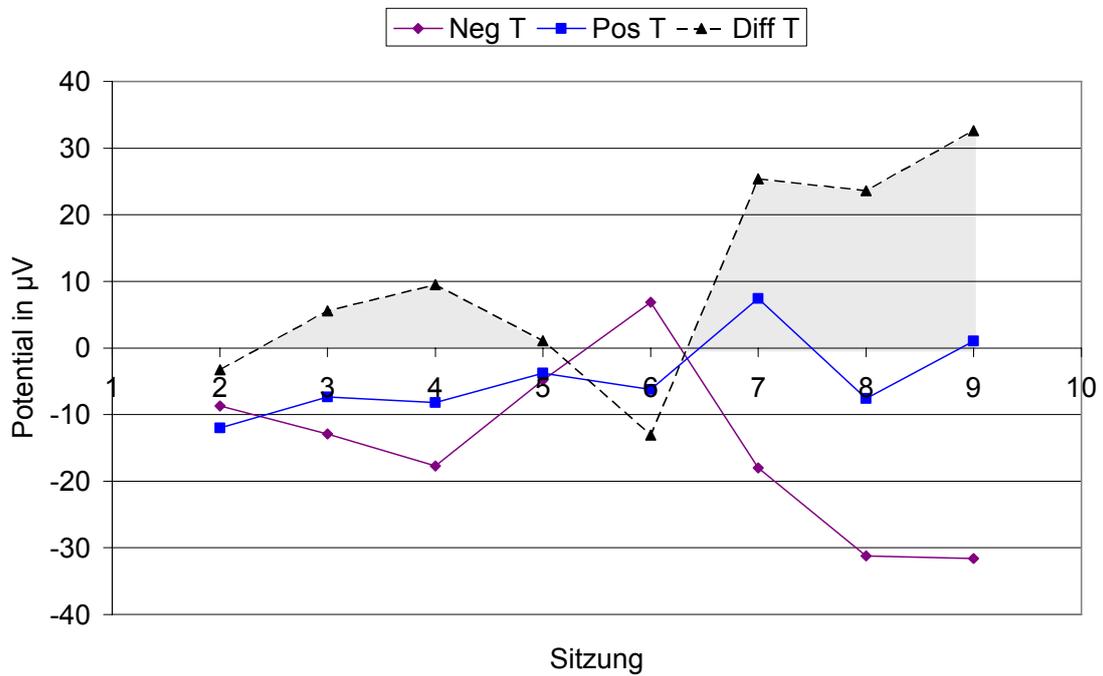


Abb. 5. 9: Lernkurven von Y32 im Transfer

Sitzung 10 konnte aufgrund technischer Fehler im Training nicht ausgewertet werden

5.2.3 Fragestellung 1 und 2 - Lernkurven der Z- und der Y-Gruppe

Nachdem nun exemplarisch die Lernverläufe von vier Vpn vorgestellt wurden, werden im Folgenden die markantesten Punkte der Gruppenlernverläufe aufgezeigt.

Feedback-Lernkurven der Z-Gruppe

1. Bei den Kontrollkindern erfolgt im Feedback die Aufspaltung verkehrt herum; im Durchschnitt beträgt die Potentialdifferenz ca. $-4 \mu\text{V}$ (vgl. Abb.5.10). Erst in S9 und S10 kommt es zu einer korrekten Differenzierung zwischen negativen und positiven Potentialen von $1 \mu\text{V}$ bzw. $3 \mu\text{V}$. Die Aufspaltung erfolgt weit im negativen μV -Bereich bei $-10 \mu\text{V}$.
2. Während der gesamten Trainingszeit wurden (im Durchschnitt) nur negative Potentiale registriert (zwischen $-1 \mu\text{V}$ und $-14 \mu\text{V}$, vgl. Tab. 8.5 des Anhangs).
3. Die Änderung der Potentiale ist für NegFB und DiffFB signifikant (vgl. Kap. 5.1.3 und Tab. 5.4)

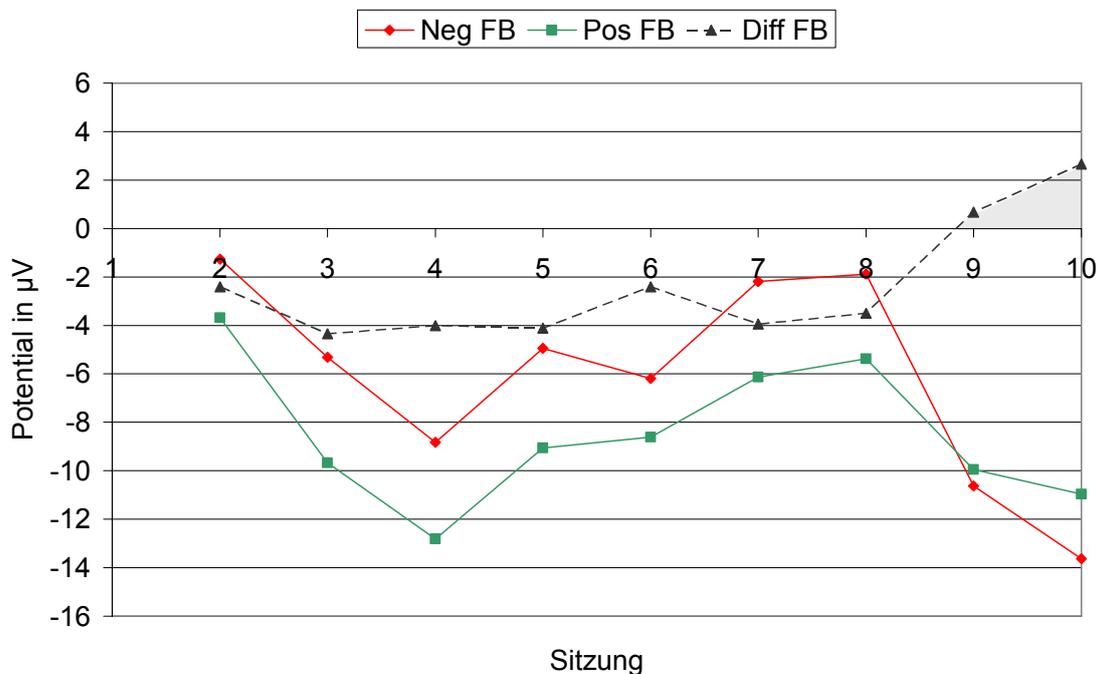


Abb. 5. 10: Lernkurven der Z-Gruppe im Feedback

Transfer-Lernkurven der Z-Gruppe

1. Im Transfer zeigt die Positivierungs-Lernkurve einen stark schwankenden Verlauf, die Potentiale sind fast ausschließlich negativer als die Potentiale der Negativierungs-Lernkurve (vgl. Abb. 5.11).
2. Die Aufspaltung erfolgt deshalb bis auf einzelne richtige Aufspaltungen mit 4 μV und 1 μV verkehrt herum.
3. Die NegT-Lernkurve weist eine geringere Schwankungsbreite auf als die PosT-Kurve. Die Potentiale sinken von anfänglich 1 μV in S2 auf -11 μV in S10, die Änderung der Potentiale für NegT ist signifikant (vgl. Kap. 5.1.3 und Tab. 5.4).

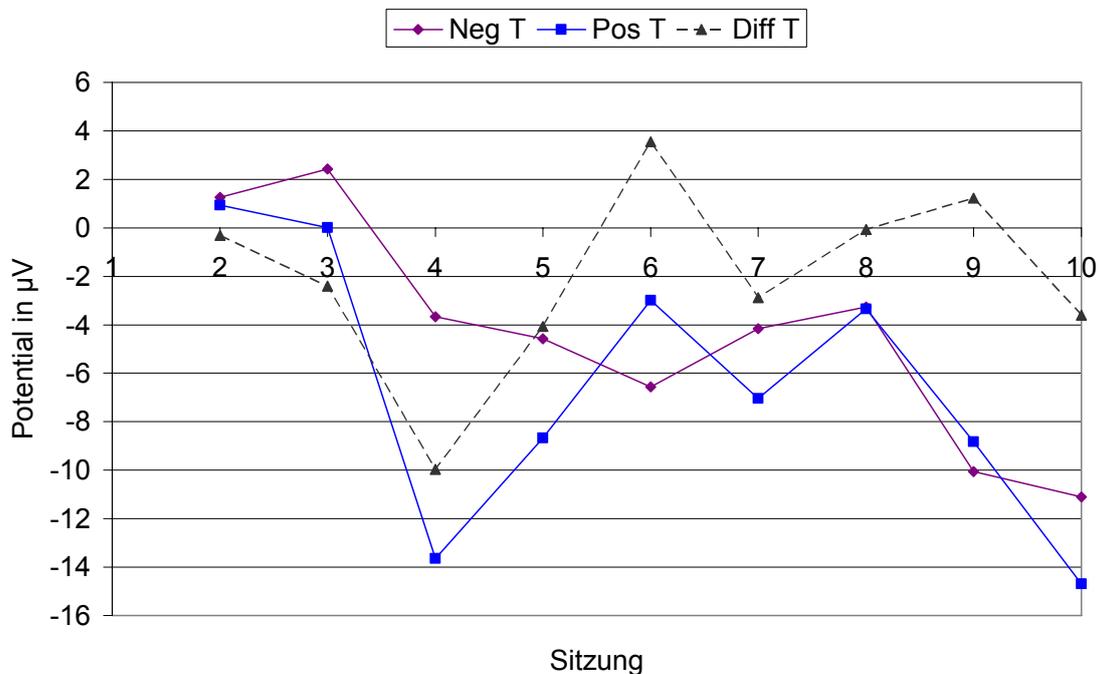


Abb. 5. 11: Lernkurven der Z-Gruppe im Transfer

Feedback-Lernkurven der Y-Gruppe

1. In der Gruppe der ADHS-Kinder zeigen die Feedback-Kurven anfänglich einen sprunghaften Verlauf. Die Differenzierung ist gering und die Aufspaltung erfolgt in die falsche Richtung.
2. In der zweiten Woche (ab S6) kommt es aber zu einer korrekten Aufspaltung zwischen Negativierungs- und Positivierungs-Kurve. Die maximale Differenzierung beträgt 6 μV in S9. Die Aufspaltung erfolgt im negativen μV -Bereich bei -6 μV .
3. Die Änderung der Potentiale für NegFB und DiffFB ist signifikant (vgl. Kap. 5.1.3 und Tab. 5.4)

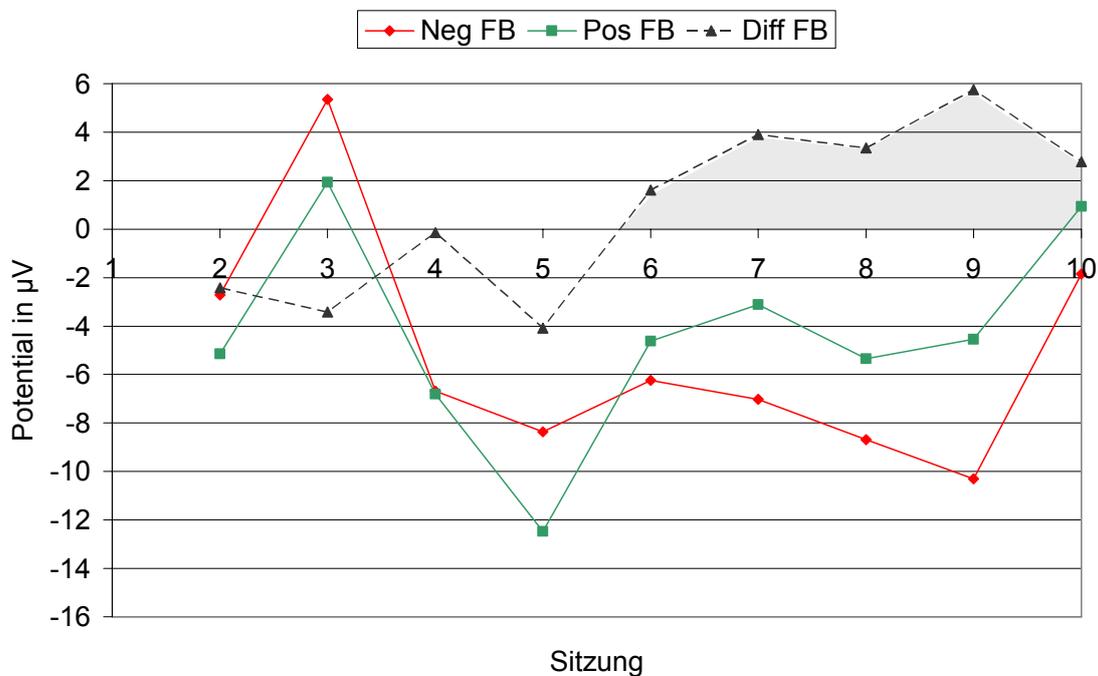


Abb. 5. 12: Lernkurven der Y-Gruppe im Feedback

Transfer-Lernkurven der Y-Gruppe

1. Die ADHS-Kinder produzieren im Mittel bei allen Transferaufgaben beinahe identische Potentiale, und zwar unabhängig davon, ob es sich dabei um eine Negativierungs- oder um eine Positivierungs-Aufgabe handelte. Von S4 bis S9 werden bei beiden Aufgabentypen vor allem negative Potentiale um ca. $-5 \mu\text{V}$ beobachtet. Die Differenzierung beträgt deshalb ca. $0 \mu\text{V}$ (vgl. Abb. 5.13).
2. Die Änderung der Potentiale ist für NegT signifikant (vgl. Kap. 5.1.3 und Tab. 5.4).

Sowohl im Feedback als auch im Transfer fallen bei der Y-Gruppe S3 und S10 durch deutlich positivere Werte auf – verglichen mit den Werten an den Tagen zuvor und danach: S3 ist die einzige Sitzung, bei der positive Werte zwischen $+2 \mu\text{V}$ und $+5 \mu\text{V}$ (Feedback) bzw. $+4 \mu\text{V}$ (Transfer) registriert wurden. S10 fällt auf, da ab S4 von nur negative Potentiale registriert worden waren, in S10 dagegen plötzlich wieder Werte um $0 \mu\text{V}$.

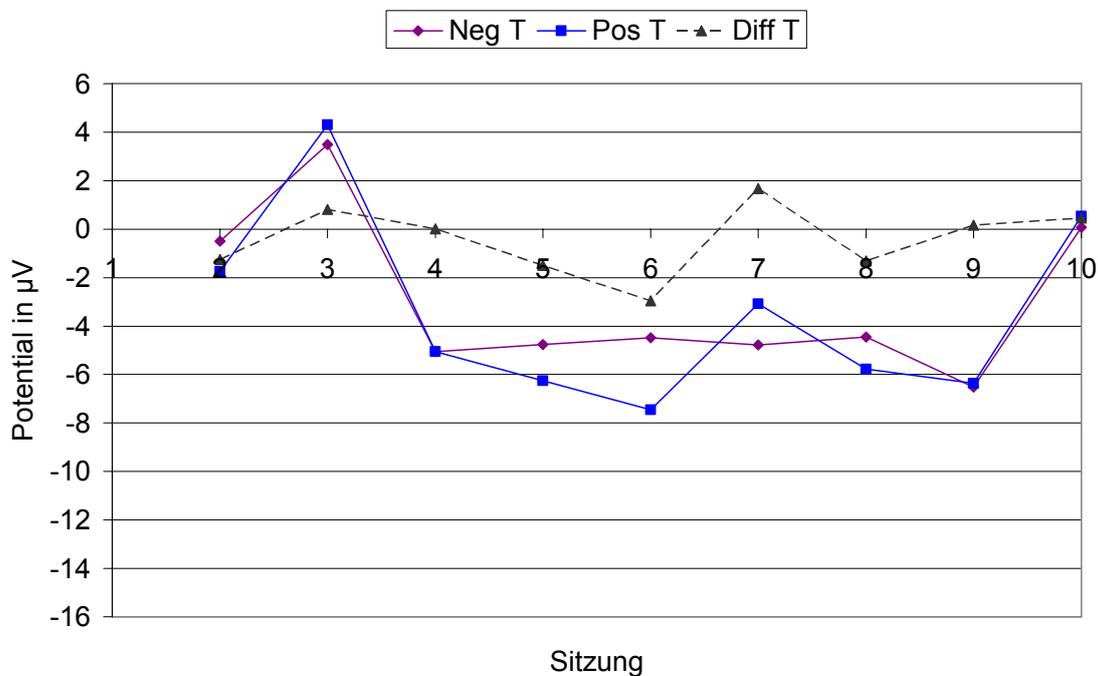


Abb. 5. 13: Lernkurven der Y-Gruppe im Transfer

5.2.4 Fragestellung 3 - Deskriptiver Vergleich der Lernverläufe zwischen den Gruppen

Eingangs wurde bereits erwähnt, dass es – statistisch gesehen – keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gibt. Auch die Interaktion zwischen Gruppe und Sitzung brachte keine signifikanten Ergebnisse (vgl. Tab. 5.1). Da es sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie handelt, soll dennoch ein deskriptiver Vergleich der Gruppen erfolgen, da auch minimale, nicht-signifikante Unterschiede für zukünftige Studien von Bedeutung sein können. Die wesentlichen Unterschiede und Gemeinsamkeiten werden in Tabelle 5.6 zusammengefasst.

