

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg

(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. W. Wick)

Abteilung für Neuroradiologie

(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. Bendszus)

# **Individuelles neuro-auditorisches Profil von Kindern mit ADHS**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum)

an der

Medizinischen Fakultät Heidelberg

der

Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

Christine Groß

aus

Heidelberg

2018

Dekan: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn  
Doktorvater: PD Dr. rer. nat. P. Schneider

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1 Grundlagen des neuro-auditorischen Profils bei Kindern mit ADHS.....	11
1.1.1 AD(H)S Diagnosekriterien und Subtypen.....	11
1.1.2 AD(H)S und Aufmerksamkeit.....	14
1.1.3 AD(H)S, exekutive Funktionen und Timing .....	15
1.2 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	16
1.2.1 Neuroanatomische Korrelate von AD(H)S .....	16
1.2.2 Neuroanatomische Unterschiede zwischen ADHS und ADS .....	17
1.3 Elektroencephalographie (EEG) und Magnetencephalographie (MEG) .....	18
1.3.1 Neurophysiologische Korrelate von AD(H)S .....	18
1.3.2 Funktionelle Unterschiede von ADHS und ADS.....	19
1.4 Auditorischer Cortex .....	20
1.4.1 Heschl Gyrus (HG) und Planum Temporale (PT).....	22
1.4.2 AD(H)S und Auditorischer Cortex.....	24
1.4.3 Musizieren und Auditorischer Cortex .....	25
1.5 AD(H)S und Musik.....	26
1.6 Das Projekt AMseL II: „Audio-und Neuroplastizität des musikalischen Lernens II“ .....	26
1.7 Herleitung der Hypothesen / Untersuchungsfragen .....	27
1.7.1 Eigene Vorarbeiten.....	27
1.7.2 Fragestellungen.....	28
<b>2 Material und Methodik</b> .....	<b>30</b>
2.1 Probanden und Verfahren .....	30
2.1.1 Untersuchungsdesign.....	30
2.1.2 Untersuchungsstichprobe ADHS .....	30
2.1.3 Gruppeneinteilung musizierende vs. nicht musizierende Kinder .....	31
2.3 Magnetresonanztompgraphie (MRT) .....	34

---

2.4	Magnetenzephalographie (MEG).....	36
2.5	Auditorische Messungen .....	37
2.5.1	Dinosaurier (DINO) Test.....	38
2.5.2	Intermediäre Messung der musikalischen Audiation (IMMA) .....	39
2.5.3	Metric Test .....	40
2.5.4	Test zur Oberton- und Grundtonerkennung .....	40
2.5.5	Index der Musikalischen Performanz.....	42
2.6	Statistische Analyse .....	44
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>45</b>
3.1	Deskriptive Statistik: ADHS und Kontrolle.....	45
3.2	Korrelationen ADHS und Kontrolle .....	47
3.3	Unterhypothese 1: ADHS versus Kontrolle, neurologisches Profil .....	49
3.3.1	Morphometrie und Volumetrie (ADHS vs. Kontrolle).....	50
3.3.2	Magnetenzephalographie (ADHS vs. Kontrolle).....	54
3.3.3	Diskriminanzanalyse ADHS vs. Kontrolle, neurologisches Profil.....	56
3.4	Unterhypothese 2: ADHS versus Kontrollgruppe; Auditorisches Profil.....	57
3.4.1	Schwellentests: Dinosaurier Testbatterie.....	57
3.4.2	Hörgewohnheit: Pitch Test, Pitch Oktavierung, Pitch Ink (ADHS vs. Kontrolle).....	58
3.4.3	Musikalische Fähigkeiten: Intermediäre Messung von Musikalischer Begabung (IMMA Test) (ADHS vs. Kontrolle).....	58
3.4.4	Musikalische Fähigkeit: Metric Test (ADHS vs. Kontrolle) .....	59
3.4.5	Diskriminanzanalyse ADHS vs. Kontrolle, auditorisches Profil.....	61
3.5	Deskriptive Statistik: musizierende Kinder mit ADHS und nicht musizierende Kinder mit ADHS .....	61
3.6	Korrelationen (Spearman) zwischen intensivem Musizieren und dem neuro-auditorischen Profil der Kinder mit ADHS .....	63
3.7	Unterhypothese 3: musizierende Kinder mit ADHS versus nicht musizierende Kinder mit ADHS .....	69
3.7.1	Morphometrie und Volumetrie (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend).....	70
3.7.2	Schwellentest: Dinosaurier Testbatterie (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend).....	70
3.7.3	Hörgewohnheit: Pitch Test, Pitch Oktavierung, Pitch Ink (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend).....	71

