

Aus der

NEUROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK

der

LUDWIGS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Aufmerksamkeitsstörungen bei Neurofibromatose Typ 1 (Kindes- und Erwachsenenalter)

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Florian Bofinger

aus

München

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Adrian Danek
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Gerd Schulte-Körne
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	17.02.2011

Meinen Eltern und Großeltern, meiner Frau und meinen Kindern

1	Einleitung.....	6
1.1	Neurofibromatose.....	6
1.1.1	Neurofibromatose Typ 1 (NF1).....	6
1.1.2	Neurofibromatose Typ 2 (NF2).....	8
1.1.3	Kognitive Einschränkungen bei Neurofibromatose Typ 1....	8
1.2	Aufmerksamkeitsdefizit-Störungen.....	9
1.2.1	Diagnostik und Definition.....	9
1.2.2	Prävalenz.....	11
1.2.3	Ätiologie.....	12
1.2.4	Symptome in der Kindheit und im Erwachsenenalter.....	12
1.2.5	Therapie bei ADHS.....	13
1.3	Fragestellung.....	15
2	Patienten und Methodik.....	16
2.1	Untersuchungskollektiv.....	16
2.2	Untersuchungsverfahren.....	16
2.2.1	Epidemiologische Daten, Begleitmedikation.....	16
2.2.2	Diagnosekriterien nach DSM-IV für ADHS.....	17
2.2.3	Wender Utah Rating Scale (WURS-k).....	20
2.2.4	Conners' ADS Rating Scale.....	20
2.2.5	Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2.....	22
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Kollektiv.....	25
3.2	Medikamente.....	26
3.3	DSM-IV.....	26
3.4	WURS-k.....	29

3.5	Conners' ADHD Rating Scales.....	31
3.6	Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2.....	34
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	36
4	Diskussion.....	38
4.1	Neurofibromatose Typ 1 und ADHS.....	38
4.2	Vorkommen von ADHS bei NF1.....	39
4.2.1	ADHS nach DSM-IV-Kriterien.....	39
4.2.2	ADHS nach WURS-k-Kriterien.....	41
4.2.3	ADHS nach Conners' Rating Scale.....	43
4.3	ADHS und Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2.....	45
5	Zusammenfassung.....	49
6	Literaturverzeichnis.....	51
7	Anhang.....	56
7.1	Wender-Utah-Rating-Scale.....	56
7.2	CAARS-Self-Report: Short Version.....	58
7.3	Lebenslauf Florian Bofinger.....	59

1 Einleitung

Neurofibromatose Typ 1 (Synonym Morbus Recklinghausen) ist eine häufige, autosomal-dominant vererbte Krankheit mit unterschiedlich ausgeprägten, für die Krankheit spezifischen Symptomenkomplexen. Häufig sind Hautmanifestationen, cerebrale Tumore und kognitive Einschränkungen. Letztere zeigen sich im Zusammenhang mit der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), die schon im Kindesalter beobachtet wird. Zur ADHS im Kindesalter bei NF1 gibt es verschiedene Studien, die eine Prävalenz von etwa 40% (Mautner, VF et al. 2002) angeben. Zum Vorkommen von ADHS im Erwachsenenalter bei NF1 gibt es jedoch keine Studien.

1.1 Neurofibromatose

1.1.1 Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Neurofibromatose Typ 1 hat eine Prävalenz von ca. 2-3 Fällen pro 10000 Individuen. Diagnostische Kriterien der Neurofibromatose Typ 1, von denen das Vorhandensein von mindestens 2 obligat ist, sind:

- mindestens 6 Café-au-lait-Flecken (> 5 mm präpubertal, > 15 mm postpubertal),
- mindestens 2 Neurofibrome oder 1 plexiformes Neurofibrom,
- axilläre oder inguinale Sommersprossen,
- mindestens 2 Lisch-Knötchen,
- Optikusgliom
- Knochenveränderungen wie Keilbeindysplasie, Verdünnung langer Röhrenknochen mit oder ohne Pseudarthrose,
- Verwandter 1. Grades mit Neurofibromatose Typ 1.

(National Institutes of Health Consensus Development Conference 1988)

Weitere Befunde sind unter anderem so genannte "UBOs" ("Unknown Brain Objects",

cerebrale T2-Hyperintensitäten im MRT, bei ca. 60-70%), Kleinwüchsigkeit (ca. 30%), Makrocephalie (ca. 45%), Skoliose (12-20%), Kopfschmerzen (10-20%), Epilepsie (3-5%) und Nierenarterienstenosen (1-2%) (Fisch, GS 2003).

Zahlreich kommen auch kognitive Leistungseinschränkungen vor. Diese sind im Kindesalter gehäuft, können jedoch auch bei Erwachsenen auftreten und führen nicht selten zu schweren psychosozialen Einschränkungen. Ca. 40-60% aller Kinder mit Neurofibromatose Typ 1 haben Lernstörungen.

1.1.1.1 Neurofibromin

Neurofibromin wird auf dem langen Arm des Chromosoms 17 (Genlocus 11q2) kodiert und hat unter anderem eine Funktion als Tumorsuppressor (Johnson, MR et al. 1994). Das Gen wurde 1990 komplett entschlüsselt. Bei Neurofibromatose Typ 1 bestehen auf diesem Gen Mutationen. Diese Mutationen erklären die Entstehung von verschiedenen Tumoren des Nervensystems, die bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten gehäuft auftreten. Die 60 Exons des Neurofibromatose Typ 1-Gens kodieren unterschiedliche Neurofibromin-Isotypen. Von mindestens einem dieser Neurofibromin-Isotypen weiß man, dass dessen Expression spezielle Auswirkungen auf kognitive Leistungen hat (Costa, RM et al. 2001).

Die phänotypische Ausprägung der Neurofibromatose ist in Familien mit der gleichen Neurofibromatose Typ 1-Gen-Mutation unterschiedlich. Im Umkehrschluss ist es daher sehr unwahrscheinlich, dass bestimmte Neurofibromatose Typ 1-Mutationen zu bestimmten Phänotypen führen. Zwei Untersuchungen (Jenne, DE et al. 2001, Riva, P et al. 2000) konnten jedoch zeigen, dass eine komplette Neurofibromatose Typ 1-Gendeletion zu einem erhöhten Auftreten eines bestimmten Phänotyps führt. Dieser Phänotyp zeigt einen hohen Anteil an schweren Lernstörungen oder mentaler Retardierung in Verbindung mit fazialen Dysmorphien und einer hohen Frequenz von Neurofibromen (Kayes, LM et al. 1992a, Kayes, LM et al. 1992b, Kayes, LM 1994).

Eine ursächliche Therapie für Neurofibromatose Typ 1 gibt es momentan noch nicht. Aktuell besteht eine intensive Forschungstätigkeit im Bereich molekulargenetischer Therapieansätze.

Neuere Untersuchungen an Mäusen (Costa, RM et al. 2001) konnten zeigen, dass Neurofibromin eine Funktion als GTPase aktivierendes Protein (GAP) hat und in dieser

Funktion in der Signalkaskade von ras Einfluss ausübt. Ras liegt biologisch aktiv als ras-GTP und inaktiv als ras-GDP vor. Aktives ras bewirkt eine Aktivierung von nachgeschalteten Wachstumssignalen, die z.B. für die Tumorentstehung und für synaptische Lernvorgänge eine Rolle spielen. Neurofibromin aktiviert die GTPase, welche aktives ras-GTP in inaktives ras-GDP transformiert. Beim Fehlen von Neurofibromin findet man daher eine erhöhte Aktivierung des ras-Signalweges, was einen Einfluss auf die Tumorentstehung und einen Einfluss auf Lernprozesse auch beim Menschen haben könnte. Ergebnisse bei Mäusen haben gezeigt, dass durch eine Normalisierung der ras-Aktivität Lerndefizite wieder ausgeglichen werden können (Costa, RM, Silva, AJ 2002). Dies ist ein wichtiger Aspekt und stellt einen potentiellen ursächlichen Therapieansatz der Neurofibromatose Typ 1 dar, zumal das Verständnis der durch Neurofibromin abhängigen Prozesse immer weiter wächst.

1.1.2 Neurofibromatose Typ 2 (NF2)

Bei der Neurofibromatose Typ 2, der sogenannten „zentralen Neurofibromatose“, handelt es sich um eine eigenständige Erkrankung, die nicht mit Neurofibromatose Typ 1 verwechselt werden darf. Genetisch handelt es sich um ein fehlerhaftes Merlin/Schwannomin-Gen auf Chromosom 22 (Rouleau, GA et al. 1993). Klinisch unterscheidet sie sich von Neurofibromatose Typ 1 durch das Auftreten von bilateralen Akustikusneurinomen und cerebralen, spinalen oder meningealen Tumoren.

1.1.3 Kognitive Einschränkungen bei Neurofibromatose Typ 1

Erst Anfang der neunziger Jahre wurden erste Untersuchungen mit standardisierten, psychometrischen Tests bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten durchgeführt. Frühere Untersuchungen zeigten oft systematische Fehler: es gab keine klare Unterscheidung zwischen Neurofibromatose Typ 1 und Neurofibromatose Typ 2; ferner wurde unter anderem auch der höchste Schul-/Hochschulabschluss als Surrogatmarker der Intelligenz herangezogen und das Vorkommen von cerebralen Veränderungen wie z.B. Tumoren als möglicher Einflussfaktor wurde nicht beachtet.

Das Vorkommen einer mentalen Retardierung, definiert als ein IQ von zwei Standardabweichungen unter dem Bevölkerungsdurchschnitt, liegt bei NF1 in neueren

Studien zwischen 4,8% und 11% (Wadsby, M et al. 1989). Die Inzidenz in der Normalbevölkerung liegt bei etwa 2-3%. Neurofibromatose Typ 1-Patienten zeigen hier also ein zwei- bis dreifach höheres Risiko.

Nach verschiedenen Arbeiten (Dilts, CV et al. 1996, Eliason, MJ 1986, Ferner, RE et al. 1996, Hofman, KJ et al. 1994, Legius, E et al. 1994, Moore, BD, 3rd et al. 1994, North, K et al. 1994, Steen, RG et al. 2001, Stine, SB, Adams, WV 1989, Varnhagen, CK et al. 1988) liegt der IQ von Neurofibromatose Typ 1-Patienten mit 89-98 innerhalb der Standardabweichung der Normalbevölkerung (Standardabweichung 15, Mittelwert 100).

Etwa 40% (30-65%) aller Neurofibromatose Typ 1-Patienten zeigen Lernstörungen. Häufiger betroffen sind männliche Patienten oder Patienten aus einem schlechteren sozialen Umfeld. Artikulationsprobleme sind häufig (25%), jedoch selten so schwer ausgeprägt, dass sie die Verständlichkeit der Sprache beeinträchtigen. Die motorische Koordination ist ebenfalls häufig gestört, bis zu ein Drittel der Kinder mit Neurofibromatose Typ 1 zeigen hier eine signifikante Beeinträchtigung. Die verschiedenen Lernstörungen scheinen jedoch kein sekundäres Problem auf dem Boden einer globalen intellektuellen Beeinträchtigung zu sein. In einer neueren Untersuchung wurden bei 81% eines Kollektivs von Neurofibromatose Typ 1-Kindern (8-16 Jahre) mittelschwere bis schwere kognitive Beeinträchtigungen festgestellt (Hyman, SL et al. 2005).

Das Vorkommen von ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung) bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten im Kindesalter wird unterschiedlich beschrieben und liegt bei etwa 40% (Anderson, BW 1992, Barton, B, North, K 2004). Andere Studien konnten kein erhöhtes Auftreten von Aufmerksamkeitsdefiziten von Neurofibromatose Typ 1-Kindern im Vergleich zu deren gesunden Geschwistern zeigen.

1.2 Aufmerksamkeitsdefizit-Störungen

1.2.1 Diagnostik und Definition

Die Arbeitsgemeinschaft Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung der Kinder- und Jugendärzte e.V. definiert die Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS, auch: Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom, Hyperkinetisches Syndrom HKS) wie folgt:

„ADHS liegt vor, wenn unaufmerksames und impulsives Verhalten mit oder ohne deutliche Hyperaktivität ausgeprägt ist, nicht dem Alter und Entwicklungsstand entspricht und zu deutlicher Beeinträchtigung in verschiedenen sozialen Bezugssystemen und im Leistungsbereich von Schule und Beruf führt.“

(Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. 2007)

Nach dem DSM-IV (American Psychiatric Association 2007) gibt es drei verschiedene Haupttypen:

- Eine Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung, bei der es – wie der Name bereits sagt – sowohl eine Aufmerksamkeits- wie auch eine Hyperaktivitätskomponente gibt,
- eine ADHS mit überwiegender Aufmerksamkeitsstörung (auch als ADS bezeichnet),
- sowie eine ADHS mit überwiegender Hyperaktivitätskomponente.

Bei Erwachsenen ist meist die Hyperaktivitätskomponente nicht (mehr) sehr stark ausgeprägt, die Aufmerksamkeitsstörung steht hier im Vordergrund.

ADHS wird nach ICD-10 (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision, German Modification; Version 2005) wie folgt verschlüsselt (Tabelle 1).

F90-F98	Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
F90.-	Hyperkinetische Störungen (exklusive Affektive Störungen, Angststörungen, Schizophrenie, tief greifende Entwicklungsstörungen)
F90.0	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung Aufmerksamkeitsdefizit bei: <ul style="list-style-type: none"> • hyperaktivem Syndrom • Hyperaktivitätsstörung • Störung mit Hyperaktivität Exklusive: Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1)
F90.1	Hyperkinetische Störungen des Sozialverhaltens Hyperkinetische Störung verbunden mit Störung des Sozialverhaltens
F90.8	Sonstige hyperkinetische Störungen
F90.9	Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet Hyperkinetische Reaktion der Kindheit oder des Jugendalters ohne nähere Angaben Hyperkinetisches Syndrom ohne nähere Angaben
F98.8	Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend <ul style="list-style-type: none"> • Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität • Daumenlutschen • Exzessive Masturbation • Nägelkauen • Nasebohren

Tabelle 1: ADHS-Relevante ICD-10-Codes.