Tab. 5. 6: Deskriptiver Vergleich des Lernverlaufes zwischen Z-Gruppe und Y-Gruppe

	Feedback	
	Z-Gruppe	Y-Gruppe
Aufspaltung	anfangs falsch	anfangs falsch
	korrekt in S9 und S10	korrekt ab S6
	erfolgt bei -10 µV	erfolgt bei -6 µV
Differenzierung	Maximum bei 3 µV	Maximum bei 6 µV
Registrierte Potentiale	fast nur negativ	fast nur negativ
	Transfer	
Positivierungen	deutlich negativer als die Negativierungen	beinahe identische Potentiale zu Negativierungen
Negativierungen	werden im Verlauf negativer von +1 µV bis -11 µV	liegen im Verlauf konstant bei -5 µV
Aufspaltung	keine	keine
Differenzierung	Werte meist negativ, stark schwankender Verlauf	Werte um 0 µV
Registrierte Potentiale	fast nur negativ	fast nur negativ

5.3 Ergebnisse der Kovarianzanalyse zum Lernerfolg

Der Lernerfolg wurde definiert als das gleichzeitige Vorhandensein einer signifikanten Veränderung der Potentiale zwischen Beginn und Ende des Trainings *und* der richtigen Steigung der Veränderung. Hierzu wurden der Mittelwert von S2 und S3 gebildet und mit dem Mittelwert der S9 und S10 mittels Kovarianzanalyse verglichen. Die Kovarianzanalyse zum Lernerfolg wurde analog zur der Kovarianzanalyse des Lernverlaufs durchgeführt: Es wurde ebenfalls der Einfluss der Gruppe, der Sitzung sowie der Parallelisierungsparameter Alter, Geschlecht und Intelligenz auf die Veränderung der Potentiale überprüft. Ebenfalls wurden die Interaktionen dieser fünf Variablen in allen Kombinationen betrachtet. Sämtliche Wechselwirkungen erbrachten keine signifikanten Ergebnisse.

Aufgrund der Ergebnisse der Kovarianzanalyse zum Einfluss der Gruppe auf die Zielgröße sollen wieder zuerst die Fragestellungen 7 und 8 besprochen werden.

5.3.1 Fragestellung 7 – Einfluss der Gruppe auf den Lernerfolg

Sowohl die Interaktion zwischen Sitzung und Gruppe, als auch die Einflussgröße „Gruppe ohne Wechselwirkung“ (vgl. Tab. 5.7) ergeben keinen signifikanten Einfluss der Gruppe auf die Veränderung der Potentiale.

Anhand der Mittelwerte der kleinsten Quadrate (LSM) sowie der Mittelwerte der Roh-EEG-Daten der Y- und der Z-Gruppe (vgl. Tab. 5.7) erkennt man, dass – ähnlich wie beim Gruppenvergleich der Lernverläufe – die Z-Kinder bei den *gemessenen* Potentialen (NegFB, PosFB, NegT und PosT) stärkere Potentiale produzierten als die Kinder der Y-Gruppe (vgl. hierzu auch Abb. 5.14 bis 5.19). Bei diesen Bedingungen ist auch der F-Wert größer als 1, so dass bei einer größeren Stichprobe eine Signifikanz erwartet werden könnte.

Tab. 5. 7: Einfluss der Gruppe auf den Lernerfolg ohne Wechselwirkung

LSM = Least-Square-Mean; MW = Mittelwert; * der Mittelwert wurde aus den Potentialen der Sitzungen 2, 3, 9 und 10 berechnet

	F-Wert	p-Wert	LSM Y-Gruppe	LSM Z-Gruppe	MW Y-Gruppe	MW Z-Gruppe
NegFB*	2,59	0,12	-1,44	-7,56	-3,38	-7,99
PosFB*	3,93	0,06	-0,88	-7,49	-2,27	-8,42
DiffFB*	0,03	0,87	0,57	0,07	1,11	-0,42
NegT*	1,68	0,21	-0,52	-4,57	-2,29	-4,51
PosT*	1,19	0,29	-0,81	-4,98	-1,63	-5,17
DiffT*	0,0008	0,98	-0,29	-0,40	0,66	-0,66

Da es sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie handelt, können auch minimale Unterschiede im Lernerfolg von Interesse sein. Deshalb werden die Grafiken zur Interaktion „Gruppe x Sitzungen“ abgebildet (Abb. 5.14 bis 5.19). Die Datenpunkte stellen die Summe der kleinsten Quadrate dar. Die exakten Werte können der Tabelle 8.7 des Anhangs entnommen werden. In Tabelle 5.8 wird der Vergleich zusammengefasst.

Vergleich zwischen den Gruppen im Feedback:

1. Im Vergleich zu den Z-Kindern produzierten die Y-Kinder bei den Negativierungen und Positivierungen um 5 μV bis 9 μV geringere Potentiale (Abb. 5.14 und 5.16).
2. Die Veränderung der Negativierungen ist bei beiden Gruppen ähnlich (vgl. Abb. 5.14): Bei der Y-Gruppe sinken die Potentiale um 9 μV (von +3 μV auf -6 μV), bei der Z-Gruppe um 11 μV (von -2 μV auf -13 μV).
3. Die Veränderung der Positivierungen ist relativ gering (vgl. Abb. 5.16). Bei der Y-Gruppe bleiben die Potentiale konstant, bei der Z-Gruppe kommt es im Laufe des Trainings zu negativeren Potentialen (-5 μV zu Beginn, -10 μV am Ende des Trainings).
4. Die Veränderung der Differenzierung ist deshalb bei beiden Gruppen nahezu identisch (-3 μV zu Beginn des Trainings, 3 μV bei der Z-Gruppe bzw. 4 μV bei der Y-Gruppe am Ende des Trainings, vgl. Abb. 5.18).

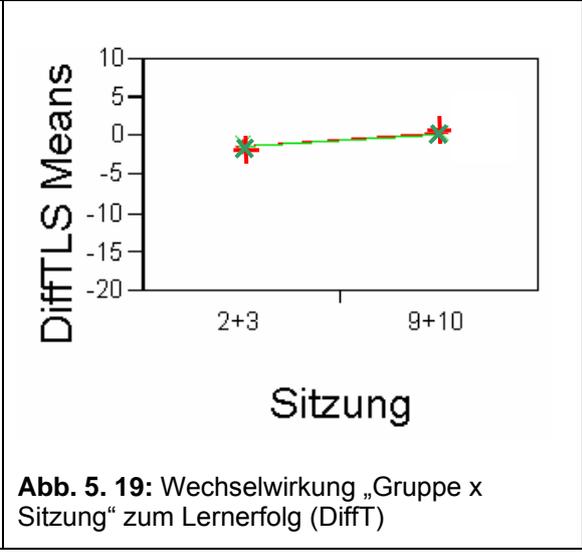
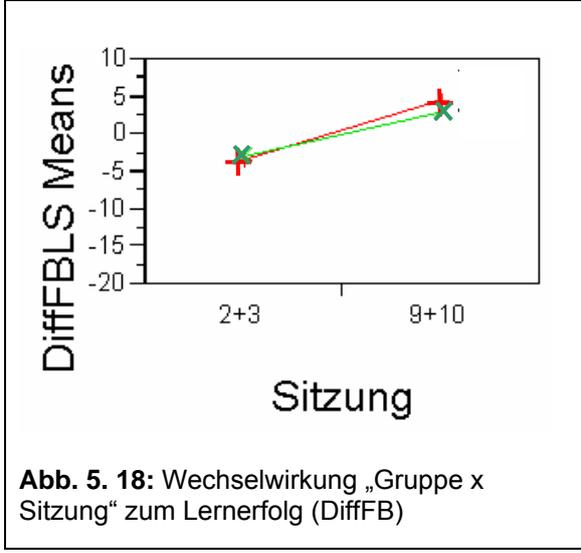
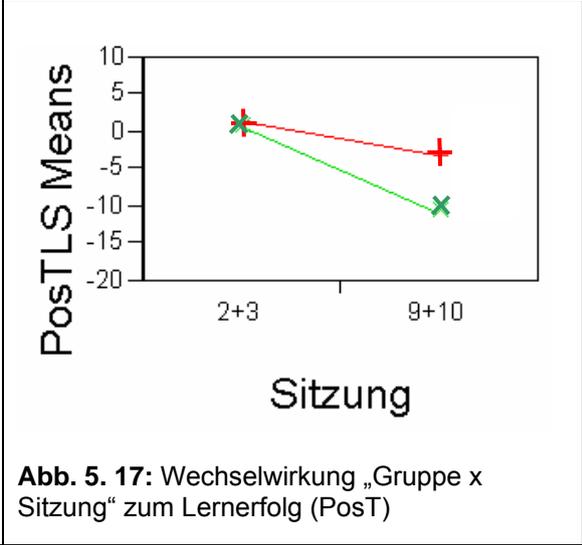
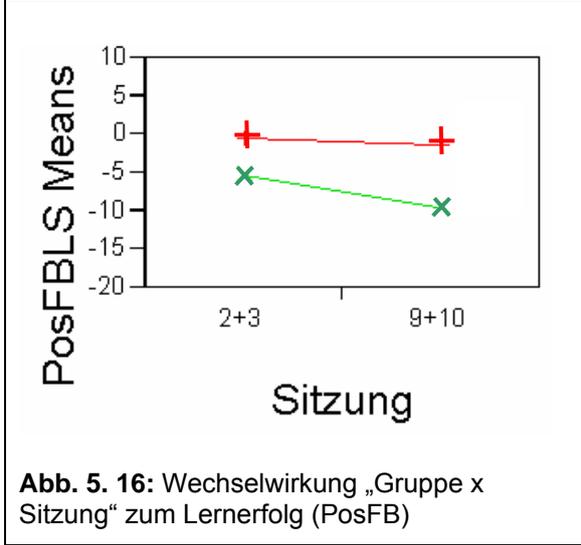
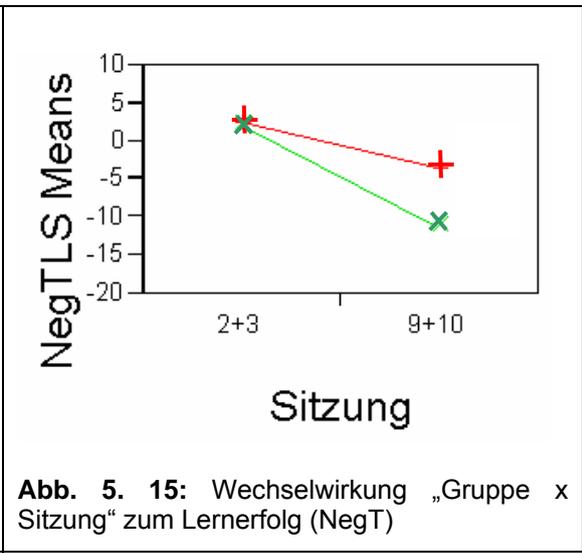
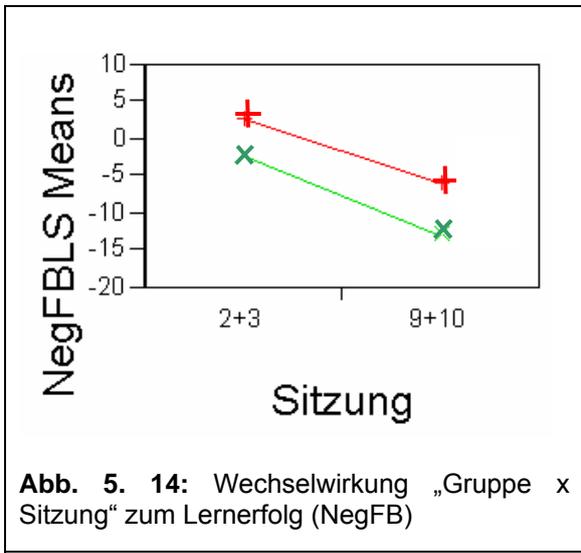
Vergleich zwischen den Gruppen im Transfer:

1. Im Vergleich zum Feedback produziert die Z-Gruppe zu Beginn des Trainings niedrigere Potentiale, vergleichbar mit den Potentialen der Y-Gruppe (vgl. Abb. 5.15 und 5.17).
2. In der Z-Gruppe findet sich dann aber eine deutlichere Veränderung des negativen Potentials, es sinkt um 13 μV (von 2 μV auf -11 μV), bei der Y-Gruppe dagegen nur um 6 μV (von 3 μV auf -3 μV).
3. Bei den Positivierungen sind die Potentiale am Ende des Trainings negativer als zu Beginn des Trainings: Bei der Y-Gruppe sinken die Potentiale um 4 μV (von 1 μV auf -3 μV), bei der Z-Gruppe sogar um 12 μV (von 1 μV auf -11 μV).
4. Bei beiden Gruppen findet sich keine Differenzierung (vgl. Abb. 5.19).

Tab. 5. 8: Deskriptiver Vergleich des Lernerfolgs zwischen Z-Gruppe und Y-Gruppe

	Feedback	
	Z-Gruppe	Y-Gruppe
Potentiale allgemein	In der Y-Gruppe sind die Potentiale 5 μV bis 9 μV niedriger	
Veränderung der Negativierung von Beginn bis Ende des Trainings	Die Negativierungen werden im Verlauf deutlich negativer (von -2 μV auf -13 μV)	Die Negativierungen werden im Verlauf deutlich negativer (von +3 μV auf -6 μV)
Veränderung der Positivierung von Beginn bis Ende des Trainings	Die Positivierungen werden im Verlauf negativer (von -5 μV auf -10 μV)	Die Positivierungen bleiben beinahe gleich (von 0 μV auf -1 μV)
Differenzierung	Anfangs falsch (-3 μV), am Ende des Trainings korrekt mit +3 μV	Anfangs falsch (-3 μV), am Ende des Trainings korrekt mit +4 μV
	Transfer	
Potentiale allgemein	Die Potentiale sind bei beiden Gruppen zu Beginn des Trainings gleich stark	
Veränderung der Negativierung von Beginn bis Ende des Trainings	Die Negativierungen werden im Verlauf deutlich negativer (von -2 μV auf -11 μV)	Die Negativierungen werden im Verlauf negativer (von 3 μV auf -3 μV)
Veränderung der Positivierung von Beginn bis Ende des Trainings	Die Positivierungen werden negativer (von 1 μV auf -11 μV)	Die Positivierungen werden negativer (von 1 μV auf -3 μV)
Differenzierung	keine	keine

+ Y-Gruppe x Z-Gruppe



5.3.2 Fragestellung 8 – Einfluss der Parallelisierungsparameter auf den Lernerfolg

Im Gegensatz zum Lernverlauf haben weder das Alter noch die Intelligenz Einfluss auf den Lernerfolg. Lediglich bei der Einflussgröße „IQ“ ist bei den Bedingungen NegFB und NegT der F-Wert größer 1 (1,64 bzw. 2,54; auf die Abbildung der Tabelle wird verzichtet), so dass spekuliert werden kann, ob eine größere Stichprobe einen signifikanten Einfluss der Intelligenz in diesen beiden Bedingungen zeigen könnte.

Bei der Einflussgröße „Geschlecht“ wird nur noch in der Bedingung PosFB ein signifikanter Zusammenhang beobachtet (vgl. Tab. 5.8). Wie beim Lernverlauf produzieren die Jungen bei den gemessenen Potentialen negativere Potentiale als die Mädchen. Die F-Werte sind außerdem in den Bedingungen NegFB und NegT größer 1, so dass eine größere Stichprobe einen signifikanten Einfluss in diesen beiden Bedingungen hervorbringen könnte.

Tab. 5. 9: Einfluss des Geschlechts auf den Lernerfolg

LSM = Least-Square-Mean; MW = Mittelwert; 1 = Mädchen; 2 = Jungen; * der Mittelwert wurde aus den Potentialen der Sitzungen 2, 3, 9 und 10 der Y- und Z-Gruppe berechnet

	F-Wert	p-Wert	LSM 1	LSM 2	MW 1	MW 2
NegFB*	3,74	0,065	-0,94	-8,06	-0,25	-8,41
PosFB*	4,66	0,041	-0,69	-7,67	-0,19	-7,92
DiffFB*	0,003	0,96	0,24	0,40	0,06	0,49
NegT*	2,85	0,10	0,01	-5,11	0,52	-5,36
PosT*	0,67	0,42	-1,38	-4,41	-1,08	-4,56
DiffT*	0,26	0,62	-1,39	0,69	-1,59	0,80

5.3.3 Fragestellung 5 und 6 – Der Lernerfolg der Y- und Z-Gruppe

Da es keinen signifikanten Unterschied im Lernerfolg zwischen den Gruppen gibt, gelten die folgenden Angaben für beide Gruppen gleichermaßen.

In vier der sechs Bedingungen (NegFB, DiffFB, NegT und PosT) konnte ein signifikanter Einfluss der Sitzung auf die Veränderung der Potentiale gefunden werden. Ob die Veränderung in der gewünschten Richtung auftraten, kann man an der Veränderung des Mittelwertes aus S2/3 zum Mittelwert aus S9/10 in Tab. 5.9 bzw. an

den Abbildungen 5.14 bis 5.19 erkennen. Wie in Kapitel 4.5.4 beschrieben, sollte es lediglich bei den Bedingungen NegFB und NegT zu einer negativen Steigung kommen. Ein Lernerfolg der anderen vier Bedingungen ist nur dann gegeben, wenn die Steigung positiv ist. Von den vier Bedingungen, in denen sich die Potentiale statistisch signifikant verändert haben (NegFB, DiffFB, NegT, PosT) kann nur bei den ersten drei von einem Lernerfolg gesprochen werden, da es bei PosT ebenfalls zu einer negativen Steigung gekommen ist (vgl. Tab. 5.9).

Obwohl in der Bedingung PosFB der F-Wert größer als 1 ist, kann auch bei einer größeren Stichprobe keine wünschenswerte Signifikanz erwartet werden, da die Steigung negativ und nicht positiv ist.