---

3.7.4	Musikalische Fähigkeit: Intermediäre Messung von musikalischer Begabung (IMMA Test); Metric Test (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend) .....	72
3.7.5	Musizierfähigkeiten: Index der Musikalischen Performanz (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend) .....	72
3.7.6	Morphometrie, Volumetrie und Magnetenzephalographie (ADHS nicht musizierend vs. Kontrolle nicht musizierend) .....	73
3.7.7	Morphometrie, Volumetrie und Magnetenzephalographie (ADHS musizierend vs. Kontrolle musizierend) .....	77
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>81</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	81
4.2	Vergleich zwischen ADHS und ADS (aus Serrallach, Groß et al., 2016) ...	83
4.3	Interpretation der Ergebnisse .....	87
4.4	Begrenzung .....	92
4.5	Fazit .....	93
4.6	Weiterführende Forschung .....	94
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>Eigenanteil an Datenerhebung und Auswertung und eigene Veröffentlichungen</b> .....	<b>111</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>113</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>115</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>116</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Auditorischer Cortex, Hörcortex (auditory cortex)
AD(H)S	Aufmerksamkeitsdefizit/ (Hyperaktivitäts)störung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung mit Hyperaktivität
ADS	Aufmerksamkeitsdefizitstörung ohne Hyperaktivität
AMseL	Audio-und Neuroplastizität des Musikalischen Lernens
AVWS	(Zentrale) auditive Verarbeitungs-und Wahrnehmungsstörung
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
cHS	Vollständiger Heschl Sulcus (complete Heschl's sulcus)
CSD	Common Stem Duplikatur
dB (SPL)	Dezibel (Sound Pressure Level)
DISYPS-KJ	Diagnostik-System für Psychische Störungen im Kindes-und Jugendalter
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroencephalographie
ERP	Ereigniskorrelierte Potentiale (Event Related Potentials)
FBB-HKS	Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen
$f_{SP}$	Spektrale Frequenz
$f_0$	Grundfrequenz eines harmonischen Klanges
FTS	Erster transversaler Sulcus (first transverse sulcus)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie

---

HG	Heschl Gyrus
Hz	Hertz
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
I <sub>MP</sub>	Kumulativer Index der musikalischen Praxis (Musizierindex)
IMP	Test zur Indexierung der musikalischen Performanz
k. A.	Keine Angabe
L	links
IHG	Lateraler Heschl Gyrus
MEG	Magnetencephalographie
Med Dup	Mediale Duplikatur
mHG	Medialer Heschl Gyrus
ms	Millisekunden
Md	Median
MMN	Mismatch Negativity
MP	Messzeitpunkt
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n.s.	Nicht signifikant
PAC	Primärer Auditorischer Cortex (Primary Auditory Cortex)
PD	Posteriore Duplikatur
PT	Planum Temporale
R	Rechts
SD	Standardabweichung
SI	Sulcus Intermedius
(a)STG	(Anteriorer) Superiorer Temporaler Gyrus
SPL	Sound Pressure Level

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1  Verteilung Musizierindex für ADHS und Kontrolle.....	32
Abbildung 2   3D Rekonstruktion eines individuellen AC.....	34
Abbildung 3   Kind im MRT.....	34
Abbildung 4   Schematische Darstellung des AC.....	35
Abbildung 5   Kind im MEG. ....	36
Abbildung 6   Kinder während der Messung auditorisch-kognitiver Fähigkeiten....	38
Abbildung 7   Experimentelles Design mit zwei Tonpaaren (Pitch perception preference test, PPPT).....	41
Abbildung 8   Kind während des Tests zur Indexierung der Musikalischen Performanz. ....	43
Abbildung 9   Strukturelle Neuromarker im Hörcortex von unauffälligen Kindern (A) und von Kindern mit ADHS (B).....	51
Abbildung 10  Verhältnis HG/ PT rechts von ADHS- und Kontrollkindern..	52
Abbildung 11   Verhältnis HG/ PT links von ADHS- und Kontrollkindern.....	52
Abbildung 12  absolute P1-Asynchronizität ADHS- und Kontrollkinder. ....	54
Abbildung 13   Zeitverlauf und Asynchronizität der auditorisch evozierten P1-Antwort. ....	55
Abbildung 14   IMMA Score ADHS- und Kontrollkinder.....	58
Abbildung 15   IMMA Rhythmischer Score ADHS- und Kontrollkinder. ....	59
Abbildung 16   Metric Score ADHS- und Kontrollkinder..	60
Abbildung 17   Metric Reaktionszeit ADHS- und Kontrollkinder. ....	60
Abbildung 18  Verhältnis HG/PT rechts und Dinosaurier Test Intensität. ....	64
Abbildung 19  Volumen HG rechts und IMP Memoryscore. ....	64
Abbildung 20  Verhältnis HG/ PT rechts und IMP Rhythmischer Score. ....	65
Abbildung 21  Volumen HG links und IMP Memoryscore.....	66
Abbildung 22  Volumen HG links, MRT HG und PT insgesamt links und IMP Rhythmischer Score.....	67
Abbildung 23  Absolute P1-Asynchronizität und Pitch Inkonsistenzen..	68
Abbildung 24  Absolute P1-Asynchronizität und Dinosaurier Test Frequenz.....	69
Abbildung 25  Frequenzunterschiedsschwelle ADHS musizierend und nicht musizierend. ....	71
Abbildung 26  IMMA Score ADHS musizierend und nicht musizierend..	72
Abbildung 27  Verhältnis HG/ PT links von nicht musizierenden ADHS-Kindern und nicht musizierenden Kontrollkindern.....	76



---

Abbildung 28  absolute P1-Asynchronizität ADHS nicht musizierend und Kontrolle nicht musizierend..	77
Abbildung 29  Verhältnis HG/ PT links (A) und Verhältnis HG/ PT rechts (B) von musizierenden ADHS-Kindern und musizierenden Kontrollkindern..	79
Abbildung 30  absolute P1-Asynchronizität ADHS musizierend und Kontrolle musizierend..	80
Abbildung 31  Strukturelle und funktionelle Neuromarker im Hörcortex von Kindern mit LRS, ADHS und ADS.	85
Abbildung 32  Auditorische Fähigkeiten.	86
Abbildung 33  Rückläufigkeit der P1-Asynchronizität nach drei Jahren.	92

