

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
(Direktorin: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian
- Albrechts-Universität zu Kiel

**Erhöhte olfaktorische Sensitivität und vergrößerte Bulbi
Olfaktorii bei Jungen mit ADHS**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Anne Deborah Scholz-Hehn
aus Hamburg
Kiel (2016)

Referentin: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving, Klinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Korreferent: Prof. Dr. Michael Siniatchkin, Institut für Medizinische
Psychologie und Medizinische Soziologie

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Mai 2018

Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Lioba Baving, die die Anregung und den Anstoß zum Thema meiner Arbeit gab. Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Alexander Prehn-Kristensen, der meine Arbeit betreut hat und mir mit hoher Fachkompetenz während meiner gesamten Zeit als Doktorandin stets motivierend zur Seite stand. Dank an Frau Dr. Anna Lorenzen für ihre Unterstützung und die freundschaftliche Zusammenarbeit. Dank auch an alle Mitglieder der Arbeitsgruppe, die in der gemeinsamen Zeit im ZIP ein offenes Ohr hatten für Fragen aller Art. Dipl.-Phys. Stephan Wolff vielen Dank für die vielen oft rettenden Ideen und Lösungen bei den MRT-Messungen. Ich danke zudem meiner Familie, die mir Studium und gleichzeitige Dissertation ermöglicht hat.

Meine größte Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle den teilnehmenden Kindern, auch deren Eltern gegenüber, zum Ausdruck bringen, die mit Geduld, Ausdauer und Begeisterung an den Testungen der Studie teilgenommen haben.

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
BO	Bulbus olfaktorius
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBCL	Child-Behavior-Checklist
CFT	Culture Fair Intelligence Test
DAT	Dopamintransporter
DIKJ	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche
DMN	Default Mode Network
DRIVE	driven equilibrium radiofrequency reset pulse-Sequenz
DSM	Diagnostic Statistical Manual
FOV	field of view
ICD	International Classification of Diseases
K-SADS-PL	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version
MPH	Methylphenidat
MRT	Magnetresonanztomografie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
OFC	orbitofrontaler Kortex
ORN	olfaktorisches Rezeptorneuron
PDS	Pubertal Development Scale
PEA	Phenylethylalkohol
PIR	Piriformer Kortex
RMS	rostralen Migrationsstroms
TE	Echo-Verzögerungszeit
TR	Repetitionszeit

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung	13
Tabelle 2: Untersuchungsablauf	20
Tabelle 3: Darstellung der Erwartungswerte der Schwellenleistung	24
Tabelle 4: Ergebnisse der Verhaltenstestungen und der strukturellen MRT-Untersuchung	27
Abbildung 1: Übergang BO zum Traktus olfaktorius	18
Abbildung 2: Beispiel einer schichtweisen manuellen Konturierung	19
Abbildung 3: Beispielhafter Verlauf einer PEA-Detektionsschwellentestung	22
Abbildung 4: Beispielhafter Verlauf einer Menthol-Detektionsschwellentestung	23
Abbildung 5: Ergebnisse der Detektionsschwellentestung	23
Abbildung 6: Ergebnisse der BO-Vermessung	26

1. Einleitung	4
1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	4
1.1.1 Klinisches Bild	4
1.1.2 Strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten bei der ADHS	4
1.1.3 Zusammenhänge zwischen ADHS und dem dopaminergen System	5
1.2 Chemosensorische Wahrnehmung beim Menschen	6
1.2.1 Olfaktorisches System	6
1.2.1.1 Bulbus olfaktorius	6
1.2.1.2 Plastizität des Bulbus olfaktorius	6
1.2.1.3 Primärer und sekundärer olfaktorischer Kortex	7
1.2.2 Trigeminales System	8
1.3 Befunde zur olfaktorischen Wahrnehmung bei ADHS	8
2. Fragestellung	10
3. Methoden	10
3.1 Stichprobe	10
3.1.1 Stichprobenrekrutierung	11
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	11
3.1.3 Finale Stichprobe	12
3.2 Material	13
3.2.1 Diagnostische Instrumente	13
3.2.2 Bestimmung der chemosensorischen Wahrnehmungsleistungen	15
3.2.2.1 Chemosensorische Stimuli	15
3.2.2.2 Methode der Schwellenbestimmung	16
3.2.2.3 Methode der Diskriminationstestung	16
3.3 Volumetrie des Bulbus olfaktorius	17
3.3.1 MRT Aufzeichnungsparameter	17
3.3.2 MRT Auswertung: Manuelle Konturierung	17
3.4 Durchführung	19
3.4.1 Ablauf der Untersuchungen	19
3.4.2 Diagnostik	20
3.4.3 Schwellentestung	21
3.4.4 Diskriminationstestung	23
3.4.5 Bulbusmorphometrie	23
3.5 Versuchsdesign	24
3.5.1 Unabhängige Variable	24
3.5.2 Abhängige Variablen	24
3.5.3 Statistische Hypothesen	24
3.5.4 Statistische Verfahren zur Hypothesenprüfung	25
4. Ergebnisse	25
5. Diskussion	27
Zusammenhänge des Salienz-Netzwerkes mit der olfaktorischen Wahrnehmung	32
Ausblick und klinische Relevanz	33
Zusammenfassung	34
Literaturverzeichnis	35
Anhang	42
Lebenslauf	45

1. Einleitung

1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

1.1.1 Klinisches Bild

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist mit einer Punktprävalenz von 5-7% (Rowland et al. 2002; Polanczyk et al. 2007) eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters und betrifft Jungen bis zu viermal häufiger als Mädchen (Willcutt 2012). Betroffene zeigen einen Symptomkomplex aus verminderter Konzentrationsfähigkeit, hoher Ablenkbarkeit und nicht altersentsprechender Impulsivität, auch in Kombination mit hyperaktivem Verhalten (Diagnostic Statistical Manual, DSM-IV, American Psychiatric Organization 1994; International Classification of Diseases, World Health Organization, ICD-10-GM Version 2016): Aufgaben können nicht beendet werden, die Betroffenen verlieren schneller als gesunde Gleichaltrige das Interesse an einer Tätigkeit und irrelevante Stimuli führen schneller zur Ablenkung. Die Hyperaktivität äußert sich beispielsweise im Herumlaufen und Aufspringen, wenn ruhiges Arbeiten gefordert ist. Bei Betroffenen im Schulalter kann somit nicht nur der Unterrichtsablauf empfindlich gestört werden, sondern auch die individuellen Lernerfolge des betroffenen Kindes hinter dem eigentlichen Intelligenzniveau zurückbleiben.

Eine Unterteilung der ADHS erfolgt in den vorwiegend unaufmerksamen Subtypen (DSM-IV: 314.00), den vorwiegend hyperkinetisch-impulsiven Subtypen (DSM-IV: 314.01) und eine Mischform (DSM-VI: 314.01).

1.1.2 Strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten bei der ADHS

Strukturell zeigt sich bei ADHS-Betroffenen eine geringere weiße Hirnsubstanz als bei Gesunden (Krain und Castellanos 2006). Tendenziell scheint ein geringeres Gesamthirnvolumen vorzuliegen (Durstun et al. 2004). Es liegen zudem verringerte Volumina der Amygdala (Frodl, Stauber, Schaaff, 2010) und der Insula (Lopez-Larson et al. 2012) vor, während die Ergebnisse hinsichtlich Volumenabweichungen des Hippocampus bei ADHS uneinheitlich bleiben (Posner et al., 2014; Perlov et al. 2008).

Bei ADHS-Patienten sowohl von strukturellen als auch von funktionellen Veränderungen betroffen ist der präfrontale Kortex (Hynd et al., 1991; Sowell et al., 2003; Castellanos 1997; Hill et al, 2003). Der präfrontale Kortex und hier insbesondere der orbitofrontale Kortex (OFC) spielt eine wichtige Rolle bei der willentlichen Aufmerksamkeitslenkung und der Unterdrückung von störenden Ablenkungen (Nobre et al., 1999). Er scheint bei ADHS-Patienten von veränderten Konnektivitäten und funktionellen Defiziten betroffen zu sein (Murias et al., 2007). Kortizes ADHS-Betroffener Kinder erreichen bestimmte Reifungsstufen bis zu drei Jahre später als die gesunder Probanden, wovon auch hier insbesondere der präfrontale Kortex betroffen ist (Shaw et al., 2007; McAlonan et al., 2007).

Auffälligkeiten finden sich jedoch nicht nur in einzelnen Strukturen oder Arealen, sondern auch funktionell in bestimmten vernetzten Arealen. Genannt sei das sogenannte Default Mode Network (DMN; deutsch etwa „Ruhezustands-Netzwerk“), welches anatomisch unter anderem durch Teile des präfrontalen Kortex, den Precuneus, den Gyrus cinguli und Teile des Hippocampus sowie des Temporallappens gebildet wird. Das DMN scheint im Gehirn in Momenten aktiv zu werden, in denen keine kognitiven Aufgaben zu bearbeiten sind, bei Tagträumerei und beim "Nichtstun". Hingegen nimmt seine Aktivität beim Lösen kognitiver Aufgaben physiologischerweise ab (Eichele et al., 2008; Greicius und Menon, 2004). Nachgewiesen sind bei AHDS-Betroffenen eine verminderte Deaktivierung des DMN beim Bearbeiten von kognitiven Aufgaben und veränderte Konnektivitäten innerhalb der zugehörigen Strukturen (Fassbender, Zhan, Buzy, 2009; Uddin, Kelly, Biswal, 2007). Eine insuffiziente Hemmung des DMN während des Task-Modus könnte auch im Alltag das konzentrierte Bearbeiten von kognitiven Aufgaben behindern und zu ADHS-Symptomen führen (Sonuga-Barke und Castellanos 2007).

Einige Studien konnten veränderte Konnektivitäten innerhalb des Saliens-Netzwerkes nachweisen, ein Netzwerk bestehend aus der Insula und dem anterioren Gyrus cinguli, dessen Rolle im Erkennen neuartiger Reize liegt und dessen erhöhte Aktivität ebenfalls eine verstärkte Ablenkbarkeit durch irrelevante Stimuli zur Folge haben müsste (Seeley et al., 2007; Yu 2013; Sripada et al., 2014).

1.1.3 Zusammenhänge zwischen ADHS und dem dopaminergen System

Neurobiologische Grundlagen der ADHS verblieben im Detail bislang ungeklärt. Deutliche Hinweise bestehen auf eine zugrundeliegende veränderte Metabolisierung der Monoamine Serotonin, Noradrenalin und Dopamin (Steinhausen 2000b). Ergebnisse von Adoptionsstudien geben Hinweis auf eine genetische Komponente der ADHS (Sprich et al. 2000), wobei auch hier insbesondere Genloci für die Expression von Dopamin-Rezeptoren betroffen zu sein scheinen (Misener et al. 2004; Kustanovich et al. 2004; Cook et al. 1995). Insbesondere für eine Veränderung der dopaminergen Neurotransmission spricht auch die Wirkungsweise von Methylphenidat (MPH; Ritalin®, Medikinet®), dem Medikament der ersten Wahl in der ADHS-Therapie (Heal et al. 2009). Das Amphetaminderivat inhibiert die präsynaptische Wiederaufnahme von Dopamin insbesondere im mesolimbischen System und im präfrontalen Kortex (Wilens et al., 2008). Durch Blockade entsprechender Rücktransporter (DAT, Reuptake-Inhibition) erhöht MPH die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt (Wilens et al. 2008; Gatley et al. 1996).

Wenn ein die dopaminerge Neurotransmission steigerndes Pharmakon zur klinischen Besserung führt, liegt die Annahme nahe, dass der Symptomatik der ADHS eine verminderte Dopaminwirkung zugrunde liegt: bei ADHS-Betroffenen liegt eine höhere Dichte an DAT (Dougherty, Bonad, Spencer 1999) mit einem veränderten Ligandenbindungsverhalten (Spencer, Biedermann, Madras 2007) vor. Eine hypodopaminerge Situation bei der ADHS wird für das mesolimbische System, das Striatum und

das Frontalhirn postuliert (Krause et al. 2003) und betrifft somit in höhere Funktionen wie Aufmerksamkeit, Emotionsregulierung, Motorik und Motivation involvierte Hirnareale.

1.2 Chemosensorische Wahrnehmung beim Menschen

1.2.1 Olfaktorisches System

1.2.1.1 Bulbus olfactorius

Die gebündelten Axone der Riechneurone des Riechepithels der Nasenschleimhaut ziehen als feine Fila olfactoria (Riechfäden), die gebündelt den Nervus olfactorius (Riechnerven), den ersten Hirnnerven bilden, durch die knöcherne Lamina cribrosa (Siebbeinplatte) nach zentral zum paarförmig angelegten BO. Diese kolbige, in der vorderen Schädelgrube liegende Struktur bildet einen vorgelagerten Teil des Telencephalons. Sein mehrschichtiger Aufbau besteht aus der inneren plexiformen Schicht, der Granularzellschicht, der äußeren plexiformen Schicht, der Mitralzellschicht und der glomerulären Schicht. In den so genannten Glomeruli findet eine Umschaltung vom ersten auf das zweite Neuron der Riechbahn statt: Hier projizieren die afferenten Axone der Rezeptorneurone des olfaktorischen Epithels auf so genannte Mitral- und Büschelzellen.

Der BO erfüllt eine wichtige Funktion in der Weiterleitung von olfaktorischen Sinneseindrücken nach zentral. Dopamin scheint an dieser Stelle einen hemmenden Einfluss auf die Weiterleitung von Geruchsinformationen an die zentralen Verarbeitungsareale zu haben (Hsia et al. 1999). Über die Aktivierung von D2-Dopamin-Rezeptoren verringert sich die Aktivität der Adenylatzyklase und damit der cAMP-Spiegel, die elektrophysiologische Weiterleitung auf der oben beschriebenen Geruchsbahn wird gehemmt (Coronas et al. 1999. Mania-Farnell et al. 1993).

Die Darstellung des BO gelingt in vivo non-invasiv und ohne Strahlenbelastung mittels Magnetresonanztomografie (MRT), was ihn zu einem geeigneten Untersuchungsobjekt im Hinblick auf das olfaktorische System macht.

Mit der Geruchsleistung eines Individuums korreliert nachweislich die Größe des Bulbus olfactorius (BO), der ersten neuronalen Umschaltstelle der Geruchsverarbeitung (Hummel et al., 2011; Buschhüter et al., 2008). Je höher also die Sensitivität für einen olfaktorischen Geruchsstoff, das heißt je niedriger die Schwelle, ab der eine Person einen olfaktorischen Reiz erkennt, desto größer das Volumen des BO. Diese paarige Vorwachsung des Telencephalons ist das primäre Zentrum für die Verschaltung und Weiterleitung olfaktorischer Informationen vom Riechepithel (Riechschleimhaut) zum Gehirn.

1.2.1.2 Plastizität des Bulbus olfactorius

Verschiedene Faktoren nehmen Einfluss auf das BO-Volumen, dessen Volumen die aktuelle Geruchsleistung eines Individuums widerspiegelt (Buschhüter et al., 2008): gelangen mehr olfaktorische Stimuli an das Riechepithel, kommt es zu einer vermehrten Neurotransmission zwischen ORN und Mitralzellen. Über den Mechanismus der sogenannten synaptischen Plastizität führt diese

erhöhte Nutzung der Synapse schließlich zum Volumenzuwachs der Glomeruli (s.o.) und des gesamten BOs niederschlägt.

Aus der sogenannten subventrikulären Zone, einer Nische der Seitenventrikel, erfolgt zudem lebenslang stimulationsabhängig der Einstrom neuer Zellen für den BO. Hier wandern entlang des rostralen Migrationsstroms (RMS) undifferenzierte Zellen ein, die, angekommen im BO, zu inhibitorischen Interneuronen ausdifferenzieren. Dieser Mechanismus könnte einen weiteren Einflussfaktor auf das Volumen des BO darstellen (Bédard, Parent 2004; Capilla-Gonzales et al., 2015).

Der BO projiziert nicht nur auf höhere kortikale Areale, wie im nachfolgenden Abschnitt 1.2.1.3 erläutert werden soll, sondern empfängt aus den entsprechenden Hirnanteilen (Amygdala, entorhinaler und piriformer Kortex) auch Afferenzen (Pause et al., 2004). Inwieweit diese sogenannten zentrifugalen Bahnen Einfluss auf das BO-Volumen haben, ist nicht abschließend geklärt.

1.2.1.3 Primärer und sekundärer olfaktorischer Kortex

Die Axone der Mitralzellen ziehen als Traktus olfactorius (Riechbahn) in höhere kortikale Areale (Doty 2009; Schünke et. al. 2006). Der BO projiziert auf diese Weise direkt auf Strukturen des primären olfaktorischen Kortex (Tuberkulum olfactorium, Amygdala, piriformer und enthorhinaler Kortex sowie der anteriore Nukleus olfactorius) und indirekt auf Areale des sekundären olfaktorischen Kortex (Hypothalamus, orbitofrontaler Kortex, Insula, ventrales Striatum, Hirnstamm, Zerebellum, Gyrus cinguli, Hippocampus und Thalamus).

Der piriforme Kortex (PIR) projiziert in zahlreiche der sekundär olfaktorischen Areale, während seine spezifische Funktion im Detail bislang unklar blieb. Der enthorhinale Kortex projiziert auf die Amygdala und übernimmt die emotionalen und Reaktionen des autonomen Systems auf Gerüche. Innerhalb der Geruchsbahn spielt die Amygdala eine tragende Rolle bei der emotionalen Bewertung von Gerüchen.

Sowohl der PIR als auch die Amygdala projizieren auf den orbitofrontalen Kortex (OFC). Dieser spielt als Teil des präfrontalen Kortex eine Rolle für die kognitive Bewertung und für die Hedonik (Gefälligkeit) von Gerüchen. Zudem scheint er für motivationale Prozesse und adäquates Sozialverhalten zuständig zu sein (Schiepek 2010).

Die Insula übernimmt, neben ihrer Funktion im Saliens-Netzwerk (s. 1.1.2), innerhalb des sekundären olfaktorischen Kortex die Einordnung olfaktorischer Reize in einen emotionalen Kontext („Integrationskortex“, Lopez-Larson et al., 2012). Ebenfalls in das Geruchsgedächtnis eingebunden ist der Hippocampus, der die Speicherung von mit Gerüchen verknüpften Gedächtnisinhalten übernimmt (Nieuwenhuys 1980).