1.2.2 Prävalenz

Je nach zugrunde liegenden Diagnosekriterien und dem befragten Personenkreis (Kinder, Eltern, Lehrer) hat die ADHS in der Normalbevölkerung bei Jugendlichen von 6-18 Jahren eine Prävalenz von mindestens 5% (Barbarese, WJ et al. 2002, Baumgaertel, A 1995, Rowland, AS et al. 2001). Damit hat die ADHS den Stellenwert einer der häufigsten, wenn

nicht gar der häufigsten kinderpsychiatrischen Störung. Die Geschlechterverteilung liegt, je nach Subtyp, zwischen 2:1 (m:w, unaufmerksamer Subtyp) und 5:1 (m:w, hyperaktiver-impulsiver Subtyp).

1.2.3 Ätiologie

Ursächlich für ADHS scheint eine Störung im Bereich der biogenen Amine Dopamin und Noradrenalin zu sein. Eine verstärkte Aktivität des striatalen Dopamin-Transporters DAT1 mit konsekutiver Erniedrigung der präsynaptischen Dopamin-Konzentration konnte nachgewiesen werden (Cook, EH, jr. et al. 1995).

Die hauptsächlichen Defizite bei ADHS sind im Rahmen der Informationsaufnahme und -verarbeitung zu finden. Betroffen sind z.B. Intention, Vorbereitungsphasen, Perzeption, Verschlüsselung eines Reizes und Reaktion. Eine Therapie mit Methylphenidat (z.B. Ritalin®) kann diese Defizite abschwächen: Eine Verbesserung der Konzentration nach Methylphenidat-Einnahme konnte in verschiedenen Untersuchungen (Lee, M et al. 2008, Swanson, JM 2004) nachgewiesen werden.

1.2.4 Symptome in der Kindheit und im Erwachsenenalter

Kinder mit ADHS können ohne spezielle Förderung oft keinen für ihre Intelligenz adäquaten Schul-/Hochschulabschluss erreichen. Eine Betreuung durch einen kinderpsychiatrischen Arzt bzw. durch andere, im Umgang mit ADHS erfahrenen Berufsgruppen ist daher notwendig, da psychosoziale Probleme sonst aggravieren können. An sekundären Problemen sind hier z.B. Aggressivität und Depression zu nennen.

Häufig stellen sich Patienten erst im Erwachsenenalter mit den Symptomen einer ADHS vor, ohne dass im Jugendalter die Diagnose gestellt wurde. Bei genauer Nachfrage findet man die Symptome einer ADHS schon im Kindesalter.

Die wesentlichen Symptome, die auch noch im Erwachsenenalter zu finden sind, sind (Krause, J, Krause, K 2003):

- Aufmerksamkeitsstörungen (Unfähigkeit der willentlichen Fokussierung der Aufmerksamkeit auf eine Sache),
- motorische Störungen,

- mangelhafte Impulskontrolle,
- Desorganisation,
- Probleme im sozialen Umfeld,
- Schwierigkeiten in persönlichen Beziehungen,
- emotionale Störungen und
- Stress-Intoleranz.

Wichtig zu erwähnen ist, dass eine motorische Unruhe im Sinne einer hyperkinetischen Störung nicht zwingend für den Untersucher nach außen hin sichtbar sein muss. Dies gilt besonders für das Erwachsenenalter. Es besteht oft eine Diskrepanz zwischen äußerer Ruhe und innerlicher Aufregung, die der Patient nur schwer vermitteln kann. Erwachsene haben im Laufe ihres Lebens häufig Coping-Strategien entwickelt. So suchen sich Patienten mit ADHS häufig Berufe, in denen sie viel unterwegs sind (z.B. Außendienstmitarbeiter), da sie sich so nicht über längere Zeit mit der gleichen Sache beschäftigen müssen (wechselnde Arbeitsplätze/Kunden) und zudem nicht ruhig auf einer Stelle sitzen müssen (Krause, J, Krause, K 2003).

In Belastungssituationen besteht häufig eine geringe Stressintoleranz, die durch impulsive Ausbrüche mit negativen Auswirkungen auf die Umwelt auffällt.

1.2.5 Therapie bei ADHS

Der Therapieansatz beinhaltet folgende Punkte:

- eingehende Aufklärung der Patienten (und der Eltern), wiederholte Gespräche über den Verlauf der Krankheit,
- psychologische Betreuung,
- gezielte Behandlung von Teilleistungsschwächen und
- medikamentöse Behandlung bei deutlicher Beeinträchtigung im Leistungs- und psychosozialen Bereich und hohem Leidensdruck.

Da durch eine medikamentöse Therapie die weitere Entwicklung des Patienten deutlich ins Positive gelenkt werden kann, ist sie laut aktuell gültigen Leitlinien zwingend indiziert (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. 2007). Spontanremissionen

gibt es praktisch nicht. Als Therapeutika kommen Methylphenidat und DL-Amphetamin zum Einsatz.

1.3 Fragestellung

Es ist bekannt, dass die Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuft auftritt.

Die Prävalenz von ADHS **im Kindesalter** bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten wird zwischen 17.6% und 49.5% (Bawden, H et al. 1996, Eliason, MJ 1986, Koth, CW et al. 2000, Mautner, VF et al. 2002, Moore, BD, 3rd et al. 2000) angegeben.

Daten zur Prävalenz bei Erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 fehlen.

Diese Arbeit möchte anhand eines eigenen Kollektivs folgende Punkte untersuchen:

- Wie häufig tritt ADHS bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten auf?
- Wie ist die Prävalenz im Kindesalter verglichen mit dem Erwachsenenalter?
- Welche Tests sind geeignet, ADHS im Kindes- bzw. Erwachsenenalter festzustellen?
- Wie sind die Ergebnisse der Tests untereinander zu vergleichen?

2 Patienten und Methodik

2.1 Untersuchungskollektiv

Untersucht wurden 114 Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (nach den NIH-Consensus-Kriterien) sowie eine Kontrollgruppe von 23 Probanden. Die Patientendaten wurden allesamt von einer Ärztin für Allgemeinmedizin, die auf die Behandlung von Neurofibromatose Typ 1-Patienten spezialisiert ist, zwischen September 2002 und September 2003 erhoben (Praxis Dr. med. Ute Wahlländer-Danek, 82049 Pullach).

Von allen Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung vor, bei Minderjährigen von deren Erziehungsberechtigten.

2.2 Untersuchungsverfahren

Erhoben wurden bei allen Patienten:

- epidemiologische Daten, Begleitmedikation,
- Erfüllung der Diagnosekriterien nach DSM-IV für ADHS (American Psychiatric Association 2007),
- Wender-Utah-Rating-Scale "WURS-k" (Ward, MF et al. 1993) in der deutschen Bearbeitung von Retz-Junginger et al. (Retz-Junginger, P et al. 2003, Retz-Junginger, P et al. 2002),
- der Altersgruppe angepasst ausgewählte Conner's ADS-Rating-Scales (Conners, CK 1973, Conners, CK 1998, Conners, CK et al. 1998a, Conners, CK et al. 1998b) und
- Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2 (Brickenkamp, R 1994).

2.2.1 Epidemiologische Daten, Begleitmedikation

Hierzu wurde Geschlecht, Alter, Wohnort, aktuelle Medikation, Schulabschluss und Zeitpunkt der Untersuchung notiert. Gegebenenfalls wurden medizinische, psychische oder soziale Besonderheiten vermerkt.

Patienten und Probanden über 18 Jahre galten als Erwachsene, unter 18 Jahren wurden sie als Kinder eingestuft.

2.2.2 Diagnosekriterien nach DSM-IV für ADHS

Nach den Diagnosekriterien des DSM-IV (American Psychiatric Association 2007) wurde die Diagnose ADHS gestellt, wenn Symptome der Unaufmerksamkeit (A1) und/oder Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität (A2) vorhanden waren **sowie** diese Symptome vor dem 7. Lebensjahr auftraten (B), eine Beeinträchtigung durch die Symptome in 2 oder mehr Bereichen gegeben war (C), eine deutliche Beeinträchtigung im schulischen, beruflichen oder sozialen Umfeld bestand (D) und diese Symptome nicht durch eine andere psychische Störung besser zu erklären waren (E).

A1 Unaufmerksamkeit

Vorhandensein von sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit während der letzten sechs Monate in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessen Ausmaß:

- Proband beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten,
- hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten,
- scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen,
- führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund oppositionellen Verhaltens oder Verständigungsschwierigkeiten),
- hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
- vermeidet häufig Aufgaben, die länger dauernde geistige Anstrengungen erfordern (wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben) oder hat eine Abneigung dagegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig damit,
- verliert häufig Gegenstände, die für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt werden (z.B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug),
- lässt sich oft durch äußere Reize leicht ablenken,
- ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.

A2 Hyperaktivität und Impulsivität

Beständiges Vorhandensein von sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Hyperaktivität und Impulsivität während der letzten sechs Monate in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß:

Hyperaktivität

- zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum,
- steht in der Klasse oder in Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird, häufig auf,
- läuft herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben),
- hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen,
- ist häufig "auf Achse" oder handelt oftmals, als wäre er/sie "getrieben",
- redet häufig übermäßig viel.

Impulsivität

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

B

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

C

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

D

Es müssen deutliche Hinweise auf klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen in sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsbereichen vorhanden sein.

E

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

Subtypen:

Typ 1:

Wenn die Kriterien A1 und A2 während der letzten sechs Monate erfüllt waren: DSM-IV 314.01 (ICD-10 F90.00) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Mischtypus.

Typ 2:

Wenn Kriterium A1, nicht aber Kriterium A2 während der letzten sechs Monate erfüllt war: DSM-IV 314.0 (ICD-10 F98.8) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend unaufmerksamer Typus.

TYP 3:

Wenn Kriterium A2, nicht aber Kriterium A1 während der letzten sechs Monate erfüllt war: DSM-IV 314.01 (ICD-10 F90.1) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typus.

Bei Personen (besonders Jugendlichen und Erwachsenen), die zum gegenwärtigen Zeitpunkt ADHS-Symptome zeigen, aber nicht mehr alle Kriterien erfüllen, wird "teilremittiert" spezifiziert.

2.2.3 Wender Utah Rating Scale (WURS-k)

Die Wender Utah Rating Scale wurde erstmals 1993 von Ward, Wender und Reimherr vorgestellt (Ward, MF et al. 1993). Sie dient als einfacher Selbstbeurteilungs-Test zur retrospektiven Erfassung einer ADHS in der Kindheit.

2002 stellten Retz-Junginger et al. die hier benutzte deutsche Kurzform erstmals vor (Retz-Junginger, P et al. 2002). Sie hatten anhand der Daten von 703 Probanden die Fragen mit der höchsten Trennschärfe sowie optimaler mittlerer Antwortausprägung ermittelt.

Redundante Fragen wurden eliminiert.

Die Probanden füllen einen Fragebogen mit 25 Fragen aus, dessen Bearbeitung ca. 10 Minuten dauert. Alter, Geschlecht sowie Schulabschluss werden ebenfalls erfasst. Der Fragebogen befasst sich retrospektiv mit dem Alter zwischen 8-10 Jahren. 21 Fragen sind nach optimaler Trennschärfe und mittlerer Antwortausprägung (MAA) ausgewählt worden, weiterhin enthält er vier Kontrollfragen. Die Retest-Reliabilität beträgt 0,9.

In der Untersuchung von Retz-Junginger et al. lag der Mittelwert der Kontrollgruppe bei 16,5 Punkten (Standardabweichung=9,8; Median 15; Bereich 0-53), die maximal erreichbare Punktzahl bei 84. In der Auswertung von 95 klinischen und 321 forensischen Patienten ergab sich für die Gruppen ein Mittelwert von 24,4 bzw. 25,2 Punkten (Standardabweichung 15,4 bzw. 13,7, Bereich 0-68 bzw. 0-68).

Als Cut-Off-Wert für das Vorhandensein einer ADHS wurde von Retz-Junginger et al. ein Wert über 30 Punkte für ein männliches Kollektiv ermittelt. Obwohl für weibliche Testpersonen noch kein Wert angegeben wurde (Retz-Junginger, P et al. 2003), wurde in der hier vorliegenden Auswertung für beide Geschlechter ein Cut-Off-Wert von über 30 Punkten benutzt.

2.2.4 Conners' ADS Rating Scale

Der amerikanische Psychologe C. Keith Conners entwickelte über einen Zeitraum von 30 Jahren anhand eines großen normativen Kollektivs Tests um Kinder und Erwachsene mit ADS zu identifizieren (Conners, CK 1973, Conners, CK 1998, Conners, CK et al. 1998a, Conners, CK et al. 1998b). Hier wurde die Kurzversion von 1997 benutzt, davon folgende Testbögen:

2.2.4.1 CAARS-S:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self Report:Short Version)

Diese Bögen (normiert an 1026 Individuen) erhielten alle erwachsenen Patienten und Probanden.

2.2.4.2 CRSR-S (Conners' Rating Scale Revised Short Version)

Hier handelt es sich um ein Set bestehend aus den Testbögen CPRS-S (Conners' Parent Rating Scale), CTRS-S (Conners' Teachers Rating Scale) und CASS-S (Conners' ADHD Self Scale). Die Bögen sind durch über 11.000 Tests validiert und optimiert worden, ferner besteht eine Normierungstabelle (T-Werte). Die CASS-S-Bögen sind für Kinder von 3 bis 17 Jahren entwickelt worden.