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1  Beschreibung der Stichprobe.....	33
Tabelle 2   Test zur Oberton- und Grundtonwahrnehmung.....	42
Tabelle 3  Deskriptive Statistik für ADHS und Kontrolle.....	45
Tabelle 4  Korrelationen (Spearman) der wichtigsten Variablen von ADHS und Kontrollen.....	48
Tabelle 5  U- Test Statistik der neuroanatomischen und neurophysiologischen Messwerte für ADHS- und Kontrollkinder und Benjamini-Hochberg-Korrektur.....	50
Tabelle 6   Häufigkeit der HG Varianten in der rechten Hemisphäre für ADHS- und Kontrollkinder.....	53
Tabelle 7   Häufigkeit der HG Varianten in der linken Hemisphäre für ADHS- und Kontrollkinder.....	53
Tabelle 8   Häufigkeit unterschiedlicher Verlaufsformen der MEG-Quellwellenformen in beiden Hemisphären für ADHS- und Kontrollkinder.....	56
Tabelle 9  U- Test Statistik der auditorischen Messwerte für ADHS- und Kontrollkinder und Benjamini-Hochberg-Korrektur.....	57
Tabelle 10  Deskriptive Statistik für ADHS musizierend und ADHS nicht musizierend.....	61
Tabelle 11  Korrelationen (Spearman) der wichtigsten Variablen der ADHS-Probanden.....	63
Tabelle 12  U- Test Statistik der auditorischen Messwerte für musizierende und nicht musizierende Kinder mit ADHS.....	70
Tabelle 13  Deskriptive Statistik für Kontrolle musizierend und Kontrolle nicht musizierend.....	73
Tabelle 14  U- Test Statistik der neuroanatomischen und neurophysiologischen Messwerte für die nicht musizierenden ADHS-Kinder und die nicht musizierenden Kontrollkinder und Benjamini-Hochberg-Korrektur.....	75
Tabelle 15  U- Test Statistik der neuroanatomischen und neurophysiologischen Messwerte für die musizierenden ADHS-Kinder und die musizierenden Kontrollkinder und Benjamini-Hochberg-Korrektur.....	78

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen des neuro-auditorischen Profils bei Kindern mit ADHS

Die subjektiven, individuellen Eigenschaften der Hörverarbeitung werden in der Heidelberger Arbeitsgruppe „Musik und Gehirn“ in Form eines „**neuro-auditorischen Profils**“ zusammengestellt, welches Höreigenschaften, besondere auditorische oder musikalische Fähigkeiten, sowie neuroanatomische und neurofunktionelle Merkmale entweder auf individueller oder auf gruppenspezifischer Ebene zusammenfasst. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das spezielle neuro-auditorische Profil von Kindern mit dem Subtyp ADHS aufzuzeigen. Hierfür werden in der Einleitung zunächst die Diagnosekriterien, Subtypen als auch die neurologischen und elektrophysiologischen Grundlagen des Subtyps ADHS in Abgrenzung zu dem Subtyp ADS dargelegt. Des Weiteren werden die strukturellen und funktionellen Eigenschaften des auditorischen Cortex und seiner bisher bekannten Besonderheiten bei ADHS und im Zusammenhang mit musikalischer Expertise anhand des derzeitigen Forschungsstandes aufgeführt. Am Ende der Einleitung werden die Forschungsfragen und die Hypothesen zur Erforschung des speziellen neuro-auditorischen Profils von Kindern mit dem Subtyp ADHS aufgestellt und erläutert.

### 1.1.1 AD(H)S Diagnosekriterien und Subtypen

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (AD(H)S) ist charakterisiert durch Symptome der Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. AD(H)S wird definiert durch Tagträumereien, leichte Ablenkbarkeit und die Schwierigkeit, sich auf eine bestimmte Aufgabe über eine längere Zeit hinweg konzentrieren zu können. Die Hyperaktivität manifestiert sich als Zappeln, übermäßiges Sprechen und Ruhelosigkeit. Die für die Forschung relevante Definition der Störung beruht weitgehend auf dem „Diagnostic and Statistical Manual“ (DSM) der „American Psychiatric Association“ (APA). Durch das DSM werden diagnostische Kriterien für die Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Seit 1980 ist AD(H)S dort als eigene Störung aufgeführt. Zunächst noch unter ADD („attention deficit disorder“), seit 1987 dann mehr oder weniger unter der heutigen Definition von AD(H)S.

Die klinische Diagnose erfolgt, wie bei allen anderen mentalen Störungen auch, aufgrund von vorgegebenen Symptomlisten. Sowohl die spezifische Ausprägung der Unaufmerksamkeit wie auch jene der Hyperaktivität/ Impulsivität werden im DSM durch je neun Verhaltensweisen (American Psychiatric Association, 2013) beschrieben, die im Alltag beobachtbar sind, wobei für eine Diagnose je eine bestimmte Mindestanzahl im vergangenen halben Jahr aufgetreten sein muss. Auch der generelle Entwicklungsstand des Kindes ist dabei in Betracht zu ziehen. Laut der fünften und damit neuesten Auflage des DSM (DSM -V) müssen Kinder und Jugendliche bis 16 Jahren mindestens sechs aus neun Symptomen aus den jeweiligen Kategorien Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität-Impulsivität aufweisen. Diese Kriterien sind in der Regel von den Eltern und möglichst zusätzlich von einer fremden Person (KindergärtnerIn, Lehrperson, BetreuerIn) zu beurteilen (American Psychiatric Association, 2013).