Anders in der Prozessierung aller anderen Sinnesmodalitäten (Sehen, Hören, trigeminale Geruchswahrnehmung) weist das olfaktorische System keine direkte Verschaltung über den Thalamus auf. Erst über den piriformen und den entorhinalen Kortex geschieht eine Weiterleitung zum

Thalamus. Olfaktorische Sinneseindrücke können also ohne die „Filterung“ der thalamischen Kerne verarbeitet werden, worin eine Erklärung für die unmittelbare emotionale Bedeutung von Gerüchen liegen könnte. Dem BO wird in diesem Zusammenhang gar eine Funktion als „Thalamus der Riechbahn“ zugeschrieben (Kay und Sherman 2007).

1.2.2 Trigeminales System

Geruchsempfindungen können nicht nur über die Stimulation des oben beschriebenen olfaktorischen Systems entstehen. Bestimmte Geruchsmoleküle aktivieren Vorgänge innerhalb des Nervus Trigeminus, des fünften Hirnnervs. Der Nervus Trigeminus (auch „Drillingsnerv“) ist mit seinen drei Hauptästen wesentlich an motorischen Funktionen (Kaumuskulatur, sprechmotorische Abläufe) und taktilen Empfindungen der Gesichtshaut und der Zunge beteiligt (Schünke et al. 2006). Doch auch Riecheindrücke werden über die trigeminale Innervation vermittelt. Die beiden ersten der drei Äste des Nervus Trigeminus weisen Ausläufer in der Nasen-Rachen-Schleimhaut auf. Hier besitzt der Nervus Trigeminus im Gegensatz zu den Neuronen des olfaktorischen Systems (s.o.) freie Nervenendigungen mit Kationenkanälen, über die die entsprechenden Geruchsmoleküle das trigeminale System stimulieren (Damann et al. 2006). Die zentrale Weiterverarbeitung erfolgt über die trigeminalen Kerne im Mittelhirn, die Amygdala, den Hirnstamm und den Thalamus, bevor es zur Weiterleitung in die somatosensorischen Kortextareale kommt (Schecklmann et al., 2011; Hummel and Livermore, 2002). Dopamin spielt, anders als im olfaktorischen System, hier keine tragende Rolle in der Neurotransmission (Gerhold und Bautista 2009).

Viele chemosensorische Reize sprechen beide Systeme an: das olfaktorische und das trigeminale (beispielsweise Eukalyptus: wird als süßlich und gleichzeitig kühlend empfunden). Doch finden sich auch Stoffe, deren Wahrnehmung nahezu ausschließlich über das trigeminale System verarbeitet wird. Beispielfhaft genannt seien Alkohol, Zwiebel, Chlorwasserstoff und Menthol. Geruchsempfindungen, die über das trigeminale System wahrgenommen werden, besitzen zumeist Eigenschaften die als brennend, scharf, beißend oder kühlend beschrieben werden können. Die über das trigeminale System wahrgenommenen Sinneseindrücke weisen häufig auch irritative Eigenschaften auf. Über diese Empfindung erfüllt die trigeminale Wahrnehmung eine gewisse Schutz- und Warnfunktion. So werden beispielsweise trigeminale Reize wie Rauch oder Ammoniak als aversiv erlebt und folglich gemieden.

1.3 Befunde zur olfaktorischen Wahrnehmung bei ADHS

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Reizoffenheit ADHS-erkrankter Kinder zwar mit einer verminderten Aufmerksamkeit einhergeht (Brandau 2004; Döpfner, Frölich, Lehmkuhl 2013), aber auch eine erhöhte Sensitivität für bestimmte Sinneseindrücke mit sich bringt: So konnten Romanos und Mitarbeiter bei Kindern mit ADHS signifikant niedrigere Wahrnehmungsschwellen für olfaktorische Reize aufzeigen. Das olfaktorische System „entdeckt“ Gerüche in der Umgebung also

schneller und in geringeren Konzentrationen als bei gesunden Kindern. Diese Befunde lagen jedoch nicht vor bei Patienten, die mit dem Dopamin-Reuptake-Inhibitor MPH mediziert waren (Romanos et al. 2008). Die Autoren schlussfolgern, dass es durch Veränderungen des dopaminergen Systems bei ADHS zu einer verminderten dopaminergen Hemmung (s.o.) innerhalb der Riechbahn kommt, die eine vermehrte Neurotransmission zwischen ORN und Mitralzelle zur Folge hat (Hemmung der Hemmung). Scheckmann und Mitarbeiter konnten bei erwachsenen ADHS-Patienten im Vergleich zu Gesunden keine Unterschiede in der Sensitivität feststellen (Scheckmann et al. 2011). Zum einen erfolgte aber in der entsprechenden Studie kein Angleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich des Rauchverhaltens, zum anderen gehen die Autoren selbst davon aus, dass die erhöhte Sensitivität bei ADHS einen momentanen Zustand darstellen, der sich im Laufe des Erwachsenwerdens normalisiert.

Verschiedene Studien zeigen unveränderte Identifikations- und Diskriminationsleistungen bei ADHS-Betroffenen (Scheckmann et al. 2001; Romanos et al. 2008). In Studien, die eine verschlechterte Identifikationsleistung bei Kindern mit ADHS als Ergebnis hatten, wurden Patienten- und Kontrollgruppen nicht hinsichtlich des IQs einander angeglichen, was hier einen Störfaktor darstellen könnte (Karsz et al. 2008).

Bei erwachsenen ADHS-Betroffenen konnten beim Einatmen eines olfaktorischen Duftstoffes verminderte Aktivierungen von frontalen und temporalen Hirnarealen nachgewiesen werden, die an der Verarbeitung olfaktorischer Reize beteiligt sind (Scheckmann et al., 2011). Die Autoren schlussfolgern, dass Zusammenhänge bestehen zwischen veränderter kortikaler Prozessierung olfaktorischer Reize und ADHS-Symptomatik. Auch in Betracht gezogen wird, dass die betroffenen Areale bei ADHS-Patienten mit einer geringeren Oxygenierung auskommen. Da sich Gruppenunterschiede für den inferioren frontalen und den temporalen Kortex, nicht aber für den an der trigeminalen Reizverarbeitung beteiligten somatosensorischen Kortex zeigten, sehen die Autoren der Arbeit hier den Hinweis auf eine Veränderung exklusiv des olfaktorischen Systems. Für das Lösen einer kognitiven Aufgabe hingegen konnten keine Unterschiede zu gesunden Probanden in der Oxygenierung entsprechender Hirnareale nachgewiesen werden (Scheckmann et al., 2011b).

Konnektivitätsanalysen innerhalb des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Patienten- und Probandenkollektivs (Lorenzen, Scholz-Hehn et al. 2016) zeigten eine positive Kopplung zwischen dem frontalen piriformen Kortex als Teil des primären olfaktorischen Kortex und Arealen des Salienz-Netzwerkes (insbesondere dem anterioren cingulären Kortex), wohingegen gesunde Kontrollprobanden eine negative Kopplung aufwiesen. Dieser Befund legt den Verdacht nahe, dass ADHS-Betroffene eine stärkere Verbindung zwischen Arealen, die an der olfaktorischen Verarbeitung beziehungsweise an Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt sind, aufweisen.

Sowohl die veränderte Hirndurchblutung als auch die veränderte Sensitivität scheinen sich unter MPH-Medikation zu normalisieren (Schecklmann et al., 2011). Ob die erhöhte Sensitivität gegenüber chemosensorischen Reizen nur das olfaktorische System betrifft, konnte in den zitierten Studien jedoch nicht geklärt werden.

2. Fragestellung

ADHS ist gekennzeichnet durch gut dokumentierte Defizite in den Domänen Exekutivfunktionen und Motivation (Willcutt et al. 2005). Als Ursache werden Dysfunktionen im dopaminergen System vermutet (Dougherty et al. 1999; Spencer et al. 2007; Li et al., 2006). Aktuelle Studien weisen darüber hinaus auf eine erhöhte Sensitivität gegenüber olfaktorischen Reizen bei unmedizierten jungen Patienten mit einer ADHS (Romanos et al. 2008). Zudem wird vermutet, dass eine längerfristige Behandlung mit MPH zu einer Normalisierung der olfaktorischen Schwellenleistung führt. Erste bildgebende Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit einer ADHS bei der Wahrnehmung olfaktorischer Reize geruchsassoziierte Hirnareale zwar reduziert rekrutieren (Schecklmann et al. 2011) jedoch eine verstärkte Konnektivität zu modalitätsunabhängigen Bewertungsnetzwerken aufweisen (Lorenzen, Scholz-Hehn et al. 2016). Die zugrundeliegenden Mechanismen einer olfaktorischen Hypersensitivität sind jedoch noch völlig ungeklärt. So ist beispielsweise unklar, ob die erhöhte chemosensorische Sensitivität alleinig das dopaminerg-vermittelte olfaktorische System betrifft, oder ob auch Patienten mit einer ADHS eine erhöhte Sensitivität gegenüber trigeminalen Reize aufweisen – beim trigeminalen System spielt die dopaminerge Innervation nur eine untergeordnete Rolle (s.o., Gerhold und Bautista 2009). Grundlagenstudien weisen darauf hin, dass eine erhöhte olfaktorische Sensitivität mit der Größe des BO einhergeht (Hummel et al. 2011). Mit Hilfe der strukturellen MRT soll in dieser Arbeit geprüft werden, ob eine bei der ADHS erhöhte olfaktorische Sensitivität mit einer Vergrößerung des BO einhergeht.

Somit lautet die Fragestellung der vorliegenden Arbeit:

- Lässt sich die bei der ADHS beschriebene erhöhte olfaktorische chemosensorische Sensitivität (d.h. reduzierte Wahrnehmungsschwelle) replizieren?
- Lässt sich nachweisen, dass diese erhöhte chemosensorische Sensitivität selektiv auf das olfaktorische System beschränkt ist?
- Geht diese selektive erhöhte olfaktorische Sensitivität mit einem erhöhten BO-Volumen bei jungen Patienten mit einer ADHS einher?

3. Methoden

3.1 Stichprobe

Aufgrund der starken Jungenwendigkeit der ADHS (Willcutt 2012; Polanczyk et al. 2007) wurden nur männliche Teilnehmer in die vorliegende Studie eingeschlossen. Da eine MPH-Medikation in das

aminerge Transmittersystem eingreift, sollte das Patientenkollektiv ausschließlich aus unmedizierten Studienteilnehmern bestehen.

3.1.1 Stichprobenrekrutierung

Das Patientenkollektiv wurde im Zeitraum von 2012 bis 2014 über die hauseigene kinder- und jugendpsychiatrische Ambulanz/Datenbank sowie über Aushängen an öffentlichen Orten rekrutiert. Das Kollektiv der gesunden Kontrollprobanden wurde in demselben Zeitraum ebenfalls über die hauseigene Datenbank sowie über Aushänge rekrutiert.

Die Informationen auf dem Flyer dienten einer ersten Selektion. Für das Patientenkollektiv galten ein vordiagnostiziertes Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätssyndrom mit oder ohne Hyperaktivität (DSM IV: 314.01 und 314.00) und ein Alter zwischen sieben und 13 Jahren zum Untersuchungszeitpunkt als Suchkriterium. Für das Probandenkollektiv wurden hingegen gezielt gesunde Jungen im selben Alter kontaktiert oder auf den genannten Aushängen angesprochen.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Patientenkollektiv sollte außer an ADHS an keiner weiteren psychiatrischen Komorbidität leiden. Lediglich eine begleitende Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Trotzverhalten wurde toleriert. Häufig tritt die Kombination von ADHS mit oppositionellem Trotzverhalten auf (ICD-10: F 90.1), ein Einfluss auf das olfaktorische System ist nicht zu erwarten. Im Gegensatz dazu mussten depressive Störungen wegen ihres nachgewiesenen Einflusses auf die olfaktorische Sensitivität (Pause et al. 2001) ausgeschlossen werden. Die Patienten und Probanden mussten für die geplanten Geruchstestungen eine ungehinderte Nasenatmung aufweisen, durften also nicht an akuten oder chronischen Atemwegserkrankungen leiden. Um etwaige Effekte auf die Geruchsleistungen auszuschließen, galt neben MPH auch jede andere Medikation bei Patienten und Kontrollen als Ausschlusskriterium. Eine klinisch relevante Intelligenzminderung hätte dem Instruktionsverständnis und somit der Studienteilnahme entgegengestanden und galt ebenfalls als Ausschlusskriterium für beide Gruppen. Um eine größtmögliche Homogenität innerhalb der Studienteilnehmer zu gewährleisten und Störgrößen durch unterschiedliche Reifungsstadien auszuschließen, erfolgte der Einschluss nur bis zu einem frühen pubertären Stadium.

Von ursprünglich 63 potenziell interessierten Teilnehmern (38 potentielle Patienten; 25 potentielle Probanden) mussten insgesamt 28 von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden (20 Patienten, 8 Probanden). Weder Ergebnisse der Geruchstestungen noch Bildmaterial dieser Studienteilnehmer konnten in die Gesamtauswertung mit eingehen. Für den Ausschluss ursächlich waren (in Klammern die Anzahl der betroffenen Studienteilnehmer):

- Keine Bestätigung der ambulant gestellten ADHS-Diagnose im Rahmen der psychopathologischen Diagnostik am ersten Untersuchungstag (12 Patienten) bzw. eine subklinische ADHS-Symptomatik bei Kontrollprobanden (2 Probanden)

- Vorliegen nicht tolerierbarer somatischer oder psychiatrischer Komorbiditäten (Asthma bronchiale: 1 Patient, Tic-Störung: 1 Kontrolle, autistische Verhaltensauffälligkeiten: 1 Kontrolle, pathologische hohe T-Werte in der CBCL: 1 Kontrolle, pathologisches DIKJ-Summenscore: 1 Kontrolle)
- starke, unspezifische Verhaltensauffälligkeiten während beider Untersuchungstermine, die sowohl zum Abbruch der Geruchstestung als auch der MRT-Untersuchung führten (1 Patient)
- eine mehr als 2 Standardabweichungen unter dem Mittelwert des Gesamtkollektivs liegende BO-Größe (2 Patienten; 1 Proband)
- Zufallsbefund einer arachnoidalen Zyste (1 Proband)
- Technische Probleme während der Geruchstestung, die eine Wiederholung der Testung notwendig gemacht hätten (4 Patienten)

Die Wiederholung der Geruchstestung und/oder die Durchführung der MRT-Untersuchung war in diesen vier Fällen aus folgenden Gründen nicht möglich:

- Sofortige MPH-Eindosierung nach dem ersten Untersuchungstermin (1 Patient)
- Wohnortwechsel nach dem ersten Untersuchungstermin (1 Patient)
- Ablehnung der MRT-Untersuchung aus Angst und schließlich MPH-Eindosierung (2 Patienten)
- Erfolgreiche Geruchstestung, aber kein verwertbares MRT-Bildmaterial (2 Patienten; 2 Probanden)
 - Angst vor dem MRT-Gerät (1 Proband, 1 Patient)
 - zu starke Bewegungsartefakte (1 Proband)
 - keine Einwilligung beider Erziehungsberechtigter hinsichtlich der MRT-Untersuchung (1 Patient)
- Erfolgreiche MRT-Untersuchung, aber technische Probleme bei Schwellentestung (1 Patient)

3.1.3 Finale Stichprobe

Die endgültige Stichprobe für die Geruchstestungen bestand aus 18 männlichen ADHS-Patienten und 17 gesunden männlichen Probanden im Alter zwischen 7,9 und 12,8 Jahren ohne signifikante Altersunterschiede zwischen den Gruppen. Marginal signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der IQ-Werte zugunsten der Kontrollgruppe. Jeweils 17 Patienten und Probanden erbrachten verwertbare Ergebnisse der Geruchsleistungen. Bei 16 Patienten und 15 Probanden wurde der BO vermessen. Die Erhebung des Pubertätsstatus der Teilnehmer ergab bei zwei Probanden und zwei ADHS-Patienten eine beginnende Pubertät (entspricht 4 oder 5 Punkten in der PDS, s.o.) alle anderen Teilnehmer waren zum Testungszeitpunkt präpubertär (entspricht 3 Punkten in der PDS; Durchschnittswert über alle Teilnehmer $3,14 \pm 0,43$).

Die Patientengruppe wurde gebildet aus acht Patienten mit einer einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (DSM-IV: 314.01), drei Patienten, die den überwiegend hyperaktiven/-kinetischen Subtyp des ADHS aufwiesen (DSM-IV: 314.01) und sieben Patienten vom überwiegend unaufmerksamen Subtypus (DSM-IV: 314.00). Acht der ADHS-Patienten erfüllten zusätzlich die Kriterien einer Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten (DSM-IV: 313.81), davon fünf der Kinder mit einfacher Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung und drei der Teilnehmer vom überwiegend unaufmerksamen Subtypen der ADHS. Zwei der Patienten litten an einer Enuresis, andere psychiatrische Komorbiditäten lagen nicht vor. Drei der Patienten hatten in der Vergangenheit

ein MPH-Präparat für nicht länger als ein halbes Jahr lang eingenommen, die letzte Einnahme lag bei zwei der Studienteilnehmer über 12 Monate, bei einem 3 Jahre zurück. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel geprüft und genehmigt.

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung

	ADHS M±SEM	Kontrollen M±SEM	ADHS vs. Kontrollen p-Wert
Alter (Jahre)	10.0±1.7	10.5±0.93	.315
Intelligenz (IQ-Wert)	99.5±12.8	107.7±12.4	.066
DIKJ (T-Werte)	53.1±11.7	42.2±6.82	.002
PDS	3.16±0.51	3.11±0.33	.741
CBCL (T-Werte)			
Aufmerksamkeitsprobleme	72,4±6,96	50,3±1,21	< .001
Dissoziales Verhalten	62.8±8.9	51.4 ± 2.73	< .001
Aggressives Verhalten	67,2±8,9	50.8±2	< .001
Internalisierend	63.4±8.0	50.6±5.4	< .001
Externalisierend	65.9±8.8	43.7±7.8	< .001
Gesamt-Wert	68.9±7.8	45.5±5.4	< .001

3.2 Material

3.2.1 Diagnostische Instrumente

K-SADS-PL

Sowohl der Studienteilnehmer als auch ein Elternteil wurden getrennt voneinander durch einen erfahrenen Psychologen mittels des standardisierten *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL) interviewt. Der K-SADS-PL stellt eine spezielle Anpassung des SADS-Fragebogens auf das Kindes- und Jugendalter dar (Kaufman et al. 1997). Er erfragt neben affektiven und schizophrenen Symptomen in der Vergangenheit und zum aktuellen Zeitpunkt auch Angst- und Essstörungen, Substanzmittelmissbrauch und andere Verhaltens- und emotionale und Ausscheidungsstörungen.