Alle Testbögen wurden nach Alter und Geschlecht ausgewertet. Es wurden zunächst die Rohwerte bestimmt. Anhand der Normierungstabellen wurden dann nach Alter und Geschlecht untereinander vergleichbare T-Werte bestimmt.

Die T-Werte lassen sich auch zwischen den unterschiedlichen Testbögen vergleichen.

Folgende Aspekte werden auf den Testbögen erfasst:

- Inattention (Fragen zur Unaufmerksamkeit)
- Hyperactivity (Fragen zur Hyperaktivität)
- Impulsivity (Fragen zur Impulsivität, nur CAARS-S:S für Erwachsene)
- Self-Conception (Fragen zum Selbstbild, nur CAARS-S:S für Erwachsene)
- Oppositional (Aufmüpfigkeit, nur CPRS/CTRS)
- Conduct Problems (Verhaltensprobleme, nur CASS)
- ADHD (Fragen zur ADHS, entsprechend den DSM-IV-Kriterien)

Eine ADHS kann als sehr wahrscheinlich angenommen werden, wenn der alters- und geschlechtskorrigierte T-Wert über 65 (über 1,5 Standardabweichungen vom Mittelwert) liegt.

- zeitlicher Verlauf der Leistung, woraus sich Rückschlüsse auf Besonderheiten des Arbeitsverhaltens ziehen lassen.

Die Probanden werden vom Versuchsleiter hierzu mit einem standardisierten Text instruiert. Pro Zeile haben sie 20 Sekunden Zeit, danach gibt der Versuchsleiter ein Kommando, dass in die nächste Zeile gesprungen werden soll.

In der Auswertung kommen verschiedene Messwerte zum Einsatz:

- GZ: Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen,
- F: Fehlerrohwert (Summe aller Fehler F_1 , der Auslassungsfehler, und F_2 , der Verwechslungsfehler),
- F-Vert.: Fehler-Verteilung (bietet Anhalt dafür, ob sich die Fehler gleichmäßig verteilen oder ob es auffällige Schwerpunkte am Anfang oder Ende des Tests gibt),
- F%: Fehlerprozentwert pro Testteil,
- SB: Schwankungsbreite (Differenz zwischen maximaler und minimaler Teilzeitleistung, Aussage über Konstanz des Arbeitens),
- GZ-F: Gesamtleistung (misst die einfach - im Gegensatz zu GZ-2F, s.u. - fehlerkorrigierte Leistungsmenge; verschiedene Untersuchungen zeigen, dass der Wert normal verteilt und hoch reliabel ist),
- GZ-2F: doppelt fehlerkorrigierte Mengenleistung; die Fehler haben einen höheren Einfluss auf die Gesamtleistung,
- KL: Konzentrationsleistungswert (Anzahl der richtig durchgestrichenen relevanten Zeichen abzüglich der Verwechslungsfehler F_2),
- Ü-Syndrom: Übersprung-Syndrom (außergewöhnlich hohe Tempo/-Mengenleistung bei hohem Fehleranteil).

Für den Test d2 liegen Normwerte aus einer großen Population für Hauptschüler, Berufsschüler und Oberschüler, jeweils männlich/weiblich getrennt in verschiedenen Altersklassen, sowie für Erwachsene in drei verschiedenen Altersgruppen vor. Es können jeweils der Prozentrang (PR) für GZ und GZ-F sowie andere Messwerte (KL) abgelesen werden. Dies ist gerade für die vorliegende Untersuchung ein wichtiger Aspekt, da hier anhand des untersuchten Kollektivs Abweichungen von der Norm aufgezeigt werden

können.

Als Test-Hauptkriterium wird der Standardwert der Konzentrationsleistung (KL) herangezogen, da dieser Wert eine gute Verfälschungsresistenz und eine hohe differentialdiagnostische Leistungsfähigkeit besitzt. Zudem korreliert er gut mit GZ-F und GZ-2F. Die Tatsache, dass Pharmaka eine Auswertung auf das Testergebnis haben können (Meyer, FP et al. 1984), wurde in dieser Auswertung berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektiv

Untersucht wurden insgesamt 137 Personen. Hiervon war bei 114 Patienten die Diagnose Neurofibromatose Typ 1 nach den NIH Kriterien (siehe 1.1.1 S. 6) gestellt worden.

46 Patienten waren bis 18 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt der Kinder lag bei 11,0 ($\pm 4,3$) Jahren (männlich:weiblich 65%:35%; das jüngste Kind war 5 Jahre alt).

Das mittlere Alter der erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten betrug 41,8 ($\pm 12,8$) Jahre (19-68 Jahre, m:w 47:53%, Abbildung 2).

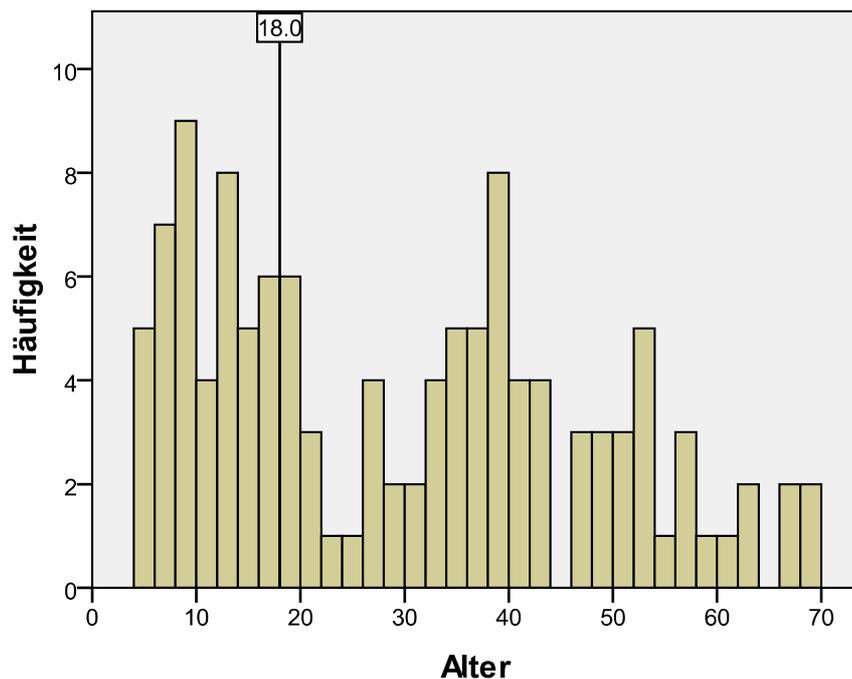


Abbildung 2: Altersverteilung der Neurofibromatose Typ 1-Patienten (n=114). Die Gruppe der Kinder bis achtzehn Jahre ist durch eine vertikale Linie markiert.

Als Vergleichsgruppe dienten 23 gesunde Erwachsene mit einem Altersdurchschnitt von 45,9 ($\pm 15,4$) Jahren (m:w 22%:78%, 19-71 Jahre, Abbildung 3).

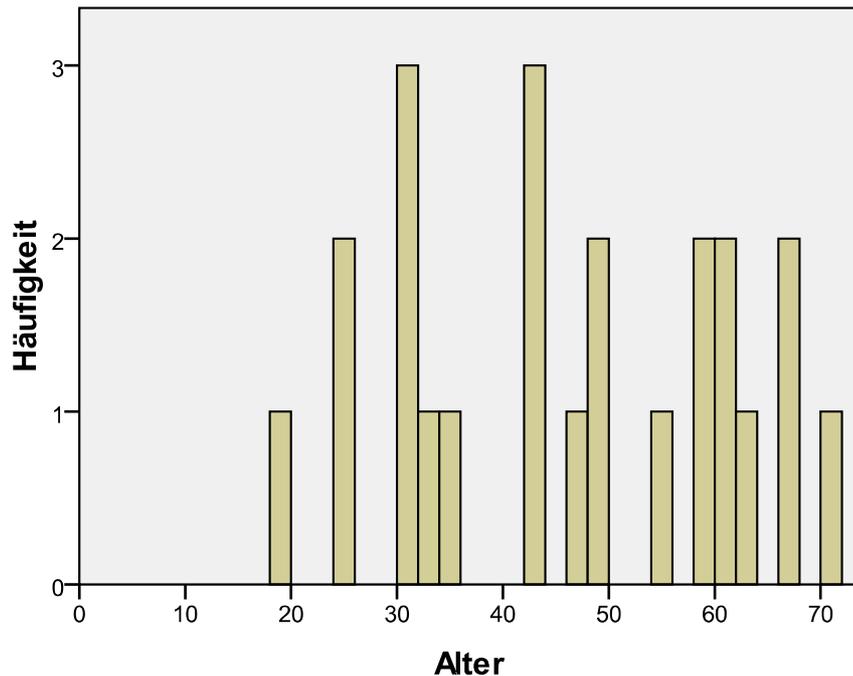


Abbildung 3: Altersverteilung der Vergleichsgruppe (Erwachsene); n=23.

3.2 Medikamente

An relevanter Medikation wurden Methylphenidat (Ritalin®; n=9) und verschiedene Antikonvulsiva (n=5, Topiramate, Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin) erfasst. Da bekannt ist, dass eine Medikation mit Methylphenidat und/oder Antikonvulsiva psychometrische Testergebnisse beeinflussen, wurden diese Patienten von der Auswertung des d2-Tests ausgeschlossen.

3.3 DSM-IV

In 127 Fällen lagen Angaben zur DSM-IV-Diagnose vor (NF1 n=106; Vergleichsgruppe n=21).

Eine ADHS-Diagnose wurde bei 17 Patienten (12,8% der Kinder, n=5; 17,9% der Erwachsenen, n=12) gestellt. Kein Angehöriger der Vergleichsgruppe erfüllte die DSM-IV-Kriterien für eine ADHS (siehe Tabelle 2).

	ADHS nach DSM-IV	keine ADHS
Vergleichsgruppe (n=21)	0% (n= 0)	100% (n=21)
Erwachsene mit NF1 (n=67)	17,9% (n=12)	82,1% (n=55)
Kinder mit NF1 (n=39)	12,8% (n= 5)	87,2% (n=34)

Tabelle 2: Häufigkeit von ADHS nach DSM-IV-Kriterien. Es werden die untersuchten Gruppen verglichen. Am häufigsten wurde ADHS nach DSM-IV-Kriterien in der Gruppe der Erwachsenen (17,9%, n=12) diagnostiziert. In der Gruppe der gesunden Probanden konnte die Diagnose nicht gestellt werden.

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ADHS bei Neurofibromatose Typ 1 gegenüber der Vergleichsgruppe ($p=0,037$ in der Erwachsenenengruppe).

Vergleicht man die einzelnen Kategorien der DSM-IV-Kriterien (A1, A2, B, C, D) in der Gruppe der Erwachsenen, so zeigt sich im t-Test, dass besonders die Items

A1 (Unaufmerksamkeit, $p=0,021$), B (Symptome schon im Alter vor 7 Jahren, $p=0,000$)

und

D (Beeinträchtigung im sozialen Bereich/am Arbeitsplatz, $p=0,029$)

statistisch signifikant gehäuft bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten angegeben wurden (Tabelle 3).

DSM-IV-Diagnoseteil	p (95% CI)
A1 Unaufmerksamkeit	0,021
A2 Hyperaktivität/Impulsivität	0,504
B Auftreten der Symptome vor dem Alter von 7 Jahren	0,000
C Beeinträchtigung durch diese Symptome in mehr als 2 Bereichen	0,063
D deutliche Hinweise auf klinisch bedeutsame Beeinträchtigung durch diese Symptome	0,029

Tabelle 3: Vergleich der Angaben der DSM-IV-Kategorien zwischen Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1 und Probanden im t-Test. In vielen Diagnoseteilen erzielten Neurofibromatose Typ 1-Patienten signifikant höhere Scores. CI steht für Konfidenzintervall (confidence interval).

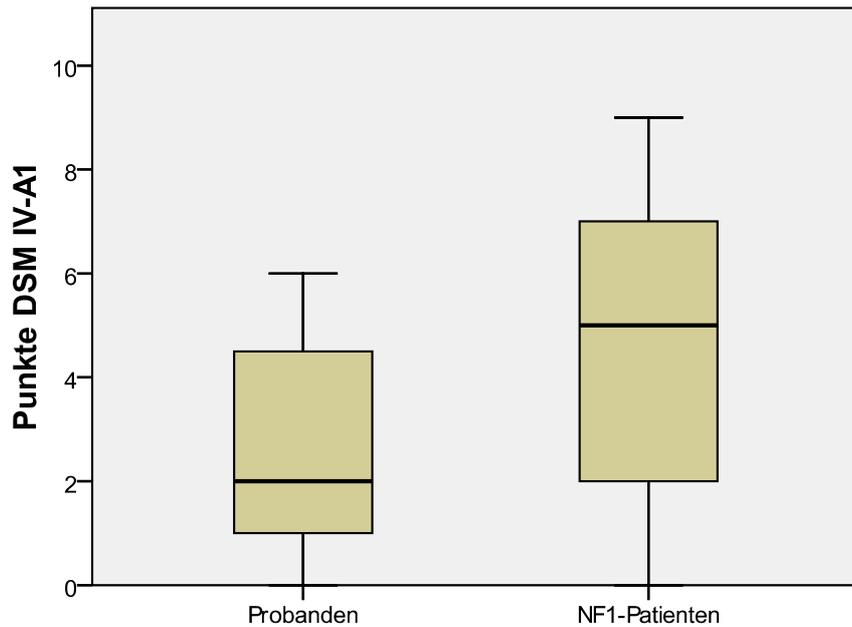


Abbildung 4: Boxplot der Erwachsenengruppe. Die Scores (Punkte) für DSM-IV A1 (Unaufmerksamkeit) sind in der Neurofibromatose Typ 1-Gruppe (NF1, rechts in der Grafik) höher.