Die medizinisch relevante Definition in Deutschland stützt sich weitgehend auf die der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Diese nutzt ein anderes Verschlüsselungssystem, die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10), in dem die gleichen Symptome unter dem Begriff „Hyperkinetische Störungen“ zusammengefasst sind und das einen gesteigerten Wert auf den Ausschluss anderer Diagnosen legt.

Die Störung ist in den meisten Ländern die häufigste psychiatrische Diagnose des Kindes- und Jugendalters mit einer weltweiten Prävalenz von 3-5 % bei Kindern im Alter von 6-12 Jahren. In Deutschland haben 4,8 % der Kinder und Jugendliche eine ärztlich oder psychologisch diagnostizierte AD(H)S (Jungen 7,9 %; Mädchen 1,8%) (Schlack, Hölling, Kurth und Huss, 2007). Die große Bandbreite der Prävalenz liegt vor allem an der Art der Kriterien, die der Testung zu Grunde liegen. Die weltweiten Prävalenzraten gemäß DSM-IV liegen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4–18 Jahren bei 5 % - 7 % (Döpfner et al., 2008; Willcut, 2012). Das derzeit noch gültige ICD-10 hat eine strengere Testung, so dass die Prävalenzrate bei DSM-IV Testung etwas höher liegt, als bei ICD-10 ( $p=0.005$ ) (Polanczyk et al., 2007). Prävalenzraten sind bei Kindern im Vergleich zu Jugendlichen und beim männlichen im Vergleich zum weiblichen Geschlecht deutlich höher (Döpfner et al., 2008). Jungen sind etwa doppelt so häufig von AD(H)S betroffen wie Mädchen (Ford et al, 2003; World Health Organisation, 2004; American Psychiatric Association, 2013).

Die AD(H)S wurde auf Grund der Symptome im DSM (DSM-IV (1994); DSM-V (2013)) in drei verschiedene Subtypen eingeteilt: der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Typ (sechs oder mehr Symptome aus dem Bereich des hyperaktiv-impulsiven Störungskreises – diese zeigen vor allem Hyperaktivität und Impulsivität und haben weniger Schwierigkeiten mit der Aufmerksamkeit), das vorwiegend unaufmerksame Erscheinungsbild der AD(H)S (ADS; sechs oder mehr Symptome im Bereich der Aufmerksamkeitsstörung – diese Kinder fallen weniger durch oppositionelles und aggressives Verhalten auf, dafür scheinen sie geistig häufig abwesend, zurückhaltend und arbeiten langsamer), und die kombinierte Ausprägung (ADHS; sechs oder mehr Symptome aus beiden Symptombereichen Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivität). Alle drei Ausprägungen sind als eine Kombination der beiden Verhaltensmuster aufzufassen. (American Psychiatric Association, 1994). Zusätzlich kann der Schweregrad von leicht (wenige oder keine Symptome zusätzlich zu denjenigen, die zur Diagnosestellung erforderlich sind), über mittel (Ausprägung der Symptome liegen zwischen leicht und schwer) bis zu schwer (Anzahl der Symptome übersteigt deutlich die zur Diagnosestellung erforderliche Anzahl) erfasst werden. Seit dem DSM-V wird AD(H)S nun unter „Neurodevelopmental Disorders“ kategorisiert. (American Psychiatric Association, 2013).

Anders als im DSM, das die AD(H)S anhand der AD(H)S-Leitsymptome gliedert, orientiert sich das ICD-10 am Vorhandensein einer Störung des Sozialverhaltens. Als hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens wird dort eine Kategorie von hyperkinetischen Störungen definiert, die durch massive und weitreichende Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Überaktivität gekennzeichnet ist. Aufmerksamkeitsstörungen ohne Hyperaktivität werden im ICD-10 diagnostiziert, wenn nur Unaufmerksamkeit, nicht aber Überaktivität und Impulsivität auffallen. Eine einfache Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung liegt laut ICD-10 dann vor, wenn kein dissoziales Verhaltensmuster auffällt und sich deutliche Schwierigkeiten bei der dauerhaften Konzentration abzeichnen (World Health Organization, 2004).

In wissenschaftlichen Studien, die zum größten Teil nach DSM-IV Diagnosen einteilen, wird eine höhere Anzahl des kombinierten ADHS-Subtyps berichtet. Hier haben 55 % den kombinierten Typ, während 27 % den vorwiegend unaufmerksamen Typ aufweisen (Woo et al., 2005; Lahey et al., 1994). In populationsbasierten Studien und auf Basis des Lehrerurteils ist jedoch der unaufmerksame Subtyp der häufigste (Faraone et al., 1998; Gaub und Carlson, 1997; Baumgärtel et al., 1995). Es gibt nur eine geringe Anzahl an Kindern, die den hyperaktiv-impulsiven Typ aufweisen (Eiraldi et al., 2000; Ostrander et al., 1998). Dies kann damit zusammenhängen, dass diese Subtypen unstetig im Verlauf der Zeit sind, so dass Kinder mit dem einen Subtyp zu einem späteren Zeitpunkt oft einen anderen Subtyp diagnostiziert bekommen und somit diese Subtypen nicht immer klar voneinander abgrenzbar sind (Lahey et al., 1994; Willcut et al., 2012).