CBCL

Der begleitende Elternteil wurde mithilfe der *Child-Behavior-Checklist* (CBCL) zu Symptomen des ADHS und anderen Verhaltensauffälligkeiten des Kindes befragt (Achenbach 1991a). Die CBCL ist ein standardisierter, DSM-IV-orientierter Fragebogen zur Erfassung von Verhaltensabweichungen und somatischen Beschwerden im Schulalter (vier bis 18 Jahre). Erfragt werden neben sozialen Kompetenzen und Sozialverhalten des Untersuchten (Anzahl der Freunde, Konflikte mit Geschwistern und Gleichaltrigen, Mitgliedschaft in Vereinen, außerschulische Aktivitäten, dissoziales oder aggressives Verhalten) schulische Leistungen. Außerdem werden körperlichen Beschwerden und psychiatrische Symptome wie Angst, Depressivität, Aufmerksamkeitsstörungen und schizoide oder zwanghafte Charakterakzentuierungen erfasst. Aus den Syndromskalen werden Skalen zu

internalisierendem und externalisierendem Verhalten sowie ein Gesamtwert für Problemverhalten gebildet. Der Ausschluss der potentiellen gesunden Probanden erfolgte bei T-Werten über 60 auf einer der übergeordneten Skalen.

CFT

Eine IQ-Testung wurde mittels des *Culture Fair Intelligence Tests* (CFT; Cattell, 1973) durchgeführt. Der CFT-20 ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 8,5 bis 19 Jahre konzipiert und erfasst sprachungebunden sowie unabhängig von Einflüssen durch Ausbildungsstand oder soziokulturellen Hintergrund formal-logische Problemlösekompetenz des Untersuchten. Der Test bietet die Erweiterungsmöglichkeit um eine Wortschatztestung und einen Zahlenfolgetest, die in der vorliegenden Studie jedoch nicht angewendet wurde. Da zwei der Teilnehmer unter 8,5 Jahre alt waren, musste in diesen Fällen auf den CFT 1-R zurückgegriffen werden, der einer Anpassung auf das Alter zwischen 5,3 und 9,5 Jahren darstellt. Für beide Testversionen galt ein gemessener IQ-Wert von unter 85 als Ausschlusskriterium.

DIKJ

Des Weiteren kam das Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ; Stiensmeier-Pelster, Schürmann und Duda, 2000) zur Anwendung, ein für Acht- bis Sechzehnjährige entwickelter Fragebogen, der kindgerecht typische Symptome einer depressiven Erkrankung innerhalb der letzten drei Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt erfragt (Dolle et al. 2012; Frühe et al. 2012). Erfasst werden durch den DIKJ die Schweregrade der einzelnen depressiven Symptome, wie Anhedonie (Interessenverlust, Freudlosigkeit), sozialer Rückzug, somatische Beschwerden und vermehrte Weinerlichkeit. Ausschlusskriterium stellte ein Punktwert von über 18 dar, da ab diesem Wert von einer klinischen Relevanz der depressiven Symptomatik auszugehen ist.

Händigkeit und Pubertätsstatus

Da das Patienten- und Probandenkollektiv im Rahmen einer anderen Studie auch einer fMRT-Untersuchung unterzogen werden sollte, erfolgte ein Erfassen der Händigkeit, also ob der untersuchte Studienteilnehmer Links- oder Rechtshänder war, durch den Edinburgh Handedness Inventory-Fragebogen (Oldfield 1971). Der Pubertätsstatus wurde mithilfe der deutschen Version der Pubertal Development Scale (PDS; Watzlawik 2009) erfasst, ein Fragebogen zu den Zeichen der einsetzenden Pubertät (Stimmbruch, Bartwuchs etc.), der von den Eltern während der ersten diagnostischen Sitzung beantwortet wurde. Einschlusskriterium stellte ein präpubertärer Status oder eine beginnende Pubertät dar. Der Ausschluss erfolgte ab einem fortgeschrittenen Pubertätsstatus (Punktwert über 7 in der PDS).

3.2.2 Bestimmung der chemosensorischen Wahrnehmungsleistungen

3.2.2.1 Chemosensorische Stimuli

Phenylethylalkohol

Um das olfaktorische System valide untersuchen zu können, benötigt es zunächst einen Geruchsstoff, der möglichst ausschließlich über das olfaktorische System wahrgenommen wird. Für diesen Zweck bietet sich eine begrenzte Auswahl synthetischer Duftstoffe an, unter ihnen Schwefelwasserstoff, Vanillin und 2-Phenylethylalkohol (PEA). Vanillin stellt unter den genannten Stoffen den olfaktorischen Geruchsstoff dar, der als einziger keinerlei trigeminale Stimulation bewirkt (Savic et al., 2002). Allerdings ergab sich in Vorversuchen das Problem, dass Vanillin in keinem der verwendeten Lösungsmittel bei Raumtemperatur eine flüssige Konsistenz annahm, sondern sich immer wieder verfestigte. Somit konnte nicht von einem ausreichenden Übertritt der Duftmoleküle in die Gasphase und dadurch in die Einatemluft ausgegangen werden. Zudem sollten die Geruchsstoffe auch im Rahmen einer parallel durchgeführten fMRT-Studie Verwendung finden, die das Einleiten der Gerüche in die Atemluft der Studienteilnehmer über ein so genanntes Olfaktometer vorsah. Hier konnte über das Schlauchsystem dieser Apparatur durch Vanillin selbst bei hoher Geruchskonzentration kein subjektiv starker Geruchseindruck erreicht werden, sodass stattdessen auf den ebenfalls olfaktorisch verarbeiteten Geruchsstoff PEA zurückgegriffen wurde.

Eine Verdünnungsreihe aus dem an Rosenduft erinnernden PEA ist ein in der klinischen und wissenschaftlichen Geruchstestung gut erprobtes Instrumentarium zur Erhebung der Detektionsschwelle des olfaktorischen Systems (Pause et al. 2001; Romanos et al. 2008; Tsukatani et al. 2003). Zudem ist es hedonisch positiv besetzt, wird also im Allgemeinen als wohlriechend bewertet (Doty et al., 1978; Kobal et al., 1991), was insbesondere bei Kindern die Akzeptanz gegenüber der Untersuchung verbessert.

L-Menthol

Wie an anderer Stelle erwähnt, finden sich verschiedene Geruchsstoffe mit überwiegend trigeminaler Verarbeitung, unter anderem CO₂, Ammoniak, Chlor und Menthol. Für den geplanten Vergleich zwischen olfaktorischem und trigeminalem System war eine mit dem blumigen PEA vergleichbare Hedonik der verwendeten Geruchsstoffe unabdingbar. Während die meisten anderen der genannten trigeminalen Geruchsstoffe gewöhnlich als unangenehm oder aversiv wahrgenommen werden (hedonisch negativ besetzt), war eine mit PEA vergleichbare Hedonik einzig durch L-Menthol („Pfefferminz“) gegeben, weswegen es in der vorliegenden Studie als Kontrollreiz mit nur sehr geringer Stimulation des olfaktorischen Systems Verwendung fand (Doty et al. 1978; Kobal et al., 1991).

Lösungsmittel

Als Lösungsmittel der Geruchsstoffe diente das nahezu geruchsneutrale Propandiol. In der Literatur findet häufig auch Mineralöl Verwendung als geruchloses Lösungsmittel (Philpott et al., 2004). Jedoch löst sich Menthol im Gegensatz zu PEA nur unzureichend in Mineralöl, weswegen sich in der vorliegenden Studie als einheitliches Lösungsmittel für beide Geruchsstoffe nur Propandiol anbot.

3.2.2.2 Methode der Schwellenbestimmung

Zum Erfassen der individuellen Detektionsschwellen, also der Reizstärke, ab der Geruchstoffhaltende Einatemluft vom Probanden überzufällig sicher von einer neutralen Kontrollprobe unterschieden werden kann, wurde die two-alternative-staircase-detection-Methode (Doty et al. 1995) angewandt. Die im Folgenden beschriebene Herstellung der Dilutionsreihe sowie das Protokoll der Geruchstestungen an sich ist durch Pause et al. (2001) etabliert.

Es wurden zwei jeweils 16-stufige Verdünnungsreihen hergestellt: eine mit PEA und eine mit L-Menthol. Behältnis für die beiden Verdünnungsreihen stellten Braunglasflaschen da, die zwischen den Testungen bei 8 °C gelagert wurden. Jegliches Hantieren erfolgte ausschließlich mit Einweghandschuhen, um Verunreinigungen der Proben zu vermeiden.

Anfangen mit einer 1:2 Dilution (festgelegt als Konzentrationsstufe 1) wurden die beiden Geruchsstoffe stufenweise halb-dezimal weiter verdünnt, so dass Stufe 16 der Konzentrationsreihe schließlich eine errechnete Konzentration von 1:63000000 des eigentlichen Geruchstoffes aufwies. Die Abstände zwischen den einzelnen Konzentrationsstufen sind logarithmisch skaliert. Für die beiden Dilutionsreihen dienten verschließbare 50 ml-Braunglasflaschen als Behältnisse, die am Ende der Herstellung jeweils 6,5 ml Geruchsdilution enthielten. Als geruchslose Kontrollproben fungierende Gläser wurden mit 6,5 ml reinem Propandiol befüllt. Das Gesamtmaterial zur Durchführung der 2-Gläser-Methode wurde demnach gebildet durch eine 16-stufige L-Menthol-Verdünnungsreihe, eine 16-stufige PEA-Verdünnungsreihe und drei Kontrollgläser ohne Geruchstoff.

3.2.2.3 Methode der Diskriminationstestung

Die olfaktorische Testung wurde in der vorliegenden Studie neben der Detektionsschwelle außerdem um eine so genannte Diskriminationstestung ergänzt. Hier wird die Fähigkeit eines Probanden, verschiedene olfaktorische Reize voneinander zu unterscheiden, objektiv messbar gemacht (Kobal et al. 2000). Anders als Identifikationstestungen, bei denen der Untersuchte bestimmte Geruchsproben richtig benennen muss, sind Diskriminationstests weder sprachgebunden noch abhängig vom individuellen Bildungsstand. Zur Anwendung kam hier der standardisierte „Sniffin’Sticks“-Diskriminationstest der Firma Burkhart Medizintechnik (www.burghart-mt.de). Der Test besteht aus 16 Triplets, also jeweils 3 zusammengehörigen mit einem Geruchsstoff befüllten Stiftkörpern (Hummel et al., 2007). Zwei von ihnen riechen gleich, einer jedoch unterscheidet sich geruchlich. Aufgabe der Versuchsperson ist es hier, den Stift zu benennen, der von den anderen beiden abweicht.

3.3 Volumetrie des Bulbus olfaktorius

3.3.1 MRT Aufzeichnungsparameter

Zur neuroradiologischen Bildgebung kleinster Strukturen wie dem BO ist eine hohe Kontrastgebung zwischen Liquor und Gewebe vonnöten. Diese Voraussetzung bietet die in der aktuellen Studie verwendete T2-Wichtung. Somit verbesserte Bildkontraste werden allerdings zulasten längerer Untersuchungszeiten erreicht. Einen guten Kompromiss bietet die Applikation der driven equilibrium radiofrequency reset pulse-Sequenz (DRIVE). Sie kombiniert eine hohe Auflösung bei vergleichsweise geringer Messzeit, die hier insbesondere für das aus unmedizierten ADHS-Patienten bestehendes Patientenkollektiv unverzichtbar erschien. Die verwendeten Parameter der Sequenz lauteten wie folgt:

Größe des Untersuchungsfeldes (Field of view, FOV): 220 mm (FH), 175mm (RL), 60 mm (AP)

Schichtdicke: 2 mm

Schichtanzahl: 30

Bildmatrix: 432x270 Pixel

TR: 3000 ms

TE: 80 ms

Flipwinkel: 90°

Da neben der BO-Größe auch das Gesamthirnvolumen bestimmt werden sollte, wurde neben der genannten T2-gewichteten Aufnahme auch eine T1-gewichtete Aufnahme mit folgenden Parametern durchgeführt:

TR: 8,195s

TE: 3,75s

Flip-Winkel: 8°

Voxelgröße: 1 x 1 x 1mm

3.3.2 MRT Auswertung: Manuelle Konturierung

Vor dem Start der eigentlichen Volumenbestimmung wurden die erstellten MRT-Bilder zunächst reorientiert, da die ursprünglichen MRT-Aufnahmen trotz vorheriger Planungsmessung zum Teil leichte Drehungen um die XYZ-Achsen aufwiesen (Roll-Nick-Gier-Winkel bzw. roll-pitch-yaw-angle). Mithilfe des Programms SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>) wurde dann von den ursprünglichen Maßen 0,43 x 0,43 x 2 mm auf eine Größe von 0,1075 x 0,1075 x 2 mm (Schichtdicke) geschnitten (so genanntes „reslicen“), um eine noch feinere Vermessung zu ermöglichen.

Die so genannte manuelle Konturierung hat sich in der Vergangenheit zur volumetrischen Erfassung kleinster Organe oder Befunde bewährt (Paschen 2010; Wu et al. 2010) und fand in der vorliegenden Studie Verwendung zum Messen der BO-Volumina.

Das Grundprinzip der manuellen Konturierung besteht im Markieren der äußeren Grenzen, hier des BOs, in jeder koronaren Schicht des MRT-Bildes. Die so entstehende zweidimensionale Fläche in Quadratmillimetern ergibt multipliziert mit der Schichtdicke, in diesem Fall 2 mm, den dreidimensionalen Wert der einzelnen Schicht in Kubikmillimetern. Das Volumen des Gesamt-BOs errechnet sich aus den addierten Werten der einzelnen Schichten. Die Vermessung erfolgte separat für jede Seite des Bulbus.

Das distale Ende des BOs und damit der Beginn des Traktus olfaktorius wurde als der plötzliche Kalibersprung von einer koronaren Schicht zur nächsten festgelegt (Yousem et al. 1998, Hummel et al. 2011).

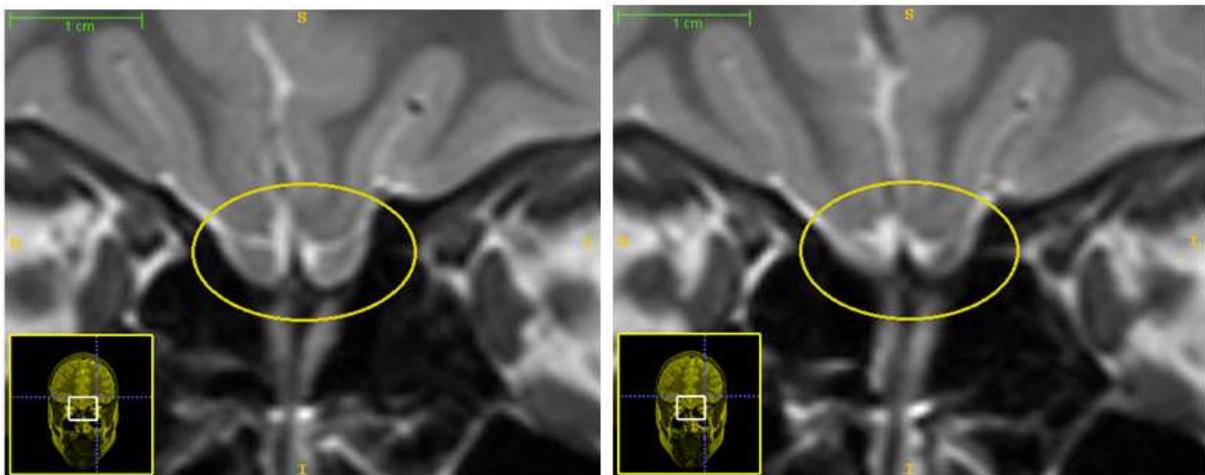


Abbildung 1: Übergang BO (links) zu Traktus olfaktorius (rechts), erkennbar am plötzlichen Kalibersprung

Die manuelle Konturierung zur Erfassung der BO-Volumina wurde durch zwei geübte Vermesserinnen, Diplom-Biologin Dr. A. Lorenzen und die Doktorandin selbst, mithilfe des Programms ITK-Snap (www.itksnap.org, Yushkevich et al. 2006) vorgenommen. Die beiden voneinander unabhängig arbeitenden Untersucherinnen waren bezüglich der Gruppenzugehörigkeit und der Geruchstestergebnisse verblindet.

Obwohl die Ergebnisse der manuellen Konturierung naturgemäß vom akkuraten Vorgehen der jeweiligen Untersucher abhängig sind, ist sie ein reliables Verfahren zur volumetrischen Vermessung kleiner Organe, Befunde oder Strukturen (Wu et al. 2010). In der vorliegenden Studie wurde im Vorfeld eine Differenz zwischen den Messergebnissen der beiden Untersucherinnen von mehr als 10 % als Kriterium dafür festgelegt, die Werte des entsprechenden Bulbus zunächst separat nochmals zu überprüfen und die Messung ggf. zu wiederholen. Bestand weiterhin eine Differenz zwischen den beiden Ergebnissen, wurde die Konturierung des betroffenen Bulbus im Team durchgeführt und sich über die Grenzen des Bulbus gemeinsam beraten. Zu diesem Fall kam es bei einem BO, in diesem Fall war eine Unklarheit bezüglich der dorsalen Grenzen des BO, also dem Beginn des Traktus olfaktorius (s.o.) Grund für die Beratung.