Tab. 5. 10: Einfluss der Sitzung auf den Lernerfolg

MW = Mittelwert; LSM = Least-Square-Mean; S2/3 = Sitzung 2 und 3; S9/10 = Sitzung 9 und 10; n.s. = nicht signifikant; neg. = negativ; pos. = positiv; * der Mittelwert der jeweiligen Sitzung wurde aus den Potentialen *beider* Gruppen gebildet;

	F-Wert	p-Wert	LSM S2/3	LSM S9/10	MW S2/3	MW S9/10	Steigung	Lern- erfolg
NegFB*	14,90	0,0008	0,26	-9,26	-0,93	-10,45	negativ	Ja
PosFB*	2,03	0,1681	-2,82	-5,55	-3,98	-6,71	n.s. neg.	Nein
DiffFB*	9,66	0,0049	-3,07	3,71	-3,05	3,74	positiv	Ja
NegT*	15,67	0,0006	2,31	-7,40	1,45	-8,26	negativ	Ja
PosT*	8,68	0,0073	1,14	-6,93	0,63	-7,43	negativ	Nein
DiffT*	0,45	0,5107	-1,17	0,47	-0,82	0,82	n.s. pos.	Nein

6. Diskussion

Aufgrund der Ergebnisse der Kovarianzanalyse ist es nicht sinnvoll, die Diskussion nach der Reihe der Fragestellung abzuhandeln, wie sie in Kapitel 3.6 und 4.5 vorgestellt worden ist. Analog zur Gliederung von Kapitel 5 wird mit der Diskussion der dritten und vierten Fragestellung (Gruppenunterschiede sowie Einfluss der Parallelisierungsparameter) begonnen.

6.1 Zum Lernverlauf

6.1.1 Fragestellung 3: Einfluss der Gruppe auf den Lernverlauf

Die Kovarianzanalyse hat ergeben, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Lernverlauf zwischen der ADHS-Gruppe und der Kontrollgruppe gibt. Dieses Ergebnis könnte auf die kleine Stichproben zurückzuführen sein. Diese Hypothese wird durch folgende zwei Beobachtungen unterstützt:

1. Die Y-Gruppe produzierte in *allen* gemessenen Bedingungen systematisch geringere Potentiale als die Z-Gruppe (der Unterschied der Potentiale zwischen den Gruppen beträgt bei NegFB, PosFB, NegT und PosT zwischen 3 μ V und 5 μ V).
2. Zusätzlich ist bei NegFB, PosFB und NegT der F-Wert größer 1. Es könnte also sein, dass in einer größeren Stichprobe signifikante Gruppenunterschiede beobachtet werden könnten. Leider war in unserer Pilotstudie der Rahmen der Stichprobengröße begrenzt. Einerseits gestaltete es sich äußerst schwierig, gesunde Kontrollkinder zu rekrutieren, die bereit waren, an den 10 Sitzungen teilzunehmen. Andererseits stimmten manche Kontrollkinder hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Intelligenz nicht mit den ADHS-Kindern überein. Dadurch blieb die Anzahl der Probanden auf 12 Vpn pro Gruppe begrenzt.

In zahlreichen Studien wurden geringere Amplituden bei EKP und bei LP bei ADHS-Patienten nachgewiesen (zitiert nach (104), (103), (106), vgl. auch Kapitel 3.4.3). Die beobachtete geringere Abweichung der Potentiale von der Baseline bei unserer ADHS-Gruppe entspricht möglicherweise jenen, in der Literatur beschriebenen, kleineren Amplituden von LP.

Zur Diskussion der nicht-signifikanten *deskriptiven* Ergebnisse siehe Kapitel 6.1.3.3.

6.1.2 Fragestellung 4: Einfluss der Parallelisierungsparameter

6.1.2.1 Alter

Das Ergebnis, wonach das Alter keinen Einfluss auf den Lernverlauf nimmt, stimmt mit den Beobachtungen von Goth (91) überein. Goth untersuchte in ihrer Dissertation Prädiktoren für den Erwerb von Selbstkontrolle über LP an einer Stichprobe von 25 ADHS-Kindern (diese Stichprobe enthält zu einem Teil dieselben Vpn wie die Stichprobe, die in unserer Arbeit untersucht wurde). Sie kam zu einem ähnlichen Ergebnis, nämlich dass das Alter keinen Prädiktor zum Erwerb von Selbstkontrolle über LP darstellt.

Hinweise für eine Altersabhängigkeit im *Auftreten* von LP finden sich in der Literatur. Beispielsweise beschreiben Otto & Reiter (105) bei visuellen Aufgaben eine vom Alter abhängige Entwicklung der CNV hinsichtlich der Amplitude, welche erst ab einem bestimmten Alter negativ wird (die Angaben in der Literatur reichen von 3 bis 8 Jahren, vgl. Kapitel 3.4.2). Davor ist die Amplitude so weit in positive μV -Bereichen verschoben und fällt so gering aus, dass die CNV positiv bleibt. Als Ursache für diesen Befund bei den gesunden Kindern geben die Autoren eine kortikale Unreife an (105).

Bender et al. (131) beobachteten bei einer anderen Gruppe von gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ebenfalls eine Altersabhängigkeit im Auftreten der CNV bei motorischen Aufgaben. Die CNV von 12jährigen entsprach hinsichtlich der Topographie bereits der von Erwachsenen. Die Amplitude der CNV nahm mit dem Alter zu und entsprach ab einem Alter von 16-18 Jahren der von Erwachsenen. Bei den jüngeren Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren konnte in fast allen Fällen dort keine Negativität nachgewiesen werden, wo sie bei den Jugendlichen und Erwachsenen zu finden war. Stattdessen wurde eine signifikante Desynchronisation des Alpha-Rhythmus über dem sensomotorischen Kortex beobachtet, welche wie die CNV ein Signal für die Vorbereitung von motorischen Impulsen ist (131). Die Autoren sehen in dem Fehlen der CNV und in dem Vorhandensein der Alpha-Desynchronisation eine Unreife des Motorkortex oder der motorischen Kreisläufe. Angesprochen wird auch eine verminderte Aufmerksamkeitsspanne als Ursache, möglicherweise hervorgerufen durch eine Unreife des präfrontalen Kortex (131).

Die Frage der Abhängigkeit des *Lernverlaufs* zum Erwerb von Selbstkontrolle über LP bei Kindern ist bisher nicht untersucht. Läge auch in dieser Hinsicht eine

Altersabhängigkeit vor, so ist in unserer Arbeit der Einfluss des Alters auf den Lernverlauf möglicherweise deshalb nicht signifikant, weil die Untergruppen (Anzahl der 8jährigen, Anzahl der 9jährigen, usw.) zu klein sind. Unsere Stichprobe repräsentiert zudem nur einen kleinen Ausschnitt von der von Bender untersuchten Altersspanne. Um einen Einfluss des Alters auf den Lernverlauf erneut zu überprüfen, könnte die Untersuchung mit größeren Subgruppen (8- und 9jährigen, 10- und 11jährigen usw.) hilfreich sein.

Hinweise auf einen positiven Shift des Erregungsniveaus

Die eben beschriebenen Befunde bezüglich der CNV können dahingehend interpretiert werden, dass bei den von Otto & Reiter (105) untersuchten, sehr jungen gesunden Kindern eine Verschiebung des Erregungsniveaus in positive μV -Bereiche vorliegt.

Unsere Ergebnisse liefern Hinweise, dass bei der von uns untersuchten Stichprobe ebenfalls eine Verschiebung des Erregungsniveaus in positive μV -Bereiche vorliegt: Wie sich in der deskriptiven Statistik gezeigt hat und wie man auch aus den Tabellen der Kovarianzanalyse zum Lernverlauf entnehmen kann (vgl. Tab. 5.1), wurden ausschließlich negative Potentiale gemessen. Wenn eine Aufspaltung der Potentiale in die gewünschte Richtung erfolgte, so lag diese nicht wie erwartet um den Neutralpunkt ($0 \mu\text{V}$), sondern war in den negativen μV -Bereich verschoben (bei der Z-Gruppe bei ca. $-10 \mu\text{V}$, bei der Y-Gruppe bei ca. $-6 \mu\text{V}$).

Die Kinder konnten also keine positiven Potentiale produzieren. Die mangelnde Fähigkeit zur Produktion positiver Potentiale kann durch eine Verschiebung des Erregungszustands in positive μV -Bereich verursacht und mit Hilfe des „Deckeneffekts“ nach Trimmel erklärt werden (1987, zitiert nach 108). Trimmel geht davon aus, dass nur bis zu einer gewissen Spannungs-Grenze positiviert bzw. negativiert werden kann. In der Literatur findet man beispielsweise, dass Kinder mit Migräne umso besser die Amplituden der CNV reduzieren und umso schlechter die CNV verstärken konnten, je negativer die Amplitude in der Baseline ausgefallen war (108). Diese Beobachtung passt zu der Annahme der Autoren, dass bei den Kindern mit Migräne das Erregungsniveau in den negativen μV -Bereich verlagert sei. Ähnliches zeigte sich auch bei erwachsenen Epilepsie-Patienten. Die Patienten erlernten im Laufe eines LP-Trainings Selbstkontrolle über beide Aktivierungszustände (99;132). Es zeigte sich,

dass die Patienten nach 35 Sitzungen (und in der Follow-Up-Untersuchung 6 Monate nach Trainingsende) im Feedback und im Transfer besser positivieren als negativieren konnten: Die Amplituden der Positivierungen waren größer und konnten länger aufrecht erhalten werden als die der Negativierungen. Die Annahme, dass die Patienten zu viel kortikale Negativität (also einen Shift in negative μV -Bereiche) besäßen, wodurch die Krampfanfälle ausgelöst werden würden, passt zu den erhobenen Befunden (bessere Positivierung als Negativierung) und kann wieder durch den Deckeneffekt nach Trimmel (1987, zitiert nach 108) erklärt werden.

Positiver Shift und Deckeneffekt bei den ADHS-Kindern

Läge bei ADHS-Patienten eine Verlagerung des Erregungsniveaus in positive μV -Bereiche vor, ließe sich durch jenen Deckeneffekt erklären, weshalb unsere ADHS-Kinder sehr gut negativieren, aber nur schwer positiveren können. Diese Beobachtung wurde bei Schlottke (103) ebenfalls beschrieben. Auch in seiner Stichprobe zeigten die Kinder mit den *AP-Problemen* eine Aufspaltung, die im negativen μV -Bereich lag und deren positive Potentiale lediglich geringer ausgeprägte negative Potentiale waren.

Bei ADHS-Kindern wurden in der Literatur bisher nur allgemeine Aussagen über die Veränderungen von LP bei ADHS-Patienten getroffen (z.B. kleinere Amplituden, längere Latenzen und veränderte topographische Positionen; vgl. Kapitel 3.4.2, zitiert nach 102, 103 und 104). Da die Baseline in der vorliegenden Studie auf 0 μV gesetzt wurde, kann die Annahme eines solchen Shifts in positive μV -Bereiche in unserer Studie nicht überprüft werden.

Die Annahme eines positiven Shifts bei ADHS-Patienten ließe sich auch mit der Theorie des „Hypoarousals“ (zitiert nach 102, 103 und 133) erklären. Nach dieser Theorie führt bei ADHS-Patienten eine kortikale Untererregung zur Symptomatik. Danach soll motorisch auffälliges Verhalten (wie zum Beispiel Hyperaktivität oder Impulsivität) ein Sekundärphänomen zur Unaufmerksamkeit sein. Durch Medikation mit Stimulanzien soll es durch Erhöhung des Arousals zu einer Linderung der Symptomatik kommen. Dabei kommt es nicht nur zu einer besseren Aufmerksamkeitsleistung, sondern auch zu einer Reduktion der hyperaktiven und impulsiven Symptomatik. Unter diesem Gesichtspunkt kann die Hyperaktivität und Impulsivität als

Kompensationsmechanismus („stimulus-seeking-behaviour“) der ADHS-Kinder angesehen werden, der zur Selbststimulation des Gehirns führt (zitiert nach 103).

Als Hinweise für die Theorie des Hypoarousals werden Ergebnisse aus PET- und quantitativen EEG-Studien vorgelegt (133). Da Positivierung mit Defiziten der Aufmerksamkeit einhergeht (verlängerte Reaktionszeiten und anderen Symptome eines kognitiven Leistungsabfalls, Hinterberger et al., 2003, zitiert nach 102), kann die Untererregung als Bestandteil der Theorie des „Hypoarousals“ auch durch Veränderungen der LP verursacht sein, beispielsweise durch einen solchen Shift in positive μV -Bereiche.

Positiver Shift auch bei Kontrollkindern?

In der vorliegenden Studie wurde nun beobachtet, dass auch die gesunde Z-Gruppe keine Kontrolle in den Positivierungs-Aufgaben erlangte. Die geringe Steuerung der Positivierungen scheint demnach eine generelle Eigenschaft von Kindern zu sein und keine Pathologie der ADHS darzustellen. Da gesunde Kinder jedoch keinerlei ADHS-Symptomatik aufweisen, scheinen sie oder ihre Umwelt Kompensationsmechanismen zu besitzen. Diese könnten beispielsweise in einem funktionierenden Neurotransmitter-System liegen, welches die von der Gesellschaft geforderten Leistungen ermöglicht. Möglicherweise spielt auch die von Bender et al. (131) beobachtete Alpha-Desynchronisation über dem sensomotorischen Kortex eine Rolle. Die Untererregung an sich wäre dann auch nicht Ursache der ADHS-Symptomatik, sondern allenfalls die *fehlende* Kompensation (beispielsweise beim ADHS-Subtyp Unaufmerksamkeit) bzw. die *gestörte* Kompensation über die Hyperaktivität-Impulsivität (zum Beispiel beim ADHS-Mischtyp).

Kortikale Hemmung bei Kindern

Die Beobachtung einer Aufspaltung der Potentiale in die gewünschte Richtung bei den Gruppenlernverläufen zeigt – auch wenn diese im negativen μV -Bereich liegt – dass die Kinder dennoch „kortikale Hemmung“ hervorrufen können, insbesondere da sich ein ähnliches Bild bei einer Studie von Kotchoubey et al. (134) mit gesunden *erwachsenen* Probanden zeigte. Bei den Probanden (im Alter zwischen 22 und 64 Jahren) lag die Aufspaltung nach 4 Sitzungen im Feedback ebenfalls im negativen μV -Bereich. Die

fehlenden μV -Angaben sowie die Darstellung der Potentiale erschweren einen detaillierten Vergleich unserer Ergebnisse (bei Kotchoubey et al. (134) wird der Verlauf des Potentials von Sekunde -1 bis Sekunde 8 dargestellt; in unserer Arbeit wurde dagegen der *Mittelwert* des Potentials berechnet und im Verlauf des Trainings von Sitzung 2 bis Sitzung 10 aufgetragen). Es lässt sich jedoch vermuten, dass eine Positivierung nicht positiv sein muss, um eine kortikale Deaktivierung zu repräsentieren, sondern dass es möglicherweise ausreichend ist, wenn eine Positivierung *relativ* zur Negativierung positiv ist.

Möglicherweise hat die mangelhafte Produktion positiver Potentiale aber auch ganz banale Gründe. Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, könnte unsere Aufgabenstellung durch die visuellen und akustischen Reize zu stimulierend gewesen sein, so dass die Vpn keine positive Potentiale herstellen *konnten*. Oder aber die Kinder empfanden die Positivierungen als eine kortikale Deaktivierung als zu unangenehm, so dass sie diesen Zustand (unbewusst) vermeiden *wollten*.

6.1.2.2 Geschlecht

Das Geschlecht hat einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Positivierungen im Feedback und der Negativierungen im Transfer (vgl. Tab. 5.2). Bei diesen Aufgaben produzierten die Jungen ein signifikant negativeres Potential als die Mädchen. In den beiden anderen gemessenen Bedingungen (Negativierung im Feedback und Positivierung im Transfer) wurden bei den Jungen auch negativere Potentiale registriert, der Unterschied zu den Mädchen war jedoch nicht signifikant. In der Arbeit von Goth (91) wurde das Geschlecht ebenfalls als Prädiktor entdeckt, die Jungen produzierten auch in ihrer Stichprobe ein negativeres Potential als die Mädchen.

Eine Erklärung für den Unterschied im Lernverlauf zwischen den Geschlechtern könnte darin gesehen werden, dass die Hemmfunktionen und damit die Produktion positiver Potentiale der Jungen (im Vergleich zu den der Mädchen) noch nicht vollständig ausgereift oder andersartig sind. Dass die Mädchen „positivere“ Potentiale produzierten als die Jungen, könnte daran liegen, dass die Mädchen bereits weiter entwickelt sein könnten. Mädchen sind, was die körperliche und geistige Reife betrifft, den Jungen in der Regel um ein bis zwei Jahre voraus. Beispielsweise konnten Bender et al. (131) in ihrer Studie einen leichten, jedoch nicht signifikanten Entwicklungsvorsprung der CNV

bei den Mädchen gegenüber den Jungen beobachten. Im Rahmen dieser Entwicklung könnten auch kortikale Mechanismen involviert sein, die die Fähigkeit zur Negativierung und zur Positivierung beinhalten.

Möglicherweise haben die Mädchen durch den Entwicklungsvorsprung bereits besser ausgeprägte Hemmfunktionen als die Jungen, was in der geringer ausgeprägten Negativierung zum Ausdruck kommt. Auch wenn die Mädchen bessere Hemmmechanismen besitzen sollten und deshalb eventuell besser positivieren können, bedeutet dies jedoch nicht, dass sie tatsächlich positive Potentiale produzieren oder dass sie leichter Selbstkontrolle über die Positivierungen erlangen können. Es könnte aber sein, dass gehäuft weniger starke negative Potentiale produziert wurden, wodurch der niedrigere Mittelwert zustande kam. Hinweis hierfür ist die minimale, aber korrekte Aufspaltung im Feedback bei den Mädchen im Vergleich zu den Jungen (vgl. Tab. 5.2, DiffFB). Möglicherweise könnte eine Altersabhängigkeit im *Auftreten* bezüglich der Amplituden der Positivierungen und damit auch der Aufspaltung vorliegen, die durch die Reife bestimmter Gehirnstrukturen vorgegeben wird. Unabhängig davon ist die Frage, ob eine solche Altersabhängigkeit auch im *Lernverlauf* beobachtet werden kann.