Kinder mit AD(H)S haben häufig Komorbiditäten wie Störungen des Sozialverhaltens, oppositionelles Verhalten und spezifische Teilleistungsstörungen, wie Lese-Rechtschreibe-Störung und störende Stimmungsschwankungen, wie Depression, Angststörungen, Zwangsstörungen, Schlafstörungen. Eine multimodal angelegte MTA-Studie in den USA, bei der 579 Kinder sorgfältig mit ADHS diagnostiziert wurden, zeigt deutlich, dass 70 % dieser Kinder im Alter von 7-9 Jahren zusätzlich mindestens eine vollumfänglich diagnostizierbare mentale Erkrankung aufwiesen (Jensen et al., 2001). So zeigten 40 % eine komorbide Störung mit oppositionellem Trotzverhalten, 14 % eine Störung des Sozialverhaltens, 33,5 % eine Angststörung, 3,8 % eine affektive Störung und 11 % eine Tic-Störung (Müller et al., S.273, 2011; Molina et al., 2009). Dies erschwert die Diagnostik zusätzlich.

In Deutschland orientiert sich die Diagnoseerstellung weitgehend an den Leitlinien der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Hierbei sind Fragebögen für Eltern, Patienten, ErzieherInnen, LehrerInnen, BetreuerInnen, in denen jedes Kriterium mittels eines Ratings erhoben wird, sowie strukturierte Interviews, Beobachtung in der Untersuchungssituation, Grundlage. Anhand einer multiaxialen Bewertung, die aus der Identifizierung der Leitsymptome, der weiteren Symptome und der Belastungen besteht, wird eine Differenzialdiagnose gestellt, die dann die Hierarchie des weiteren Vorgehens bestimmt (Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2007). Diese subjektive Prägung der Diagnostik und die damit verbundene Variabilität und Ungenauigkeit führt dazu, dass die Zuverlässigkeit der Diagnose je nach Einsatz der Instrumente schwankt. Wenn Fragebögen und strukturierte Interviews verwendet werden, ist die Diagnose beständiger, als wenn unterschiedlich Befragte wie Eltern und Lehrer hinzugezogen werden. Hier gibt es häufig keine Übereinstimmung über die Symptome und Verhaltensauffälligkeiten (Woo et al., 2005).

AD(H)S ist eine der häufigsten chronisch verlaufenden Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter und manifestiert sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 30-50 % bei veränderter Symptomatik bis ins Erwachsenenalter. Die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen treten mit der Zeit in den Vordergrund, während die Hyperaktivität als sichtbares äußerliches Verhalten in den Hintergrund rückt. Die bedarfsgerechte Versorgung dieser Patienten, die durch unterschiedliche Berufsgruppen getragen wird, ist derzeit nicht flächendeckend gewährleistet. Es besteht sehr oft noch eine ungenügende Verzahnung kooperativer Diagnostik. Ebenso fehlt es an verlaufsbegleitenden Überprüfungen der Diagnostik (Schlack et al., 2007; Huss et al., 2004). Umso wichtiger ist es, nach neuen Möglichkeiten für eine objektivere Diagnostik zu suchen.

Ziel dieser Studie ist es, charakteristische neuroanatomische und neurofunktionelle Besonderheiten des auditorischen Cortex (AC) und die damit verbundenen auditorisch-kognitiven Besonderheiten bei Kindern mit ADHS zu identifizieren und zu erforschen. Derartige neuroanatomische Marker und deren Zusammenhang zu spezifischen auditorischen Verhaltensmerkmalen sind bislang weitgehend unbekannt und können die Sensitivität und Spezifität von AD(H)S-Diagnosen unterstützend beeinflussen.

### 1.1.2 AD(H)S und Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeitsprobleme sind Kernsymptome in allen Subtypen von AD(H)S. Das Aufmerksamkeitssystem ist eng mit dem sensorischen System und zum Teil auch mit dem exekutiven System verbunden. Die Information gelangt von den Sinnesorganen, einschließlich der Wahrnehmungen in verschiedenen internen Arealen zum Thalamus und wird von dort weitergeleitet. Die Aufmerksamkeit bedingt selektive Funktionen im sensorischen System. Aufmerksamkeit ist ein Prozess, der dem mentalen System bei ausreichend hoher Komplexität hilft, Aktionen zu selektieren.

Eine viel zitierte Theorie des Aufmerksamkeitssystems von drei neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerken, die sich mit bestimmten Prozessen auseinandersetzen, wurde von Posner und Peterson beschrieben. Diese beinhaltet das Alerting Netzwerk (die Fähigkeit aufmerksam zu sein und diese Aufmerksamkeit auch zu halten), das Orientierungsnetzwerk (Auswahl bestimmter Informationen aus verschiedenen sensorischen Inputs) und das exekutive Netzwerk (komplexer mentaler Vorgang, durch den verschiedene Verarbeitungsprozesse überwacht werden), die alle mit verschiedenen Aufmerksamkeitsfunktionen verbunden sind (Fan und Posner, 2004). Die Aufmerksamkeitssysteme sind unabhängig voneinander, obwohl sie sich untereinander beeinflussen können und entwickeln sich während der Kindheit und Jugend (Petersen et al., 2012; Posner et al., 1990). Das Alerting-Netzwerk erstreckt sich über den Locus Coeruleus und den rechten Frontal- und Parietalcortex (Posner and Rothbart, 2007). Das Orientierungsnetzwerk steht mit parietalen, temporoparietalen, frontalen und posterioren Gehirnregionen in Beziehung und ermöglicht Begünstigung von sensorischem Input, indem die Modalität oder Örtlichkeit gewählt wird. Das exekutive Netzwerk, das mit der Top-Down Regulierung verbunden ist, steht mit der Daueraufmerksamkeit, dem verbalen und nonverbalen Arbeitsgedächtnis, der Antwortverzögerung und emotionaler/motivationaler Selbstkontrolle in Beziehung (Barkley et al., 1997). Dieses ist im mittleren frontalen/ anterioren cingulären Cortex lokalisiert (Petersen et al., 2012; Posner et al., 1990).