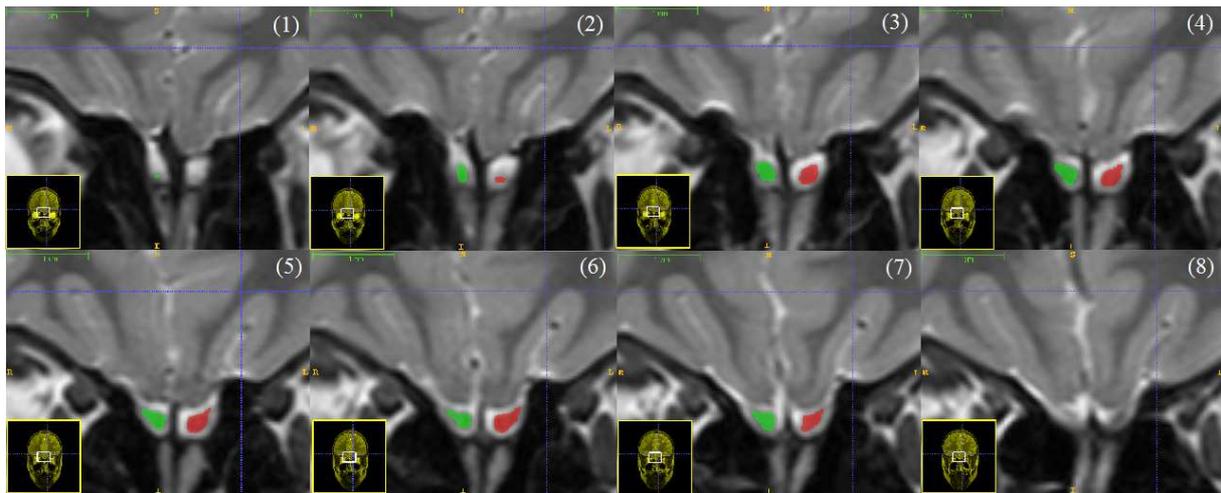


Abbildung 2: Beispiel einer schichtweisen manuellen Konturierung (von anterior nach posterior; grün: rechter BO, rot: linker BO). Die letzte abgebildete, unmarkierte Schicht stellt bereits den Traktus olfaktorius dar, erkennbar am sprunghaften Kaliberverlust

Um neben den absoluten Werten der BO-Größe auch das BO-Volumen im Verhältnis zum Gesamthirnvolumen betrachten zu können, wurden zudem prozentuale Werte errechnet. Als Gesamthirnvolumen wurden hierbei die addierten Werte von grauer und weißer Substanz in der T1-gewichteten MRT-Aufnahme definiert. Für die Messung desselbigen wurden die MRT-Bilder zunächst mittels SPM8 segmentiert, und im folgenden Schritt unter Verwendung der SMP 8 Toolbox „Easy Volume“ (http://www.sbirc.ed.ac.uk/LCL/LCL_M1.html) die volumetrischen Werte in mm³ ermittelt.

3.4 Durchführung

3.4.1 Ablauf der Untersuchungen

Der im Folgenden dargestellte Untersuchungsablauf zeigt die geplante Reihenfolge der einzelnen Testungen, in Einzelfällen mussten die Termine für die MRT-Untersuchung und die Geruchstestungen aus organisatorischen Gründen in anderer Reihenfolge abgehalten werden.

Tabelle 2: Untersuchungsablauf

Untersuchungstermin		Kind	Elternteil
1 (ca. 2,5h)	MRT-Aufklärung	X	X
	Mündliche und schriftliche Aufklärung	X	X
	Erklärung des Einverständnisses	X	X
	Diagnostisches Interview (K-SADS-PL)*	X	X
	Händigkeit*	X	
	Detektionsschwellentest (PEA/Menthol)	X	
	Diskriminationstest	X	
	DIKJ*	X	

	Detektionsschwellentest (PEA/Menthol)	X	
	CFI*	X	
	Pubertätsstatus*		X
	CBCL*		X
2 (ca. 1,5h)	MRT	X	
	fMRT	X	

Die mit * gekennzeichneten Verfahren dienen zur Überprüfung der Eingangsvoraussetzung; X, mit Teilnehmer durchgeführt

3.4.2 Diagnostik

Die Eltern der potentiellen Studienteilnehmer, die nach Kontaktaufnahme über die Datenbank Interesse an einer Studienteilnahme bekundet hatten oder eigenständig nach Lesen der Flyer Kontakt zur Arbeitsgruppe aufgenommen hatten, wurden zunächst telefonisch zu ihren Kindern befragt. Inhalt dieses Telefoninterviews waren unter anderem die besuchte Schulform, die Schulleistungen und eventuelle somatische Vorerkrankungen (s. Anhang *Telefoninterview*).

Die potentiellen Probanden sollten frei von psychiatrischen Erkrankungen sein, welche hier ebenfalls grob erfragt wurden. Die Patienten sollten neben der ADHS-Symptomatik keinerlei Hinweise auf das Bestehen weiterer psychiatrischer Erkrankungen aufweisen. Der Ausschluss erfolgte bei aktuell bestehender oder weniger als ein Jahr zurückliegender Medikation mit Methylphenidat (MPH; z.B. Ritalin®, Medikinet®). Im Telefoninterview zudem erhobene Ausschlusskriterien waren sowohl für Probanden als auch für Patienten waren eine medikamentöse Behandlung (inkl. MPH), akute oder chronische Infekte der Atemwege, nichtentfernbar ferromagnetische Medizinprodukte oder Gegenstände im Körper, Klaustrophobie, Frühgeburtlichkeit mit hypotrophem Geburtsgewicht (<1500g), eine Epilepsie und das Vorliegen eines Schädel-Hirn-Traumas in der Vorgeschichte. Eine eventuelle Fehlsichtigkeit musste während der Testsituationen durch das Tragen einer Brille korrigiert werden können.

Im Rahmen des Telefonkontaktes wurden die Eltern des Studienteilnehmers dazu angehalten, sämtliche Schulzeugnisse des Studienteilnehmers zur eigentlichen Untersuchung mitzubringen, um die durchgeführte Diagnostik durch Fremdbeurteilung der zuständigen Lehrkräfte unterstützen zu können. Es wurde zudem ausführlich über den geplanten Untersuchungsablauf aufgeklärt. Dieser bestand in zwei separaten Untersuchungsterminen, für die 2,5 (Untersuchungstermin 1) beziehungsweise 1,5 Stunden (Untersuchungstermin 2) angesetzt waren. Während der erste Untersuchungstermin weiterführender psychologischer Diagnostik sowie der Verhaltenstestung (Geruchstestung) diente, fanden im Rahmen des zweiten Termins die MRT-Untersuchungen im radiologischen Institut des UKSH statt. Der hier beschriebene Untersuchungsablauf stellt lediglich die geplante Reihenfolge der einzelnen Testungen dar, in Einzelfällen mussten die Termine für die MRT-Untersuchung und die Geruchstestungen aus organisatorischen Gründen in anderer Reihenfolge abgehalten werden.

Stellte sich ein Patient oder ein Proband nach dem Telefoninterview weiterhin als potentiell geeigneter Studienteilnehmer dar, wurde zum ersten Untersuchungstermin in die Räumlichkeiten der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie eingeladen. Hier fanden im Vorfeld der

eigentlichen Verhaltenstestungen diverse standardisierte psychologische Untersuchungen zur Abklärung der Eingangsvoraussetzungen statt.

3.4.3 Schwellentestung

Die Probanden wurden angehalten, am Tag der Testung auf Knoblauch und stark gewürzte Speisen zu verzichten, eine Stunde vor Beginn der Testung wurde Nahrungskarenz gehalten. Sämtliche Geruchstestungen wurden in einem vor der Untersuchung gut gelüfteten, klimatisierten Raum bei konstanten 19 °C Raumtemperatur durchgeführt. Während der Testungen trugen die Versuchsleiter Einmalhandschuhe. Zwischen den einzelnen Schwellentestungen wurde auf ausreichende Pausen geachtet.

Es wurde im Laufe der Detektionsschwellentestung zwangsläufig häufiger eine neutrale Kontrollprobe dargeboten als ein Geruchsstoff enthaltendes Glas, da es für jeden Geruchsstoff 16 Verdünnungsstufen, aber immer nur einen Kontrollgeruch gibt. Verwendet man nur ein einzelnes Kontrollglas, erwärmt sich dieses durch den wiederholten Kontakt mit den Händen des Untersuchers schneller als die Geruchsproben. Um diesen Effekt und damit verbundene unvorhersehbare Veränderungen des Geruchseindruckes des Lösungsmittels zu verhindern, wurden drei geruchslose Kontrollgläser hergestellt, die im Laufe der einzelnen Testung abwechselnd verwendet wurden. Zudem verhindert das Verwenden mehrerer neutraler Kontrollgläser, dass die Studienteilnehmer die Kontrollprobe an eventuell vorliegenden Unterscheidungsmerkmalen zwischen den Gläsern (minimale Defekte, Kratzer o.ä.) erkennen können.

Den jungen Probanden und Patienten wurde eine standardisierte Instruktion vorgelesen, auf der das Vorgehen während des Versuchs genau beschrieben wurde. Das Aufschrauben und Bereitstellen der Gläser erfolgte stets hinter einem Sichtschutz aus Pappe, um den Studienteilnehmern keine Einsicht in die Anordnung der Geruchsproben zu gewähren. Somit konnte bei diesem Geruchsexperiment auf die Verwendung einer Augenmaske, die von den jungen Patienten und Probanden in Vortests häufig nur bedingt toleriert wurde, verzichtet werden.

Begonnen wurde mit der Konzentrationsstufe 12. Nacheinander wurden die jeweilige Konzentrationsstufe und das Kontrollglas dem Patienten oder Probanden in etwa 3 cm Abstand unter mittig unter die Nase gehalten. Sowohl aus hygienischen Gründen, als auch um Verunreinigungen der Gläser zu vermeiden, wurde besonderen Wert daraufgelegt, dass das Glas nicht die Nase des Untersuchten berührt. Atemtiefe und Anzahl der Atemzüge beim Riechen wurde ganz dem Belieben des Studienteilnehmers überlassen, es wurde keine Ateminstruktion vorgegeben. Ein wiederholtes Darbieten der Gerüche war nicht vorgesehen. Um Habituationen zu vermeiden, wurde zwischen den Trials, also den einzelnen Darbietungen der Gläser, jeweils ein Zeitintervall von 20 Sekunden eingehalten (Doty et al., 1986). Nach Präsentation der beiden Gläser einer Konzentrationsstufe wurde das Kind aufgefordert, spontan zu benennen, welches Glas stärker roch. Auch bei Unsicherheit bezüglich einer eindeutigen Antwort wurden die Probanden zu einer Entscheidung ermutigt (so genanntes Forced-Choice-Paradigma). Angefangen bei Konzentrationsstufe 12, wurde nach dem

psychophysischen Verfahren der two-alternative-staircase-Methode (Doty, Shaman, 1984) vorgegangen. Die Reizintensität wurde von Darbietung zu Darbietung um zwei Verdünnungstufen, also in ganzlogarithmischen Stufen erhöht, bis das geruchsstoffenthaltende Glas richtig erkannt wurde. Die entsprechende Geruchsstufe wurde in diesem Fall wiederholt dargeboten. Bei fünfmaligem richtigem Erkennen des Geruchs galt die entsprechende Stufe als „erkannt“. Erst dann wurde in zur nächst niedrigeren Konzentrationsstufe gewechselt, die Reizintensität also um einen halblogarithmischen Schritt verringert (erster Umkehrpunkt, siehe Abbildungen 1 und 2).

Bei einmaliger falscher Antwort, also Nicht-Erkennen des richtigen Glases, wurde ab hier die jeweils nächst höhere Konzentrationsstufe dargeboten, die Reizintensität somit um einen halblogarithmischen Schritt erhöht (zweiter Wendepunkt). Ab hier galt eine Konzentrationsstufe als „erkannt“, sobald der Studienteilnehmer zweimal nacheinander die entsprechende Konzentrationsstufe richtig benannt hatte und wiederum zur niedrigeren Stufe gewechselt wurde. Auf diese Weise entsteht die treppenförmige Form der aufgetragenen Werte, die der Staircase-Methode ihren Namen gibt. Insgesamt wurden sieben auf dieser Art entstehende Umkehrpunkte ermittelt (Weierstall 2009; s. Anhang *Schwellentest*). Als individuelle absolute Wahrnehmungsschwelle wurde schließlich der Mittelwert der vier letzten Umkehrpunkte (U) errechnet (Sincock 2008).

Beispiel PEA-Schwellentestung

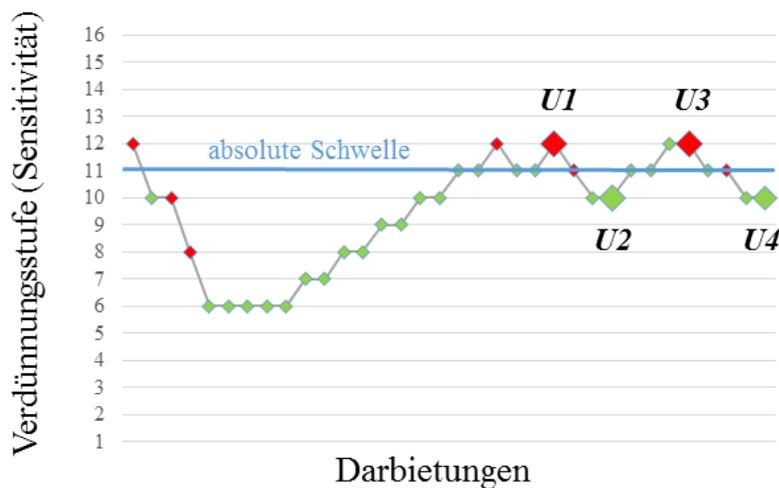


Abbildung 3: Beispielhafter Verlauf einer PEA-Detektionsschwellentestung. Aus dem Mittelwert der vier letzten Umkehrpunkte ($U1=12$; $U2=10$; $U3=12$; $U4=10$) ergibt sich als absoluter Schwellenwert 11 (absolute Schwelle, blau).

- ◆: Reiz richtig erkannt
- ◆: Reiz nicht richtig erkannt

Beispiel Menthol-Schwellentestung

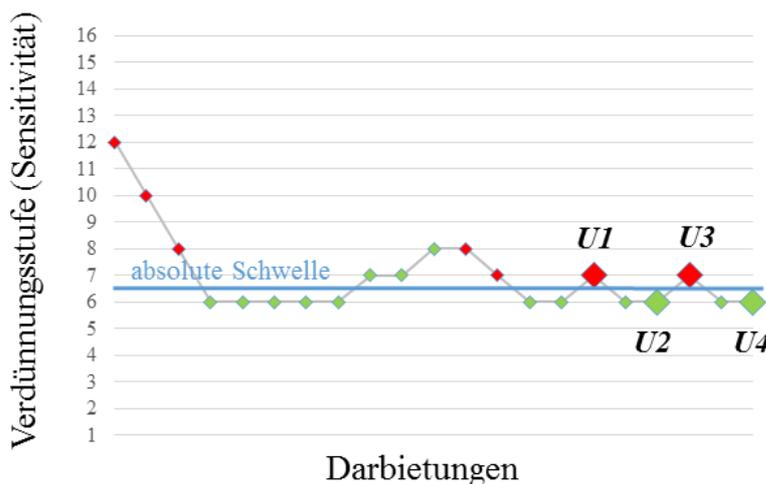


Abbildung 4: Beispielhafter Verlauf einer Menthol-Detektionsschwellentestung. Aus dem Mittelwert der vier letzten Umkehrpunkte ($U1=7$; $U2=6$; $U3=7$; $U4=6$) ergibt sich als absoluter Schwellenwert 6,5 (absolute Schwelle, blau).

- ◆: Reiz richtig erkannt
- ◆: Reiz nicht richtig erkannt

Für den Sonderfall, dass die niedrigste Konzentrationsstufe (Stufe 16) fünfmal richtig erkannt wird, ein weiteres Verringern der Reizintensität also nicht möglich ist, wird im beschriebenen Verfahren der absolute Schwellenwert bei 16 festgelegt. Ähnlich wird prinzipiell vorgegangen, wenn ein Studienteilnehmer die höchste Reizintensität, Stufe 1, fünfmal in Folge nicht richtig erkannt hat, hier würde als absoluter Schwellenwert „0“ festgelegt werden. Beide Fälle traten jedoch in der vorliegenden Studie nicht auf.

Das hier beschriebene Verfahren bietet eine gute Re-Test-Reliabilität, allerdings auf Kosten der Untersuchungszeit (Doty et al. 1995). Die Anzahl der zur Ermittlung der absoluten Schwelle notwendigen Darbietungen hängt jeweils vom individuellen Antwortverhalten des Untersuchten ab, weswegen eine einheitliche Untersuchungszeit für diesen Test im Vorfeld nicht festgelegt werden kann (siehe auch Abbildung). Um mögliche Reihenfolgeeffekte zu kontrollieren, wurde die Reihenfolge der Schwellentestungen PEA und Menthol ausbalanciert und zwischen den Gruppen konstant gehalten.

3.4.4 Diskriminationstestung

Der standardisierte Test zum Ermitteln der individuellen Diskriminationsleistung besteht aus 16 „Sniffin-Sticks“-Tripletts, also jeweils 3 zusammengehörigen mit einem Geruchsstoff befüllten Stiftkörpern (Hummel et al., 2007). Zwei von ihnen riechen gleich, einer jedoch unterscheidet sich geruchlich. Während bei der Detektionsschwellentestung auf eine Augenmaske verzichtet wurde, trugen die Studienteilnehmer bei der Diskriminationstestung eine Augenmaske aus Stoff, um die Versuchsanleitung des Herstellers möglichst genau zu befolgen. Durch den Versuchsleiter wurden in festgelegter Reihenfolge nacheinander drei Geruchsstoffenthaltende „Sniffin’Sticks“ in 2 cm Abstand mittig unter die Nasenöffnung gehalten. Auf das verbale Kommando „Achtung“ sollte ein tiefer Atemzug gemacht werden. Um auch hier Habituation und damit verbundene Verfälschungen zu vermeiden, wurde zwischen den einzelnen Sniffin’Sticks eines Triplets 20 Sekunden Zeit gelassen. Nach Präsentation des Triplets war der Studienteilnehmer angehalten, nach dem bereits an anderer Stelle erläuterten Forced Choice-Prinzip anzugeben, welcher der drei Stifte einen von den beiden anderen abweichenden Geruch enthielt. Auch hier wurde eine wiederholte Darbietung der Stifte nicht durchgeführt. Ein individueller Punktwert wurde aus den jeweils richtig diskriminierten Triplets addiert.

3.4.5 Bulbusmorphometrie

Die magnetresonanztomografische Untersuchung des Bulbus olfaktorius fanden im Institut für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Kiel unter Verwendung eines 3Tesla Scanners Typ Achieva (Philips, Erlangen, Germany) mit einer 8-Kanal Kopfspule statt. Die der Untersuchung vorangehende rechtswirksame Aufklärung der Probanden erfolgte im Vorfeld durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder Radiologie. Es wurde weder Kontrastmittel noch eine medikamentöse Sedierung der Studienteilnehmer angewandt.