Im vorangegangenen Unterkapitel wurde die Studie von Kotchoubey et al. (134) vorgestellt, bei der in einer Stichprobe gesunder erwachsener Probanden Positivierungen beobachtet wurden, die sich als geringer ausgeprägte Negativierungen darstellten. Die Aufspaltung lag also wie in unserer Studie im negativen μV -Bereich. Dieser Befund steht im Widerspruch zu der bereits mehrfach geäußerten Vermutung, dass es eine Entwicklung in der Amplitude der positiven Potentiale bzw. der Aufspaltung gibt. Wie bereits erwähnt, kann aufgrund der Darstellung der Potentiale bei Kotchoubey et al. (134) kein weiterer Vergleich der Ergebnisse durchgeführt werden.

6.1.2.3 IQ

Bei den Negativierungs-Aufgaben im Feedback und im Transfer ist der Koeffizient positiv, das heißt, dass mit steigender Intelligenz negativere Potentiale produziert wurden. Dies deutet darauf hin, dass Kinder mit höherem IQ leichter oder schneller Lernen, ihre negativen Potentiale zu beeinflussen. Der signifikante Einfluss wurde nur bei den Negativierungen gefunden, nicht jedoch bei den Positivierungen. Dies erscheint plausibel, da sowohl die Negativierung auf neurophysiologischer Ebene, als auch die Intelligenz auf neuropsychologischer Ebene Ressourcen zur Lösung von Problemen zur Verfügung stellen.

Bei den beiden Differenzierungs-Lernkurven sind die F-Werte größer 1. Das deutet darauf hin, dass bei einer größeren Stichprobe ein signifikanter Einfluss der Intelligenz auch auf die Differenzierung beobachtet werden könnte. Dies würde dann bedeuten, dass auch die unterschiedlichen Reaktionen bei negativen und positiven Aufgaben erleichtert werden würde, ohne dass es einen Zusammenhang zwischen der Intelligenz und dem Erlernen der Steuerung der positiven Potentiale gäbe (ein signifikanter Einfluss der Intelligenz auf Positivierungen ist aufgrund der p- und F-Werte nicht zu erwarten). Wie die Darstellung der Lernkurven bei den einzelnen Kindern erkennen lässt, gibt es auch Konstellationen, bei denen zwar Kontrolle über die Negativierungen erlernt wird, aber dennoch nicht zwischen positiven und negativen Potentialen unterschieden werden kann. Das Erlernen der Differenzierung stellt einen anderen Prozess dar, der abhängig von der Kontrolle über beide Potentiale ist.

6.1.3 Fragestellung 1 und 2

6.1.3.1 Lernverlauf einzelner Kinder

Am Beispiel einzelner Kinder wurde verdeutlicht, welche individuellen Lernverläufe der Gruppenanalyse zugrunde liegen (Abb. 5.4. bis Abb. 5.9). Die Lernverläufe von Z10 und Y39 wurden besonders häufig beobachtet und kommen in beiden Gruppen vor. Die Lernverläufe von Y34 und Y32 stellen Verlaufsformen dar, die jeweils nur einmal beobachtet wurden. Liegen mehr Daten zu den individuellen Lernverläufen einzelner Kinder vor, können diese möglicherweise zur Hand genommen werden, um Lerner von Nicht-Lernern zu unterscheiden. Durch die frühzeitige Analyse der individuellen

Lernverläufe könnte festgestellt werden, ob das Training eines spezifischen Patienten intensiviert werden muss oder ob das Training besser abgebrochen werden sollte, wenn es keinen Lernerfolg verspricht. Normalerweise werden solche Entscheidungen anhand von Prädiktoren getroffen, die in signifikantem Zusammenhang mit einem Lernerfolg oder klinischen Erfolg stehen. Da das Training in dieser Pilotstudie nur auf 10 Sitzungen angelegt war, wurde auf eine Untersuchung von Prädiktoren verzichtet, da eine Signifikanz nicht zu erwarten gewesen wäre. In der Arbeit von Goth (91) wurden in einer anderen Stichprobe mehr Sitzungen ausgewertet und erfolgreich auf Prädiktoren untersucht. Im Rahmen unserer Pilotstudie werden nun je zwei Lernverläufe von Lernern und Nicht-Lernern diskutiert.

Nicht-Lerner

Bei Y34 zeigt die geringe Schwankungsbreite der Feedback-Kurven um die Baselinie, dass die VP weder die positiven, noch die negativen Potentiale beeinflussen kann. Unter Transferbedingungen kann man zwar stärkere Potentialschwankungen beobachten, welche jedoch Ausdruck fehlender Regulation sind (die Transferaufgaben sind nur zu 25% im Training vertreten, so dass diese Aufgaben deshalb seltener geübt wurden).

Wenn eine VP mit einem solchen Lernverlauf auch durch spezifische Interventionen keine Lernfortschritte macht, die sich im weiteren Verlauf beispielsweise durch größere Amplituden ausdrücken könnten, ist die Überlegung sinnvoll, bei dieser VP das Training abubrechen.

Z10 hat in der ersten Woche ebenfalls keine Kontrolle über seine Potentiale. Jedoch nimmt der Einfluss auf die Steuerung der Potentiale ab Sitzung 6 zu, was sich an der großen Schwankungsbreite der Feedback-Kurven zeigt. Z10 hat deshalb mehr von dem Training profitiert als Y34, da er gelernt hat, seine Potentiale zu verändern. Jedoch kann auch Z10 nicht lernen, seine negativen oder positiven Potentiale *konstant* in die geforderte Richtung zu verändern bzw. zwischen ihnen zu *unterscheiden*.

Auch hier kann versucht werden, gezielt Einfluss auf den weiteren Lernverlauf zu nehmen. Durch individuelle Übungen könnte beispielsweise zuerst die Negativierung trainiert werden, im Anschluss daran die Positivierung, und als drittes die Differenzierung. Werden keine weiteren Lernfortschritte beobachtet, kann auch hier erwogen werden, das Training abubrechen.

Lerner

Y39 zeigt bereits ab der 3. Sitzung Kontrolle über seine negativen *und* positiven Potentiale. Dabei scheint die Kontrolle über die negativen Potentiale sicherer zu sein als die Kontrolle über die positiven Potentiale, da bei letzteren noch ausgeprägte Schwankungen auftreten. Positive Potentiale zu produzieren scheint außerdem schwieriger zu sein, da es der VP nicht gelingt, kontinuierlich zunehmende oder zumindest gleichmäßig starke positive Potentiale zu produzieren. Die VP kann aber bereits nach zwei Trainingseinheiten dauerhaft korrekt differenzieren, obwohl das Ausmaß der Differenzierung noch sehr unterschiedlich ist. Die Differenzierung gelingt auch unter Transferbedingungen.

Eine spezifische Intervention ist bei solchen Lernverläufen nicht zwangsläufig notwendig. Je nach Fragestellung zukünftiger Studien bzw. Zielsetzung des Trainings könnte aber versucht werden, den Einfluss auf die Positivierungen und damit auch die Differenzierung zu verbessern.

Bei Y32 ist hervorzuheben, dass die VP von Sitzung zu Sitzung bessere Kontrolle über seine *positiven* Potentiale gewinnt, die gegen Ende des Trainings sogar schwach positiv werden. Die Differenzierung entwickelt sich etwas später (ab S5) und erreicht auch nicht dasselbe Ausmaß wie bei Y39. Der wesentliche Unterschied zu Y39 ist die Kontinuität, mit der die Differenzierung im Feedback verbessert wird. Da größere Potentialschwankungen von Sitzung zu Sitzung ausbleiben, kann angenommen werden, dass Y32 *sicher* gelernt hat, zwischen negativen und positiven Potentialen zu unterscheiden. Unter Transferbedingungen findet ebenfalls eine korrekte Differenzierung statt. Interessant ist hierbei, dass der VP dies bereits Mitte der ersten Woche (S3 und S4) gelingt, obwohl zu diesem Zeitpunkt im Feedback noch keine Differenzierung stattfindet. Hervorstechend ist außerdem, dass die Differenzierung in der zweiten Woche – im Gegensatz zu Y39 – stärker ausgeprägt ist als im Feedback.

Diese Beobachtungen werden im Laufe des Kapitels (siehe unter „Fitt’s Modell im Vergleich mit den Beobachtungen unserer Studie“) noch einmal aufgegriffen.

6.1.3.3 Lernverläufe der Gruppen

Die Lernkurven der Gruppen haben nicht die geringste Ähnlichkeit mit dem theoretisch erwarteten Lernverlauf (vgl. Kapitel 5.2.1). Die Ursache liegt vermutlich in der kleinen Stichprobe, wodurch die großen inter- und intraindividuellen Unterschiede (vgl. individuelle Lernkurvenverläufe) stärker ins Gewicht fallen. Durch größere Stichproben gleichen sich die intra- und interindividuellen Unterschiede aus, so dass der erwartete Lernkurven-Verlauf im Gruppen-Lernverlauf beobachtet werden könnte.

Hierfür spricht auch der Umstand, dass bei den individuellen Lernkurven viel stärkere Potentiale registriert wurden (+30 μV bis -30 μV) als sie in den Gruppen-Lernverläufen zum Vorschein kommen (+6 μV bis -16 μV). Diese Diskrepanz liegt ebenfalls an den inter- und intraindividuellen Unterschieden, die bei den Gruppen-Lernkurven auf viel niedrigere Amplituden gemittelt werden.

In Betracht gezogen werden muss auch, dass das Fitt'sche Modell, wie es in Kapitel 5.2.1 vorgestellt wurde, möglicherweise nicht auf das Lernen von Selbstkontrolle über LP zutrifft. Diese Überlegung wird im Unterkapitel „Fitt's Modell im Vergleich mit den Beobachtungen unserer Studie“ erörtert.

Zum Verlauf der Lernkurven der Z-Gruppe

Der Z-Gruppe gelingt es erst in den letzten beiden Sitzungen, korrekt zwischen negativen und positiven Potentialen zu unterscheiden. Fraglich bleibt jedoch, ob diese Differenzierung stabil ist, da sie nur über zwei Sitzungen beobachtet werden konnte und die Aufspaltung gering ist (maximal 3 μV). Anscheinend ist für die Kontrollkinder ein Trainingszeitraum über 10 Sitzungen nicht ausreichend, um stabile Lernverläufe beobachten zu können. Bei zukünftigen Studien könnte ein längerer Trainingszeitraum erforderlich sein, um eine stabile Differenzierung nachweisen zu können. Die Problematik besteht jedoch darin, einen längeren Zeitraum für die Gruppe der Kontrollkinder ethisch vertreten zu können, da die gesunden Kinder zwar keinen Schaden an dem Training nehmen, möglicherweise jedoch auch keinen Nutzen davon haben. Außerdem könnte der Mehraufwand die Motivation der Kinder ungünstig beeinflussen, so dass der erwartete Effekt (eine bessere Differenzierung) ausbleiben könnte. Eine Erfassung der Motivation der Kinder wäre hier sinnvoll. Alternativ könnten die Anreize für die gesunden Kinder erhöht werden, möglichst früh im Laufe des Trainings differenzieren zu können.

Die maximale Differenzierung von ca. 3 μV entspricht der von Rockstroh et al. (104) beobachteten Differenzierung von 2 μV bei Kindern ohne Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit (vgl. Kapitel 3.5.2).

Unter Transferbedingungen ergibt sich ein ähnliches Bild wie im Feedback: Zwar können die Kinder zunehmend stärker und besser negativieren, sie haben aber keine Kontrolle über die Positivierungen. Eine Differenzierung im Transfer bildet sich nicht aus. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Schlottke (103) bzw. Rockstroh et al. (104) und Siniatchkin et al. (108). Rockstroh et al. (104) geben für die Kinder ohne Aufmerksamkeits-Störungen eine mittlere Differenzierung im Transfer von 5 μV an, welche sogar ausgeprägter ist als im Feedback (vgl. Tab. 6.1).

Die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der Art der Aufgabenstellung liegen. Während Schlottke (103) bzw. Rockstroh et al. (104) rein visuelle Aufgabenstellungen verwendeten, wurden unsere Kinder zusätzlich akustisch instruiert. Möglicherweise war unsere Aufgabenstellung zu stimulierend, um ausreichende Positivierungen und damit eine Differenzierung produzieren zu können.

Eine andere Ursache für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen könnte darin liegen, dass bei Rockstroh et al. (104) das Training der Kontrollgruppen nur über 2 Sitzungen ging. Wie bei den Lernverläufen der einzelnen Kinder und der Gruppen (vgl. Kapitel 5.2.2 und 5.2.3) dargestellt, unterliegen jedoch gerade die Transfer-Lernkurven großen Schwankungen, so dass nach zwei Tagen Training keine sichere Aussage über den Lernverlauf getroffen werden kann. Es könnte sich bei den Ergebnissen von Schlottke (103) bzw. Rockstroh et al. (104) also lediglich um Zufallsbefunde gehandelt haben.

Eine andere Begründung für die Diskrepanz könnte in der Anzahl der Transferaufgaben liegen. In unserer Studie betrug der Anteil der Transferaufgaben 25% (vgl. Kapitel 4.4.2), so dass die Kinder möglicherweise zu wenig Übungsmöglichkeiten hatten, um eine Differenzierung im Transfer auszubilden. Wären die Transferaufgaben im Training stärker vertreten gewesen, hätten die Kinder möglicherweise nicht nur die Herstellung von Negativierungen, sondern auch die von Positivierungen lernen können. Bei Schlottke (103) und Rockstroh et al. (104) waren die Transferaufgaben in der ersten Sitzung mit 33%, in der zweiten Sitzung mit 50%, bei Siniatchkin et al. (108) über alle 10 Sitzungen konstant mit 33% vertreten. Siniatchkin et al. (108) beschreiben sogar, dass die Kinder mit Migräne am Ende der 10. Sitzung dieselbe Regulation ausüben –

und zwar auch in den Transferbedingungen – wie die gesunden Kontroll-Kinder am Ende der zweiten Sitzung. Das bedeutet, dass die Kinder mit Migräne am Ende des Trainings auch in den Transferbedingungen systematisch zwischen Verstärkung und Abschwächung der CNV differenzieren konnten. Dies könnte an der höheren Übungsfrequenz liegen.

Zum Verlauf der Lernkurven der Y-Gruppe

Der Verlauf der Feedback-Kurven der Y-Gruppe zeigt einige Parallelen zu den Ergebnissen von Rockstroh et al. (104; vgl. Tab. 6.1). Der Y-Gruppe gelingt die Differenzierung früher (ab Sitzung 6) als der Z-Gruppe. Die Aufspaltung liegt wie bei Rockstroh et al. (104) weit im negativen μV -Bereich. Dort wird die Differenzierung bei der Gruppe mit den Aufmerksamkeitsproblemen ebenfalls früher beobachtet als bei der unauffälligen Kontrollgruppe. Außerdem wurde in beiden Arbeiten eine stärker ausgeprägte Differenzierung bei Kindern mit Aufmerksamkeits-Störungen bzw. ADHS beobachtet: Bei Rockstroh et al. (104) wird in der zweiten Sitzung der AP-Kinder eine Potentialdifferenz im Feedback von 10 μV angegeben, in unserer Arbeit konnte eine maximale Potentialdifferenz von 6 μV beobachtet werden (im Vergleich zu 3 μV bzw. 2 μV bei den Kontrollkindern).

Rein spekulative Erklärungen für die Befunde der vorliegenden Studie könnten darin liegen, dass die ADHS-Kinder unter einem gewissen Leidensdruck standen oder dass familiärer Druck ausgeübt wurde, da der Aufwand, der für diese Studie aufgebracht werden musste, sehr hoch war. Eine andere Erklärung wäre, dass die ADHS-Kinder eine höhere intrinsische Motivation in das Training brachten, da sie das Training als Therapie (-Versuch) wahrnahmen und deshalb ein klares Ziel vor Augen hatten. Im Gegensatz dazu sahen die Kinder der Z-Gruppe das Training eher als Freizeitvergnügen an, dessen Reiz mit der Zeit nachließ. Für sie war es letztendlich gleichgültig, ob sie die Differenzierung erlernten oder nicht. Bei zukünftigen Studien sollten mehr Anreize gesetzt werden (z. B. indem die Punkte für korrekte Negativierungen und Positivierungen multipliziert und nicht nur addiert werden).

Unter Transferbedingungen lernen die Kinder der Y-Gruppe nur bis zu einem bestimmten Ausmaß zu negativieren. Bereits in der 4. Sitzung ist die maximale Negativierung erreicht. Die NegT-Lernkurve könnte den Decken-Effekt von Trimmel (1987, zitiert nach 108) darstellen. Die Kurve erscheint – wenn man die letzte Sitzung

außer Acht lässt – degressiv fallend, wie sie im idealen Lernverlauf beschrieben worden ist. Dabei stellt sich die Frage, ob es verschiedene Grenzwerte für Feedback- und Transferbedingungen gibt, da unter Feedback-Bedingungen Potentiale mit deutlich größeren Amplituden produziert wurden. Eine zweite Frage wäre, wie sich die Leistung bei einem längeren Training verhält. Kommt es beispielsweise bei intensiverem bzw. längerem Training zu einer Verlagerung dieser Grenzen?

Eine andere Beobachtung zeigt, dass die ADHS-Kinder keine Kontrolle in den Positivierungs-Aufgaben erlangen. Im Transfer findet keine Differenzierung statt. Auch bei Rockstroh et al. (104) konnte bei der Gruppe mit den Aufmerksamkeitsproblemen keine Differenzierung beobachtet werden. Die mittlere Potentialdifferenz wird mit $0 \mu\text{V}$ angegeben und entspricht in etwa unseren Ergebnissen.