Es wurden Hinweise darauf gefunden, dass Jungen mit AD(H)S eine veränderte Gehirnaktivierung für alle drei Aufmerksamkeitsnetzwerke im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigten. Es wurde eine geringere rechtsseitige Aktivierung im anterioren cingulären Gyrus für das Alerting-Netzwerk beobachtet, während für das Orientierungsnetzwerk eine vermehrte fronto-striatal-insuläre Aktivierung aufgezeigt werden konnte. Beim exekutiven Netzwerk konnte eine verminderte fronto-striatale Aktivierung festgestellt werden (Konrad et al., 2006). Es wird diskutiert, ob ein noradrenerges Defizit der Grund für diese veränderte Gehirnaktivierung in den Aufmerksamkeitsnetzwerken sein könnte (Beane und Marrocco, 2004; Biederman und Spencer, 1999).

### 1.1.3 AD(H)S, exekutive Funktionen und Timing

Exekutive Funktionen steuern die Prozesse in vielen Bereichen des Cortex. Sie sind ein Zusammenspiel von mehreren Unterfunktionen wie Impulshemmung, Aktivierung, Monitoring und Arbeitsspeicherung. Exekutive Funktionen beinhalten unter anderem Fähigkeiten wie verbales und nonverbales Arbeitsgedächtnis, Reaktionsinhibition, Flüssigkeit des Antwortverhaltens und emotionale, motivationale Selbstregulation (Barkley, 1997). Neuropsychologische Studien haben gezeigt, dass AD(H)S-Patienten konsistente Defizite in exekutiven Funktionen haben, vor allem bei zielorientiertem Verhalten wie Planung, Gestaltung, Steuerung und Kontrolle der Handlung. Außerdem treten Defizite bei Entscheidungsfindungsprozessen, vorausschauendem Denken, bei der Aufmerksamkeitskontrolle (Daueraufmerksamkeit und selektive Aufmerksamkeit), Beeinflussbarkeit, motorischer Hemmung und Arbeitsgedächtnis auf (Stuss und Alexander, 2000). Barkley beschrieb AD(H)S als eine Störung der Entwicklung der exekutiven Funktionen und in erster Linie als Impulsinhibitionsstörung (Barkley, 1997b). Bei AD(H)S sind zumeist viele verschiedene grundlegende Funktionssysteme fundamental betroffen. So sind neben Aufmerksamkeitsproblemen, Hyperaktivität und Impulsivität ebenso Defizite in der zeitlichen Koordination im auditorischen, visuellen und motorischen Bereich als Kernsymptome von AD(H)S zu beobachten. Die häufigsten Beeinträchtigungen wurden in der sensomotorischen Synchronisation, Unterscheidung der Tondauer und Reproduktion von zeitlichen Intervallen beschrieben (Lesiuk, 2014; Noreika, 2013; Falter, 2011; McInerney, 2003; Smith, 2002; Barkley, 2001).

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass eine Verbindung zwischen zeitlichen Wahrnehmungsschwierigkeiten und Verhalten wie Impulsivität und Unaufmerksamkeit besteht (Noreika, 2013). Tatsächlich zeigen Kinder mit AD(H)S sowohl kognitive als auch neurofunktionelle Defizite in allen Bereichen der zeitlichen Koordination, vor allem in der motorischen Koordination, in der zeitlichen Einschätzung und in der zeitlichen Planung (Lesiuk, 2014; Toplak et al., 2006; Rubia et al., 2004). In einer Studie über die musikalische Wahrnehmung haben Kinder mit Defiziten in den Exekutivfunktionen, darunter auch Kinder mit AD(H)S, schlechter in der Unterscheidung von Tonlängen und Rhythmen abgeschnitten als Kinder ohne Defizite in den Exekutivfunktionen. Hierbei erwies sich die exekutive Funktion Arbeitsgedächtnis als ein unabhängiger Prädiktor für die Fähigkeit, Rhythmus oder Tonlängen wahrzunehmen (Lesiuk, 2014). Es gibt Belege dafür, dass Musizieren die zeitliche Koordination verbessern kann. Für das Musizieren ist ein korrektes Timing von höchster Bedeutung (Clynes und Walker, 1986). So hat ein musikalisches Training nachweislich einen tiefgreifenden Einfluss auf auditorisch-motorische Timing-Fähigkeiten. Nach einem Jahr Musikunterricht erreichten Kinder mit Musikunterricht korrektere Ergebnisse im Einhalten eines stetigen Taktes in einem einfachen Finger Tapping Test als die Gleichaltrigen ohne Unterricht (Slater et al., 2013).

Ungeachtet dessen, dass es konsistente Beweise für die Schwierigkeiten des Timings bei Kindern mit AD(H)S gibt, haben nur wenige funktionelle Studien mit Magnetresonanztomographie (MRT) die neurologische Basis dieser Funktionen untersucht und diese zeigen zudem inkonsistente Ergebnisse. Zwei Studien, die Verzögerungsaufgaben im Sekundenintervall verwendeten und die neurologischen Korrelate des sensomotorischen Voraussehen maßen, zeigten eine reduzierte Aktivierung bei Kindern mit AD(H)S in relevanten Bereichen der sensomotorischen Antizipation (Wiener et al., 2010). Eine reduzierte Aktivierung zeigte sich auch im anterioren und posterioren Cingulum und in präsensomotorischen Arealen (Rubia et al.,

1999), ebenso wie im dorsolateralen präfrontalen Cortex und in striato-thalamischen und parietalen Regionen (Christakou et al, 2012). Bei freien Fingersequenzaufgaben zeigten Kinder mit AD(H)S reduzierte parietale Aktivierung im Vergleich zu Kontrollkindern (Mostofsky et al., 2006).