Im DSM-IV sind im Test-Block A1 die Diagnosekriterien zur Unaufmerksamkeit aufgeführt. Neurofibromatose Typ 1-Patienten haben hier häufig erhöhte Werte (siehe Abbildung 4). Die Kriterien zur Hyperaktivität/Impulsivität (A2) sind bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht. Offensichtlich scheint die Hyperaktivitäts-/Impulsivitätskomponente - im Gegensatz zur Unaufmerksamkeit - bei erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten keine besonders große Rolle zu spielen.

Bei 66% aller Neurofibromatose Typ 1-Patienten wurde das Item B („Die Symptome traten im Alter vor 7 Jahren auf“) mit „ja“ angegeben; in der Vergleichsgruppe wurde hier nur bei 9,5% „ja“ angegeben. Dies legt den Schluss nahe, dass ADHS bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten in einem hohen Prozentsatz schon im Kindesalter auftritt und dann persistiert.

Eine klinisch bedeutsame Beeinträchtigung durch die angegebenen Symptome gaben in der Neurofibromatose Typ 1-Gruppe 19,4% an. In der Vergleichsgruppe wurde bei keinem Probanden eine Beeinträchtigung angegeben.

Eine Auswertung der Kategorie E („eine andere psychische Erkrankung kann die

Symptome besser erklären“) entfällt, da hier bei keiner Person (Probanden und Patienten) „ja“ angegeben wurde.

3.4 WURS-k

Zur Wender-Utah-Rating-Scale in der deutschen Kurzfassung lagen Daten von insgesamt 116 Probanden und Patienten vor (Vergleichsgruppe n=22, NF1-Erwachsene n=67, NF1-Kinder n=27).

In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 18,64 ($\pm 12,6$) Punkten, also relativ nahe an den von Retz-Junginger (Retz-Junginger, P et al. 2002) beschriebenen 16,5 ($\pm 9,5$) Punkten ihrer Kontrollgruppe.

Die Gruppe der erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten kam auf einen Score von 23 ($\pm 14,4$) Punkten (Range 1-65).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich hier – außer einer größeren Ergebnisstreuung in der Neurofibromatose Typ 1-Gruppe – kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 5).

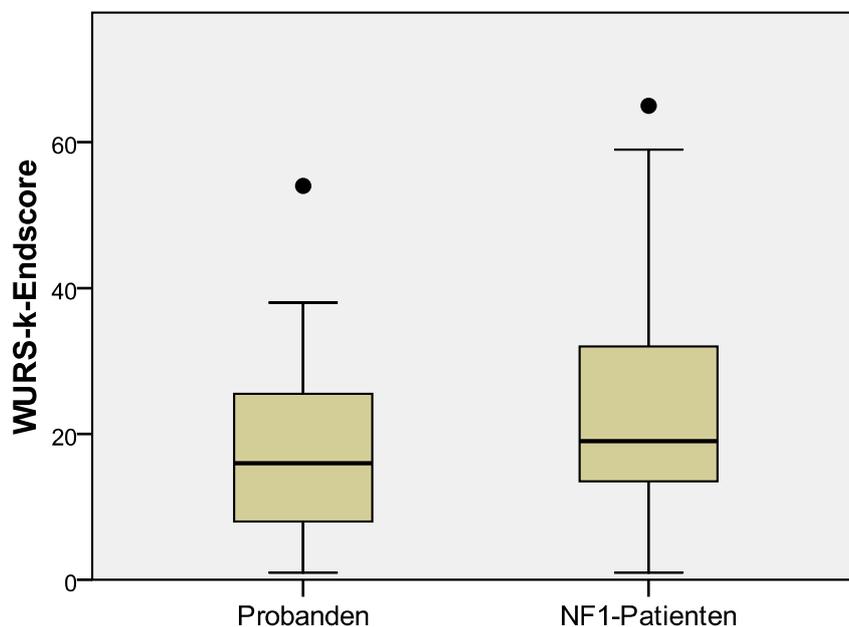


Abbildung 5: WURS-k-Endscore in der Erwachsenengruppe ohne (links) und mit Neurofibromatose Typ 1 (rechts). Neurofibromatose Typ 1-Patienten erzielten keinen signifikant (Signifikanzniveau $p=0,05$) höheren WURS-k-Endscore, allerdings zeigte sich eine breitere Streuung. Die Punkte markieren einzelne sog. „Ausreißer“.

Bei Verwendung des von Retz-Junginger und Mitarbeiter für männliche Probanden angegebenen Cut-Off-Werts von 30 (Retz-Junginger, P et al. 2003) zeigten 29,9% der erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten mit einem WURS-k-Score größer 30 Punkte einen Hinweis auf ADHS (Tabelle 4). In der Kontrollgruppe galt dies nur für 13,6%, aber dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p=0,146$, Chi-Quadrat-Test).

	WURS-k \geq 30
Vergleichsgruppe (n=22)	13,6% (n=3)
erwachsene NF1-Patienten (n=67)	29,9% (n=20)

Tabelle 4: Auswertung nach einem WURS-k-Score über dem Cut-Off-Wert von 30 als Hinweis für ADHS. Bei erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten kommt ein Wert von über 30 gehäuft vor, dies ist statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,146$).

Vergleicht man die WURS-k-Ergebnisse der Patienten mit deren DSM-IV-ADHS-Diagnose, zeigt sich, dass Patienten mit ADHS-Diagnose auch deutlich höhere WURS-k-Scores erreichen (Abbildung 6).

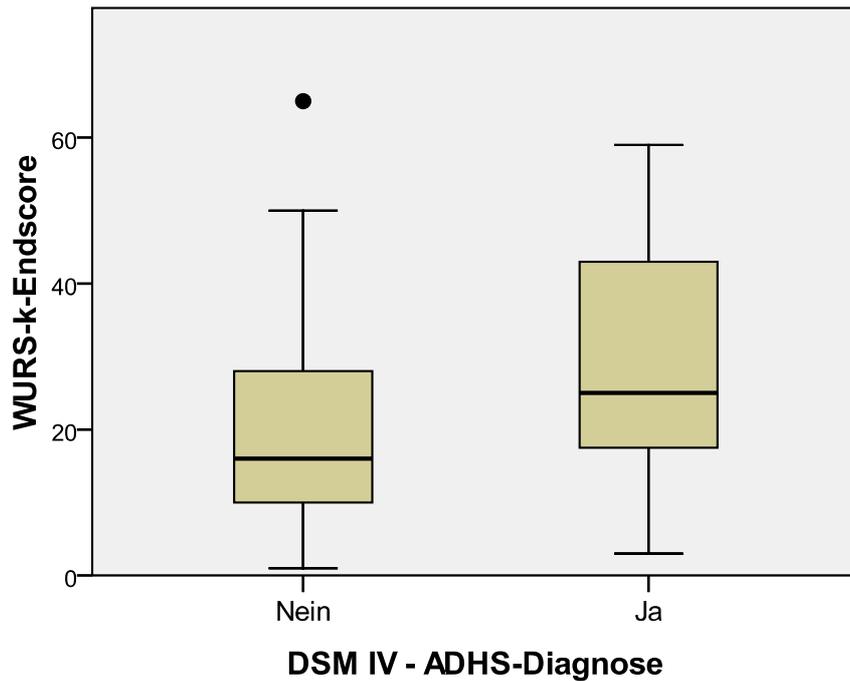


Abbildung 6: Neurofibromatose Typ 1-Patienten, bei denen nach DSM-IV eine ADHS-Diagnose gestellt wurde (im Boxplot rechts), haben signifikant höhere WURS-k-Endscores ($p=0,05$). Der Punkt markiert einen einzelnen sog. „Ausreißer“.

Der Zusammenhang von positiver DSM-IV-ADHS-Diagnose und WURS-k-ADHS-Diagnose (Score ≥ 30) ist statistisch signifikant ($p=0,05$).

Der WURS-k-Score kann demnach einen Hinweis für das Vorliegen einer ADHS liefern.

3.5 Conners' ADHD Rating Scales

Ausgewertet wurden 134 CARS-Bögen (Vergleichsgruppe $n=23$, erwachsene NF1-Patienten $n=68$, Kinder $n=43$). Je nach Alter wurde der CAARS:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale), der CPRS:S (Conners' Parent Rating Scale), CASS:S (Conners' Adolescent Self Scale) oder CTRS:S (Conners' Teachers Rating Scale) ausgefüllt.

Die Ergebnispunkte, die in der Auswertung verwendet werden, sind über die entsprechenden Tabellen aus dem CARS-Handbook auf T-Werte normiert. Ein T-Wert von 50 entspricht dem statistischen Mittelwert.

Als überlappende Kategorien aller Skalen wurden „Inattention“ (Unaufmerksamkeit), „Hyperactivity“ (Hyperaktivität) und „ADHD“ (ADHS-Symptombezogene Punkte) betrachtet (sie kommen in allen CARS-Tests vor und sind durch die Umrechnung auf T-Werte vergleichbar).

	Kontrollgruppe	NF1-Erwachsene	NF1- Kinder
CARS Unaufmerksamkeit	51,17 ($\pm 11,31$)	50,85 ($\pm 11,29$)	55,35 ($\pm 10,31$)
CARS Hyperaktivität	45,74 ($\pm 9,48$)	45,66 ($\pm 7,51$)	55,35 ($\pm 12,49$)
CARS ADHS	51,65 ($\pm 9,7$)	51,78 ($\pm 9,99$)	57,84 ($\pm 9,59$)

Tabelle 5: Ergebnisse der CARS-Auswertung, T-Werte (\pm Standardabweichung). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Neurofibromatose Typ 1-Patienten, egal ob Erwachsene oder Kinder, und der Kontrollgruppe.

Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten. Die T-Werte der Kinder liegen etwas über der Norm (Tabelle 5).

Als Cut-Off-Score für relevante klinische Symptome (Hinweis für ADHS) wird im CARS-Manual ein T-Wert von über 65 vorgeschlagen. Die entspricht 1,5 Standardabweichungen über dem Mittelwert. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Auswertung nach diesem Kriterium.

	T-Wert ≥ 65 (Hinweis für ADHS)
Vergleichsgruppe	4,3% (n=1)
erwachsene NF1-Patienten	10,3% (n=7)
Kinder	23,3% (n=10)

Tabelle 6: CARS-Auswertung: Ein T-Wert von über 65 wird im CARS-Manual als Hinweis für das Vorliegen einer ADHS vorgeschlagen. Wertet man nach diesem Kriterium aus, kommt es bei NF1-Patienten zu gehäuftem Auftreten.

Des Weiteren bestand eine signifikante Abhängigkeit zwischen den DSM-IV-A1-Scores (Unaufmerksamkeit) und den CARS-Unaufmerksamkeits-Scores ($p=0,018$).

Patienten mit DSM-IV-ADHS-Diagnose zeigten deutlich höhere T-Werte in der CARS-Unaufmerksamkeits-Kategorie (48 gegenüber 61 Punkten, t-Test $p=0,000$) (Abbildung 7).

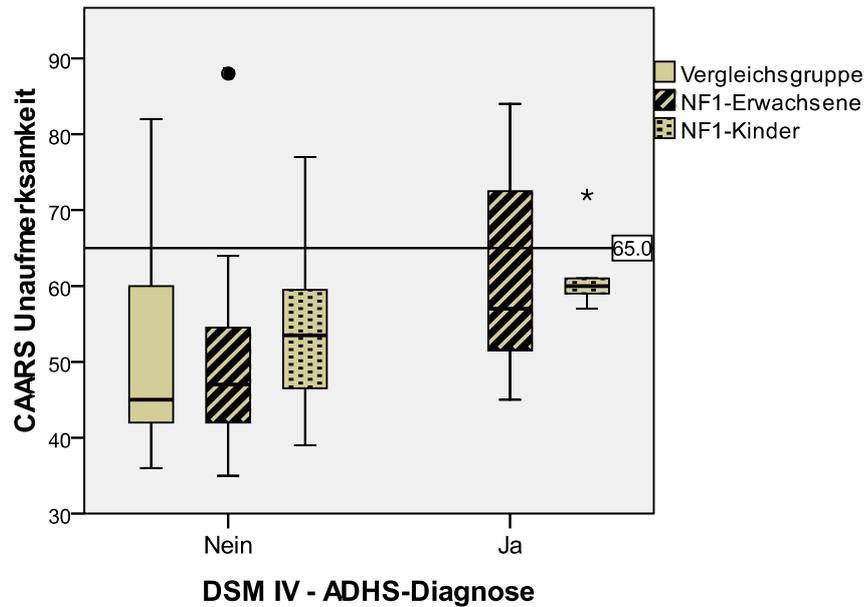


Abbildung 7: CAARS-Unaufmerksamkeits-Scores. Bei Patienten mit DSM-IV-ADHS-Diagnose (rechter Teil im Boxplot) sind die Scores höher. Aus der Vergleichsgruppe hatte keine Person eine ADHS, daher findet sich auf der rechten Seite kein Boxplot für die Vergleichsgruppe. Die horizontale Linie markiert den Cut-Off-Wert von 65; der Punkt bzw. Stern markiert einzelne „Ausreißer“.

In den Abbildungen 7 und 8 finden sich im rechten Teil keine Boxplots für die Vergleichsgruppe, da hier keine Testperson eine ADHS-Diagnose nach DSM-IV-Kriterien hatte.

Die CAARS-ADHS-Scores der Patienten mit DSM-IV-ADHS-Diagnose waren höher. Besonders in der Gruppe der Kinder mit Neurofibromatose Typ 1 zeigte sich dies. Im Mittel wurden 57 Punkte ohne DSM-IV-ADHS-Diagnose gegenüber 64,6 mit DSM-IV-ADHS-Diagnose erreicht. In Abbildung 8 ist der Vergleich der Gruppen dargestellt.