Da auch die gesunden Kinder keine Differenzierung unter Transferbedingungen erlernen, kann derselbe Befund bei den ADHS-Kindern und gesunden Kindern nicht mit einer spezifischen Pathologie der ADHS zusammenzuhängen (beispielsweise der von Rockstroh et al. (104) vermuteten funktionellen Störung im Frontalhirn). Vielmehr scheint die fehlende Differenzierung unter Transferbedingungen ein Normalbefund bei Kindern zu sein. Dies schließt nicht aus, dass die Ursache möglicherweise trotzdem auf eine Unreife des präfrontalen Kortex zurückzuführen ist, wie bereits Bender et al. (131) spekulierten. Sollten die Kinder auch bei einem längeren Training keine Differenzierung unter Transferbedingungen erlernen, wäre die Anwendung eines Neurofeedback-Programms mit therapeutischer Zielsetzung bei Kindern nur noch begrenzt vertretbar, da die Leistung im Transfer eine wichtige Rolle bei der Anwendung im Alltag spielt (vgl. „Fitt’s Modell im Vergleich mit den Beobachtungen unserer Studie“). Goth (91) beobachtete zudem, dass eine gute Leistung der ADHS-Kinder im 3. Trainingsblock (Sitzung 21 bis 30) in den Negativierungs-Aufgaben unter *Transferbedingungen* prädiktiv für eine klinische Verbesserung ist.

Die Ergebnisse von Klinger (92) zeigen jedoch, dass ADHS-Kinder bei längeren Trainingszeiträumen auch unter Transferbedingungen differenzieren. Er untersuchte das Ausmaß der Amplitude von LP bei Negativierungs- und Positivierungs-Aufgaben zu drei verschiedenen Zeitpunkten (Sitzung 2 und 3 als Messzeitpunkt 1, Sitzung 29 und 30 als Messzeitpunkt 2, sowie Sitzung 2 und 3 der Follow-Up-Untersuchung 6 Monate

nach Trainingsende als Messzeitpunkt 3; auch seine Stichprobe enthält zu einem Teil dieselben Vpn wie die in unserer Arbeit untersuchte ADHS-Gruppe). Dabei stellte sich heraus, dass die ADHS-Kinder – ähnlich wie in unserer Studie – zum ersten Messzeitpunkt verkehrt herum aufspalteten. Nach 30 Sitzungen konnte die Gruppe in der gewünschten Richtung differenzieren: Im Feedback betrug die Differenz ca. 3 μV , im Transfer ca. 1,5 μV . In der Follow-Up-Untersuchung hatte sich das Ausmaß der Differenzierung weiter verbessert und war im Transfer besser als im Feedback: Die Differenzierung im Feedback betrug ca. 6 μV , im Transfer ca. 6,5 μV . Die Ergebnisse von Goth (91) und Klinger (92) zeigen, dass ADHS-Kinder in der Lage sind, unter Transferbedingungen zwischen Negativierung und Positivierung zu differenzieren und dass diese Fähigkeit mit dem klinischen Erfolg signifikant zusammenhängt.

Tab. 6. 1: Vergleich der Ergebnisse mit den Ergebnissen in der Literatur

	Unsere Studie	Rockstroh et al. (104)
Kontrollgruppe Differenzierung im Feedback	3 μV , Differenzierung später als Patientengruppe, Aufspaltung im negativen μV -Bereich	2 μV , Differenzierung später als Patientengruppe, Aufspaltung nicht beschrieben
Kontrollgruppe Differenzierung im Transfer	Keine	5 μV
Patientengruppe Differenzierung im Feedback	6 μV , Aufspaltung im negativen μV -Bereich, ausgeprägter und früher als DiffFB der Z-Gruppe	10 μV , Aufspaltung im negativen μV -Bereich, ausgeprägter und früher als DiffFB der Kontrollgruppe
Patientengruppe Differenzierung im Transfer	Keine	Keine
Potentiale	Nur negative Potentiale	In der Patientengruppe nur negative Potentiale, für die Kontrollgruppe nicht näher beschrieben

Zur Y-Gruppe: S3 und S10 als Ausreißer?

Wie in Kapitel 5.2.3 beschrieben, fallen bei der Y-Gruppe die dritte und zehnte Sitzung durch außergewöhnliche Potentiale auf.

Eine einheitliche Erklärung konnte nicht gefunden werden. In S10 fehlen zwar die Sitzungen von drei Kindern (25%), die aufgrund technischer Fehler nicht ausgewertet werden konnten. Dadurch fällt der Leistungsabfall von drei weiteren Kindern stärker ins Gewicht. Die restlichen 6 Kinder (50%) blieben in ihrer Leistung konstant. In Sitzung 3 fehlt jedoch nur von einem Kind die Auswertung. In S3 fallen dafür 6 Kinder auf, die plötzlich positivere Werte produzierten. Dabei konnten keine Gemeinsamkeiten zwischen den 6 Kindern gefunden werden, die eine Ursache für die positiveren Werte hätte darstellen können. Technische oder umweltbedingte Defekte konnten ausgeschlossen werden (Elektroden, Geräte, Wetter, Trainer), da die Kinder zu unterschiedlichen Zeitpunkten von unterschiedlichen Therapeuten trainiert wurden. Der Leistungsabfall (die positiveren μV -Werte gingen mit einer niedrigeren Trefferquote einher) in S3 und in S10 wurde außerdem nur zum Teil von denselben Vpn verursacht.

Man kann spekulieren, ob dies ein Ausdruck mangelnder Motivation ist, jedoch wurde in den Trainingsprotokollen kein entsprechender Vermerk gefunden. Letztendlich könnte dies ein Ausdruck von ADHS sein. Sprunghafte Lernverläufe konnten schon bei einzelnen Kindern beobachtet werden. Gerade bei ADHS-Patienten sind solche Verläufe typisch und können auch unter anderen Testbedingungen (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung nach Zimmermann und Fimm (113), HAWIK) beobachtet werden (geringere intraindividuelle Stabilität bzw. höhere Standardabweichung; Földényi et al. (2000), zitiert nach Leins (34)).

Fitts' Modell im Vergleich mit den Beobachtungen unserer Studie

Das Fitts'sche Modell zu motorischen Lernprozessen wurde bereits in Kapitel 5.2.1 erläutert. Er unterscheidet 3 Phasen: Die assoziative Phase, die kognitive Phase und die Phase der Automatisierung. Newell & Rosenbloom (1981, zitiert nach 130) konnten durch zahlreiche Beispiele dieses Modell belegen und formulierten daraus das „Potenzgesetz der Übung“. Es stellt sich nun die Frage, ob dieses Modell mit den Beobachtungen unserer Studie in Einklang zu bringen ist. Wie wird Selbstkontrolle gelernt? Finden sich jene 3 Phasen auch beim Erlangen von Selbstkontrolle über LP?

Wie bereits in Kapitel 4.4.3 erklärt, gibt es keine Anleitung oder allgemeingültige Strategie, mit der die Kontrolle über Hirnpotentiale sicher erlangt werden kann (128). Es kommt vor, dass eine erfolgreiche Strategie am nächsten Trainingstag ohne ersichtlichen Grund nicht mehr funktioniert, so dass sich die Strategien bei einer einzelnen VP mehrfach ändern können. Den Kindern wurden deshalb Bilder und Situationen beschrieben, die *möglicherweise* helfen, die eigenen Hirnpotentiale zu steuern. Diese Instruktion entspricht der assoziativen Phase (Phase 1) der Fitts'schen Lerntheorie (zitiert nach Krist et al., (129); vgl. Kapitel 5.2.1). In dieser Phase ist die VP damit beschäftigt, das *Wie* herauszufinden.

Die kognitive Phase (Phase 2) gibt es beim Erlernen von Selbstkontrolle über LP möglicherweise nicht. Krist beschreibt diese Phase damit, dass die VP auf verbal-kognitiver Ebene versucht herauszufinden, *was* zu tun ist. Bei Neurofeedback-Studien zeigte sich jedoch, dass verbal-kognitive oder logische Strategien wenig Erfolg bringen. In der Phase der Automatisierung (Phase 3) benötigt eine VP keine Hilfestellungen (Feedback) zum Erreichen der geforderten Leistung mehr. In dieser Phase können Feedback-Signale sogar ein Hindernis darstellen. Am Beispiel von Y32 zeigt sich, dass diese 3. Phase beim Erlernen von Selbstkontrolle über LP erreicht werden kann. Da Y32 im Feedback sehr sicher gelernt hat, seine Potentiale zu steuern (zunehmende Selbstkontrolle über negative *und* positive Potentiale und deshalb kontinuierliche Zunahme der Differenzierung), kann man spekulieren, dass die VP die Herstellung der verschiedenen Potentiale bereits automatisiert hat. Interessant hierbei ist die stärkere Differenzierung im Transfer (um ca. 10 μ V stärker ausgeprägt als im Feedback). Die bessere Differenzierung im Transfer könnte ein Zeichen dafür sein, dass in der Phase der Automatisierung die Feedback-Signale bei der Herstellung der beiden Erregungszustände eher störten als halfen.

Auch wenn Y32 die einzige VP ist, die möglicherweise in die autonome Lernphase gelangt ist, lassen sich weitere Hinweise für diese Überlegung (dass die Feedback-Signale als störend empfunden wurden) im Verhalten der Vpn finden. Beispielsweise wurden die Versuchsleiter gelegentlich von anderen Probanden gebeten, während des Trainings die Feedback-Lautsprecher leiser zu stellen oder auszuschalten, da die Töne als störend empfunden wurden. Manche Kinder wurden dagegen durch die Ballbewegung so stark abgelenkt, dass spezielle Fixationskreuze auf den Monitor

geklebt werden mussten, um zu verhindern, dass sie den Ball mit den Augen verfolgten. Andere Kinder blickten statt auf den Monitor auf einen festen Punkt im Raum und verließen sich nur noch auf ihr Gehör.

Das eigentliche Ziel eines Neurofeedback-Trainings ist die Selbstkontrolle über LP *außerhalb* des Trainingslabors. Da LP nicht bewusst wahrgenommen werden können, sind die Kinder zunächst auf das Feedback angewiesen. Die Selbstkontrolle der LP im Feedback ist der erste und wichtigste Schritt. Zusätzlich muss die Selbstkontrolle im Transfer gelingen. Als drittes sollten die Kinder die Fähigkeit zur *Selbstwahrnehmung* lernen, also die Fähigkeit, Erfolg oder Nicht-Erfolg unter Transferbedingungen korrekt einzuschätzen. Während die Transfer-Bedingung im Labor die Situation zu Hause nur simuliert und (in unserer Studie) über Erfolg und Nicht-Erfolg am Ende der Transferaufgabe Rückmeldung gibt, fehlt diese Rückmeldung zu Hause. Stattdessen soll dort die Selbstwahrnehmung über Erfolg und Nicht-Erfolg Rückmeldung geben. Die Entwicklung der Selbstwahrnehmung sollte ebenfalls im Labor trainiert werden, beispielsweise indem Transferaufgaben ohne Rückmeldung am Ende der Aufgabe gestellt werden und die Kinder ihre Leistung einschätzen. Kotchoubey et al. (128) untersuchten die Selbsteinschätzung beim Erlernen von Selbstkontrolle über LP bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie und amyotropher Lateralsklerose. Sie beobachteten bei den Aufgaben zur Selbstwahrnehmung Interferenzen, die sich in einer geringeren Leistung (Selbstkontrolle über LP) in den Aufgaben *mit* Selbsteinschätzung im Vergleich zu den Aufgaben *ohne* Selbsteinschätzung äusserte. Die korrekte Selbstwahrnehmung der Leistung entwickelte sich erst spät im Laufe eines Trainings (zwischen der 15. und 30. Sitzung) und korrelierte signifikant mit der Selbstkontrolle: Je besser die Selbstkontrolle über LP, desto besser die Einschätzung. Aus den Beobachtungen schließen sie, dass sich zuerst die Selbstkontrolle entwickelt und erst danach die Selbstwahrnehmung. In unserer Arbeit wurde auf eine Erfassung der Selbstwahrnehmung verzichtet, da die Zahl der Sitzungen zu gering war. Die meisten Kinder erlangten in dem vorgegebenen Trainingszeitraum im Feedback nur über die Negativierungen Selbstkontrolle und hatten im Transfer keine Selbstkontrolle. Möglicherweise ist ein Training der Selbsteinschätzung erst sinnvoll, wenn die VP sicher gelernt hat, Selbstkontrolle über die LP auszuüben. Befindet sich die VP in der

Phase der Automatisierung, könnte die Interferenz vermieden und die Aufmerksamkeit ohne Einbußen in der Leistung auf die Selbsteinschätzung gelenkt werden.

Da der erwartete ideale Lernkurven-Verlauf, wie er in Kapitel 5.2.1 vorgestellt wurde, in den Gruppen-Lernverläufen nicht beobachtet werden konnte, stellt sich die Frage, ob dieses Modell auf die Lernprozesse, die in unserer Studie untersucht wurden, übertragbar ist. Zu einem ähnlichen Ergebnis und einer ähnlichen Interpretation kommt auch Leins (34). Sie schreibt, dass das von Newell & Rosenbloom (1981, zitiert nach 130) beschriebene Lernmuster in den Lernverläufen der von ihr ausgewerteten Stichprobe nicht zu finden ist. Als mögliche Ursache führt sie eine mangelnde Konzentration an, welche den schnellen Lernanstieg in der Anfangsphase verhindert, da in ihrer Stichprobe ausschließlich ADHS-Kinder untersucht wurden. Da sie andererseits nachweisen konnte, dass Personen mit einem defizitären Aufmerksamkeitssystem (die ADHS-Kinder) dennoch in der Lage sind, Selbstkontrolle über LP zu erlernen, scheint ein defizitäres Aufmerksamkeitssystem weniger Einfluss darauf zu haben, *ob* die Selbstkontrolle erlernt wird oder nicht. Vielmehr scheint ein Aufmerksamkeitsdefizit Einfluss darauf zu nehmen, *wie* sich der Lernprozess gestaltet (34). Sie folgert daraus, dass sich Aufmerksamkeitsdefizite ungünstig auf den Lernverlauf auswirken können, vor allem auf die Anfangsphase, wo normalerweise ein rascher Lernanstieg zu beobachten ist, und dass dieser deshalb langsamer abläuft als bei Personen ohne Aufmerksamkeitsdefizite.

Zu beachten ist, dass Leins bei der Betrachtung der Lernverläufe Trefferquoten und nicht EEG-Daten vorlagen, so dass ein direkter Vergleich zwischen den Studien erschwert ist. Außerdem bleibt die Frage offen, weshalb auch bei den gesunden Kontrollkindern in unserer Studie, bei denen ein Aufmerksamkeitsdefizit rein formal ausgeschlossen ist, der Lernverlauf keine Ähnlichkeit mit dem Potenzgesetz der Übung nach Newell & Rosenbloom hat (1981; zitiert nach 130). Weiter ist anzumerken, dass bei einer VP (Y32) der ideale Lernverlauf nach dem Potenzgesetz der Übung nachvollziehbar ist (vgl. Abb. 5.8). Auch im Gruppenlernverlauf der Y-Gruppe für die Transferaufgaben ist der ideale Lernverlauf ansatzweise erkennbar (vgl. Abb. 5.13), so dass die Frage zur Übertragbarkeit des Modells auf das Erlernen von Selbstkontrolle über LP offen bleibt.

6.2 Zum Lernerfolg

6.2.1 Fragestellung 7 – Einfluss der Gruppe auf den Lernerfolg

Die Kovarianzanalyse im Lernerfolg hat keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der ADHS-Gruppe und der Kontrollgruppe entdeckt. Der fehlende signifikante Gruppenunterschied im Lernerfolg lässt sich vermutlich auf die kleine Stichprobe zurückführen. Bei den gemessenen Potentialen beträgt der Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Feedback ca. 6 μV , im Transfer ist der Unterschied mit 4 μV etwas schwächer ausgeprägt (vgl. Tabelle 5.7). Da die Unterschiede systematisch sind (die Potentiale der Y-Gruppe sind immer niedriger als die der Z-Gruppe), und aufgrund der F-Werte, die bei diesen vier Bedingungen größer 1 sind, könnten bei einer größeren Stichprobe signifikante Gruppen-Unterschiede beobachtet werden.

6.2.2 Fragestellung 8 – Einfluss der Parallelisierungsparameter

Es wurde ein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf die Bedingung PosFB gefunden, dessen Bedeutung bereits in Kapitel 6.1.2.2 erläutert wurde.

Der Umstand, dass die Intelligenz zwar Einfluss auf den Lernverlauf nimmt, nicht jedoch auf den Lernerfolg, deutet darauf hin, dass auch weniger intelligente Kinder lernen können, ihre LP zu beeinflussen, dass sie es aber möglicherweise schwerer haben und vielleicht auch mehr Zeit benötigen.

Insgesamt bedeutet dies, dass es bisher keine Kriterien gibt, um bestimmte Kinder von diesem Training auszuschließen. Interessant wäre die Einbeziehung anderer Faktoren (zum Beispiel Motivation und Frustrationstoleranz) bei zukünftigen Studien.

6.2.3 Fragestellung 5 und 6 – Einfluss der Sitzung auf den Lernerfolg

Vergleicht man die Amplituden der Potentiale vom Anfang des Trainings mit den Amplituden am Ende des Trainings, so findet sich bei den Negativierungs-Aufgaben im Feedback und im Transfer, bei der Differenzierung im Feedback und bei der Positivierungs-Aufgaben im Transfer eine signifikante Änderung der Potentiale. Da der Lernerfolg davon abhängt, ob diese Änderung auch in der gewünschten Richtung erfolgt, ist für die Positivierungs-Aufgaben kein Lernerfolg gegeben, da die Potentiale im Verlauf negativer und nicht positiver werden.