Eine Meta-Analyse von Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Timing bei AD(H)S zeigte konsistente und wiederholt gemessene reduzierte Aktivierung bei Patienten mit AD(H)S im Vergleich zu Kontrollpersonen in Schlüsselgebieten, die bekannt dafür sind, die zeitlichen Funktionen bei gesunden Individuen zu steuern. Diese reduzierten Aktivierungen zeigten sich im Cerebellum, im linken inferioren präfrontalen Cortex und im linken inferioren Parietallappen (Noreika et al., 2013). Patienten mit AD(H)S zeigten konsistent reduzierte fMRT-Aktivierung in einem prädominanten links hemisphärischen Netzwerk des linken inferioren präfrontalen Cortex und Insula, inferioren parietalen Cortex und Cerebellum. Diese Gebiete sind spezialisiert darauf, zeitliche Aspekte des Stimulusmaterials zu verarbeiten (Coull et al., 2011; Rubia, 2006; Rubia et al., 2004).

In Bezug auf die Unterscheidung zwischen den Subtypen ADHS und ADS gibt es nur wenig und umstrittene Literatur, die besagt, dass bei ADS die zeitliche Wahrnehmung und Vorhersehung weniger beeinträchtigt ist als bei ADHS (Noreika et al., 2013).

## 1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

### 1.2.1 Neuroanatomische Korrelate von AD(H)S

Auf Grund der multifaktoriellen und heterogenen Komplexität des Störungsbildes AD(H)S liegt es klar auf der Hand, dass sich die Pathologie nicht nur auf einen Teilbereich, sondern eher auf das gesamte Gehirn bezieht. Da sich die vorliegende Doktorarbeit speziell mit dem auditorischen Profil von ADHS-Kindern befasst, werden hier aus der Literatur vor allem diejenigen Studien herangezogen, die Veränderungen in den Gehirnregionen aufzeigen, die mit der auditorischen Verarbeitung verbunden sind, und/ oder die sich mit unterschiedlichen corticalen Repräsentationen von ADHS und ADS beschäftigen.

Studien mit bildgebenden Verfahren haben strukturelle Auffälligkeiten bei AD(H)S- Probanden vor allem in den später heranreifenden frontal-striatalen, frontal-temporalen und frontal-cerebellaren Netzwerken identifiziert. Diese Gehirnregionen bilden eher höhere kognitive Prozesse ab, die bei AD(H)S verändert sind. Insbesondere wurde in verschiedenen frontalen und parietal-temporalen Arealen, sowie in den Basalganglien, dem Caudate Pallidum, dem Corpus Callosum und im Cerebellum eine geringere Dichte an grauer Substanz und eine veränderte corticale Dicke gemessen (Valera et al., 2007; Castellanos et al., 2002; Faraone und Biedermann, 1998; Castellanos, 1997). Eine besondere Rolle spielt offensichtlich das Tegmentum und die Substantia nigra, die beide Dopamin produzieren und die für die Initiierung, Steuerung, Modulation und Kontrolle von Bewegung relevant sind. Das ventrale tegmentale Areal ist als mesolimbischer Trakt verantwortlich für das Belohnungsverhalten und steuert die Frustrationstoleranz. Der ebenfalls vom ventralen Tegmentum ausgehende dopaminerge Pfad projiziert direkt zum Präfrontalcortex und zum cingulären Cortex und beeinflusst damit die Exekutivfunktionen, die wie schon oben beschrieben ebenso bei ADHS betroffen sind (Müller et al., 2011). Weitere Studien zeigen, dass AD(H)S-Probanden ein kleineres Gesamthirnvolumen haben und weitreichendere kortikale



Veränderungen aufweisen (Sowell et al., 2003). Langzeitstudien haben Anzeichen dafür gefunden, dass die strukturellen Unterschiede, die bei AD(H)S-Kindern im Vergleich zu Kontrollkindern in frontalen, striatalen, parietalen und cerebellaren Regionen gefunden wurden, durch eine Verzögerung struktureller Reifeprozesse entstehen (Castellanos et al., 2002). Eine Studie zeigte größere inferiore parietale und posteriore temporale Gebiete bei Erwachsenen mit AD(H)S im Vergleich zu Kontrollpersonen auf. Der Zeitpunkt, an dem die kortikale Dicke ihre höchste Reifung erreicht, ist bei Kindern mit AD(H)S im Gegensatz zu Kontrollkindern in allen Hirnregionen mit einem Abstand von 3 Jahren verspätet. Am deutlichsten ist diese Verzögerung mit bis zu 5 Jahren in frontalen und temporalen Gebieten zu sehen (Shaw et al., 2007). Diese Ergebnisse wurden nachhaltig durch eine weitere Studie unterstützt, die zeigen, dass das Ausmaß der geringeren Dichte an grauer Substanz in den Gebieten, die den synaptischen Abbau und die strukturelle und kognitive Reifung widerspiegeln, invers mit dem Grad der Hyperaktivität und Impulsivität bei normaler Entwicklung zusammenhängt (Shaw et al., 2011). Sowell et al. (2003) zeigte, dass sich die Gehirnveränderungen bei AD(H)S-Kindern vor allem auf diejenigen Gebiete im Gehirn konzentrieren, die eine Bedeutung für Aufmerksamkeit, exekutive Kontrolle und sprachliche Ausführung haben. Strukturelle Veränderungen wurden hier hauptsächlich im dorsalen präfrontalen Cortex und im anterioren temporalen Cortex beidseitig gefunden, ebenso wie eine Zunahme an grauer Substanz in großen Teilen des posterioren temporalen und inferioren parietalen Cortex beidseitig.