Die Dauer der morphometrischen Aufzeichnung betrug 5 Minuten und 42 Sekunden. Da die strukturelle Bildgebung jedoch in Kombination mit für eine andere Studie notwendigen funktionellen Bildgebung durchgeführt wurde, verbrachte jeder Studienteilnehmer jedoch insgesamt 33 Minuten im Magnetresonanztomographen.

3.5 Versuchsdesign

3.5.1 Unabhängige Variable

Schwellenleistung: Die erste unabhängige Variable beschreibt die Gruppenzugehörigkeit (ADHS vs. Kontrollen); die zweite unabhängige Variable wird über die chemosensorische Reizklasse definiert: PEA vs. Menthol.

Bulbusvolumen: Auch hier beschreibt die erste unabhängige Variable die Gruppenzugehörigkeit (ADHS vs. Kontrollen), die zweite unabhängige Variable wird über die Hemisphere (links vs. rechts) definiert.

3.5.2 Abhängige Variablen

Schwellenleistung: Als Schwellenwert wird der Mittelwert der letzten vier Umkehrpunkte bestimmt.

Bulbusvolumen: Als abhängige Variable wird hier das Volumen des BO (von der ersten sagittal erkennbaren Schicht bis zum Kalibersprung) in mm³ verwendet. Hierzu soll das arithmetische Mittel der Messergebnisse beider Rater gebildet werden, sodass nur noch die über beide Rater gemittelten Volumenmaße in die Analysen eingehen.

3.5.3 Statistische Hypothesen

Schwellenleistung: Die Nullhypothese besagt, dass Patienten mit ADHS im Vergleich zu Gesunden keinen erniedrigten Schwellenwert gegenüber dem olfaktorischen Reiz „PEA“ einen nicht vergleichbaren Schwellenwert gegenüber dem trigeminalem Reiz „Menthol“ zeigen werden ($H_0: \rightarrow H_1$).

Die zu prüfende Alternativhypothese beschreibt, dass Patienten mit einer ADHS selektiv eine niedrigeren Schwellenwert gegenüber dem olfaktorischen Reiz „PEA“ zeigen jedoch nicht gegenüber dem trigeminalen Reiz „Menthol“ ($H_1: \mu_{11} - \mu_{12} > \mu_{21} - \mu_{22}$; siehe Tabelle 2).

Tabelle 3: Darstellung der Erwartungswerte der Schwellenleistung

	Olf. Schwelle	Trig. Schwelle
ADHS	μ_{11}	μ_{21}
Kontrollen	μ_{12}	μ_{22}

Bulbusvolumen: Die Nullhypothese nimmt an, dass die Patienten ein vergleichbares oder kleineres Bulbusvolumen aufweisen als die Kontrollen ($H_0: \mu_{(ADHS)} \leq \mu_{(Kontrollen)}$).

Die Alternativhypothese besagt, dass das Patientenkollektiv im Vergleich zu Kontrollen bilateral ein größeres Bulbusvolumen aufweisen wird ($H_1: \mu_{(ADHS)} > \mu_{(Kontrollen)}$). Es werden keine spezifischen Hypothesen bezüglich möglicher Lateralisierungseffekte aufgestellt; diese sollen auf explorativer Ebene überprüft werden.

3.5.4 Statistische Verfahren zur Hypothesenprüfung

Die Überprüfung der Hypothese bezüglich der Schwellenleistung erfolgt mithilfe einer 2-faktoriellen Varianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor REIZ (PEA vs. Menthol) und dem Zwischengruppenfaktor GRUPPE (ADHS vs. Kontrollen). Es wird eine signifikante Interaktion erwartet, welche mit Hilfe von t-Tests für abhängige und unabhängige Stichproben aufgelöst werden soll. Die Überprüfung der Hypothese bezüglich des Bulbus-Volumens erfolgt mithilfe einer 2-faktoriellen Varianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor HEMISPHERE (rechts vs. links) und dem Zwischengruppenfaktor GRUPPE (ADHS vs. Kontrollen). Es wird ein Haupteffekt für den Faktor GRUPPE erwartet. Mögliche Lateralisierungseffekte sollen durch einen Haupteffekt HEMISPHERE und die zugehörige Interaktion abgebildet werden. Explorative t-Tests für abhängige und unabhängige Stichproben sollen eine möglicherweise signifikante Interaktion auflösen. Das Signifikanzniveau wird auf $\alpha \leq 0.05$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

Verhaltensdaten

Die durchgeführte ANOVA konnte bezüglich der Detektionsschwelle einen Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit aufweisen. Die Patienten zeigten eine höhere Sensitivität (niedrigere Detektionsschwelle) gegenüber den dargebotenen Geruchsstoffen [$F(1,32) = 6.60, p = .015$]. Unter der Verwendung des Haupteffekts „Stimulus“ (PEA vs. Menthol) zeigte sich eine niedrigere Detektionsschwelle für PEA als für Menthol [$F(1,32) = 23.98, p < .001$]. Es konnte ein Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit und Stimulus nachgewiesen werden [$F(1,32) = 5.82, p = .022$]. Wie vermutet, ergab sich eine niedrigere PEA-Detektionsschwelle bei Patienten als bei den Probanden [Patienten: $M = 10,3, SD = 1,0$. Probanden: $M = 8,0, SD = 2,2$; $t(32) = 3,44; p = .002$]. Kein Unterschied zeigte sich beim Vergleich der Menthol-Detektionsschwellen beider Gruppen [Patienten: $M = 7,2, SD = 1,0$; Probanden: $M = 7,0, SD = 2,3$; $t(32) = .34; p = .738$]. Die sich zwischen den Gruppen marginal unterscheidenden IQ-Werte wurden als potentielle Störgröße in einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit einberechnet, worunter sich noch immer signifikante Interaktionsergebnisse zeigten ($p = .007$).

Patienten und Probanden unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Diskriminationsleistung ($p = .971$).

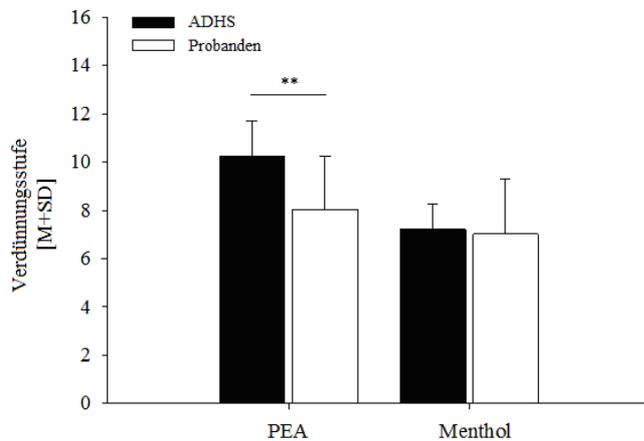


Abbildung 5: Ergebnisse der Detektionsschwellentestung

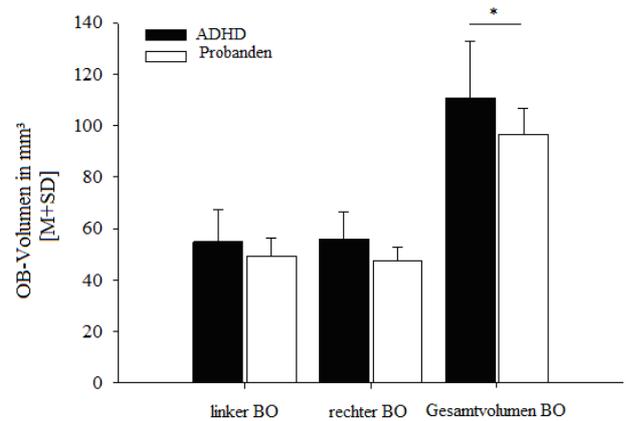


Abbildung 6: Ergebnisse der BO-Vermessung

Strukturelle MRT-Ergebnisse

Die varianzanalytische Auswertung der absoluten OB-Volumina ergab für den Faktor Gruppenzugehörigkeit einen Haupteffekt [$F(1,29) = 5,0, p = .033$]. Somit zeigen, wie vermutet, Patienten ein höheres BO-Volumen ($M = 110,8 \text{ mm}^3, SD = 22,3$) als gesunde Probanden ($M = 96,7 \text{ mm}^3, SD = 10,0$). Die BO-Seite (rechts oder links) ergab weder einen signifikanten Haupteffekt [$F(1,29) = .08, p = .782$] noch eine signifikante Interaktion $GRUPPE \times HEMISPHERE$ [$F(1,29) = 1,3, p = .270$].

Die Auswertung der relativen OB-Volumina zeigte ein vergleichbares Bild: Während sich die absoluten Gesamthirnvolumina zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschieden (Patienten: $M = 1227,5 \text{ cm}^3, SD = 109,1$; Kontrollen: $M = 1241,8 \text{ cm}^3, SD = 60,8$; $p = .659$), wies der signifikante Haupteffekt $GRUPPE$ wie erwartet auf ein beim Patientenkollektiv größeres relatives OB-Volumen ($M = 0,0091 \%$; $SD = 0,00209$) als bei den Kontrollen ($M = 0,0078 \%$; $SD = 0,00082$) hin [$F(1,29) = 5,3, p = .029$]. Ein Haupteffekt für die BO-Seite [$F(1,29) = .05, p = .820$] konnte, genau wie ein signifikanter Interaktionseffekt der BO-Seite [$F(1,29) = 1,2, p = .284$] nicht nachgewiesen werden. Mit den IQ-Werten beider Gruppen als Kovariate blieben die Unterschiede zwischen den Gruppen sowohl hinsichtlich des absoluten ($p = .040$) als auch der relativen BO-Volumens ($p = .045$) signifikant.

Korrelationen

Zur Berechnung der Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson gewählt. Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der PEA-Sensitivität mit dem Gesamt-BO-Volumen gezeigt werden ($r(30) = .071; p = .708$). Gleiches galt für die PEA-Sensitivität mit dem rechten ($r(30) = .226; p = .229$) beziehungsweise dem linken ($r(30) = -0,81; p = .67$) BO. Auch ergab sich keine Korrelation zwischen der PEA-Sensitivität und dem prozentualen BO-Volumen ($r(31) = .123; p =$

.51). Die Diskriminationswerte korrelierten nicht mit den BO-Volumina ($r(35) = .027$; $p = .876$). Eine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen den Gesamt-OB-Volumina und den Gesamt-CBCL-Werten sowohl über beide Gruppen ($r(30) = .422$; $p = .020$) als auch nur innerhalb des Probandenkollektivs ($r(16) = .775$; $p = .000$). Keine signifikante Korrelation zwischen BO-Volumen und CBCL-Ergebnissen bestand dagegen innerhalb der Patientengruppe ($r(15) = .063$; $p = .823$). Die genannte Korrelation können hier jedoch nur bedingt interpretiert werden, da die Variable CBCL hier nicht normal verteilt ist.

Tabelle 4: Ergebnisse der Verhaltenstestungen und der strukturellen MRT-Untersuchung

	Patienten M±SEM	Kontrollen M±SEM	ADHS vs. Kontrollen p-Wert
Detektionsschwelle			
PEA	10.3 ± 1.4	8.0 ± 2.2	.002
Menthol	7.2 ± 1.0	7.0 ± 2.3	.738
Diskriminationsleistung	11.6±2.06	11.6±1.58	.971
BO-Volumen in mm ³			
rechts	55.9±10.6	47.5±5.1	.010
links	54.9±12.4	49.2 ± 7.02	.13
gesamt	110.8±22.3	96.7 ± 10.0	.033
Gesamthirnvolumen cm ³	1227.5±109.1	1241.8±60.8	.659
% vom Gesamthirnvolumen	$9.12 \times 10^{-3} \pm 2.09 \times 10^{-3}$	$7,8 \times 10^{-3} \pm 0,82 \times 10^{-3}$.029

5. Diskussion

Die vorliegende Studie hatte zum einen das Ziel, die durch Romanos und Mitarbeiter (2008) aufgezeigte erhöhte olfaktorische Sensitivität bei unmedizierten Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zu replizieren. Zum anderen sollte hier erstmals der Nachweis erfolgen, dass die veränderten Geruchsleistungen lediglich das olfaktorische, nicht aber das trigeminale System betreffen. Es zeigte sich in der aktuellen Studie sowohl die erwartete erhöhte Sensitivität für den verwendeten olfaktorischen Reiz bei den ADHS-Patienten, als auch die unveränderte Sensitivität für den trigeminalen Reiz.

Da in der Literatur eine erhöhte olfaktorische Sensitivität mit einem größeren BO-Volumen einhergeht, wurde in der vorliegenden Studie ein im Vergleich zu den Probanden signifikant vergrößertes BO-Volumen erwartet. Das höhere BO-Volumen des Patientenkollektivs konnte bestätigt werden. Auch der relative Anteil des BOs am Gesamthirnvolumen unterschied sich zwischen den Gruppen, signifikante Unterschiede des Gesamthirnvolumens an sich konnten zwischen Patienten und Probanden dagegen nicht gezeigt werden.

Mit dieser Arbeit konnten - wie erwartet - die Befunde einer erhöhten olfaktorischen Sensitivität bei Kindern mit ADHS repliziert werden (Romanos et al. 2008). Für eine klarere Kontrolle von Alters- und damit einhergehend auch Reifungsfaktoren wurden in der vorliegenden Studie nur Kinder im Alter von 7-12 eingeschlossen, welche noch nicht voll in die Pubertät eingetreten waren (Vgl. Romanos et al.: 5 – 17 Jahre). In der vorliegenden Studie sollten nur medikamentennaive Patienten eingeschlossen werden. Bei denjenigen Patienten, die im Vorfeld eine MPH-Medikation eingenommen hatten, lag die letzte Einnahme mindesten sechs Monate zurück und war nicht länger als sechs Monate durchgeführt worden, so dass auf Rezeptorebene von einer ausreichenden Regeneration auszugehen ist.

Eine erhöhte Geruchssensitivität bei Jungen mit einer ADHS scheint nachgewiesen. Zwar finden sich auch Berichte einer verminderten olfaktorischen Sensitivität junger ADHS-Patienten (Ghanizadeh et al. 2012), allerdings wurde in der entsprechenden Studie weder auf eine ausreichende Wash-out-Zeit der MPH-Medikation geachtet (letzte Einnahme bis sieben Stunden vor Testbeginn, $t_{1/2}$ von MPH: 2h, retardierte Form 5-8h; Mehler-Wex et al. 2009) noch wurden im Vorfeld depressive Komorbiditäten ausgeschlossen.

Interessanterweise zeigte sich eine erhöhte Sensitivität für olfaktorische Reize nicht bei Erwachsenen ADHS-Patienten (Weiland et al. 2011; Schecklmann et al. 2011). Die Autoren vermuten eine Normalisierung der Geruchsschwelle im Erwachsenenalter, schließen aber auch nicht aus, dass es durch unterschiedliches Rauchverhalten innerhalb der Gruppen zu verzerrten Ergebnissen gekommen sein könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal ein nicht-olfaktorischer Kontrollreiz, hier in Form von Menthol, eingesetzt. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten und Probanden in der Menthol-Detektionsschwelle, so dass hier der Beweis erbracht werden konnte, dass es sich bei der erhöhten Sensitivität um eine selektiv das olfaktorische System betreffende Veränderung handelt. Ähnliche Schlussfolgerung zogen bereits die Autoren einer vorangegangenen Studie, in der sich veränderte Oxygenierungen des temporalen und inferioren frontalen Kortex, nicht jedoch des an der trigeminalen Reizwahrnehmung beteiligten somatosensorischen Kortex zeigten (Schecklmann et al. 2011).

Bezüglich der Diskriminationsleistung zeigte sich, wie auch in vorangehenden Studien, kein Unterschied zwischen Patienten und Probanden (Romanos et al. 2008; Schecklmann et al. 2011). Damit kann darauf geschlossen werden, dass nur basale nicht aber höher kognitive geruchliche Leistungen bei der ADHS Abweichungen unterliegen.

Nicht untersucht wurde in der vorliegenden Arbeit die Identifikationsleistung der Versuchspersonen. Es gibt innerhalb der Literatur keinen eindeutigen Hinweis auf eine Veränderung dieser Geruchsleistung bei ADHS-Patienten im Vergleich zu Gesunden. Lediglich zwei Studien ergaben verringerte Identifikationsleistungen bei ADHS-betroffenen Kindern im Vergleich zu

gesunden Gleichaltrigen (Schecklmann et al., 2013; Karsz et al., 2008). In einer Arbeit wurden Patienten- und Probandengruppe jedoch nicht hinsichtlich des IQs angepasst, was aufgrund der Sprachgebundenheit und Bildungsabhängigkeit des Identifikationstests notwendig erscheint. Eine andere Studie deutete zwar auf verringerte Identifikationsleistungen bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen hin, dieser Unterschied zeigte sich jedoch nicht mehr unter Berücksichtigung des IQs als Kovariate (Murphy et al., 2001). In weiteren Studien ergab sich kein Unterschied der Identifikationsleistung zwischen ADHS-Patienten und Gesunden (Schecklmann et al., 2011; Romanos et al., 2008).

Es wurde während der Verhaltenstestung auf ausreichende Pausen zwischen den einzelnen Geruchstests geachtet. Die Versuchsleiter erkundigten sich regelmäßig bei den Patienten und den Probanden nach dem aktuellen Befinden und ob weitere Pausen gewünscht waren. Trotzdem lassen sich, insbesondere bei der Detektionsschwellentestung aufgrund der langen Testdauer, Ermüdungs- und Aufmerksamkeitsartefakte nicht ausschließen. Da diese in der vorliegenden Studie vornehmlich das Patientenkollektiv betroffen hätten, wären verschlechterte Geruchsleistungen der Patienten der Effekt dieser Störgröße gewesen. Diese wiesen jedoch selbst in Anbetracht dieser potentiellen Störgröße bessere Geruchsleistungen auf als das Probandenkollektiv.

Die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Intelligenzquotienten (s. Tabelle 1) zugunsten der Patienten lassen zunächst eine Inhomogenität der Gruppe und damit verbundene Störfaktoren befürchten. Hätten sich höhere Intelligenzquotienten jedoch beispielsweise im besseren Instruktionsverständnis oder generell höherer kognitiver Leistung niederschlagen, wären von den dadurch fälschlicherweise verbesserten Testergebnissen die gesunden Probanden betroffen. Da Ergebnis der vorliegenden Studie jedoch eine verbesserte Geruchsleistung der *Patienten* ist, ist nicht von einer durch IQ-Unterschiede bedingten Verfälschung auszugehen. Zudem ist es nicht ungewöhnlich, dass unmedizierte ADHS-Patienten in standardisierten Intelligenztests wie auch im Alltag (s.o.) unterhalb ihrer individuellen Möglichkeiten abschneiden.