Da die Änderung der Potentiale bei den Bedingungen NegFB und DiffFB bei beiden Gruppen in etwa gleich groß ist, kann bei beiden Gruppen der gleiche *Lerneffekt* beobachtet werden, auch wenn die Amplituden der Potentiale in der Y-Gruppe kleiner sind (vgl. Tab. 5.7).

Unter Transferbedingungen konnte nur über die negativen Potentiale Kontrolle erlernt werden. Keine der beiden Gruppen kann im Transfer zwischen negativen und positiven Potentialen differenzieren. Die Konsequenz dieses Ergebnisses wurde bereits unter „Fitts’ Modell im Vergleich mit den Beobachtungen unserer Studie“ unter dem Stichwort „Selbstwahrnehmung“ diskutiert.

7. Zusammenfassung des empirischen Teils

7.1 Fragestellung

Bei der Behandlung der ADHS stehen die medikamentöse und die kognitive Verhaltenstherapie im Vordergrund. Das Spektrum der medikamentösen Therapie ist groß. Am häufigsten werden Stimulanzien wie Methylphenidat oder Amphetamine verschrieben, es werden jedoch auch viele andere Substanzgruppen verordnet.

Kritikpunkte der medikamentösen Therapie sind ausgeprägte Nebenwirkungen, so dass diese Therapie oft abgebrochen wird. Nach Absetzen der Medikamente kehren die Symptome rasch zurück, positive Langzeiteffekte ohne die medikamentöse Behandlung wurden bisher nicht beobachtet. Das Phänomen der Restsymptomatik ist sowohl bei der medikamentösen Therapie, als auch bei der Verhaltenstherapie bekannt. Weitere Kritikpunkte an der Verhaltenstherapie sind der fehlende Transfer auf andere Lebensbereiche oder Situationen sowie die Instabilität der durch eine Verhaltenstherapie erreichten Verbesserungen.

50% aller Eltern mit ADHS-Kindern suchen gezielt nach alternativen Behandlungsmethoden. Bei 20% der sich in Therapie befindenden ADHS-Patienten stellt eine alternative Behandlung die Methode erster Wahl dar.

Biofeedback-Verfahren werden häufig ebenfalls den alternativen Behandlungsmethoden zugeordnet. Eine spezielle Form des Biofeedbacks ist das Neurofeedback. Dabei handelt es sich um die Rückmeldung von EEG-Signalen. Grundlage des Neurofeedbacks bei ADHS sind EEG-Veränderungen, die bei Patientenkollektiven (im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen) beobachtet wurden. Entsprechende Studien zu elektrophysiologischen Veränderungen bei ADHS-Patienten sowie Neurofeedbackstudien mit und ohne ADHS-Patienten wurden in Kapitel 3 vorgestellt. Die bei ADHS-Patienten gestörte LP-Regulation könnte durch ein Neurofeedback-Training beeinflusst werden. Dadurch soll sich die gestörte Funktion der Rückkopplungen zwischen dem PFC und den thalamischen und striatalen Kernen wieder verbessern, wodurch sich wiederum die Symptome der ADHS mildern sollen.

Bisher liegen nur drei Studien vor, die ein Neurofeedback-Training der langsamen kortikalen Potentiale bei auffälligen bzw. kranken Kindern und unauffälligen Kontrollkindern untersucht haben (vgl. Tab. 3.1; 103, 108 und 109). Leider lassen diese

Studien keine eindeutigen Schlussfolgerungen über die Regulation der LP bei Kindern zu (siehe Kapitel 3.5).

Bei ADHS-Patienten stellt sich außerdem die Frage, ob die gestörte Fähigkeit zur Regulation der LP durch ein Training verbessert werden kann, da Patienten mit Frontallappen-Schäden auf eine kontinuierliche Rückmeldung angewiesen sind und bei ADHS-Patienten ebenfalls von einer gestörten Funktion des Frontallappens ausgegangen wird. Die bisher vorliegenden Neurofeedback-Studien bei ADHS-Kindern haben eine fehlende Selbstkontrolle über die LP in den Transfer-Aufgaben festgestellt. Die Fähigkeit, die Selbstregulation der LP in den Alltag zu übertragen ist jedoch ein wichtiger Faktor für eine effektive Therapie.

Sollten ADHS-Kinder nicht in der Lage sein, Selbstkontrolle zu erlernen, ist ungewiss, ob es daran liegt, dass sie noch Kind sind und die Fähigkeit zur Selbstkontrolle noch nicht entwickelt haben, oder ob es an der Erkrankung an sich liegt. Studien an gesunden Personen haben sich aber bisher fast nur auf Erwachsene konzentriert. Vorliegende Studien mit gesunden Kindern dauerten lediglich über 2 Sitzungen. Ein Training über 2 Sitzungen ist jedoch viel zu kurz, um eine valide Aussage über das Lernverhalten und den Lernerfolg treffen zu können.

Eine wichtige Frage ist also, ob gesunde Kinder Selbstkontrolle über ihre LP erlangen können. Für eine Beurteilung des Lernverhaltens bei der Erlangung von Selbstkontrolle über LP bei ADHS-Kindern ist es hilfreich, den Lernverlauf bei gesunden Kindern zu kennen. Da es hierzu so gut wie keine Daten gibt (siehe Kapitel 3.5.2), soll dieser Sachverhalt in der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

Lernverlauf:

1. Wie sieht Lernverlauf bei gesunden Kindern aus?
2. Wie sieht Lernverlauf bei ADHS-Kindern aus?
3. Gibt es Unterschiede im Lernverlauf zwischen gesunden und ADHS-Kindern?
4. Nehmen die Parallelisierungs-Parameter (Alter, Geschlecht, IQ) Einfluss auf den Lernverlauf?

Lernerfolg:

5. Können gesunde Kinder Selbstkontrolle über ihre LP erlangen? Können diese Kinder zwischen negativen und positiven Potentialen differenzieren?
6. Können ADHS-Kinder Selbstkontrolle über ihre LP erlangen? Können diese Kinder zwischen negativen und positiven Potentialen differenzieren?
7. Gibt es Unterschiede im Lernverlauf zwischen gesunden und ADHS-Kindern?
8. Nehmen die Parallelisierungs-Parameter (Alter, Geschlecht, IQ) Einfluss auf den Lernerfolg?

7.2 Zusammenfassung der Ergebnisse und der Diskussion

Die Z-Gruppe stellt die Gruppe der Kontrollkinder dar, die Y-Gruppe die Gruppe der ADHS-Kinder. Der Lernverlauf wird über die Sitzungen S2 bis S10 ermittelt. Der Lernerfolg ist definiert als das gleichzeitige Vorhandensein zweier Bedingungen: Erstens muss der Unterschied der Mittelwerte der Potentiale aus S2 und S3 zum Mittelwert der S9 und S10 signifikant sein. Zweitens muss diese Veränderung in die geforderte Richtung verlaufen, d.h. dass der Mittelwert der letzten beiden Sitzungen bei den Negativierungs-Bedingungen negativer sein muss als der Mittelwert der ersten beiden Sitzungen. Analog dazu muss bei den Positivierungs- und Differenzierungs-Bedingungen der Mittelwert der letzten beiden Sitzungen im Vergleich zum Mittelwert der ersten beiden Sitzungen positiver sein.

7.2.1 Zum Lernverlauf

Ergebnisse und Diskussion der Kovarianzanalyse:

- 1. Es gibt keinen signifikanten Unterschied im Lernverlauf zwischen der Z- und der Y-Gruppe.** Möglicherweise liegt dies an der kleinen Stichprobe. Da die Y-Gruppe um 3 μV bis 5 μV geringere Potentiale produzierte als die Z-Gruppe, und die F-Werte bei NegFB, PosFB und NegT größer 1 sind, könnte man in einer größeren Stichprobe auf signifikante Gruppenunterschiede stoßen.
- 2. Das Alter hat keinen Einfluss auf den Lernverlauf.** Möglicherweise liegt dies an den kleinen Subgruppen in der Kovarianzanalyse (Anzahl der 8-jährigen, Anzahl der 9-jährigen, ...). Eventuell könnte hier durch Vereinigung zweier Subgruppen (Anzahl der 8- und 9-jährigen, Anzahl der 10- und 11-jährigen, ...) eine Signifikanz

beobachtet werden, auch wenn die F-Werte kleiner 1 sind. Ein Einfluss des Alters wäre plausibel, da sich aufgrund anderer Ergebnisse dieser Studie (vgl. Punkt 3 und 5) die Vermutung äußern lässt, dass die Positivierungen und damit auch die Differenzierung möglicherweise altersabhängig ist.

- 3. Das Geschlecht hat einen signifikanten Einfluss auf die Lernkurven PosFB und NegT: Jungen produzieren negativere Potentiale als Mädchen.** Dieses Ergebnis ist schwer zu interpretieren. Der Potentialunterschied könnte dadurch verursacht werden, dass Mädchen im Vergleich zu gleichaltrigen Jungen in ihrer Entwicklung reifer sind und möglicherweise bereits über (bessere) kortikale Hemmfunktionen verfügen. Dadurch könnte es den Mädchen gelingen, deutlicher zu positivieren, wodurch die niedrigeren Mittelwerte der Amplituden zustande kommen könnten.
- 4. Der IQ hat einen signifikanten Einfluss auf den Lernverlauf der Kurven NegFB und NegT: Je höher der IQ, desto größer das Potential.** Diese Korrelation kann dadurch erklärt werden, dass der IQ auf neuropsychologischer Ebene und die Negativierung auf neurophysiologischer Ebene eine Bereitstellung kortikaler Ressourcen ausdrücken. Hohe Intelligenz erleichtert das Erlernen von Selbstkontrolle über negative Potentiale, ist jedoch keine Voraussetzung (siehe unter Lernerfolg).

Beobachtungen und Diskussion der deskriptiven Statistik:

- 5. Bei beiden Gruppen liegen fast alle registrierten Potentiale im negativen μV -Bereich, d.h. die Aufspaltung erfolgt im negativen μV -Bereich.** Die Ursache könnte an einer Verlagerung des Erregungsniveaus in positive μV -Bereiche liegen, welche durch den Decken-Effekt nach Trimmel (1987, zitiert nach 108) erklärt werden kann. Da auch die gesunden Kontrollkinder keine positiven Potentiale produzieren können, scheinen die fehlenden positiven Potentiale bei ADHS-Kindern keine spezifische Pathologie der Erkrankung darzustellen, sondern eine generelle Eigenschaft des kindlichen Gehirns zu sein. Möglicherweise entwickeln sich die Positivierungen erst im Laufe der Entwicklung bis zum Erwachsenenalter.
- 6. Bei beiden Gruppen erfolgt keine Differenzierung im Transfer.** Dies steht im Widerspruch zu den in Kapitel 3.5.2 vorgestellten Studien, bei denen bei den Kontrollkindern eine Differenzierung unter Transferbedingungen beobachtet worden

war. Möglicherweise handelt es sich bei den Ergebnissen der vorgestellten Studien um Zufallsbefunde, da die Kontrollkinder nur über 2 Sitzungen trainiert worden waren. Eine andere Ursache für die Diskrepanz liegt eventuell in der geringeren Anzahl der Transferaufgaben in unserer Studie (25% Transferaufgaben im Vergleich zu 33% bis 50% bei den vorgestellten Studien).

Interessante, wenn auch nicht-signifikante Unterschiede zwischen der Y- und der Z-Gruppe sind:

7. Bei beiden Gruppen erfolgt die Aufspaltung zunächst in die falsche Richtung, **die Y-Gruppe kann jedoch im Feedback bereits ab S6 korrekt und stärker differenzieren (bis 6 μV)**, bei der Z-Gruppe findet sich erst in S9 und S10 eine Differenzierung bis 3 μV . Möglicherweise ist dies in einer stärkeren Motivation der ADHS-Kinder begründet.
8. **Die Y-Gruppe zeigt kleinere Amplituden ihrer Potentiale.** Darauf weisen die Ergebnisse der Kovarianzanalyse (vgl. Tab. 5.1), die Aufspaltung im Feedback bei -5 μV im Vergleich zur Z-Gruppe (-10 μV) und die weniger stark negativen Potentiale im Transfer (bis -8 μV) im Vergleich zur Z-Gruppe (bis -15 μV) hin. Möglicherweise entspricht diese Beobachtung den Ergebnissen der in Kapitel 3 vorgestellten Studien, bei denen bei ADHS-Kindern kleinere Amplituden von LP gemessen worden waren.

Bei Betrachtung der Gruppen-Lernverläufe fällt auf, dass diese keine Ähnlichkeit mit dem in Kapitel 5 hergeleiteten theoretischen Lernkurvenverlauf haben. Dies liegt vermutlich an der kleinen Stichprobe, so dass die intra- und interindividuellen Schwankungen der Potentiale nicht genügend ausgeglichen werden können. In Betracht gezogen werden muss auch, dass das Fitts'sche Modell, von dem dieser ideale Lernkurvenverlauf abgeleitet wurde (vgl. Kapitel 5.2.1), möglicherweise nicht auf das Lernen von Selbstkontrolle über LP zutrifft.

7.2.2 Zum Lernerfolg

Ergebnisse der Kovarianzanalyse:

- 1. Es gibt keinen signifikanten Unterschied im Lernerfolg zwischen der Z- und der Y-Gruppe.** In einer größeren Stichprobe könnte eventuell ein solcher Unterschied beobachtet werden, da die Y-Gruppe systematisch kleinere Potentiale produzierte (im Feedback 6 μV , im Transfer 4 μV) und die F-Werte größer 1 sind.
- 2. Die Parallelisierungsparameter können nicht als Kriterien verwendet werden, um bestimmte Kinder von diesem Training auszuschließen.** Es wurde ein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf die Bedingung PosFB gefunden. Diese Bedeutung wurde bereits unter Punkt 3 zum Lernverlauf zusammengefasst. Da der IQ zwar Einfluss auf den Lernverlauf, nicht jedoch auf den Lernerfolg hat, scheint hohe Intelligenz demnach keine Voraussetzung für das Training zu sein. Sie erleichtert allenfalls das Erlernen von Selbstkontrolle über negative Potentiale. Dies könnte bedeuten, dass weniger intelligente Kinder die Negativierungen schwerer lernen und möglicherweise mehr Zeit brauchen. Interessant wäre die Einbeziehung anderer Faktoren (zum Beispiel Motivation und Frustrationstoleranz) bei zukünftigen Studien.
- 3. In den Bedingungen NegFB, DiffFB und NegT ist ein Lernerfolg gegeben.** Beide Gruppen konnten Selbstkontrolle über negative Potentiale im Feedback und im Transfer erlernen. Im Feedback konnten die Kinder zwischen positiven und negativen Potentialen unterscheiden lernen.

Interessante, nicht-signifikante Unterschiede zwischen Y- und Z-Gruppe sind:

- 6. Die Potentiale der Y-Gruppe weichen in allen gemessenen Bedingungen weniger stark von der Baseline ab als die Potentiale der Z-Gruppe.** Erneut zeigen sich die kleineren Amplituden der Potentiale der Y-Gruppe.
- 7. Die (signifikante) Veränderung der negativen Potentiale erfolgt im Feedback bei beiden Gruppen fast im gleichen Ausmaß.** Das Ausmaß der Differenzierung im Feedback (mit signifikanter Änderung) und im Transfer (ohne signifikante Änderung) ist bei beiden Gruppen gleich ausgeprägt. Der Lerneffekt ist also trotz der geringeren Amplituden in der Y-Gruppe bei beiden Gruppen gleich.

7.3 Aussichten

Mit der vorliegenden Pilotstudie wurden zum ersten Mal ausführliche Daten zum Lernverlauf über das Erlangen von Selbstkontrolle über LP bei gesunden Kindern erhoben. Die Datenerhebung bei der gesunden Kontrollgruppe erfolgte (nach den Ergebnissen der Literaturrecherche) über den bisher längsten Trainingszeitraum von 10 Sitzungen, so dass durch die Parallelisierung mit einer ADHS-Gruppe ein ausführlicher Vergleich im Lernverlauf und Lernerfolg erfolgen konnte (die ADHS-Gruppe hatte an einem Training über 30 Sitzungen teilgenommen).

Bei der Untersuchung stellte sich heraus, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt – weder was den Lernverlauf, noch was den Lernerfolg betrifft. Die Kinder lernen im Verlauf des Trainings, ihre Potentiale zum Teil in die geforderte Richtung signifikant zu verändern: Ein Lernerfolg lässt sich für die Negativierungen im Feedback und im Transfer sowie für die Differenzierung im Feedback feststellen. Bezüglich der untersuchten Parallelisierungsparameter gibt es bisher keine Kriterien, um bestimmte Kinder von diesem Training auszuschließen. Interessant wäre die Einbeziehung anderer Faktoren (zum Beispiel die intrinsische Motivation und die Frustrationstoleranz) bei zukünftigen Studien. Eine neue Fragestellung ergibt sich durch den Einfluss des Geschlechts auf die Positivierungen. Ist dieser Einfluss auf eine fortgeschrittenere Entwicklung der Mädchen im Vergleich zu gleichaltrigen Jungen zurückzuführen?

Die fehlende Differenzierung im Transfer hatte die Frage aufgeworfen, ob ein Training der LP mit therapeutischer Zielsetzung im Kindesalter sinnvoll ist, da die Leistung im Transfer eine wichtige Rolle bei der Anwendung im Alltag spielt und nach Goth (91) Einfluss auf den klinischen Erfolg hat. Die Ergebnisse von Klinger (92) zeigen jedoch, dass ADHS-Kinder nach 30 Sitzungen gelernt haben, im Transfer zu differenzieren. Ein neuer Aspekt bezüglich der Leistung im Transfer ist, ob eine zeitlich früher erlernte Selbstkontrolle im Transfer wünschenswert ist. Dies könnte den Trainingszeitraum verkürzen und die Motivation der Kinder erhöhen. Andererseits könnte bei früh erlernter Selbstkontrolle im Transfer die Differenzierung länger geübt und mit einem Training der Selbstwahrnehmung begonnen werden. Haben diese Parameter Einfluss auf den klinischen Erfolg?