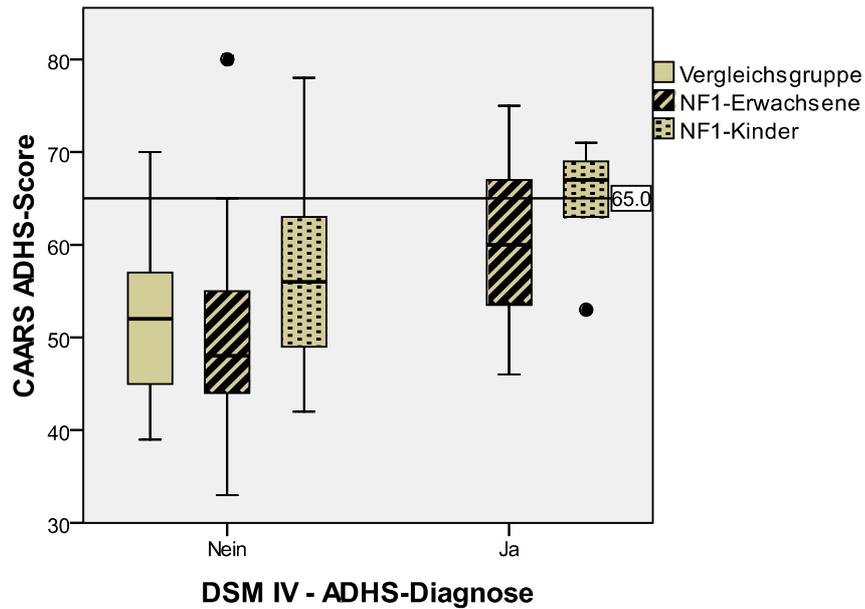


Abbildung 8: Patienten mit ADHS nach DSM-IV-Diagnosekriterien hatten hohe CAARS-ADHS-Scores (rechts). Aus der Vergleichsgruppe hatte keine Person ein ADHS, daher findet sich auf der rechten Seite kein Boxplot für die Vergleichsgruppe. Die horizontale Linie markiert den Cut-Off-Wert von 65; die Punkte markieren einzelne „Ausreißer“.

3.6 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2

126 Testbögen lagen vor (Vergleichsgruppe n=23, erwachsene Neurofibromatose Typ 1-Patienten n=68, Kinder n=35). Bei der Auswertung wurde ein besonderes Augenmerk auf die Methylphenidat-Medikation gelegt, da bekannt ist, dass die Ergebnisse hierdurch verbessert werden. Ohne Patienten mit Methylphenidat-Medikation ergibt sich für den alters- und schulartkorrigierten Konzentrationsleistungs-Wert (KL-Wert) das in Tabelle 7 dargestellte Ergebnis.

	Mittelwert
Vergleichsgruppe (n=23)	94,78 (±15,92)
erwachsene NF1-Patienten (n=65)	90,92 (±12,08)
Kinder (n=30)	89,33 (±14,61)

Tabelle 7: Mittelwerte des Konzentrationsleistungs-Standardwerts (KL-Wert) im Test d2; in Klammern Standardabweichung.

Die Vergleichsgruppe schnitt etwas besser ab (nicht signifikant, t-Test p=0,230).

Insgesamt zeigten sich die Werte gut normalverteilt (Kurtosis 0,444, Abbildung 9).

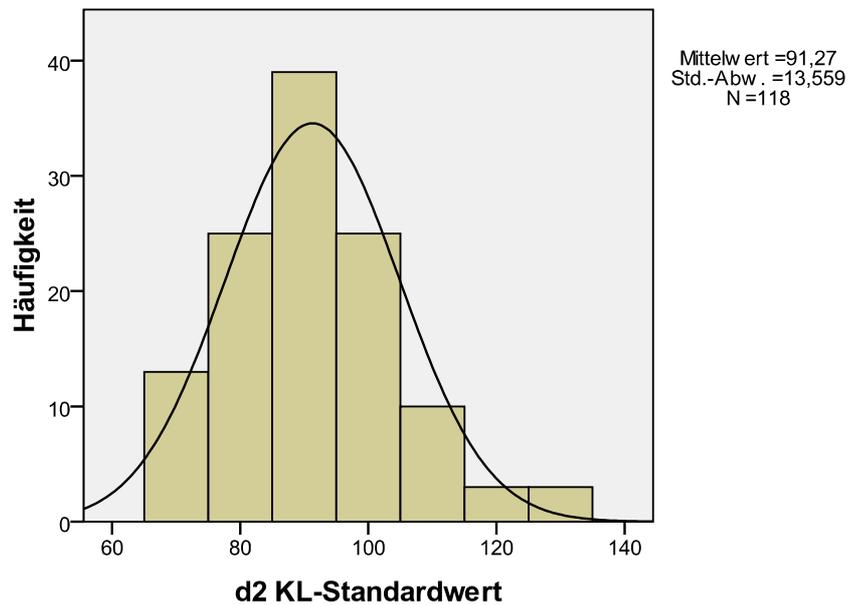


Abbildung 9: Histogramm Test d2. Es zeigte sich eine gute Normalverteilung des Konzentrationsleistungs-Wertes (KL-Wert).

Wie auch schon in der Anweisung zum Test d2 erwähnt, wird unter Medikation mit Methylphenidat ein wesentlich besseres Ergebnis erreicht. Einzelne Patienten wurden hier gesondert ausgewertet, jeweils vor und nach Methylphenidat-Einnahme (Tabelle 8).

	KL-Mittelwert nach Methylphenidat	KL-Mittelwert ohne Methylphenidat
NF1-Erwachsene (n=3)	113,33 (±15,28)	90,92 (±12,08)
NF1-Kinder (n=5)	122,00 (±8,37)	89,33 (±14,61)

Tabelle 8: Erwartungsgemäß zeigten sich hohe KL-Werte des Test d2 unter Methylphenidat-Medikation (in Klammern Standardabweichung).

Besonders die Kindergruppe schnitt hier überdurchschnittlich gut ab.

Im Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen ADHS (Patienten mit DSM-IV-ADHS-Diagnose) und dem Ergebnis des Test d2 untersucht. Patienten unter Methylphenidat-Medikation wurden ausgeschlossen.

	DSM-IV ADHS: ja KL-Mittelwert	DSM-IV ADHS: nein KL-Mittelwert
Vergleichsgruppe		94,76 ($\pm 16,62$, n=21)
erwachsene NF1-Patienten	90,00 ($\pm 12,25$, n=9)	90,91 ($\pm 12,21$, n=55)
Kinder	90,00 ($\pm 23,45$, n=5)	88,26 ($\pm 13,02$, n=23)

Tabelle 9: KL-Wert im d2-Test. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Personen mit und ohne ADHS. In Klammern Standardabweichung und Zahl der Probanden.

Aus Tabelle 9 ist ersichtlich, dass anhand des Tests d2 kein Unterschied zwischen Personen mit und ohne DSM-IV-ADHS-Diagnose ersichtlich war.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Häufigkeit der ADHS nach den unterschiedlichen Verfahren im untersuchten Patientengut lässt sich wie folgt tabellarisch und graphisch darstellen (Tabelle 10 und Abbildung 10).

ADHS-Diagnose	Vergleichsgruppe	NF1-Erwachsene	NF1-Kinder
nach DSM-IV	0,0% (0/0)	17,9% (12/67)	12,8% (5/39)
nach WURS-k	13,6% (3/22)	29,9% (20/67)	14,8% (4/27)
nach CARS	4,3% (1/23)	10,3% (7/68)	23,3% (10/43)

Tabelle 10: Übersicht der Häufigkeit von ADHS, gruppiert nach Diagnosekriterium und Personengruppe (in Klammern Absolutzahlen).

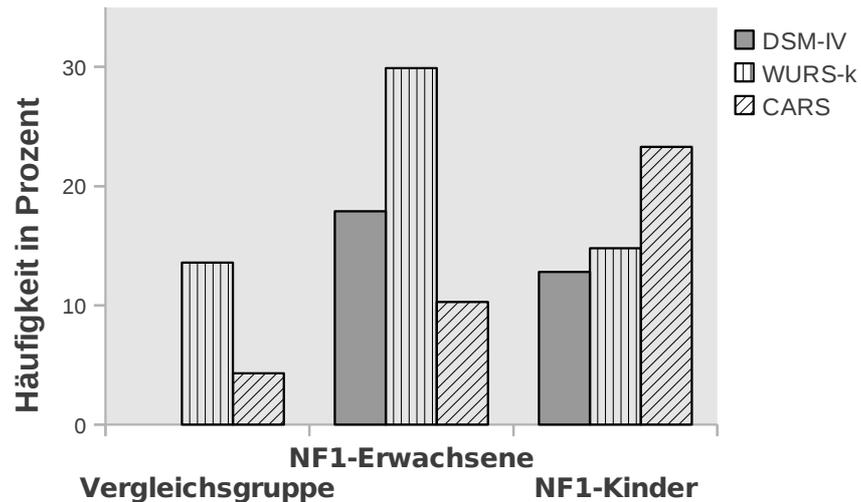


Abbildung 10: Übersicht der Häufigkeit von ADHS bei Neurofibromatose Typ 1, gruppiert nach Diagnosekriterium und Personengruppe. In der Vergleichsgruppe gab es keine Personen mit DSM-IV-ADHS-Diagnose.

Die Auswertung des DSM-IV-Bogens legt mit einem hohen A1- und niedrigen A2-Anteil nahe, dass die Unaufmerksamkeits-Komponente gegenüber der Hyperaktivitäts-Komponente überwiegt. Somit sollte beim untersuchten Patientengut die Bezeichnung ADS (d.h. ohne Hyperaktivitätskomponente, nach DSM-IV Subtypus 2) benutzt werden.

Die Diagnose ADHS kann im untersuchten Patientengut bei 17,9% der Erwachsenen anhand der DSM-IV-Vorgaben gestellt werden. Der WURS-k-Test ergab einen Wert von 29,9%. Auch der CARS-Score gibt bei 10,3% einen Hinweis auf eine ADHS.

Anhand des Test d2 ließ sich weder bei Kindern noch bei Erwachsenen eine Aussage zum Vorhandensein einer ADHS machen.

4 Diskussion

4.1 Neurofibromatose Typ 1 und ADHS

Neurofibromatose Typ 1 ist mit einer Prävalenz von ca. 2-3 Fällen pro 10000 Individuen eine häufige vererbte Krankheit. Zu ihrem umfangreichen Symptomenkomplex zählen auch kognitive Einschränkungen. Bis zu 40-60% aller Kinder mit Neurofibromatose Typ 1 haben Lernstörungen; eine mentale Retardierung liegt mit zwei- bis dreifach höherer Wahrscheinlichkeit als bei gesunden Personen vor.

Das Vorkommen der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten im Kindesalter wird mit etwa 40% angegeben.

Männliche Patienten sind sowohl bei Neurofibromatose Typ 1 als auch in der Normalbevölkerung häufiger betroffen. Hier wird das Geschlechterverhältnis mit 2:1 (männlich:weiblich) für ADS (DSM-IV Typ 2) bzw. 5:1 für ADHS (DSM-IV Typ 1 bzw. 3) angegeben.

Eine medikamentöse Therapie der ADHS ist indiziert, wenn *„eine stark ausgeprägte, situationsübergreifende hyperkinetische Symptomatik mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten oder seines Umfeldes und einer ausgeprägten Einschränkung der psychosozialen Anpassung (z.B. drohende Umschulung in Sonderschule, massive Belastung der Eltern-Kind-Beziehung)“* vorliegt (Leitlinie zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007). Hierdurch kann häufig eine deutliche Verbesserung der Symptomatik erzielt werden.

Aus Untersuchungen zu ADHS in der Normalbevölkerung weiß man, dass die Symptome häufig bis in das Erwachsenenalter persistieren. Die Hyperaktivitätskomponente tritt hier in den Hintergrund. Die Patienten haben gelernt, mit ihrer Erkrankung umzugehen und haben entsprechende Coping-Strategien entwickelt. Die Aufmerksamkeitsstörung steht im Vordergrund. Die Patienten suchen sich gezielt im beruflichen Bereich eine Arbeit, die mit ihrer Erkrankung gut vereinbar ist. Ein Defizit im sozialen Bereich, wie z.B. Probleme mit Partnern, lässt sich oft jedoch nicht verbergen.

4.2 Vorkommen von ADHS bei NF1

Die Häufigkeit von ADHS wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Die Häufigkeit schwankt je nach Diagnosekriterien und nach Beobachter (Kind selbst, Eltern, Lehrer, erwachsene Betroffene retrospektiv).

In der vorliegenden Untersuchung wurde darauf Rücksicht genommen. Es wurden verschiedene Instrumente benutzt und verglichen. Deren Stellenwert lässt sich hierdurch im klinischen Alltag besser einschätzen.

4.2.1 ADHS nach DSM-IV-Kriterien

Nach DSM-IV-Diagnosekriterien hatten **17,9%** (n=12) der erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten eine ADHS, im Vergleich zu 0% (n=0) in der erwachsenen Vergleichsgruppe. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich hier eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit (p=0,037).

In der Kindergruppe konnte eine Prävalenz von **12,8%** (n=5) festgestellt werden.

Interessant war die Auswertung der Sub-Items der DSM-IV-Diagnosekriterien. Hier zeigte sich im t-Test (Neurofibromatose Typ 1 gegenüber Vergleichsgruppe) eine deutliche Häufung bei der Angabe in der A1-Kategorie (Unaufmerksamkeit, p=0,021), während die A2-Kategorie (Hyperaktivität/Impulsivität) nicht gehäuft genannt wurde (siehe Abbildung 11).