Kritisch könnte angemerkt werden, dass als rein olfaktorische Geruchsstoffe nur Vanillin und H₂S (Schwefelsäure) beschrieben werden, jedoch nicht PEA. Auf Vanillin wurde hier nicht zurückgegriffen, da bei der Herstellung der Verdünnungsreihe keine flüssige Konsistenz erreicht werden konnte (s. 3.2.1.1). Schwefelsäure ist hedonisch negativ besetzt und wurde deshalb nicht verwendet. PEA hingegen bietet hier einen guten Kompromiss, ist hedonisch positiv belegt (rosenartiger Geruch) und wird nahezu vollständig über das olfaktorische System verarbeitet. Ähnlicher Kritikpunkt könnte sich bei der Verwendung von Menthol ergeben, da dieser Reiz auch nicht gänzlich trigeminal verarbeitet wird. Da die restlichen ausschließlich trigeminalen Reize zu einer verringerten Toleranz aufgrund der negativen Hedonik geführt hätten, bietet Menthol hier die einzige Alternative (Murphy 1983; Eccles et al. 1994). Die Verwendung anderer, rein trigeminaler

Geruchsreize wie Ammoniak, Rauch, Aceton oder Essigsäure wäre aus naheliegenden ethischen Gründen nicht vertretbar gewesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene signifikant niedrigere Detektionsschwelle spezifisch die olfaktorische Wahrnehmung betrifft und dass genannte Störvariablen in der Versuchsdurchführung kaum Einfluss auf die Ergebnisse haben dürften.

Da in vorhergehenden Studien eine Korrelation von BO-Volumen und olfaktorischer Sensitivität nachgewiesen wurde, war von einem erhöhten BO-Volumen innerhalb des Patientenkollektivs auszugehen, welches in der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte. Die Methode der manuellen Konturierung erwies sich hier als probates Mittel zur Vermessung des BO (Interrater-Reliabilität $r = .926$ für den rechten, $r = .939$ für den linken BO).

Mittelwerte der OB-Volumina liegen in der aktuellen Studie bei AHDS-Betroffenen bei 110,8 mm³, bei gesunden Gleichaltrigen bei 96,7 mm³. Innerhalb der Literatur zeigen sich bei gesunden Kindern für das entsprechende Alter durchschnittliche BO-Volumina von etwa 71,3 mm³ (Hummel et al., 2011). Gründe für diese sich deutlich unterscheidenden Werte können bei der genannten hohen Interrater-Reliabilität nur in einer sich womöglich zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen unterscheidenden Technik der manuellen Konturierung liegen: Wird der BO vor der Konturierung auf dem Bildschirm sehr nah herangezoomt, entsteht aufgrund der begrenzten Bildauflösung an den Außenrändern der Struktur ein Graubereich. Innerhalb dieses Graubereiches sind eine großzügige (am Außenrand des Graubereichs) und eine eher knappe Konturierung (am Innenrand) möglich. Eine weitere multizentrisch erarbeitete Standardisierung der hier angewandten Technik der manuellen Konturierung erscheint daher sinnvoll.

Eine Korrelation zwischen BO-Volumen und ermittelter PEA-Sensitivität, wie sie in verschiedenen Arbeiten vorliegt (Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2011), konnte hier jedoch nicht bestätigt werden. Dieses Ergebnis könnte der geringen Stichprobengröße geschuldet sein ($n=34$, Vgl. Hummel et al. 2011: $n=87$; Buschhüter et al. 2008: $n=125$).

Laut aktueller Literaturlage weisen Kinder mit ADHS verringerte Gesamthirnvolumina auf (Seidmann et al., 2005; Durston et al. 2004), die in der vorliegenden Studie nicht vorlagen. Jedoch wies das Patientenkollektiv einen höheren prozentualen Anteil des BOs am Gesamthirnvolumen auf. Der relative Anteil des BOs am Gesamthirnvolumen sinkt mit dem Alter (Hummel et al. 2011), so dass die vergrößerten relativen BO-Volumina hier als ein Hinweis auf eine vorliegende Reifungsstörung bei jungen ADHS-Patienten gedeutet werden könnten.

Die einzelnen Subtypen der ADHS sind deutlich voneinander abgrenzbar (Willcutt et al. 2005), so dass sich die Frage ergeben könnte, ob es sich bei der Erkrankung tatsächlich um eine einheitliche Krankheitsentität mit gleicher Ätiologie handelt, oder ob die im DSM-IV und ICD-10 unterschiedenen

Subtypen gesondert voneinander betrachtet werden sollten. So würde eine getrennte Beurteilung der drei Subtypen innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs sinnvoll erscheinen. Schecklmann und Mitarbeiter zeigten die Korrelation insbesondere der hyperaktiven und impulsiven Symptome der ADHS mit funktionellen Veränderungen (Schecklmann et al. 2011), weswegen die separate Betrachtung derjenigen Patienten mit dem hyperkinetisch-impulsiven Subtypen (DSM-IV: 314.01) denkbar wäre. Diese Aufteilung war jedoch in der aktuellen Studie aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht möglich. Generell wäre die Verwendung einer größeren Stichprobe wünschenswert.

Die ausgeprägte Fähigkeit zur neuroplastischen Veränderung des BOs infolge von Stimulation bzw. Deprivation wurde mehrfach in Tierexperimenten bei Nagetieren (Corotto et al., 1994; Huart et al., 2013) und Primaten (Gudziol et al. 2009) sowie auch beim Menschen (Rombaux et al., 2006) eindrucksvoll nachgewiesen. Über den Mechanismus der synaptischen Plastizität reagiert der Organismus auf eine vermehrte Neurotransmission (hier zwischen ORN und Mitralzellen) mit einer Erhöhung der synaptischen Dichte, die schließlich zu einem Volumenzuwachs der entsprechenden Struktur (hier des OBs) führt.

Aus der so genannten subventrikulären Zone (SVZ) in den Wänden der Seitenventrikel wandern ständig unreife Neuroblasten in den BO ein und differenzieren vor Ort zu hemmenden Interneuronen ausdifferenzieren (Kornack und Rakic, 2001; Pencea et al., 2001a). Wie viele junge Interneuronen einwandern, korreliert positiv mit der peripheren olfaktorischen Stimulation des Riechepithels ab (Najbauer und Leon, 1995).

Die erhöhte Anzahl von Interneuronen könnte zu einer verbesserten Kontrastverstärkung von olfaktorischen Reizen führen und im Zuge dessen zu einer höheren Sensitivität. Nicht erklären lässt sich jedoch vor diesem Hintergrund, warum in der aktuellen Studie die Patienten keine verbesserte Diskriminationsleistung aufweisen. Um der Frage nachzugehen, welche Zellpopulation innerhalb des BOs seine Plastizität ausmacht, müssten die einzelnen Schichten dieser Struktur separat vermessen und mit denen der Kontrollgruppe verglichen werden.

Neben den Afferenzen des olfaktorischen Epithels empfängt der BO auch kortikale Afferenzen aus den Arealen, in die er selbst projiziert (s.o.), unter anderem aus der Amygdala, dem entorhinalen Kortex, der Regio praepiriformis, der Regio retrobulbaris und Teilen des Hippocampus (Pause 2004). Zudem gibt es so genannte zentrifugale Informationen aus dem Hippocampus, dem anteriorem olfaktorischen Nukleus, dem Locus coeruleus und den Raphe-Kernen. Tierexperimentell lassen sich hier kortikale inhibitorische Einflüsse insbesondere für den piriformen Kortex (PFC) nachweisen (Gray et al. 1988). Die zentrifugalen Einflüsse scheinen dopaminerg zu sein, so dass vor dem Hintergrund eines abweichenden dopaminergen Systems bei Kindern mit ADHS auch hier Veränderungen vermutet werden dürfen (Ikemoto et al. 2007). Diese können nicht zuletzt einen

Einfluss auf die individuelle Riechleistung und - durch Mechanismen der neuronalen Plastizität - auf das BO-Volumen haben.

Auf den ORN liegen Dopamin-Rezeptoren vor, über die die juxtaglomerulären Interneurone hemmend auf die Neurotransmission zwischen ORN und Mitralzelle wirken (Ennis et al., 2001).

Geht man von einer hypodopaminergen Situation bei Kindern mit ADHS aus, ist auch der hemmende Einfluss des Dopamins im BO vermindert. Es käme zu einer weniger als bei Gesunden gefilterten Reizweiterleitung nach zentral, vor der die erhöhte Sensitivität für olfaktorische Reize erklärbar wäre. Unter MPH als indirekter Dopamin-Agonist normalisieren sich folglich die veränderten Geruchsleistungen wieder (Romanos et al. 2008).

In der Basalzellschicht des Riechepithels liegen undifferenzierte Progenitorzellen, die sich im Sinne einer kontinuierlich stattfindenden Regeneration zu ORN und anderen Zellen des Epithels differenzieren können (Huard et al. 1998). Da die ORN direkt auf die Mitralzellen in der glomerulären Schicht des BO projizieren, steigt mit ihrer Anzahl die Dichte der synaptischen Verbindungen im BO, was einen Größenzuwachs innerhalb dieser Struktur erklären könnte.

In der Literatur finden sich Hinweise auf eine kortikale Reifungsstörung bei ADHS (Shaw et al. 2007). Insbesondere betroffen ist der präfrontale Kortex, der eine wichtige Rolle in der Planung von motorischen Funktionen und kognitiven Prozessen innehat (s.o.). Hier erreichen ADHS-Patienten bestimmte Reifungsstufen, gemessen an der Kortex-Dicke, bis zu drei Jahre später als gesunde Kontrollprobanden. Da mit dem Alter sowohl die olfaktorische Sensitivität als auch das relative BO-Volumen physiologischerweise sinkt (Doty und Kamath, 2014; Hummel et al, 2011), könnten sowohl die erhöhte olfaktorische Sensitivität als auch das erhöhte absolute und relative BO-Volumen als Symptome dieser Reifungsstörung interpretiert werden. Plausibel wären Einflüsse der präfrontalen Entwicklungsstörung auf die olfaktorische Verarbeitung bei jungen ADHS-Betroffenen, da der präfrontale Kortex innerhalb der Geruchsbahn eine Rolle im sekundären olfaktorischen Kortex einnimmt (s.o.). Erwachsene ADHS-Betroffene weisen wiederum eine normalisierte Geruchsleistung auf (Schecklmann et al. 2011c; Weiland et al., 2011). Hier wären Follow-Up-Untersuchungen (Detektionsschwellentestung, BO-Volumen, psychopathologische Testungen) der Versuchspersonen der vorliegenden Arbeit nach Eintritt ins Erwachsenenalter denkbar.

Zusammenhänge des Salienz-Netzwerkes mit der olfaktorischen Wahrnehmung

An anderer Stelle wurde bereits eingegangen auf das so genannte Salienz-Netzwerk, dessen Strukturen auch innerhalb der Geruchsbahn wichtige Funktionen übernehmen (s.o.). Hinweise auf einen Zusammenhang der veränderten Geruchsleistungen und ebendiesem Netzwerk geben die Ergebnisse von Konnektivitätsanalysen, die eine positive Kopplung zwischen dem frontalen piriformen Kortex (fPIR), der Teil des primären olfaktorischen Kortex ist, und dem anterioren cingulären Kortex (ACC) als Teil des Salienz-Netzwerkes zeigen konnten. Gesunde Kontrollprobanden wiesen hingegen eine negative Kopplung auf (Lorenzen et al. 2016). Physiologischerweise übernimmt das Salienz-Netzwerk bei der Integration wahrnehmbarer Reize eine Aufteilung in irrelevante und relevante Stimuli, die bei

ADHS verändert zu sein scheint. Betroffene habituieren langsamer an bereits bekannte Reize (Tegelbeckers et al. 2015). Da der fPIR gut mit dem BO vernetzt ist, könnte hierüber eine bei ADHS verstärkte Aktivierung des BO vorliegen und darüber auch die verbesserte olfaktorische Sensitivität erklärbar sein.

Ausblick und klinische Relevanz

Hinweise auf veränderte Geruchsleistungen finden sich bei den verschiedensten neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen: für die Ätiologie der Schizophrenie besagt die Dopaminhypothese, dass (neben einer *hypodopaminergen* Situation im mesokortikalen System) eine dopaminerge Überfunktion im mesolimbischen System vorliegt (Howes und Kapur, 2009), dem auch der BO zugehörig ist. Turetsky und Mitarbeiter (2000) konnten (kongruent mit der Theorie der oben erläuterten dopaminergen Hemmung im olfaktorischen System) verminderte BO-Volumina und verringerte Sensitivität für olfaktorische Reize bei Schizophrenie-Erkrankten feststellen. Dieses Ergebnis stützt die Hypothese, dass hier (divergent zu ADHS-Betroffenen) ein vermehrtes mesolimbisches Dopaminangebot zu einer vermehrten Hemmung innerhalb des BOs und konsekutiv zu verminderter Geruchsleistung führt. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse nicht, sondern zeigten nur verringerte Leistungen in der Geruchsdiskrimination und -identifikation. Besonders die Identifikationsleistungen scheinen innerhalb der Schizophrenie eine potentielle Bedeutung als Biomarker innezuhaben (Brewer et al. 2003).

Eine weitere, von Veränderungen der Detektionsschwelle betroffene Patientengruppe stellen an Depressionen erkrankte Patienten dar. Pause und Mitarbeiter wiesen hier eine verminderte olfaktorische Sensitivität (Pause et al. 2001) als auch verringerte BO-Volumina auf (Negoias et al., 2010). Auch Kinder mit Autismusspektrumsstörungen weisen verringerte olfaktorische Sensitivitäten auf (Dudova et al., 2011).

Bei der Parkinson-Erkrankung, einer Störung die durch eine Degeneration dopaminergener Neurone bedingt ist, nimmt die hier fast immer vorliegende verminderte olfaktorische Geruchsleistung mittlerweile eine Rolle als Biomarker ein (Doty 2012). Verminderte Geruchsleistungen sind auch bei bereits vorliegender *Mild cognitive impairment* (MCI) ein Prädiktor für die spätere Entwicklung einer Alzheimer-Demenz (Devanand et al., 2000).

Abweichende Geruchsleistungen könnten somit in der Zukunft nicht nur von rein wissenschaftlichem Interesse bleiben, sondern als Biomarker (wie heute schon bei der Parkinson-Erkrankung) vermehrt Einzug in den klinischen Alltag finden. Obwohl das Interesse an der menschlichen olfaktorischen Wahrnehmung steigt, gibt es bislang insbesondere im kinder- und jugendpsychiatrischen Bereich wenige Studien, die sich mit Geruchsleistungen bei verschiedenen Psychopathologien beschäftigen (Schecklmann et al. 2012).

Zusammenfassung

Der Pathomechanismus der Aufmerksamkeits-Defizits/Hyperaktivitäts-Störung konnte bislang nicht geklärt werden. Ergebnisse verschiedener Studien deuten auf eine entscheidende Rolle des Neurotransmitters Dopamin und des dopaminergen Systems hin. Die Studienlage deutete bereits im Vorfeld der vorliegenden Arbeit auf eine Veränderung der chemosensorischen Reizwahrnehmung bei ADHS-Betroffenen Kindern hin. Der Nachweis, dass es sich bei den beobachteten Abweichungen um eine lediglich das olfaktorische und nicht das gesamte chemosensorische System betreffende Abweichung handelt, wurde bislang nicht erbracht. In der vorliegenden Arbeit fand der trigeminale Stoff Menthol Verwendung als Kontrollreiz neben dem olfaktorisch verarbeiteten PEA. Signifikant niedrigere Detektionsschwellen der ADHS-Patienten für den Reiz PEA, nicht jedoch für Menthol zeigten, dass das trigeminale System von ADHS-Betroffenen nicht von dem Gesunder abweicht. Die Sensitivität gegenüber olfaktorischen Reizen hingegen ist im Patientenkollektiv erhöht, die Volumina des Bulbus olfactorius sind gegenüber denen Gesunder vergrößert. ADHS-betroffene Jungen nehmen olfaktorische Reize also in geringeren Konzentrationen an als ihre gesunden Altersgenossen. Als Erklärungsmodelle bieten sich hier die verschiedenen Mechanismen der synaptischen Plastizität innerhalb des olfaktorischen Systems sowie veränderte kortikale Hemm-Mechanismen an.

Als wahrscheinlich ist, insbesondere vor dem Hintergrund der vermuteten dopaminergen Veränderungen bei ADHS, eine verminderte dopaminerge Hemmung der synaptischen Weiterleitung olfaktorischer Reize anzusehen, die konsekutiv zu höherer Sensitivität und vergrößerten Bulbi führt. Weitere Studien sind nötig, um die zugrundeliegenden Pathomechanismen und Zusammenhänge abschließend darzulegen.