Aus der deskriptiven Statistik lassen sich trotz der fehlenden statistischen Signifikanz einige interessante Befunde erheben, welche weitere Fragen aufwerfen. So konnte die ADHS-Gruppe im Feedback deutlich früher und auch stärker differenzieren als die gesunde Kontrollgruppe. Ist dies allein durch die möglicherweise höhere Motivation der ADHS-Kinder zu erklären? Da bei der Kontrollgruppe im Feedback nur in den letzten beiden Sitzungen eine geringe Differenzierung beobachtet werden konnte, ist an dieser Stelle zu überlegen, ob ein längerer Trainingszeitraum angebracht ist. Dieser ist für die Kontrollkinder aber ethisch schwer zu vertreten und könnte die Motivation gefährden. Kann durch eine Erhöhung der Motivatoren eine Differenzierung bei den gesunden Kindern früher beobachtet werden? Auch aus diesem Grund ist die Erfassung der intrinsischen Motivation und der Frustrationstoleranz sinnvoll. Außerdem stellte sich heraus, dass die ADHS-Gruppe systematisch kleinere Potentiale produzierte als die gesunde Kontrollgruppe. Stellen diese geringeren Potentiale einen spezifischen Befund der ADHS dar? Es ist daher sinnvoll, in zukünftigen Studien größere Stichproben zu untersuchen, wodurch die Gruppenunterschiede signifikant werden könnten. Durch die Reduktion der Streuung der Einzelwerte könnten sich die Lernkurven dem theoretischen Lernverlauf annähern. Dadurch könnte herausgefunden werden, ob das Fitts'sche Lernmodell auf das Lernen von Selbstkontrolle über LP übertragbar ist oder nicht.

Eine andere Fragestellung entstand aus der Beobachtung, dass sämtliche Potentiale im negativen μV -Bereich liegen. Ist dieser Befund damit zu erklären, dass der Erregungszustand bei den Kindern in positive μV -Bereiche verlagert ist? Aufgrund unseres Studiendesigns konnte eine solche Hypothese nicht überprüft werden. Unsere Ergebnisse lassen lediglich Rückschlüsse auf eine solche Verlagerung zu.

Eine Unterteilung der Patientengruppe in die ADHS-Subgruppen wäre ebenfalls sinnvoll. Aufgrund der in Kapitel 1 und 2 dargelegten Studienergebnisse ist es wahrscheinlich, dass die Subgruppen durch unterschiedliche genetische Defekte hervorgerufen werden. Diese könnten verschiedene funktionelle Störungen der Transmittersysteme verursachen und unterschiedliche anatomische Veränderungen nach sich ziehen. Deshalb könnte eine individuelle Behandlung indiziert sein. Es ist deshalb auch denkbar, dass der Lernverlauf und der Lernerfolg des in dieser Studie vorgestellten Neurofeedback-Trainings vom ADHS-Subtyp oder sogar von Spektrum und von der Ausprägung der Symptomatik abhängt.

Literaturverzeichnis

- (1) Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *The American Journal of Psychiatry* 1937;94:577-85.
- (2) Gainetdinov PR. Genetics of childhood disorders: XXIV. ADHD, part 8: Hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;March:1-5.
- (3) Quist JF. Genetics of Childhood Disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The Serotonin System. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;February:1-6.
- (4) El-Faddagh M, Schloss P, Ristow G, Becker K, Holtmann M, Schmidt MH. Untersuchung zur Nonresponse auf Methylphenidat bei Kindern mit hyperkinetischer Störung. In: Lehmkuhl U, editor. *Psychotherapie und Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter Indikation, Effekte, Verlauf*. Vandenhoeck & Ruprecht; 2003. p. 92-9.
- (5) Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 1998 November 15;44(10):951-8.
- (6) Krause J, Krause KH. Rauchen und hyperkinetisches Syndrom. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1998 March;123(12):373.
- (7) Bradshaw JL. *Developmental Disorders of the Frontostriatal System*. Philadelphia: Taylor & Francis group; 2001.
- (8) Häßler F, Irmisch G. Biochemische Störungen bei Kindern mit hyperkinetischen Störungen. In: Steinhausen H-C, editor. *Hyperkinetische Störungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen*. second ed. Stuttgart: Kohlhammer W.; 2000. p. 87-101.
- (9) Kirley A, Lowe N, Hawi Z, Mullins C, Daly G, Waldman I, McCarron M, O'Donnell D, Fitzgerald M, Gill M. Association of the 480 bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD. *American Journal of Medical Genetics*. 121B[1], 50-54. 15-8-2003.
- (10) Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder.[see comment]. *Lancet* 1999 December 18;354(9196):2132-3.
- (11) Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF, Hahn K, Tatsch K. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *European Journal of Nuclear Medicine* 2000 October;27(10):1518-24.
- (12) Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *Journal of Neuroscience*. 18[15],5901-5907. 1998.

- (13) Stollhof K. KOMMENTAR von zu dem Manuskript "Kritische Anmerkungen zu den bei ADHS- Kindern beobachteten neurobiologischen Veränderungen und den vermuteten Wirkungen von Psychostimulantien (Ritalin)" von G. Hüther et al. 2004. Internet Communication
- (14) Gerlach M, Banaschewski T, Warnke A, Rothenberger A. Ist ein Parkinson-Syndrom als Spätfolge einer Methylphenidatbehandlung im Kindesalter möglich? *Naturheilkunde* 2003;2:80-4.
- (15) Hüther G. Kritische Anmerkungen zu den bei ADHD-Kindern beobachteten neurobiologischen Veränderungen und den vermuteten Wirkungen von Psychostimulantien (Ritalin). *Analytische Kinder- und Jugendlichenpsychotherapie* 2001;112:471-86.
- (16) Meador-Woodruff JH. Dopamine Receptor Transcript Localisation in Human Brain. 2000. Unpublished Work
- (17) Trepel. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. 1. Auflage ed. München: Urban & Schwarzenberg; 1995.
- (18) Mefford IN, Potter WZ. A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Medical Hypotheses* 1989 May;29(1):33-42.
- (19) Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha sub 2-noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive function: potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:448-55.
- (20) Biederman J, Spencer TJ. Genetics of childhood disorders: XIX. ADHD, Part 3: Is ADHD a noradrenergic disorder? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000 October;39(10):1330-3.
- (21) Pliszka S. Catecholamines in ADHD: current perspectives. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996;35(3):264-72.
- (22) Posner M, Raichle ME. Attentional Networks. In: Freeman W, editor. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library; 1994. p. 153-79.
- (23) Swanson JM. Role of executive function in ADHD. *Journal of clinical Psychiatry* 2003 December;64(14):35-9.
- (24) Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 1990;13:25-42.
- (25) Himelstein J, Schulz KPNJHHJM. The Neurobiology Of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers of Bioscience* 2000;5:d461-78.
- (26) Schmidt RF, Unsicker K. *Lehrbuch Vorklinik Teil C Anatomie, Biochemie & Physiologie der vegetativen Organsysteme*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 2003.
- (27) Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie*. 5 ed. Heidelberg, Berlin, New York: Springer-Verlag; 2003.
- (28) Giedd JN, Blumenthal JD, Molloy E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Annals of the New cademy of Science* 2001;931:33-49.

-
- (29) Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 1998 January;39(1):65-99.
- (30) Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B, Birbaumer N. Überblick über die elektrischen Aktivitäten des Gehirns. Das EEG - Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag; 1984. p. 1-57.
- (31) Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Clarke DC, Croft RJ. Effects of stimulant medications on children with attention-deficit/hyperactivity disorder and excessive beta activity in their EEG. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:1729-37.
- (32) Posner MI, Rothbart MK. Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences* 1998;353(137):1915-27.
- (33) Pennington BF, Ozonoff S. Executive Functions and Developmental Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Child Psychiatry* 1996;37(1):51-87.
- (34) Leins U. Train your brain. Durchführung eines Neurofeedbacktrainings für Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit- und/oder Hyperaktivitäts-Impulsivitätsstörung (ADHS) Inaugural-Dissertation, Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften der Eberhard-Karls-Universität Tübingen; 2004.
- (35) Krause K-H, Dresel S, Krause J. Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *psycho* 2000;26(4):199-208.
- (36) Stefanatos GA, Wasserstein J. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder as a Right Hemisphere Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;931:172-95.
- (37) Klinik für Kinder und Jugendpsychiatrie, Direktorin: Prof.Dr.Dr.L.Baving. Neurobiologische Grundlagen der ADHS. 2004. Internet Communication (<http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/znh/kkjp/material.html>)
- (38) Afifi AK. Basal ganglia: functional anatomy and physiology. Part 1. *Journal of Child Neurology* 1994 July;9(3):249-60.
- (39) Afifi AK. Basal ganglia: functional anatomy and physiology. Part 2. *Journal of Child Neurology* 1994 October;9(4):352-61.
- (40) Scerif G, Karmiloff-Smith A, Campos R, Elsabbagh M, Driver J, Cornish K. To Look or Not to Look? Typical and Atypical Development of Oculomotor Control. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17, 591-604. 2005.
- (41) Munoz DP, Armstrong IT, Hampton KA, Moore KD. Altered Control of Visual Fixation and Saccadic Eye Movements in Attention-Deficit Hyperactive Disorder. *Journal of Neurophysiology* 2003;90:503-14.
- (42) Mostofsky SH, Lasker AG, Cutting LE, Denckla MB, Zee DS. Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *American Academy of Pediatrics* 57, 423-430. 2001.
- (43) Levy F. The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 1991 June;25(2):277-83.

- (44) Krause J, Krause K-H. ADHD im Erwachsenenalter: häufige psychiatrische Erkrankungen. In: Voss H, editor. Unaufmerksam und hyperaktiv. 1 ed. Mainz: Kirchheim; 2002. p. 166-82.
- (45) Comings DE. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001 June;931:50-83.
- (46) DiMaio S, Grizenko N, Joober R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2003 January;28(1):27-38.
- (47) Gjone H, Stevenson J, Sundet JM. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1996 May;35(5):588-96.
- (48) Terwilliger JD, Ott J. A haplotype-based 'haplotype relative risk' approach to detecting allelic associations. *Human Heredity* 1992;42(6):337-46.
- (49) Terwilliger JD, Goring HH. Gene mapping in the 20th and 21st centuries: statistical methods, data analysis, and experimental design. *Human Biology* 2000 February;72(1):63-132.
- (50) Terwilliger JD, Weiss KM. Linkage disequilibrium mapping of complex disease: fantasy or reality?. *Current Opinion in Biotechnology* 1998 December;9(6):578-94.
- (51) Löffler, Petrides. *Biochemie und Pathobiochemie*. 6. Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1998.
- (52) Barr CL, Wigg K, Malone M, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Kennedy JL. Linkage study of catechol-O-methyltransferase and attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*. 88[6], 710-713. 15-12-1999.
- (53) Sherman DK, McGue MK, Iacono WG. Twin concordance for attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of teachers' and mothers' reports. *American Journal of Psychiatry* 1997 April;154(4):532-5.
- (54) Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD.[see comment]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000 November;39(11):1432-7.
- (55) Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, Cleveland HH, Sanders ML, Gard JM, Stever C. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *American Journal of Human Genetics* 1998 December;63(6):1767-76.
- (56) Schneider Jeal. Allelverteilung der Polymorphismen des DRD4-Gens bei Probanden mit unterschiedlichen Gewichtsklassen und Patientinnen mit Anorexia Nervosa Inaugural-Dissertation, Universität Marburg; 2001.
- (57) Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M. Dopamine genes and ADHD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2000 January;24(1):21-5.
- (58) Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response.[see comment]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 38[12], 1474-1477. 1999.

-
- (59) Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews* 1998 January;78(1):189-225.
- (60) Civelli O. Molecular Biology of the Dopamine Receptor Subtypes. In: The American College of Neuropsychopharmacology, editor. *Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress. Part I - Preclinical Section. Amines.* 2004.
- (61) Mansour A, Watson SJ. Dopamine Receptor Expression in the Central Nervous System. In: The American College of Neuropsychopharmacology, editor. *Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress. Part I - Preclinical Section. Amines.* 2004.
- (62) Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, Spencer TJ, Wilens TE, Frazier J, Cleves M, Sakai J. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* 1999 May;156(5):768-70.
- (63) Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL. Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *American Journal of Medical Genetics* 2000 June 12;96(3):273-7.
- (64) Muglia P, Jain U, Kennedy JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research.* 130[1-2], 91-95. 10-3-2002.
- (65) Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Comings DE. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics.* 5[3], 121-141. 1995.
- (66) Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, Waldman I, Fitzgerald M, Gill M. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology.* 27[4], 607-619. 2002.
- (67) Rowe DC, Van den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Gilson M, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry.* 4[6], 580-586. 1999.
- (68) Todd RD, Lobos EA. Mutation screening of the dopamine D2 receptor gene in attention-deficit hyperactivity disorder subtypes: preliminary report of a research strategy. *American Journal of Medical Genetics.* 114[1], 34-41. 8-1-2002.
- (69) Feng J, Sobell JL, Heston LL, Cook EH, Goldman D, Sommer SS. Scanning of the dopamine D1 und D5 receptor genes by REF in neuropsychiatric patients reveals a novel missense change at a highly conserved amino acid. *American Journal of Medical Genetics* 1998;81(2):172-8.
- (70) Lowe N, Kirley A, Hawi Z, et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *American Journal of Human Genetics* 2004;74(2):348-56.
- (71) Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, Harrington R, McGuffin P, O'Donovan M, Owen M, Ollier W, Worthington J, Thapar A. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *American Journal of Medical Genetics.* 105[5], 464-470. 8-7-2001.

- (72) Jiang S, Xin R, Wu X, Lin S, Qian Y, Ren D, Tang G, Wang D. Association between attention deficit hyperactivity disorder and the DXS7 locus. *American Journal of Medical Genetics* 2000 June 12;96(3):289-92.
- (73) Jiang S, Xin R, Lin S, Qian Y, Tang G, Wang D, Wu X. Linkage studies between attention-deficit hyperactivity disorder and the monoamine oxidase genes. *American Journal of Medical Genetics* 105(8):783-8, 2001 December 8.
- (74) Hawi Z, Millar N, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample. *American Journal of Medical Genetics* 2000 June 12;96(3):282-4.
- (75) Xu C, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL, Barr CL. Linkage study of the alpha2A adrenergic receptor in attention-deficit hyperactivity disorder families. *American Journal of Medical Genetics* 2001 March 8;105(2):159-62.
- (76) Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, Ickowicz A, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL. The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*. 114[3], 255-259. 2002.
- (77) Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, Kotler M. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics* 2001 January 8;105(1):91-5.
- (78) Tang G, Ren D, Xin R, Qian Y, Wang D, Jiang S. Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *American Journal of Medical Genetics*. 105[6], 485-488. 8-8-2001.
- (79) Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Molecular Psychiatry*. 6[2], 235-238. 2001.
- (80) Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J, Kennedy JL. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 8[1], 98-102. 2003.
- (81) Li J, Wang Y, Qian Q, Wang B, Zhou R. Association of 5-HT (2A) receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Chinese Medical Journal* 82[17], 1173-1176. 2002.
- (82) Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 5[4], 405-409. 2000.
- (83) Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Molecular Psychiatry*. 7[8], 913-917. 2002.
- (84) Kustanovich V, Merriman B, McGough J, McCracken JT, Smalley SL, Nelson SF. Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention-deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 8[3], 309-315. 2003.

-
- (85) Mill J, Curran S, Kent L, Gould A, Hockett L, Richards S, Taylor E, Asherson P. Association study of a SNAP-25 microsatellite and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*. 114[3], 269-271. 8-4-2002.
- (86) Kent L, Middle F, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M, Feehan C, Craddock N. Nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics*. 11[1], 37-40. 2001.
- (87) Barr CL, Wigg KG, Wu J, Zai C, Bloom S, Tannock R, Roberts W, Malone M, Schachar R, Kennedy JL. Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics* 96(1):114-7, 2000 February 7.
- (88) Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E. No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology*. 47[1], 17-20. 2003.
- (89) Strehl U, Leins U. Diagnostik der Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Erwachsenen. In: Röhrle B, Caspar F, Schlottke PF, editors. *Lehrbuch der Klinisch-Psychologischen Diagnostik*. Stuttgart: Kohlhammer (Publikation im Druck); 2005.
- (90) Weber C. Fakt oder Artefakt? Die Atmung als Artefaktquelle bei SCP-Biofeedback-Verfahren. Diplomarbeit am Institut für Psychologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. 2003. Unpublished Work
- (91) Goth G. Neurofeedbacktherapie bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung: Prädiktoren für die kortikale Selbstregulation und klinische Verbesserung (in Vorbereitung), Inaugural-Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Medizinische Fakultät; 2005.
- (92) Klinger C. Neurofeedbacktherapie bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung: Stabilität der kortikalen Selbstregulation und des Therapieerfolgs (in Vorbereitung), Inaugural-Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Medizinische Fakultät; 2005.
- (93) Rumpf NA. Neurofeedbacktherapie bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung: Zusammenhang der langsamen kortikalen Potenziale mit dem EEG-Frequenzspektrum (in Vorbereitung), Inaugural-Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Medizinische Fakultät; 2005.
- (94) Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - Textrevision - DSM-IV-TR*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe; 2003.
- (95) Weltgesundheitsorganisation. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen - ICD 10*. 2 ed. Bern; Göttingen; Toronto, Seattle: Huber; 1993.
- (96) Kirby K, Rutman L, Bernstein H. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a therapeutic update. *Current opinion in Pediatrics* 2002;14:236-46.
- (97) Monastra VJ, Monastra DM, George S. The Effects of Stimulant Therapy, EEG Biofeedback, and Parenting Style on the Primary Symptoms of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2002;27(4):231-49.