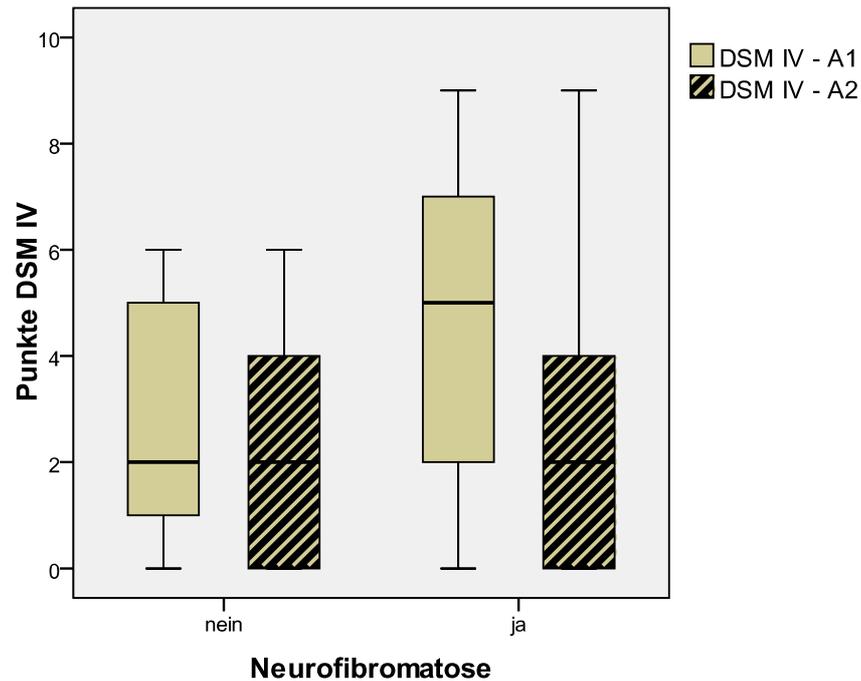


Abbildung 11: DSM-IV-Kategorie A1 (Unaufmerksamkeit) wurde im Gegensatz zur Kategorie A2 (Hyperaktivitäts-/Impulsivitätskomponente, schraffiert) von Neurofibromatose Typ 1-Patienten häufiger genannt.

Die Diagnose ADHS nach den DSM-IV-Kriterien kam also in den meisten Fällen durch die Angabe von Unterpunkten in der Kategorie "Unaufmerksamkeit" zustande. Die Hyperaktivitäts-/Impulsivitätskomponente wurde nicht gehäuft genannt ($p=0,504$).

Dies kann zwei Ursachen haben:

1. Bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten ist die Unaufmerksamkeits-Komponente wesentlich stärker ausgeprägt als die Hyperaktivitäts-/Impulsivitätskomponente
2. Bei Erwachsenen tritt die Hyperaktivitätskomponente deutlich in der Hintergrund.

Für Punkt 2 spricht, dass aus Untersuchungen von erwachsenen ADHS-Patienten bekannt ist, dass die Hyperaktivitätskomponente im Alter nicht mehr so stark ausgeprägt ist (s.o.).

Hoch signifikant ist auch der DSM-IV-B-Teil (Auftreten der Symptome im Alter vor 7 Jahren, $p=0,000$); dies bedeutet, dass die Symptomatik im Kindesalter begann und dann bis ins Erwachsenenalter persistierte. Bei 66% aller Neurofibromatose Typ-1-Patienten wurde hier ja angegeben. Die Aufmerksamkeitsstörung entwickelt sich also nicht, sondern besteht bereits im Kindesalter.

Die Persistenz von ADHS in das Erwachsenenalter wird unterschiedlich angegeben; in der Literatur findet man die weit gestreute Angabe von 11 bis 70% (Hechtman, L 1993, Hechtman, L et al. 1984, Mannuzza, S et al. 1993, Mannuzza, S et al. 2002, Wender, EH 1995, Wender, PH et al. 2001).

Die Prävalenz von ADHS bei sonst gesunden Erwachsenen liegt bei 5% (Barkley, RA 1998).

Vergleicht man diese Untersuchungen mit den hier vorgelegten Ergebnissen, ist die Prävalenz bei erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten mit 17.9% deutlich erhöht.

Die hier bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 angetroffene Prävalenz von 12,8% liegt über den 5-10% der Normalbevölkerung, jedoch deutlich unter den 17,6%-49,5% der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit für Patienten mit Neurofibromatose Typ 1. Die Daten aus der Kindergruppe haben jedoch eingeschränkte Aussagekraft, da hier nur eine kleine Gruppe betrachtet wurde.

4.2.2 ADHS nach WURS-k-Kriterien

Hier wurde in der Kontrollgruppe ein Mittelwert von $18,6 \pm 12,6$ Punkten erreicht, was nahe an den von Retz-Junginger (Retz-Junginger, P et al. 2002) ermittelten $16,5 \pm 9,5$ Punkten liegt. Erwachsene mit Neurofibromatose Typ 1 erreichten einen Wert von $23 \pm 14,4$ Punkten.

Retz-Junginger et al. schlugen einen Wert von über 30 Punkten als Hinweis für eine ADHS vor. Dieser Wert wurde von 29,9% aller erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten erreicht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (13,6%) ist dies statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,146$, Chi-Quadrat-Test).

Der hohe Wert von 29,9% stellt keine Prävalenz im Erwachsenenalter dar, sondern bedeutet nur, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit bei fast 30% der Neurofibromatose Typ 1-Patienten eine ADHS in der Kindheit bestand. Geht man von einer Persistenz von 30-50% (Hechtman, L et al. 1984, Wender, EH 1995, Wender, PH et al. 2001) aus, kann man auf eine Prävalenz von 10-15% schließen.

4.2.2.1 WURS-k und DSM-IV-ADHS-Diagnose

Erzielen Patienten, die nach DSM-IV eine ADHS haben, auch höhere Punkte im WURS-k? Um dies untersuchen zu können, wurden die WURS-k-Endscores der Patienten mit DSM-IV-ADHS-Diagnose den Endscores der Patienten ohne ADHS-Diagnose gegenübergestellt (Abbildung 12).

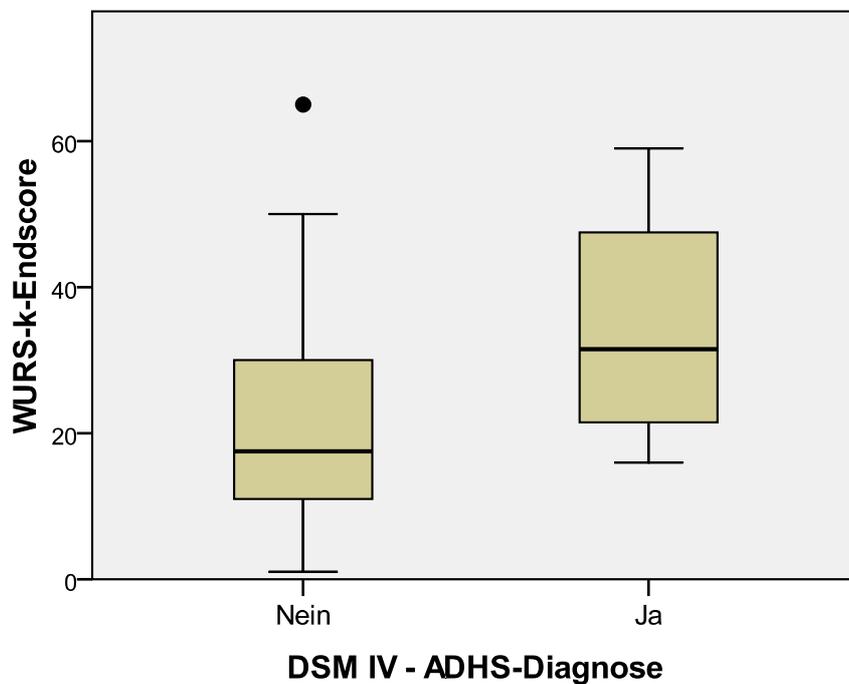


Abbildung 12 WURS-k-Scores von erwachsenen Neurofibromatose-1-Patienten mit (rechts) und ohne DSM-IV-ADHS-Diagnose (links). Der Punkt markiert einen „Ausreißer“.

Wie in Abbildung 12 zu sehen ist, sind die Scores der Patienten mit ADHS-Diagnose deutlich höher ($19,97 \pm 13,23$ gegenüber $34,42 \pm 14,64$). Dies ist signifikant ($p=0,05$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein hoher Punktwert im WURS-k einen wichtigen Hinweis für das Vorliegen einer ADHS geben kann. Der in dieser Untersuchung von erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten erreichte Wert von 29,9% deutet auf eine hohe ADHS-Prävalenz in der Kindheit hin. Bei einer Persistenz von 30-50% lässt dies eine Prävalenz von 10-15% im Erwachsenenalter erwarten. Verschiedene Untersuchungen zeigen für eine Normalbevölkerung ADHS-Prävalenzraten von 4-5% (Barkley, RA 1998, Wender, EH 1995).

Das Risiko für eine ADHS im Erwachsenenalter bei Neurofibromatose Typ 1 scheint zwei-

bis dreifach erhöht zu sein.

4.2.3 ADHS nach Conners' Rating Scale

Die Conners' ADHS Rating Scale ist ein über viele Jahre entwickelter und an einem großen Kollektiv normierter Test, der eine hohe Validität besitzt. Praktisch ist die Normierung der unterschiedlichen Kategorien und verschiedener Testbögen (Kinder, Lehrer, Eltern, Erwachsene) auf T-Werte. So lassen sich die Ergebnisse zwischen den Gruppen vergleichen.

Nach den Testunterlagen von 1997 ist eine ADHS sehr wahrscheinlich, wenn im ADHS-Index ein T-Wert von über 70 (2fache Standardabweichung) erreicht wird. T-Werte über 65 (also 1,5fache Standardabweichung, "stark über dem Durchschnitt") sind auffällig, d.h. es handelt sich um klinisch relevante Erhöhungen und sollten zusammen mit anderen Werten bzw. Symptomen betrachtet werden.

In den drei Verschiedenen Gruppen zeigte sich eine relativ homogene Verteilung um den Mittelwert (T-Wert 50; siehe Tabelle 11).

	Kontrollgruppe Erwachsene	Erwachsene NF1-Patienten	Kinder NF1-Patienten
CARS Unaufmerksamkeit	51,17 (±11,31)	50,85 (±11,29)	55,35 (±10,31)
CARS Hyperaktivität	45,74 (±9,48)	45,66 (±7,51)	55,35 (±12,49)
CARS ADHS	51,65 (±9,7)	51,78 (±9,99)	57,84 (±9,59)

Tabelle 11: Ergebnisse der CARS-Auswertung. T-Werte (in Klammern Standardabweichung).

Allein in der Kindergruppe waren die Durchschnittswerte etwas erhöht. Die T-Werte in der Kontrollgruppe und der Gruppe der erwachsenen Neurofibromatose Typ 1-Patienten war sehr ähnlich.

Nach Auswertung der Daten nach Probanden/Patienten mit T-Werten über 65 (Hinweis für klinisch relevante Symptome) im ADHS-Index ergaben sich folgende Prävalenzen für ein ADHS: Vergleichsgruppe 4,3%, erwachsene Neurofibromatose Typ 1-Patienten **10,3%**, Kinder **23,3%** (siehe Tabelle 6 S. 32).

Die schon bekannten Daten der Normalbevölkerung (Prävalenz von ADHS bei 5%) konnten bestätigt werden.

Die Häufigkeit von ADHS im Erwachsenenalter ist bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten etwa doppelt so hoch (10,3%) und passt zu den Ergebnissen der anderen Diagnosekriterien (DSM-IV: 17,9%, WURS-k: 10-15%).

4.2.3.1 CARS und DSM-IV

Patienten mit DSM-IV-ADHS-Diagnose hatten deutlich höhere T-Werte in der CARS-Unaufmerksamkeits-Kategorie. Der Mittelwert lag hier bei einem T-Wert von 61, also unterhalb 65, der für klinische Relevanz festgelegten Grenze. Dennoch kann allein ein hoher T-Wert in der CARS-Unaufmerksamkeits-Kategorie ein Hinweis für ADHS sein. Die Werte in der Hyperaktivitätskategorie waren nicht erhöht, was nicht weiter verwunderlich ist, da schon die vorherigen Ergebnisse zeigen konnten, dass im Erwachsenenalter vornehmlich eine ADS vorliegt und die Hyperaktivitätskomponente gering ausgeprägt ist.

In der Testanweisung für CARS wird angegeben, dass Patienten mit hohen T-Werten im ADHS-Teil auch gehäuft Symptome zeigen, die den DSM-IV-ADHS-Kriterien entsprechen. Auch dies konnte nachvollzogen werden (Abbildung 13).