Literaturverzeichnis

- Achenbach, Thomas M. *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile*. Department of Psychiatry, University of Vermont Burlington, VT, 1991.
- Bédard, Andréanne, und André Parent. „Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb.“ *Developmental Brain Research* 151, Nr. 1–2 (19. Juli 2004): 159–68. doi:10.1016/j.devbrainres.2004.03.021.
- Brandau, H. *Das ADHS-Puzzle [The ADHD-Puzzle]*. Springer-Verlag, Vienna, Austria, 2004.
- Brewer, Warrick J., Stephen J. Wood, Patrick D. McGorry, Shona M. Francey, Lisa J. Phillips, Alison R. Yung, Vicki Anderson, u. a. „Impairment of Olfactory Identification Ability in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis Who Later Develop Schizophrenia.“ *American Journal of Psychiatry* 160, Nr. 10 (Oktober 2003): 1790–94. doi:10.1176/appi.ajp.160.10.1790.
- Buschhüter, D., M. Smitka, S. Puschmann, J. C. Gerber, M. Witt, N. D. Abolmaali, und T. Hummel. „Correlation between Olfactory Bulb Volume and Olfactory Function.“ *NeuroImage* 42, Nr. 2 (15. August 2008): 498–502. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.004.
- Capilla-Gonzalez, Vivian, Emily Lavell, Alfredo Quiñones-Hinojosa, und Hugo Guerrero-Cazares. „Regulation of Subventricular Zone-Derived Cells Migration in the Adult Brain.“ *Advances in Experimental Medicine and Biology* 853 (2015): 1–21. doi:10.1007/978-3-319-16537-0_1.
- Castellanos, F. Xavier. „Toward a Pathophysiology of Attention-Deficit/Hyperactivint Disorder.“ *Clinical Pediatrics* 36, Nr. 7 (1. Juli 1997): 381–93. doi:10.1177/000992289703600702.
- Cattell, Raymond Bernard. *Culture-fair intelligence test*. Institute for personality and ability testing, 1973.
- Cook, E H, M A Stein, M D Krasowski, N J Cox, D M Olkon, J E Kieffer, und B L Leventhal. „Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene.“ *American Journal of Human Genetics* 56, Nr. 4 (April 1995): 993–98.
- Coronas, V, S Krantic, F Jourdan, und E Moyses. „Dopamine receptor coupling to adenylyl cyclase in rat olfactory pathway: a combined pharmacological–radioautographic approach.“ *Neuroscience* 90, Nr. 1 (5. Februar 1999): 69–78. doi:10.1016/S0306-4522(98)00460-6.
- Corotto, F. S., J. R. Henegar, und J. A. Maruniak. „Odor deprivation leads to reduced neurogenesis and reduced neuronal survival in the olfactory bulb of the adult mouse.“ *Neuroscience* 61, Nr. 4 (August 1994): 739–44. doi:10.1016/0306-4522(94)90397-2.
- Damann, Nils, Markus Rothermel, Barbara G. Klupp, Thomas C. Mettenleiter, Hanns Hatt, und Christian H. Wetzel. „Chemosensory properties of murine nasal and cutaneous trigeminal neurons identified by viral tracing.“ *BMC Neuroscience* 7 (2006): 46. doi:10.1186/1471-2202-7-46.
- Devanand, D.p., Kristin S. Michaels-Marston, Xinhua Liu, Gregory H. Pelton, Margarita Padilla, Karen Marder, Karen Bell, Yaakov Stern, und Richard Mayeux. „Olfactory Deficits in Patients With Mild Cognitive Impairment Predict Alzheimer’s Disease at Follow-Up.“ *American Journal of Psychiatry* 157, Nr. 9 (1. September 2000): 1399–1405. doi:10.1176/appi.ajp.157.9.1399.
- Dolle, Kathrin, Gerd Schulte-Körne, Nikolaus von Hofacker, Yonca Izat, und Antje-Kathrin Allgaier. „Übereinstimmung von klinischer Diagnose, strukturierten Interviews und Selbstbeurteilungsfragebögen bei Depression im Kindes- und Jugendalter.“ *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 40, Nr. 6 (Oktober 2012): 405–14. doi:10.1024/1422-4917/a000200.
- Doty, Richard L., William E. Brugger, Peter C. Jurs, Michael A. Orndorff, Peter J. Snyder, und L. Dale Lowry. „Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans.“ *Physiology & Behavior* 20, Nr. 2 (Februar 1978): 175–85. doi:10.1016/0031-9384(78)90070-7.
- Doty, Richard L., Donald A. McKeown, W. William Lee, und Paul Shaman. „A Study of the Test-retest Reliability of Ten Olfactory Tests.“ *Chemical Senses* 20, Nr. 6 (1. Dezember 1995): 645–56. doi:10.1093/chemse/20.6.645.
- Doty, Richard. „The Olfactory System and Its Disorders.“ *Seminars in Neurology* 29, Nr. 01 (Februar 2009): 074–081. doi:10.1055/s-0028-1124025.
- Doty, Richard L. „Olfactory Dysfunction in Parkinson Disease.“ *Nature Reviews. Neurology* 8, Nr. 6 (Juni 2012): 329–39. doi:10.1038/nrneurol.2012.80.
- Doty, Richard L., und Vidyulata Kamath. „The influences of age on olfaction: a review.“ *Frontiers in Psychology* 5 (7. Februar 2014). doi:10.3389/fpsyg.2014.00020.

- Dougherty, Darin D, Ali A Bonab, Thomas J Spencer, Scott L Rauch, Bertha K Madras, und Alan J Fischman. „Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder.“ *The Lancet* 354, Nr. 9196 (Dezember 1999): 2132–33. doi:10.1016/S0140-6736(99)04030-1.
- Döpfner, Manfred, Jan Frölich, und Gerd Lehmkuhl. *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)*. Hogrefe Verlag, 2013.
- Dudova, Iva, Jan Vodicka, Marketa Havlovicova, Zdenek Sedlacek, Tomas Urbanek, und Michal Hrdlicka. „Odor Detection Threshold, but Not Odor Identification, Is Impaired in Children with Autism.“ *European Child & Adolescent Psychiatry* 20, Nr. 7 (1. Juli 2011): 333–40. doi:10.1007/s00787-011-0177-1.
- Durstun, Sarah, Hilleke E. Hulshoff Pol, Hugo G. Schnack, Jan K. Buitelaar, Mark P. Steenhuis, Ruud B. Minderaa, René S. Kahn, und Herman van Engeland. „Magnetic Resonance Imaging of Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Their Unaffected Siblings.“ *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 43, Nr. 3 (1. März 2004): 332–40. doi:10.1097/00004583-200403000-00016.
- Eccles, R. „Menthol and Related Cooling Compounds.“ *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 46, Nr. 8 (1. August 1994): 618–30. doi:10.1111/j.2042-7158.1994.tb03871.x.
- Eichele, Tom, Stefan Debener, Vince D. Calhoun, Karsten Specht, Andreas K. Engel, Kenneth Hugdahl, D. Yves von Cramon, und Markus Ullsperger. „Prediction of Human Errors by Maladaptive Changes in Event-Related Brain Networks.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, Nr. 16 (22. April 2008): 6173–78. doi:10.1073/pnas.0708965105.
- Ennis, Matthew, Fu-Ming Zhou, Kelly J. Ciombor, Vassiliki Aroniadou-Anderjaska, Abdallah Hayar, Emiliana Borrelli, Lee A. Zimmer, Frank Margolis, und Michael T. Shipley. „Dopamine D2 Receptor-Mediated Presynaptic Inhibition of Olfactory Nerve Terminals.“ *Journal of Neurophysiology* 86, Nr. 6 (1. Dezember 2001): 2986–97.
- Fassbender, Catherine, Hao Zhang, Wendy M. Buzy, Carlos R. Cortes, Danielle Mizuiri, Laurel Beckett, und Julie B. Schweitzer. „A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD.“ *Brain Research* 1273 (1. Juni 2009): 114–28. doi:10.1016/j.brainres.2009.02.070.
- Frodl, T., J. Stauber, N. Schaaff, N. Koutsouleris, J. Scheuerecker, M. Ewers, M. Omerovic, u. a. „Amygdala Reduction in Patients with ADHD Compared with Major Depression and Healthy Volunteers.“ *Acta Psychiatrica Scandinavica* 121, Nr. 2 (1. Februar 2010): 111–18. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01489.x
- Frühe, Barbara, Antje-Kathrin Allgaier, Kathrin Pietsch, und Gerd Schulte-Körne. „Depressions-Screening bei pädiatrischen Patienten.“ *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 40, Nr. 3 (27. April 2012): 161–69. doi:10.1024/1422-4917/a000166.
- Gatley, S John, Dongfeng Pan, Ruoyan Chen, Gaurav Chaturvedi, und Yu-Shin Ding. „Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters.“ *Life Sciences* 58, Nr. 12 (16. Februar 1996): PL231–39. doi:10.1016/0024-3205(96)00052-5.
- Gerhold, Kristin A., und Diana M. Bautista. „Molecular and Cellular Mechanisms of Trigeminal Chemosensation.“ *Annals of the New York Academy of Sciences* 1170, Nr. 1 (1. Juli 2009): 184–89. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.03895.x.
- Ghanizadeh, Ahmad, Maryam Bahrani, Ramin Miri, und Ali Sahraian. „Smell Identification Function in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.“ *Psychiatry Investigation* 9, Nr. 2 (2012): 150. doi:10.4306/pi.2012.9.2.150.
- Gray, C. M., und J. E. Skinner. „Centrifugal Regulation of Neuronal Activity in the Olfactory Bulb of the Waking Rabbit as Revealed by Reversible Cryogenic Blockade.“ *Experimental Brain Research* 69, Nr. 2 (1. Januar 1988): 378–86. doi:10.1007/BF00247583.
- Greicius, Michael D., und Vinod Menon. „Default-Mode Activity during a Passive Sensory Task: Uncoupled from Deactivation but Impacting Activation.“ *Journal of Cognitive Neuroscience* 16, Nr. 9 (1. November 2004): 1484–92. doi:10.1162/0898929042568532.
- Gudziol, V., D. Buschhüter, N. Abolmaali, J. Gerber, P. Rombaux, und T. Hummel. „Increasing Olfactory Bulb Volume due to Treatment of Chronic Rhinosinusitis—a Longitudinal Study.“ *Brain* 132, Nr. 11 (1. November 2009): 3096–3101. doi:10.1093/brain/awp243.
- Heal, D. J., S. C. Cheetham, und S. L. Smith. „The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: Insights on efficacy and safety.“ *Neuropharmacology, Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Improved understanding and novel drug treatment*, 57, Nr. 7–8 (Dezember 2009): 608–18. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.08.020.

- Hill, Dina E., Ronald A. Yeo, Richard A. Campbell, Blaine Hart, Janet Vigil, und William Brooks. „Magnetic Resonance Imaging Correlates of Attention-Deficit/hyperactivity Disorder in Children.“ *Neuropsychology* 17, Nr. 3 (2003): 496–506. doi:10.1037/0894-4105.17.3.496.
- Howes, Oliver D., und Shitij Kapur. „The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway.“ *Schizophrenia Bulletin* 35, Nr. 3 (1. Mai 2009): 549–62. doi:10.1093/schbul/sbp006.
- Hsia, Albert Y., Jean-Didier Vincent, und Pierre-Marie Lledo. „Dopamine Depresses Synaptic Inputs Into the Olfactory Bulb.“ *Journal of Neurophysiology* 82, Nr. 2 (1. August 1999): 1082–85.
- Huard, Josee M.T., Steven L. Youngentob, Bradley J. Goldstein, Marla B. Luskin, und James E. Schwob. „Adult Olfactory Epithelium Contains Multipotent Progenitors That Give Rise to Neurons and Non-Neural Cells.“ *The Journal of Comparative Neurology* 400, Nr. 4 (2. November 1998): 469–86. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19981102)400:4<469::AID-CNE3>3.0.CO;2-8.
- Huart, Caroline, Philippe Rombaux, und Thomas Hummel. „Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb.“ *Molecules* 18, Nr. 9 (17. September 2013): 11586–600. doi:10.3390/molecules180911586.
- Hummel, Thomas, und Andrew Livermore. „Intranasal Chemosensory Function of the Trigeminal Nerve and Aspects of Its Relation to Olfaction.“ *International Archives of Occupational and Environmental Health* 75, Nr. 5 (1. Juni 2002): 305–13. doi:10.1007/s00420-002-0315-7.
- Hummel, T., G. Kobal, H. Gudziol, und A. Mackay-Sim. „Normative Data for the “Sniffin’ Sticks” Including Tests of Odor Identification, Odor Discrimination, and Olfactory Thresholds: An Upgrade Based on a Group of More than 3,000 Subjects.“ *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 264, Nr. 3 (1. März 2007): 237–43. doi:10.1007/s00405-006-0173-0.
- Hummel, T., M. Smitka, S. Puschmann, J. C. Gerber, B. Schaal, und D. Buschhüter. „Correlation between Olfactory Bulb Volume and Olfactory Function in Children and Adolescents.“ *Experimental Brain Research* 214, Nr. 2 (13. August 2011): 285–91. doi:10.1007/s00221-011-2832-7.
- Hynd, George W., Kelly L. Hern, Kytja K. Voeller, und Richard M. Marshall. „Neurobiological Basis of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).“ *School Psychology Review* 20, Nr. 2 (1991): 174–86.
- Ikemoto, Satoshi. „Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex.“ *Brain research reviews* 56, Nr. 1 (2007): 27–78.
- Karsz, Felicity R., Alasdair Vance, Vicki A. Anderson, Peter G. Brann, Stephen J. Wood, Christos Pantelis, und Warrick J. Brewer. „Olfactory Impairments in Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.“ *The Journal of Clinical Psychiatry* 69, Nr. 9 (30. September 2008): 1462–68.
- Kaufman, Joan, Boris Birmaher, David Brent, Uma Rao, Cynthia Flynn, Paula Moreci, Douglas Williamson, und Neal Ryan. „Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data.“ *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 36, Nr. 7 (Juli 1997): 980–88. doi:10.1097/00004583-199707000-00021.
- Kay, Leslie M., und S. Murray Sherman. „An argument for an olfactory thalamus.“ *Trends in Neurosciences* 30, Nr. 2 (Februar 2007): 47–53. doi:10.1016/j.tins.2006.11.007.
- Kobal, Gerd, und Thomas Hummel. „Olfactory evoked potentials in humans.“ *Smell and taste in health and disease*, 1991, 255–75.
- Kornack, David R., und Pasko Rakic. „The Generation, Migration, and Differentiation of Olfactory Neurons in the Adult Primate Brain.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98, Nr. 8 (10. April 2001): 4752–57. doi:10.1073/pnas.081074998.
- Krain, Amy L., und F. Xavier Castellanos. „Brain development and ADHD.“ *Clinical Psychology Review, Attention Deficit Hyperactivity Disorder From A Neurosciences And Behavioral Approach*, 26, Nr. 4 (August 2006): 433–44. doi:10.1016/j.cpr.2006.01.005.
- Krause, Klaus-Henning, Stefan H Dresel, Johanna Krause, Christian la Fougere, und Manfred Ackenheil. „The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder.“ *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Mesocorticolimbic Branches and ADHD Variants*, 27, Nr. 7 (November 2003): 605–13. doi:10.1016/j.neubiorev.2003.08.012.
- Kustanovich, V., J. Ishii, L. Crawford, M. Yang, J. J. McGough, J. T. McCracken, S. L. Smalley, und S. F. Nelson. „Transmission Disequilibrium Testing of Dopamine-Related Candidate Gene Polymorphisms in ADHD: Confirmation of Association of ADHD with DRD4 and DRD5.“ *Molecular Psychiatry* 9, Nr. 7 (Dezember 2003): 711–17. doi:10.1038/sj.mp.4001466.

- Li, Dawei, Pak C. Sham, Michael J. Owen, und Lin He. „Meta-Analysis Shows Significant Association between Dopamine System Genes and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).“ *Human Molecular Genetics* 15, Nr. 14 (2006): 2276–84. doi:10.1093/hmg/ddl152.
- Lopez-Larson, Melissa Patricia, Jace Bradford King, Janine Terry, Erin Catherine McGlade, und Deborah Yurgelun-Todd. „Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder.“ *Psychiatry research* 204, Nr. 1 (2012): 32–39. doi:10.1016/j.psychres.2012.09.009.
- Lorenzen, Anna, Deborah Scholz-Hehn, Christian D. Wiesner, Stephan Wolff, Til O. Bergmann, Thilo van Eimeren, Luisa Lentfer, Lioba Baving, und Alexander Prehn-Kristensen. „Chemosensory Processing in Children with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder.“ *Journal of Psychiatric Research* 76 (2016): 121–27. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.02.007.
- McAlonan, Grainne M., Vinci Cheung, Charlton Cheung, Siew E. Chua, Declan G. M. Murphy, John Suckling, Kin-Shing Tai, Lawrence K. C. Yip, Patrick Leung, und Ting Pong Ho. „Mapping Brain Structure in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder: A Voxel-Based MRI Study of Regional Grey and White Matter Volume.“ *Psychiatry Research: Neuroimaging* 154, Nr. 2 (2007): 171–80. doi:10.1016/j.psychres.2006.09.006.
- Mehler-Wex, Claudia, Susanne Walitza, und Andreas Warnke (2009). *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter: Grundlagen und Therapie*. Springer Science & Business Media.
- Misener, V. L., P. Luca, O. Azeke, J. Crosbie, I. Waldman, R. Tannock, W. Roberts, u. a. „Linkage of the Dopamine Receptor D1 Gene to Attention-Deficit/hyperactivity Disorder.“ *Molecular Psychiatry* 9, Nr. 5 (2003): 500–509. doi:10.1038/sj.mp.4001440.
- Murias, Michael, James M. Swanson, und Ramesh Srinivasan. „Functional Connectivity of Frontal Cortex in Healthy and ADHD Children Reflected in EEG Coherence.“ *Cerebral Cortex* 17, Nr. 8 (1. August 2007): 1788–99. doi:10.1093/cercor/bhl089.
- Murphy, Claire. „Age-Related Effects on the Threshold, Psychophysical Function, and Pleasantness of Menthol.“ *Journal of Gerontology* 38, Nr. 2 (1. März 1983): 217–22. doi:10.1093/geronj/38.2.217.
- Murphy, K. R., R. A. Barkley, und T. Bush. „Executive Functioning and Olfactory Identification in Young Adults with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder.“ *Neuropsychology* 15, Nr. 2 (2001): 211–20.
- Najbauer, Joseph, und Michael Leon. „Olfactory experience modulates apoptosis in the developing olfactory bulb.“ *Brain Research* 674, Nr. 2 (1995): 245–51. doi:10.1016/0006-8993(94)01448-Q.
- Negoias, S., I. Croy, J. Gerber, S. Puschmann, K. Petrowski, P. Joraschky, und T. Hummel. „Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression.“ *Neuroscience* 169, Nr. 1 (2010): 415–21.
- Nieuwenhuys, Prof. Dr. med Rudolf, Prof. Dr. med Jan Voogd, und Christiaan van Huijzen. „Funktionelle Systeme.“ In *Das Zentralnervensystem des Menschen*, 111–230. Springer Berlin Heidelberg, 1980.
- Nobre, A. C., J. T. Coull, C. D. Frith, und M. M. Mesulam. „Orbitofrontal Cortex Is Activated during Breaches of Expectation in Tasks of Visual Attention.“ *Nature Neuroscience* 2, Nr. 1 (Januar 1999): 11–12. doi:10.1038/4513.
- Mania-Farnell, B. L., A. I. Farbman, und R. C. Bruch. „Bromocriptine, a dopamine d2 receptor agonist, inhibits adenylyl cyclase activity in rat olfactory epithelium.“ *Neuroscience* 57, Nr. 1 (November 1993): 173–80. doi:10.1016/0306-4522(93)90119-Z.
- Oldfield, R. C. „The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory.“ *Neuropsychologia* 9, Nr. 1 (März 1971): 97–113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4.
- Paschen, Laura. „Das Volumen der Bulbi olfactorii beim Morbus Parkinson in Zusammenhang mit Riechleistung und klinischem Schweregrad der Erkrankung“, Christian-Albrechts Universität Kiel, CAU Kiel, 2013.
- Pause, Bettina M, Alejandra Miranda, Robert Göder, Josef B Aldenhoff, und Roman Ferstl. „Reduced olfactory performance in patients with major depression.“ *Journal of Psychiatric Research* 35, Nr. 5 (September 2001): 271–77. doi:10.1016/S0022-3956(01)00029-2.
- Pencea, Viorica, Kimberly D. Bingaman, Lorin J. Freedman, und Marla B. Luskin. „Neurogenesis in the Subventricular Zone and Rostral Migratory Stream of the Neonatal and Adult Primate Forebrain.“ *Experimental Neurology* 172, Nr. 1 (November 2001): 1–16. doi:10.1006/exnr.2001.7768.
- Perlov, Evgeniy, Alexandra Philipsen, Ludger Tebartz van Elst, Dieter Ebert, Juergen Henning, Simon Maier, Emanuel Bubl, und Bernd Hesslinger. „Hippocampus and Amygdala Morphology in Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.“ *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 33, Nr. 6 (November 2008): 509.