- (98) NCCAM NIOH. What is Complementary and Alternative Medicine (CAM)? 2005. Internet Communication (<http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/>)
- (99) Rief W, Birbaumer N. Biofeedback Therapie: Grundlagen, Indikation und praktisches Vorgehen. Stuttgart: F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft; 2000.
- (100) Clarke AR, Barry RA, McCarthy R, Selikowitz M, Clarke DC, Croft RJ. EEG activity in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:319-28.
- (101) Ramirez PM, Desantis D, Opler LA. EEG Biofeedback Treatment of ADD. A Viable Alternative to Traditional Medical Intervention? *Annals of the New York Academy of Science* 2001;931:342-58.
- (102) Holtmann M, Stadler C, Leins U, Strehl U, Birbaumer N, Poustka F. Neurofeedback in der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindesalter. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 32(3):187-200, 2004 July.
- (103) Schlottke PF. Zwischen "Zappelphilipp" und "Hans Guck-in-die-Luft": Kinder mit Aufmerksamkeitsstörungen. *Acta Paedopsychiatrica* 1988;51:209-19.
- (104) Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, Birbaumer N. Biofeedback: Evaluation and therapy in children with attentional dysfunctions. In: Rothenberger A, editor. *Brain and behavior in child psychiatry*. Tübingen: Springer Verlag; 1990. p. 345-57.
- (105) Otto D, Reiter L. Developmental changes in slow cortical potentials of young children with elevated body lead burdens. Neurophysiological considerations. *Annals of the New York Academy of Sciences* 425:377-83, 1984.
- (106) Kropp P, Gerber WD. Die Messung langsamer Gleichspannungspotenziale ein Verfahren für die ADHS -Diagnostik ? 2002. Unpublished Work
- (107) Kotchoubey B, Strehl U, Uhlmann C, Holzapfel S, König M, Fröscher W, Blankenhorn V, Birbaumer N. Modification of Slow Cortical Potentials in Patients with Refractory Epilepsy. *Epilepsia* 2001.
- (108) Siniatchkin M, Hierundar A, Kropp P, Kuhnert R, Gerber WD, Stephani U. Self-regulation of slow cortical potentials in children with migraine: an exploratory study. *Applied Psychophysiology & Biofeedback* 25(1):13-32, 2000 March.
- (109) Heinrich H. Training of slow cortical potentials in ADHD: Evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. *Biological Psychiatry* 2004;55:772-5.
- (110) Döpfner M, Lehmkuhl G. Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV. 2 ed. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber; 2000.
- (111) Tewes U, Rossmann P, Schallberger U. Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder - Dritte Auflage (HAWIK III). Bern: Huber; 1999.
- (112) Wekenmann S. Aufmerksamkeitsleistungen von 9-12jährigen Kindern in der TAP. Eine Normierungsstudie. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Psychologisches Institut Universität Tübingen. 2002.
- (113) Zimmermann P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.7. Herzogenrath: PsyTest; 2002.

-
- (114) Anders A, Bahn Müller H. Fragebogen zur Entwicklung bei Schulkindern. 2000. Unpublished Work
- (115) Wittchen HU. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-III-R. Weinheim: Beltz; 1989.
- (116) Lauth GW, Schlottke PF. Training mit aufmerksamkeitsgestörten Kindern. 5 ed. Weinheim, Basel, Berlin: Beltz PVU; 2002.
- (117) Ravens-Sieberer U. Der Kindl-R Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen - Revidierte Form. In: Schuhmacher J, Klai berg A, Brähler E, editors. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe; 2003. p. 184-8.
- (118) Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998 August;26(4):257-68.
- (119) Eyberg SM, Pincus D. Eyberg Child Behavior Inventory & Sutter-Eyberg Student behavior Inventory - Revised. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1999.
- (120) Miller Y. Erziehung von Kindern im Kindergartenalter. Erziehungsverhalten und Kompetenzüberzeugungen von Eltern und der Zusammenhang zu kindlichen Verhaltensstörungen TU Braunschweig; 2000.
- (121) Anders A, Bahn Müller H. Fragebogen für Lehrer/innen. 2000. Unpublished Work
- (122) Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
- (123) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-III-R). In: Sass H, Haudig M, Koehler K, editors. Weinheim: Beltz; 1989.
- (124) Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1958;10:371-5.
- (125) Hinterberger T, Kaiser J, Kübler A, Neumann N, Birbaumer N. The Thought Translation Device and its Applications to the Completely Paralyzed. In: Diebner, Druckrey, Weibel, editors. Sciences of the Interfaces. Tübingen: Genista-Verlag; 2001.
- (126) Hinterberger T, Mellinger J, Birbaumer N. The Thought Translation Device: Structure of multimodal brain-computer communication system. Capri Island, Italy 2003 p. 603-6.
- (127) Hinterberger T. Entwicklung und Optimierung eines Gehirn-Computer-Interfaces mit langsamen Hirnpotentialen Eberhard-Karls-Universität Tübingen; 1999.
- (128) Kotchoubey B, Kübler A, Strehl U, Flor H, Birbaumer N. Can Humans Perceive Their Brain States? *Consciousness and Cognition* 2002;11:98-113.
- (129) Krist H. Kognitive Entwicklung, Handlungssteuerung und intuitive Physik: Eine integrative Forschungsperspektive 1995.
- (130) Neumann N. Gehirn-Computer-Kommunikation: Einflussfaktoren auf die Selbstregulation langsamer kortikaler Hirnpotentiale. Inaugural-Dissertation, Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften, Eberhard-Karls-Universität Tübingen; 2001.

- (131) Bender S, Weisbrod M, Bornfleth H, Resch F, Oelkers-Ax R. How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation und stimulus anticipation by late contingent negative variation. *NeuroImage* 27, 737-752. 18-7-2005.
- (132) Kotchoubey B, Blankenhorn V, Fröscher W, Strehl U, Birbaumer N. Stability of cortical self-regulation in epilepsy patients. *Neuroreport* 1997;8:1867-70.
- (133) Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:171-83.
- (134) Kotchoubey B, Haisst S, Daum I, Schugens M, Birbaumer N. Learning and self-regulation of slow cortical potentials in older adults. *Experimental Aging Research* 26(1):15-35, 2000 January;-Mar.

Anhang

Anhang 1 zu Kapitel 1-3: Quellen aus dem Internet

Anhang 2 zu Kapitel 5: Tabellen mit μV -Werten zu den Excel-Grafiken und Wechselwirkungs-Kurven

	<u>OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG</u> Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Direktorin: Prof. Dr. Dr. L. Baving	
---	--	---

Neurobiologische Grundlagen der ADHS

<http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/znh/kkjp>

Strukturell und funktionell veränderte Hirnregionen
bei ADHS-Patienten

Abweichende Neurotransmitter-Systeme bei ADHS

Neurobiologische Störungsmodelle der ADHS

Biologische Faktoren für die Entstehung von ADHS

Methylphenidat

Andere Psychopharmaka

Andere biologische Interventionen

<http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/znh/kkjp/material.html>



What Is Complementary and Alternative Medicine (CAM)?

For More Information

Sources of NCCAM Information

NCCAM Clearinghouse

Toll-free in the U.S.: 1-888-644-6226

International: 301-519-3153

TTY (for deaf and hard-of-hearing callers): 1-866-464-3615

E-mail: info@nccam.nih.gov

Web site: nccam.nih.gov

Address: NCCAM Clearinghouse, P.O. Box 7923, Gaithersburg, MD 20898-7923

Fax: 1-866-464-3616

Fax-on-Demand service: 1-888-644-6226

<http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/>

NCCAM, National Institutes of Health
Bethesda, Maryland 20892 USA

Tab. 8. 1: Potentiale in μV von Y34

Y34	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Neg FB	1,07	2,21	0,73		-4,45	3,66	-2,94	0,05	0,69
Pos FB	-0,85	1,11	1,13		-4,46	-5,12	-4,89	-6,50	-5,02
Diff FB	-1,92	-1,10	0,41		-0,01	-8,79	-1,95	-6,55	-5,70
Neg T	21,60	-4,89	4,88		-4,66	10,80	0,71	-1,17	5,86
Pos T	16,00	-5,62	3,04		-6,13	0,09	2,85	-3,61	-10,20
Diff T	-5,58	-0,73	-1,84		-1,47	-10,70	2,14	-2,45	-16,10

Tab. 8. 2: Potentiale in μV von Z10

Z10	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Neg FB	-7,08	-15,10	-18,00	-14,40	6,66	-10,50	8,83	-10,10	-6,71
Pos FB	-12,30	-19,30	-14,90	-14,90	4,02	-14,90	4,56	-13,60	-6,46
Diff FB	-5,23	-4,14	3,04	-0,56	-2,64	-4,40	-4,27	-3,48	0,25
Neg T	3,64	-15,40	-9,88	-12,60	6,98	-14,30	1,99	-14,00	-2,88
Pos T	-6,05	-13,40	-17,20	-6,85	5,80	-13,90	18,70	-15,50	-4,26
Diff T	-9,69	2,03	-7,32	5,77	-1,18	0,47	16,70	-1,55	-1,38

Tab. 8. 3: Potentiale in μV von Y39

Y39	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Neg FB	-4,94	10,10	-8,95	-29,30	-23,30	-6,71	-17,20	-15,80	-20,80
Pos FB	-12,00	18,50	0,11	-2,96	-11,20	16,60	-13,50	17,70	-0,77
Diff FB	-7,06	8,42	9,07	26,30	12,10	23,30	3,61	33,40	20,00
Neg T	-0,71	17,50	-8,95	-10,80	-19,50	-19,00	-13,80	1,97	-25,70
Pos T	-5,93	28,80	0,76	-4,31	-2,62	0,94	-8,34	7,78	-14,40
Diff T	-5,22	11,30	9,71	6,49	16,80	20,00	5,48	5,81	11,30

Tab. 8. 4: Potentiale in μV von Y32

Y32	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Neg FB	-21,80	-1,76	-12,60	-12,00	-14,70	-15,30	-23,80	-32,70	
Pos FB	-3,71	-0,78	-15,10	-6,45	-2,53	1,66	-2,31	-8,90	
Diff FB	18,10	0,98	-2,44	5,59	12,10	16,90	21,50	23,80	
Neg T	-8,70	-12,90	-17,70	-4,86	6,88	-18,00	-31,20	-31,60	
Pos T	-12,00	-7,37	-8,22	-3,76	-6,24	7,43	-7,57	1,01	
Diff T	-3,26	5,58	9,47	1,10	-13,10	25,40	23,60	32,60	

Tab. 8. 5: Potentiale in μV der Z-Gruppe

Z-Gruppe	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Neg FB	-1,26	-5,31	-8,83	-4,94	-6,20	-2,19	-1,88	-10,63	-13,63
Pos FB	-3,68	-9,67	-12,81	-9,06	-8,62	-6,13	-5,38	-9,95	-10,97
Diff FB	-2,41	-4,35	-4,00	-4,11	-2,41	-3,94	-3,49	0,68	2,66
Neg T	1,26	2,43	-3,67	-4,58	-6,56	-4,17	-3,27	-10,06	-11,10
Pos T	0,94	0,01	-13,64	-8,67	-3,00	-7,04	-3,34	-8,82	-14,69
Diff T	-0,31	-2,41	-9,96	-4,07	3,56	-2,89	-0,07	1,23	-3,61

Tab. 8. 6: Potentiale in μV der Y-Gruppe

Y-Gruppe	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Neg FB	-2,72	5,36	-6,68	-8,37	-6,24	-7,03	-8,68	-10,3	-1,85
Pos FB	-5,15	1,94	-6,81	-12,47	-4,62	-3,12	-5,34	-4,55	0,94
Diff FB	-2,42	-3,42	-0,14	-4,09	1,62	3,9	3,35	5,75	2,79
Neg T	-0,49	3,49	-5,06	-4,76	-4,49	-4,77	-4,45	-6,51	0,08
Pos T	-1,74	4,3	-5,06	-6,26	-7,45	-3,09	-5,78	-6,36	0,54
Diff T	-1,25	0,81	0,01	-1,5	-2,96	1,68	-1,31	0,16	0,45

Tab. 8. 7: Mittelwerte der LSM für die Wechselwirkung „Gruppe x Sitzung“ zum Lernerfolg

		LSM S2+S3 Feedback	LSM S9+S10 Feedback	LSM S2+S3 Transfer	LSM S9+S10 Transfer
Neg	Y-Gruppe	2,90	-5,78	2,56	-3,60
	Z-Gruppe	-2,38	-12,74	2,06	-11,20
Pos	Y-Gruppe	-0,31	-1,44	1,41	-3,03
	Z-Gruppe	-5,32	-9,65	0,86	-10,82
Diff	Y-Gruppe	-3,20	4,34	-1,14	0,57
	Z-Gruppe	-2,94	3,09	-1,19	0,38

Danksagung

Der Weg ist das Ziel.

Ich danke allen, die mich auf diesen Weg gebracht und auf ihm begleitet haben:

Prof. Dr. N. Birbaumer – für die freundliche Betreuung der Arbeit.

Dr. Ute Strehl – für ihr Vertrauen, ihre unendliche Geduld sowie ihre fachlich und menschlich kompetente Betreuung.

Martina Pfeiffer – durch die das Projekt seinen Anfang nahm.

Dr. Ulrike Leins –
die durch ihre Zielstrebigkeit und ihren Eifer dem Projekt Struktur und Form gab.

Cecile Norz, Anne Fritz und Gabriela Halaskova – ohne deren tatkräftige Mitarbeit Studium und Promotion nicht unter einen Hut zu bringen gewesen wären.

Gabriela Goth, Christoph Klinger und Nicola Rumpf –
für die kollegiale, freundschaftliche und immer fröhliche Zusammenarbeit.

Dr. Thilo Hinterberger und Jürgen Mellinger – die guten Geister der Technik, die immer hilfreich zur Seite standen, wenn der Computer nicht so wollte, wie ich es wollte.

Prof. Dr. Jürgen Tomiuk, Institut für Anthropologie und Humangenetik –
für die Korrektur des 2. Kapitels

Dr. Tina Herberts, Institut für Medizinische Biometrie –
die mit mir statistisch durch Dick und Dünn ging.

Allen kleinen und größeren Patienten, Versuchspersonen und Eltern.

Herrn Greber und Frau Heydweiller –
die darauf bestanden haben, dass ich Medizin und nicht Kunst studieren sollte.

Meinen Eltern Raimund und Irene Danzer – die mir dieses Leben ermöglicht haben. Sie haben mich in allem unterstützt, was immer ich auch lernen wollte.

Meinen Brüdern Stephan und Patrick – die mich immer so sehr vermissen.

Michi – die bereits in der Oberstufe mein Interesse am Neurofeedback geweckt und meinen wissenschaftlichen Weg unwissentlich vorherbestimmt hat.

Daniel – der wichtigste Mensch in meinem Leben. You're my origin of love!

LEBENS LAUF

AUSBILDUNGSWEG

Grundschule Stuttgart-Mönchfeld	1985-1989
Eschbach-Gymnasium Stuttgart-Freiberg	1989-1998
Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen	1998-2006
3. Staatsexamen	17. Mai 2006

BERUFLICHER WERDEGANG

Assistenzärztin in der Weiterbildung zur Hämato-Onkologin Katharinenhospital Stuttgart, Klinik für Onkologie	Seit 01. September 2006
---	-------------------------

PRAKTIKA UND WEITERBILDUNGEN

Praktikum am Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen	Juli 2001 und September 2001
Famulatur im Olgahospital Stuttgart, Pädiatrie	August 2001
Famulatur im Uniklinikum Tübingen, Abteilung für Anästhesiologie, Bereich Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie	März 2002
Praktikum auf der DRK Rettungswache Stuttgart	April 2002
Ausbildung zum Rettungssanitäter an der DRK Landesschule Pfalzgrafenweiler	Oktober 2002
Doktorandin im Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen	Mai 2002 bis Dezember 2005
Famulatur am Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen	September 2002
Famulatur in der Allgemeinarztpraxis Dr. Stolz in Herrenberg	August 2004 bis September 2004
Praktisches Jahr: 1. Terial: Chirurgie im Regionalspital Leuggern, Schweiz	April 2005 bis August 2005
2. Terial: Innere Medizin im Katharinenhospital Stuttgart	August 2005 bis Dezember 2005
3. Terial: Anästhesiologie im Olgahospital Stuttgart	Dezember 2005 bis März 2006

NEBENTÄTIGKEITEN

Altenpflegekraft im Wohnstift Stuttgart-Mönchfeld	1995-1996
Studentische Hilfspflegekraft in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen	August 2000 bis Mai 2002
Studentische Hilfspflegekraft auf der neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen	Mai 2002 bis Oktober 2002
Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen	Mai 2002 bis Dezember 2002
Wissenschaftliche Hilfskraft sowie studentische Hilfspflegekraft in der Abteilung für klinische Pharmakologie des Universitäts-klinikums Tübingen	Mai 2003 bis Dezember 2003
Studentische Hilfspflegekraft auf der unfallchirurgischen Station im Kreiskrankenhaus Böblingen	Februar 2004 bis November 2004

EHRENAMTLICHE TÄTIGKEITEN

Tutorin am Anatomischen Institut der Universität Tübingen sowie am Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Anästhesiologie	seit Mai 2000
Mitglied der DRK Bereitschaftsstelle Leinfelden-Echterdingen, Kreisverband Esslingen	seit August 2000
Referentin an der DRK Landesschule in Pfalzgrafeweiler	seit Juni 2002

Stuttgart, 13. Juni 2007