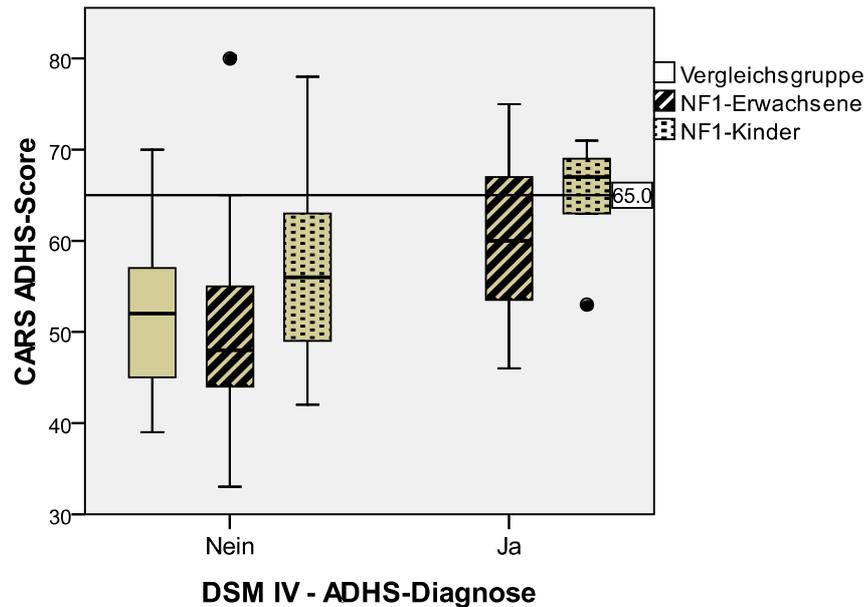


Abbildung 13: Hohe CARS-ADHS-T-Werte bei Patienten mit ADHS-Diagnose nach DSM-IV-Kriterien. Besonders die Kindergruppe erzielte sehr hohe Werte. Aus der Vergleichsgruppe hatte keine Person ADHS, daher findet sich auf der rechten Seite kein Boxplot für die Vergleichsgruppe. Die horizontale Linie markiert den Cut-Off-Wert von 65; die Punkte markieren einzelne „Ausreißer“.

Die Tests der Conners' ADHD Rating Scale zeigten sich in dieser Untersuchung als probates Mittel um Patienten mit ADHS ausfindig zu machen. Die Ergebnisse passen sowohl zu den bekannten Daten aus der Literatur als auch zu den Ergebnissen des WURS-k aus dieser Studie.

4.3 ADHS und Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2

Der Aufmerksamkeits-Belastungs-Test ist ein Instrument zur Messung einer allgemeinen Leistung (Konzentration, Aufmerksamkeit, Beachtung, usw.) und scheint daher prädestiniert ein Aufmerksamkeits-Defizit zu identifizieren. Von der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung ist bekannt, dass Betroffene Probleme dabei haben, sich längere Zeit auf eine Sache zu konzentrieren. Auch sind sie leicht ablenkbar. In der Zeit, in der sie sich auf ein Problem konzentrieren können, sind sie häufig zu normalen bis überdurchschnittlichen Leistungen fähig; von erwachsenen Betroffenen mit ADHS ist bekannt, dass sie zu Sonderinteressen neigen, sich in relativ kurzer Zeit einarbeiten können und schnell zu Spezialisten werden.

Der Test d2 misst neben dem Arbeitstempo (Quantität) auch die Qualität (Güte des

Arbeitens). Beides zusammen kann in einem Wert dargestellt werden, z.B. der fehlerkorrigierten Mengenleistung (GZ-F) oder dem Konzentrationsleistungswert (KL). In der Auswertung wurde der Konzentrationsleistungswert benutzt, da hier die Qualität des Arbeitens stärker eingeht.

Von der Auswertung wurden Patienten, die unter Methylphenidat-Medikation standen, zunächst ausgeschlossen, da bekannt ist, dass verschiedene Pharmaka einen Einfluss auf das Testergebnis haben können (Meyer, FP et al. 1984).

Es konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,230$, Vergleichsgruppe vs. Neurofibromatose Typ 1-Patienten) zwischen der Konzentrationsleistung der verschiedenen Gruppen festgestellt werden: Vergleichsgruppe 94,78 ($\pm 15,93$); erwachsene Neurofibromatose Typ 1-Patienten 90,92 ($\pm 12,08$); Kinder 89,33 ($\pm 14,61$).

Weiter wurde untersucht, ob bei Patienten mit DSM-IV-ADHS-Diagnose die Testergebnisse anders ausfallen: auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 12).

	DSM-IV ADHS	Kein DSM-IV ADHS
Vergleichsgruppe		94,76 ($\pm 16,62$; n=21)
NF1-Erwachsene	90,00 ($\pm 12,25$; n=9)	90,91 ($\pm 12,21$; n=55)
NF1-Kinder	90,00 ($\pm 23,45$; n=5)	88,26 ($\pm 13,02$; n=23)

Tabelle 12: KL-Wert mit/ohne DSM-IV-ADHS-Diagnose (in Klammern Standardabweichung und Fallzahlen).

Auch bestand kein Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und der Vergleichsgruppe.

4.3.1.1 Auswirkungen von Methylphenidat auf den Test d2

Aus obigen Ergebnissen lässt sich schließen, dass der Test d2 kein geeigneter Test ist, um eine ADHS zu identifizieren. Ist es jedoch vielleicht so, dass gerade die Patienten, die klinisch relevante Aufmerksamkeitsstörungen hatten, adäquat mit Methylphenidat behandelt waren und dadurch aus der Auswertung gefallen sind?

Diese Frage lässt sich verneinen. Untersucht man diese Patienten gesondert, sieht man, dass diese Patienten ohne Medikation ähnlich hohe Konzentrationsleistungs-Werte (um 90) wie die in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten erreichten (siehe Tabelle 13).

	KL-Mittelwert nach Methylphenidat	KL-Mittelwert vor Methylphenidat
NF1-Erwachsene (n=3)	113,33 ($\pm 15,28$)	90,92 ($\pm 12,08$)
NF1-Kinder (n=5)	122,00 ($\pm 8,37$)	89,33 ($\pm 14,61$)

Tabelle 13: Neurofibromatose Typ 1-Patienten, bei denen die Indikation zur medikamentösen Therapie besteht, haben vor Methylphenidat ähnlich hohe KL-Werte (um 90) wie Patienten, die kein Methylphenidat erhalten. Nach Einnahme von Methylphenidat ist der KL-Wert jedoch überraschend gut (in Klammern Standardabweichung).

Auffällig ist, dass Patienten unter Methylphenidat-Medikation überraschend gut abschneiden (in der Vergleichsgruppe erhielt kein Proband Methylphenidat, siehe Abbildung 14).

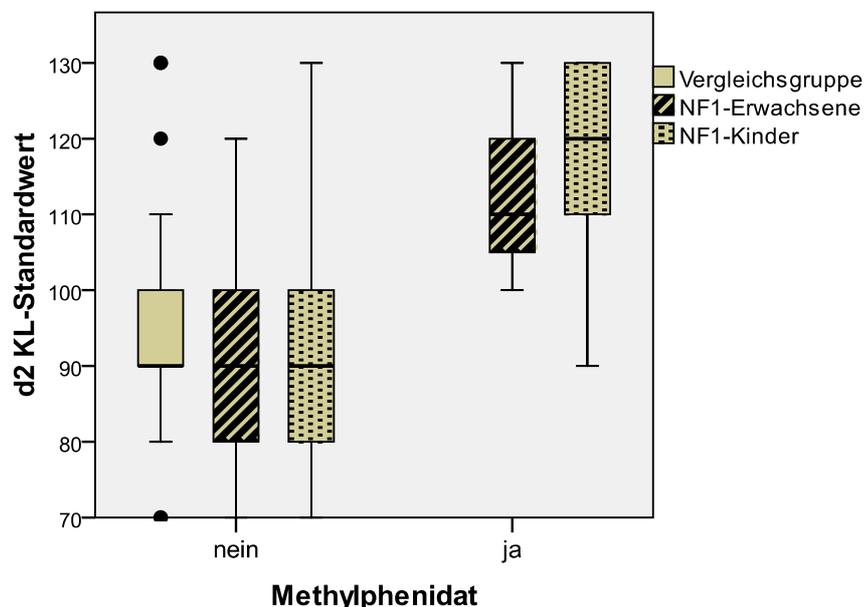


Abbildung 14: KL-Standardwert unter Methylphenidat-Medikation. Links Probanden und Patienten ohne Methylphenidat, rechts Patienten unter Methylphenidat-Medikation. Aus der Vergleichsgruppe nahm keine Person Methylphenidat ein, daher findet sich auf der rechten Seite kein Boxplot für die Vergleichsgruppe. Die Punkte markieren einzelne „Ausreißer“.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in diesem Kollektiv die Patienten mit ADHS nicht anhand des Tests d2 identifiziert werden konnten. Patienten unter Methylphenidat erreichten statistisch hoch signifikant ($p=0,000$) höhere KL-Standardwerte.

5 Zusammenfassung

Neurofibromatose Typ 1 ist mit einer Prävalenz von 2-3 pro 10000 Individuen eine häufige, vererbare Krankheit. Sie ist assoziiert mit kognitiven Einschränkungen, wie der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS). Die Prävalenz der ADHS im Kindesalter wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht und liegt bei 17,6% bis 49,5% (Hyman, SL et al. 2005, Barton, B, North, K 2004, Mautner, VF et al. 2002). Untersuchungen zur Prävalenz von ADHS im Erwachsenenalter bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten gab es bisher nicht.

In dieser Arbeit wurden 114 Neurofibromatose Typ 1-Patienten sowie eine Kontrollgruppe von 23 gesunden Probanden untersucht. Anhand eines Diagnosekriteriums (DSM-IV) und verschiedener psychometrischer Tests (WURS-k, CARS und Test d2) wurde untersucht, wie hoch die Prävalenz von ADHS bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ist. Des Weiteren wurde untersucht, in wie weit diese Tests zur Diagnosestellung einer ADHS herangezogen werden können.

Die Prävalenz von ADHS bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten lässt sich anhand dieser Untersuchung, wie in Tabelle 14 gezeigt, darstellen.

	DSM-IV	WURS-k	CARS
Kinder	12,8%	14,8% [29,9%] ^a	23,3%
Erwachsene	17,9%	[10-15%] ^b	10,3%

Tabelle 14: Prävalenz von ADHS bei Neurofibromatose Typ 1.

Anmerkung ^a: Der WURS-k bezieht sich ausschließlich auf das Kindesalter. Bei den Angaben in eckigen Klammern handelt es sich um die retrospektive Betrachtung der Erwachsenen ihres Kindesalters.

Anmerkung ^b: Geht man von einer Persistenz von 30-50% aus, kommt man bei einer Kindesalter-Prävalenz von 29,9% rechnerisch auf einen Wert von 10-15% für das Erwachsenenalter.

Die Prävalenz von ADHS im Kindesalter bei Neurofibromatose Typ 1 nach DSM-IV-Kriterien ist – verglichen mit den bekannten Werten von 17,6 bis 49,5% - in dieser Untersuchung überraschend niedrig. Der WURS-k bestätigt diese Werte; nur der CARS

gibt eine höhere Prävalenz an.

Nach den Ergebnissen des WURS-k der Erwachsenenengruppe bestand bei 29,9% ein ADHS in deren Kindheit - dieser Wert passt gut zu den bekannten Daten.

Im Erwachsenenalter selbst liegt die Prävalenz von ADHS - je nach Diagnoseinstrument - zwischen 10 und 17.9%. Sowohl DSM-IV als auch der CARS zeigen deutlich, dass die Komponente der Hyperaktivität weniger im Vordergrund steht - die Betroffenen gaben in der Kategorie "Unaufmerksamkeit" wesentlich häufiger Probleme an als in der Kategorie „Hyperaktivität und Impulsivität“. Nach DSM-IV handelt es sich um den Subtypus 2 („Vorwiegend Unaufmerksamer Typus“, DSM-IV 314.0, ICD-10 F98.8).

Der Standard zur Diagnose einer ADHS sind momentan die DSM-IV-Diagnosekriterien. Häufig werden jedoch neben dem Gespräch weitere Instrumente benutzt, um einerseits die Diagnose zu untermauern und um andererseits einen Verlaufsparemeter geben zu können. Sowohl WURS-k als auch die Conners' Rating Scale können und sollten hierfür als weitere Diagnoseinstrumente benutzt werden; WURS-k eignet sich allerdings nicht als Verlaufstest, da hier nur retrospektiv das Alter zwischen 8-10 Jahren betrachtet wird. Die Aussage bezüglich ADHS korrelierte sowohl beim WURS-k als auch bei CARS gut mit den DSM-IV-Diagnosekriterien zur ADHS.

Patienten, die mit Methylphenidat behandelt wurden, erzielten im Test d2 deutlich höhere Konzentrationsleistungs-Werte.

Der Test d2 konnte jedoch keine Hinweise auf des Vorkommens eines ADHS geben und kann als ADHS-Diagnosekriterium daher nicht empfohlen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. American Psychiatric Association; American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington, VA: American Psychiatric Assoc; 2007.
2. Anderson, BW. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and other disorders. *Am J Psychiatry*. 1992; 149:148-9; author reply 149.
3. Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. *ADHS bei Kindern und Jugendlichen*. <http://www.agadhs.de/uploads/Leitlinie2009.pdf>; 2007.
4. Barbaresi, WJ, Katusic, SK, Colligan, RC et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156:217-24.
5. Barkley, RA. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Sci Am*. 1998; 279:66-71.
6. Barton, B, North, K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2004; 46:553-63.
7. Baumgaertel, A, Wolraich, ML, Dietrich, M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34:629-38.
8. Bawden, H, Dooley, J, Buckley, D et al. MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis 1. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1996; 18:784-92.
9. Brickenkamp, R. *Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie; 1994.
10. Conners, CK, Sitarenios, G, Parker, JD, Epstein, JN. Revision and restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998b; 26:279-91.
11. Conners, CK, Sitarenios, G, Parker, JD, Epstein, JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998a; 26:257-68.