- Philpott, C.m., P.c. Goodenough, C.r. Wolstenholme, und G.e. Murty. „Which Solvent for Olfactory Testing?“ *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 29, Nr. 6 (Dezember 2004): 667–71. doi:10.1111/j.1365-2273.2004.00890.x.
- Polanczyk, Guilherme, Maurício Silva de Lima, Bernardo Lessa Horta, Joseph Biederman, und Luis Augusto Rohde. „The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis.“ *American Journal of Psychiatry* 164, Nr. 6 (1. Juni 2007): 942–48. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942.
- Posner, Jonathan, Francesco Siciliano, Zhishun Wang, Jun Liu, Edmund Sonuga-Barke, und Laurence Greenhill. „A multimodal MRI study of the hippocampus in medication-naïve children with ADHD: What connects ADHD and depression?“ *Psychiatry Research: Neuroimaging* 224, Nr. 2 (30. November 2014): 112–18. doi:10.1016/j.psychresns.2014.08.006.
- Romanos, Marcel, Tobias J. Renner, Martin Schecklmann, Bettina Hummel, Miriam Roos, Christine von Mering, Paul Pauli, Heinz Reichmann, Andreas Warnke, und Manfred Gerlach. „Improved Odor Sensitivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.“ *Biological Psychiatry, Mechanisms of Addiction and Impaired Impulse Control*, 64, Nr. 11 (Dezember 2008): 938–40. doi:10.1016/j.biopsych.2008.08.013.
- Rombaux, Philippe, André Mouraux, Bernard Bertrand, Georges Nicolas, Thierry Duprez, und Thomas Hummel. „Olfactory Function and Olfactory Bulb Volume in Patients with Postinfectious Olfactory Loss.“ *The Laryngoscope* 116, Nr. 3 (März 2006): 436–39. doi:10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E.
- Rowland, Andrew S., Catherine A. Lesesne, und Ann J. Abramowitz. „The Epidemiology of Attention-Deficit/hyperactivity Disorder (ADHD): A Public Health View.“ *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 8, Nr. 3 (1. Januar 2002): 162–70. doi:10.1002/mrdd.10036.
- Schecklmann, Martin, Marcel Romanos, Franziska Bretscher, Michael M. Plichta, Andreas Warnke, und Andreas J. Fallgatter. „Prefrontal Oxygenation during Working Memory in ADHD.“ *Journal of Psychiatric Research* 44, Nr. 10 (Juli 2010): 621–28. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.11.018.
- Schecklmann, Martin, Matthias Schaldecker, Susanne Aucktor, Julia Brast, Katharina Kirchgäßner, Andreas Mühlberger, Andreas Warnke, Manfred Gerlach, Andreas J. Fallgatter, und Marcel Romanos. „Effects of methylphenidate on olfaction and frontal and temporal brain oxygenation in children with ADHD.“ *Journal of Psychiatric Research* 45, Nr. 11 (November 2011): 1463–70. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.05.011.
- Schecklmann, Martin, Christina Schwenck, Regina Taurines, Christine Freitag, Andreas Warnke, Manfred Gerlach, und Marcel Romanos. „A Systematic Review on Olfaction in Child and Adolescent Psychiatric Disorders.“ *Journal of Neural Transmission* 120, Nr. 1 (19. Juli 2012): 121–30. doi:10.1007/s00702-012-0855-2.
- Schiepek, Günter. *Neurobiologie der Psychotherapie*. Schattauer Verlag, 2004.
- Schünke, Michael, Erik Schulte, Udo Schumacher, M. Voll, und K. Wesker. *Prometheus: Kopf und Neuroanatomie*. Thieme Stuttgart, 2006.
- Seeley, William W., Vinod Menon, Alan F. Schatzberg, Jennifer Keller, Gary H. Glover, Heather Kenna, Allan L. Reiss, und Michael D. Greicius. „Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control.“ *The Journal of Neuroscience* 27, Nr. 9 (28. Februar 2007): 2349–56. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.
- Shaw, P., K. Eckstrand, W. Sharp, J. Blumenthal, J. P. Lerch, D. Greenstein, L. Clasen, A. Evans, J. Giedd, und J. L. Rapoport. „Attention-Deficit/hyperactivity Disorder Is Characterized by a Delay in Cortical Maturation.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, Nr. 49 (4. Dezember 2007): 19649–54. doi:10.1073/pnas.0707741104.
- Sincock, Brenna Peggy. „Clinical Applicability of Adaptive Speech Testing : A Comparison of the Administration Time, Accuracy, Efficiency and Reliability of Adaptive Speech Tests with Conventional Speech Audiometry.“, 2008.
- Sonuga-Barke, Edmund J. S., und F. Xavier Castellanos. „Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis.“ *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 31, Nr. 7 (2007): 977–86. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.02.005.
- Sowell, Elizabeth R., Paul M. Thompson, Suzanne E. Welcome, Amy L. Henkenius, Arthur W. Toga, und Bradley S. Peterson. „Cortical Abnormalities in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.“ *The Lancet* 362, Nr. 9397 (22. November 2003)

- Spencer, Thomas J., Joseph Biederman, Bertha K. Madras, Darin D. Dougherty, Ali A. Bonab, Elijah Livni, Peter C. Meltzer, Jessica Martin, Scott Rauch, und Alan J. Fischman. „Further Evidence of Dopamine Transporter Dysregulation in ADHD: A Controlled PET Imaging Study Using Altropane.“ *Biological Psychiatry*, Autism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder, 62, Nr. 9 (1. November 2007): 1059–61. doi:10.1016/j.biopsych.2006.12.008.
- Sprich, Susan, Joseph Biederman, Margaret Harding Crawford, Elizabeth Mundy, und Stephen V. Faraone. „Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD.“ *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 39, Nr. 11 (November 2000): 1432–37. doi:10.1097/00004583-200011000-00018.
- Sripada, Chandra, Daniel Kessler, Yu Fang, Robert C. Welsh, Krishan Prem Kumar, und Michael Angstadt. „Disrupted Network Architecture of the Resting Brain in Attention-Deficit/hyperactivity Disorder.“ *Human Brain Mapping* 35, Nr. 9 (1. September 2014): 4693–4705. doi:10.1002/hbm.22504.
- Steinhausen, Hans-Christoph. *Hyperkinetische Störungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen*. Kohlhammer, 2000.
- Stiensmeier-Pelster, J., M. Schürmann, und K. Duda. „DIKJ: Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche. 2. überarbeitete und neu normierte Auflage.“ *Göttingen: Hogrefe*, 2000.
- Tsukatani, Toshiaki, Takaki Miwa, Mitsuru Furukawa, und Richard M. Costanzo. „Detection Thresholds for Phenyl Ethyl Alcohol Using Serial Dilutions in Different Solvents.“ *Chemical Senses* 28, Nr. 1 (1. Januar 2003): 25–32. doi:10.1093/chemse/28.1.25.
- Tegelbeckers, Jana, Nico Bunzeck, Emrah Duzel, Björn Bonath, Hans-Henning Flechtner, und Kerstin Krauel. „Altered Salience Processing in Attention Deficit Hyperactivity Disorder.“ *Human Brain Mapping* 36, Nr. 6 (1. Juni 2015): 2049–60. doi:10.1002/hbm.22755.
- Uddin, Lucina Q., A. M. Clare Kelly, Bharat B. Biswal, Daniel S. Margulies, Zarrar Shehzad, David Shaw, Manely Ghaffari, u. a. „Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD.“ *Journal of Neuroscience Methods* 169, Nr. 1 (März 2008): 249–54. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.11.031.
- Watzlawik, Meike. „Die Erfassung des Pubertätsstatus anhand der Pubertal Development Scale.“ *Diagnostica* 55, Nr. 1 (1. Januar 2009): 55–65. doi:10.1026/0012-1924.55.1.55.
- Weierstall, Roland. „Entwicklung eines psychophysikalischen Leistungstests zur geruchlichen Diskriminationsfähigkeit.“ *Düsseldorf*, 2009
- Weiland, Romy, Michael Macht, Heiner Ellgring, Silke Groß-Lesch, Klaus-Peter Lesch, und Paul Pauli. „Olfactory and Gustatory Sensitivity in Adults with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder.“ *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 3, Nr. 1 (8. Januar 2011): 53–60. doi:10.1007/s12402-010-0052-9.
- Wilens, Timothy E. MD „Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder“: *Journal of Clinical Psychopharmacology*. LWW.
- Willcutt, Erik G., Alysia E. Doyle, Joel T. Nigg, Stephen V. Faraone, und Bruce F. Pennington. „Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review.“ *Biological Psychiatry* 57, Nr. 11 (1. Juni 2005): 1336–46. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.006.
- Willcutt, Erik G. „The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review.“ *Neurotherapeutics* 9, Nr. 3 (1. Juli 2012): 490–99. doi:10.1007/s13311-012-0135-8.
- Wu, Kailiang, Yee C. Ung, David Hwang, Ming S. Tsao, Gail Darling, Donna E. Maziak, Romeo Tirona, Kathy Mah, und C. Shun Wong. „Autocontouring and Manual Contouring: Which Is the Better Method for Target Delineation Using 18F-FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer?“ *Journal of Nuclear Medicine* 51, Nr. 10 (2010): 1517–23.
- Yousem, D. M., R. J. Geckle, W. B. Bilker, D. A. McKeown, und R. L. Doty. „Posttraumatic Olfactory Dysfunction: MR and Clinical Evaluation.“ *American Journal of Neuroradiology* 17, Nr. 6 (1. Juni 1996): 1171–79.
- Yu, Dongchuan. „Additional Brain Functional Network in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase Synchrony Analysis.“ *PLOS ONE* 8, Nr. 1 (31. Januar 2013): e54516. doi:10.1371/journal.pone.0054516.

Anhang: Telefoninterview

Telefon-Checkliste Vpn, fMRT_Geruch/Habenular_ADHS

Datum

Vp-Nr.
(Bleistift)

Patient

Kontrolle

Kontakt durch: _____

Name Eltern: _____ Name Kind: _____

Adresse: _____ Telefonnummer: _____ / _____

Geb.-Datum: _____ Alter: _____ (7 – 12 Jahre) Geschlecht: m Händigkeit: li. beid. re.

Schulart: Gym. Real. Haupt. Ges. Sond. Klasse: ____ Leistungen (Ø letztes Zeugnis): _____ *

Schulprobleme: ja welche? _____ nein
(LRS?)

Sonst. Emot. Probleme: ja welche? _____ nein
(Verhaltensauffälligkeiten, psychische Störungen, Traumata, Depressionen)

Akute Erkrankungen/ Atemwege ja welche? _____ nein
(akute Erkrankung Atemwege)

Chronische Erkrankungen / Atemwege? ja welche? _____ nein
(Gehirnerschütterung, Tumor, Wahrnehmungsstörungen, Schilddrüse, Diabetes, Allergien, chron. Erkrankung Atemwege, Anosmie)

Geburtsgewicht** : _____ Kopf-/Schädelverletzungen: ja welche? _____ nein
(Ausschluss < 1500gr)

Vorheriger Kontakt zur Beratungsstelle ja beschreibe: _____ nein
(Kinder-/ Jugendpsychiater/Schulpsychologen)

Symptome/Diagnose: _____

Zurzeit Medikamente?

ja Name? _____ warum? _____ seit wann? _____

Name? _____ warum? _____ seit wann? _____

Name? _____ warum? _____ seit wann? _____

Metallteile im oder am Körper ja nein

(Piercings, fixe Zahnsperre, Zahnschrauben, Prothesen/ Implantate, Gefäßclips)

Herzschrittmacher ja nein Operationen (Herzen, Kopf, Gefäße) ja nein

Epilepsie/Krampfanfälle ja nein Angst in engen Räumen? ja nein

Benötigt Brille*** ja nein Tinnitus / Schwerhörigkeit ja nein

Stärke Fehlsichtigkeit:

sonstige Einschränkungen/Behinderung? ja welche? _____ nein

Datum für Vorgespräch: _____ Uhrzeit: _____ Ort: _____

Bemerkungen:
letztes Zeugnis mitbringen

*Kopie

**Mutterpass mitbringen

*** ggf. Kontaktlinsen mitbringen

Anhang: Schwellentest

VP-Nr.: _____ VL: _____ Datum: _____ Schwelle: _____

Konzentration	G - zuerst Geruch, dann Lösungsmittel präsentieren L - zuerst Lösungsmittel, dann Geruch präsentieren ↑ richtig 0 falsch Fehler ↑ 2x ✓ ↓ Fehler ↑ 5x ✓ □ Fehler □ 2x ✓ □	Mittelwertsberechnung				
		Wert* 1.WP: _____	Wert* 2.WP: _____	Wert* 3.WP: _____	Wert* 4.WP: _____	Mittelwert ____, ____
		2x ✓ ↓ Fehler ↑ Fehler □ 2x ✓ □	Fehler ↑ 2x ✓ ↓ Fehler □ 2x ✓ □	2x ✓ ↓ Fehler ↑ Fehler □ 2x ✓ □	Fehler ↑ 2x ✓ ↓ Fehler □ 2x ✓ □	Ende
	5x insgesamt Stufe 1 falsch: 1 2 3 4 5 → Testside 6x richtig = Schwelle 0	6x richtig = Schwelle 0	6x richtig = Schwelle = MW (WP1 - WP2)	6x richtig = Schwelle = MW (WP1 - WP4)		
1	→ 0 0 0 0 1 1 0 0 0	1 0 1 0 1 0 1 0	0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0		
2	1 1 0 0 0	1 0	0 0	0 0		
3		0 0	0 0	0 0		
4	1 1 0 0 0	1 0	0 0	0 0		
5		1 0	0 0	0 0		
6	0 0 0 0 0	0 0	0 0	0 0		
7		1 0	0 0	0 0		
8	0 0 0 0 0	0 0	0 0	0 0		
9		0 0	0 0	0 0		
10	0 0 0 0 0	0 0	0 0	0 0		
11		0 0	0 0	0 0		
12	0 0 0 0 0	0 0	0 0	0 0		
13	Start	0 0	0 0	0 0		
14		1 0	0 0	0 0		
15		1 0	0 0	0 0		
16	5x hintereinander Stufe 16 richtig: → Testside	1 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0		
		□ Schwelle 16	□ Schwelle 16	□ Schwelle = MW (WP1 - WP3)		

*Als Wert wird die Weidepunkt die letzte Konzentrationstufe vor dem Wechsel in die nächste Spalte eingetragen

Lebenslauf

Anne Deborah Scholz-Hehn

*03. Juli 1990
Schrammsweg 19 g
20249 Hamburg

ARBEIT

Assistenzärztin auf der Suchtstation (Stat. P2)

*Zentrum für psychosoziale Medizin
Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg*

Seit März 2016

Wissenschaftliche Hilfskraft

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

2011 - 2014

Extrawache

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

- Electronic Monitoring Unit (EMU) des Epilepsie-Zentrums

2009 - 2011

AUSBILDUNG

MEDIZINSTUDIUM

Studium der Humanmedizin

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Oktober 2009 - November 2015

PRAKTISCHES JAHR

Innere Medizin

Martin-Luther-Krankenhausbetrieb GmbH, Berlin

Juni - Oktober 2015

Chirurgie

Shanghai East Hospital (China)

März - Juni 2015

Psychiatrie

Zentrum für Integrative Psychiatrie ZIP gGmbH

November 2014 - März 2015

FAMULATUREN

Pädiatrie

Pädiatrische Gemeinschaftspraxis Hoheluft, Hamburg

Oktober 2013

Psychiatrie

imland GmbH, Rendsburg

September 2013

SCHULISCHE AUSBILDUNG

Allgemeine Hochschulreife
Gymnasium Winsen an der Luhe

Juni 2009

PUBLIKATION

Lorenzen A, Scholz-Hehn D, Wiesner CD, Wolff S, Bergmann TO, van Eimeren T, Lentfer L, Baving L, Prehn-Kristensen A. (2016) "Chemosensory processing in children with attention-deficit/hyperactivity disorder". *Journal of Psychiatric Research*, 76, 121-127.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass die Abhandlung bis auf die Beratung durch meinen wissenschaftlichen Betreuer meine eigene Arbeit ist. Die Inanspruchnahme fremder Hilfen habe ich aufgeführt sowie die wörtlich oder inhaltlich aus anderen Quellen entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet. Die vorliegende Arbeit habe ich weder ganz noch zum Teil einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegt. Zudem erkläre ich, dass ich bis zum heutigen Tage weder an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel noch an einer anderen Hochschule ein Promotionsverfahren endgültig nicht bestanden habe oder mich in einem entsprechenden Verfahren befinde oder befunden habe.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden in Form von Artikeln in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht bzw. zur Veröffentlichung eingereicht:

Lorenzen A, Scholz-Hehn D, Wiesner CD, Wolff S, Bergmann TO, van Eimeren T, Lentfer L, Baving L, Prehn-Kristensen A. (2016) “Chemosensory processing in children with attention-deficit/hyperactivity disorder”. *Journal of Psychiatric Research*, 76, 121-127.

Diese Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden.

Hamburg, den 21.11.2016

Deborah Scholz-Hehn