12. Conners, CK. Psychological assessment of children with minimal brain dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 1973; 205:283-302.
13. Conners, CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl 7:24-30.
14. Cook, EH, jr., Stein, MA, Krasowski, MD et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet.* 1995; 56:993-8.
15. Costa, RM, Silva, AJ. Molecular and cellular mechanisms underlying the cognitive deficits associated with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2002; 17:622-6; discussion 627-9, 646-51.
16. Costa, RM, Yang, T, Huynh, DP et al. Learning deficits, but normal development and tumor predisposition, in mice lacking exon 23a of Nf1. *Nat Genet.* 2001; 27:399-405.
17. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. *Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter.* Köln: Dt. Ärzte-Verl; 2007.
18. Dilts, CV, Carey, JC, Kircher, JC et al. Children and adolescents with neurofibromatosis 1: a behavioral phenotype. *J Dev Behav Pediatr.* 1996; 17:229-39.
19. Eliason, MJ. Neurofibromatosis: implications for learning and behavior. *J Dev Behav Pediatr.* 1986; 7:175-9.
20. Ferner, RE, Hughes, RA, Weinman, J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci.* 1996; 138:125-33.
21. Fisch, GS. *Genetics and genomics of neurobehavioral disorders.* Totowa, N.J: Humana Press; 2003; 97-131.
22. Hechtman, L, Weiss, G, Perlman, T. Hyperactives as young adults: past and current substance abuse and antisocial behavior. *Am J Orthopsychiatry.* 1984; 54:415-25.
23. Hechtman, L. Aims and methodological problems in multimodal treatment studies. *Can J Psychiatry.* 1993; 38:458-64.
24. Hofman, KJ, Harris, EL, Bryan, RN, Denckla, MB. Neurofibromatosis type 1: the

- cognitive phenotype. *J Pediatr.* 1994; 124:S1-8.
25. Hyman, SL, Shores, A, North, KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2005; 65:1037-44.
 26. Jenne, DE, Tinschert, S, Reimann, H et al. Molecular characterization and gene content of breakpoint boundaries in patients with neurofibromatosis type 1 with 17q11.2 microdeletions. *Am J Hum Genet.* 2001; 69:516-27.
 27. Johnson, MR, DeClue, JE, Felzmann, S et al. Neurofibromin can inhibit Ras-dependent growth by a mechanism independent of its GTPase-accelerating function. *Mol Cell Biol.* 1994; 14:641-5.
 28. Kayes, LM, Burke, W, Riccardi, VM et al. Deletions spanning the neurofibromatosis 1 gene: identification and phenotype of five patients. *Am J Hum Genet.* 1994; 54:424-36.
 29. Kayes, LM, Riccardi, VM, Burke, W, Bennett, RL, Stephens, K. Large de novo DNA deletion in a patient with sporadic neurofibromatosis 1, mental retardation, and dysmorphism. *J Med Genet.* 1992a; 29:686-90.
 30. Kayes, LM, Schroeder, WT, Marchuk, DA et al. The gene for a novel epidermal antigen maps near the neurofibromatosis 1 gene. *Genomics.* 1992b; 14:369-76.
 31. Koth, CW, Cutting, LE, Denckla, MB. The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol.* 2000; 6:185-94.
 32. Krause, J, Krause, K. *ADHS im Erwachsenenalter.* Stuttgart [u.a.]: Schattauer; 2003.
 33. Lee, M, Yang, J, Ko, Y et al. Effects of methylphenidate and bupropion on DHEA-S and cortisol plasma levels in attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008; 39:201-9.
 34. Legius, E, Descheemaeker, MJ, Fryns, JP, Van den Berghe, H. Neurofibromatosis type 1. *Genet Couns.* 1994; 5:225-41.
 35. Mannuzza, S, Klein, RG, Bessler, A, Malloy, P, LaPadula, M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50:565-76.

36. Mannuzza, S, Klein, RG, Klein, DF, Bessler, A, ShROUT, P. Accuracy of adult recall of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:1882-8.
37. Mautner, VF, Kluwe, L, Thakker, SD, Lark, RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44:164-70.
38. Meyer, FP, Walther, H, Uchtlander, M. Zum Einfluss von Pharmaka auf die menschliche Diskriminationsfähigkeit. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)*. 1984; 36:464-71.
39. Moore, BD, 3rd, Ater, JL, Needle, MN, Slopis, J, Copeland, DR. Neuropsychological profile of children with neurofibromatosis, brain tumor, or both. *J Child Neurol*. 1994; 9:368-77.
40. Moore, BD, 3rd, Slopis, JM, Jackson, EF, De Winter, AE, Leeds, NE. Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status. *Neurology*. 2000; 54:914-20.
41. NIH Consensus Development Panel. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988; 45:575-8.
42. North, K, Joy, P, Yuille, D et al. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology*. 1994; 44:878-83.
43. Retz-Junginger, P, Retz, W, Blocher, D et al. Reliabilität und Validität der Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform. Retrospektive Erfassung von Symptomen aus dem Spektrum der Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung. *Nervenarzt*. 2003; 74:987-93.
44. Retz-Junginger, P, Retz, W, Blocher, D et al. Wender Utah Rating Scale (WURS-k) Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Nervenarzt*. 2002; 73:830-8.
45. Riva, P, Corrado, L, Natacci, F et al. NF1 microdeletion syndrome: refined FISH characterization of sporadic and familial deletions with locus-specific probes. *Am J Hum Genet*. 2000; 66:100-9.

46. Rouleau, GA, Merel, P, Lutchman, M et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature*. 1993; 363:515-21.
47. Rowland, AS, Umbach, DM, Catoe, KE et al. Studying the epidemiology of attention-deficit hyperactivity disorder: screening method and pilot results. *Can J Psychiatry*. 2001; 46:931-40.
48. Steen, RG, Taylor, JS, Langston, JW et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22:810-7.
49. Stine, SB, Adams, WV. Learning problems in neurofibromatosis patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1989:43-8.
50. Swanson, JM, Wigal, SB, Wigal, T et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics*. 2004; 113:e206-16.
51. Varnhagen, CK, Lewin, S, Das, JP, Bowen, P, Ma, K, Klimek, M. Neurofibromatosis and psychological processes. *J Dev Behav Pediatr*. 1988; 9:257-65.
52. Wadsby, M, Lindehammar, H, Eeg-Olofsson, O. Neurofibromatosis in childhood: neuropsychological aspects. *Neurofibromatosis*. 1989; 2:251-60.
53. Ward, MF, Wender, PH, Reimherr, FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1993; 150:885-90.
54. Wender, EH. Attention-deficit hyperactivity disorders in adolescence. *J Dev Behav Pediatr*. 1995; 16:192-5.
55. Wender, PH, Wolf, LE, Wasserstein, J. Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 931:1-16.

7 Anhang

7.1 Wender-Utah-Rating-Scale

Name: _____

Vorname: _____

Geboren am: _____

Alter: _____

Schulabschluss: _____

Geschlecht: männlich

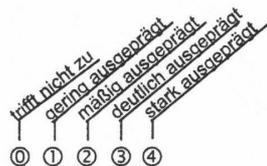
weiblich

Datum: _____

Wender-Utah-Rating-Scale (WURS-k)

Deutsche Bearbeitung von P. Retz-Junginger, G.-E. Trott, W. Retz & M. Rösler

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen über bestimmte Verhaltensweisen, Eigenschaften und Schwierigkeiten. Bitte lesen Sie diese der Reihe nach durch und entscheiden Sie jeweils, ob und wie stark diese Verhaltensweise, diese Eigenschaft oder dieses Problem bei Ihnen als Kind im Alter von ca. 8 bis 10 Jahren ausgeprägt war. Dabei stehen Ihnen 5 verschiedene Antwortalternativen zur Verfügung.



Bitte kreuzen Sie die entsprechende Antwortalternative an. Lassen Sie bitte keinen Punkt aus und wählen Sie im Zweifelsfall die Antwortmöglichkeit, die noch am ehesten für Sie zutrifft.

Zum Beispiel:

Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Konzentrationsprobleme bzw. war leicht ablenkbar.

① ② ③ ④

In diesem Fall ist die 3 („in deutlicher Ausprägung“) angekreuzt: Das würde bedeuten, dass Sie als Kind im Alter von ca. 8-10 Jahren deutlich ausgeprägt Konzentrationsprobleme hatten.

	trifft nicht zu	gering ausgeprägt	mäßig ausgeprägt	deutlich ausgeprägt	stark ausgeprägt
1. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Konzentrationsprobleme bzw. war leicht ablenkbar.	0	1	2	3	4
2. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich zappelig und nervös.	0	1	2	3	4
3. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich unaufmerksam und verträumt.	0	1	2	3	4
4. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich gut organisiert, sauber und ordentlich.	0	1	2	3	4
5. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Wutanfälle und Gefühlsausbrüche.	0	1	2	3	4
6. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich ein geringes Durchhaltevermögen, brach ich Tätigkeiten vor deren Beendigung ab.	0	1	2	3	4
7. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich traurig, unglücklich und depressiv.	0	1	2	3	4
8. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich ungehorsam, rebellisch und aufsässig.	0	1	2	3	4
9. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich ein geringes Selbstwertgefühl bzw. eine niedrige Selbsteinschätzung.	0	1	2	3	4
10. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich leicht zu irritieren.	0	1	2	3	4
11. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich starke Stimmungsschwankungen und war launisch.	0	1	2	3	4
12. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich ein guter Schüler bzw. eine gute Schülerin.	0	1	2	3	4
13. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich oft ärgerlich oder verärgert.	0	1	2	3	4
14. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren verfügte ich eine gute motorische Koordinationsfähigkeit und wurde immer zuerst als Mitspieler ausgesucht.	0	1	2	3	4
15. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich eine Tendenz zur Unreife.	0	1	2	3	4
16. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren verlor ich oft die Selbstkontrolle.	0	1	2	3	4
17. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich die Tendenz, unvernünftig zu sein oder unvernünftig zu handeln.	0	1	2	3	4
18. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Probleme mit anderen Kindern und keine langen Freundschaften.	0	1	2	3	4
19. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Angst, die Selbstbeherrschung zu verlieren.	0	1	2	3	4
20. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren bin ich von zuhause fortgelaufen.	0	1	2	3	4
21. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich in Raufereien verwickelt.	0	1	2	3	4
22. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Schwierigkeiten mit Autoritäten, z.B. Ärger in der Schule oder Vorladungen beim Direktor.	0	1	2	3	4
23. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Ärger mit der Polizei.	0	1	2	3	4
24. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich insgesamt ein schlechter Schüler/eine schlechte Schülerin und lernte langsam.	0	1	2	3	4
25. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Freunde und war beliebt.	0	1	2	3	4

Bitte Überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben!

7.2 CAARS-Self-Report: Short Version

Bei jedem Punkt kann 0 („überhaupt nicht, niemals“), 1 („wenig, gelegentlich“), 2 („viel, oft“) oder 3 („sehr viel, sehr oft“) angegeben werden.

Jeder Frage wird in einer oder mehrere Kategorien gewertet.

1. Ich unterbreche andere beim Sprechen
2. Ich bin immer umtriebig, wie wenn ich einen inneren Motor hätte
3. Ich bin unorganisiert
4. Es fällt mir schwer, längere Zeit an einem Ort zu verweilen
5. Es fällt mir schwer, über mehrere Dinge gleichzeitig die Übersicht zu behalten
6. Ich langweile mich leicht
7. Ich gerate leicht außer Fassung, brause leicht auf
8. Ich habe noch immer kindliche Wutanfälle
9. Ich vermeide neue Herausforderungen, da ich auf meine Fähigkeiten nicht vertraue
10. Ich suche mir temporeiche und aufregende Beschäftigungen
11. Ich fühle mich innerlich rastlos, selbst wenn ich still sitze
12. Dinge, die ich höre oder sehe, lenken mich von dem ab, was ich gerade tue
13. Vieles bringt mich leicht zum Platzen
14. Meine Leistungen entsprechen nicht den Erwartungen
15. Ich hadere mit mir
16. Von außen gesehen benehme ich mich normal, aber im Innern bin ich unsicher
17. Ohne vorgeschriebene Frist schaffe ich es nicht, Dinge abzuschließen
18. Mir fällt es schwer, eine Aufgabe anzugehen
19. Ich dränge mich ein, wenn andere etwas tun
20. Meine Launen sind unberechenbar
21. Bei alltäglichen Aufgaben bin ich zerstreut
22. Manchmal verengt sich meine Aufmerksamkeit so, dass ich alles andere vergesse;
dann ist sie wieder so umfassend, dass ich durch alles abgelenkt werde
23. Ich neige dazu, zu zappeln oder mich zu winden
24. Ich kann mich nur auf etwas konzentrieren, wenn es wirklich interessant ist
25. Ich hätte gerne ein größeres Vertrauen auf meine Fähigkeiten
26. Meine Misserfolge in der Vergangenheit erschweren mir den Glauben an mich selbst

7.3 Lebenslauf Florian Bofinger

1971	Geburt in München (17.12.1971). Verheiratet, 2 Kinder
1978-1982	Grundschule Feldkirchen-Westerham und München-Pasing
1982-1991	Kurt-Huber-Gymnasium Gräfelfing
1991	Allgemeine Hochschulreife
1991-1992	Zivildienst beim Malteser Hilfsdienst, Gräfelfing
1992-1993	Studium der Elektrotechnik, Technische Universität München
1994-2000	Studium der Humanmedizin, Ludwigs-Maximilians-Universität München
1996	Physikum
Oktober 2001	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2002	Von Februar 2002 bis September 2002: Arzt im Praktikum, Städtischen Krankenhaus München-Neuperlach, Kardiologie und Pneumologie
2002-2005	Von Oktober 2002 bis Dezember 2005: Arzt in Weiterbildung, Klinikum der LMU München, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
August 2005	Geburt des ersten Kindes Paul
2006-2007	Von Januar 2006 bis Mai 2007; Arzt in Weiterbildung, Klinik der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt, Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Seit 2007	Seit Juni 2007; Arzt in Weiterbildung und Facharzt, Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Kliniken Miltenberg-Erlenbach GmbH, Erlenbach am Main
Juli 2008	Geburt des zweiten Kindes Martha
September 2008	Facharztanerkennung Anästhesie der bayerischen Landesärztekammer