Dem Temporallappen kommt bei AD(H)S eine besondere Bedeutung zu, da er im Zusammenhang mit der sensorischen Integration des Sprachverständnisses eine besondere Rolle spielt. Er beinhaltet die relevanten auditorisch-sprachlichen Pfade, die bei AD(H)S-Kindern als fehlerhaft betrachtet werden. Castellanos et al. (2002) beschrieb signifikant reduzierte Dichte an grauer Substanz des Temporallappens als einen Teil der generellen Volumenverkleinerung bei Kindern und Erwachsenen mit AD(H)S verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Auch Sowell et al. (2003) fanden mittels Computertechnik, dass Kinder und Erwachsene mit AD(H)S eine höhere Dichte an grauer Substanz in großen Teilen der posterioren Temporallappen beidseitig aufweisen, die mit einer reduzierten Myelinisierung und reduzierter Konnektivität in diesen Bereichen in Verbindung gebracht wurde. Es zeigten sich sowohl bei AD(H)S-Kindern als auch bei Erwachsenen mit AD(H)S eine im anterioren Temporallappen beidseitig reduzierte und im posterioren Temporallappen vergrößerte Dichte der grauen Substanz.

### **1.2.2 Neuroanatomische Unterschiede zwischen ADHS und ADS**

Es gibt sehr wenige bildgebende Studien, die die Unterschiede zwischen den Subtypen von AD(H)S untersuchen. Die wenigen Studien, die dies tun, orientieren sich an der Einteilung nach dem Diagnostiksystem DSM-V in drei Subtypen: unaufmerksamer Typ, hyperaktiv-impulsiver Typ und kombinierter Typ. Eine funktionelle Magnetresonanztomographie-Studie mit Daten von Erwachsenen identifizierte Gebiete im Gehirn, die zum einen die Unterschiede zwischen AD(H)S und der Kontrollgruppe und zum anderen die Unterschiede zwischen den AD(H)S Subtypen zeigten. Diejenigen Gebiete, die bei beiden Gruppen (Kontrollgruppe und allen AD(H)S Subtypen) Unterschiede aufwiesen, waren das Cingulo-Frontale-Parietale-Netzwerk, der Okzipitallappen und das Cerebellum. Subkortikale Gebiete wie die Insel, der Thalamus und das Caudate zeigten Unterschiede nur im Vergleich von AD(H)S und normalen Personen, während der Temporallappen im Vergleich der ADHS Subtypen

Unterschiede aufwies (Park, et al., 2015). Dos Santos Siqueira et al. (2014) identifizierte die Areale des sensor-motorischen Netzwerkes vor allem im Parietallappen und dem Precuneus als diejenigen Gebiete, in denen die Subtypen unaufmerksam Typ und kombinierter Typ die größten Unterschiede aufwiesen. Semrud-Clikeman (2014) fanden heraus, dass das Volumen des Caudates und des anterioren cingulären Cortex bei Kindern mit dem kombinierten Subtyp kleiner ist als bei Kindern mit dem unaufmerksamen Subtyp und der Kontrollgruppe. Zwischen der Kontrollgruppe zu den vorwiegend unaufmerksamen Kindern konnte kein Unterschied gefunden werden. Es konnte einen Zusammenhang zwischen der Größe des rechten Caudate und dem Eltern Rating der Hyperaktivität gefunden werden. Kinder mit einem kleineren rechten Caudate Volumen hatten höhere Hyperaktivität Scores im Eltern Rating.

## **1.3 Elektroencephalographie (EEG) und Magnetencephalographie (MEG)**

### **1.3.1 Neurophysiologische Korrelate von AD(H)S**

Durch die Messung ereigniskorrelierter Potentiale bzw. Felder (ERP / ERF) wird es möglich, die durch einen bestimmten Reiz evozierten Gehirnströme sichtbar zu machen. Mittels EEG und MEG können die evozierten Potentiale (Felder) auf der Basis von Messungen außerhalb des Kopfes (Elektroden, die an der Kopfhaut angebracht werden bzw. supralitende Gradiometer im MEG-Helm) nichtinvasiv rekonstruiert werden. Aufgrund des Hintergrundrauschens werden die evozierten Potentiale / Felder erst sichtbar, wenn innerhalb eines den Stimulus einschließenden Zeitfensters (mit einer Baseline von 100 ms vor dem Stimulus Onset und einem Zeitfenster von 1000 ms nach dem Stimulus Onset) die Antworten über eine hohe Anzahl gleicher, wiederholt dargebotener Stimuli ( $N > 100$ ) gemittelt wird. Den verschiedenen Antwortmustern der ERPs konnten spezifische kognitive Prozesse und Funktionen zugeschrieben werden, die z. B. mit Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis oder Perzeption verbunden sind. Die Bezeichnung der einzelnen Komponenten der ERPs erfolgt nach der Polarität (P oder N für positiv oder negativ) und des Zeitpunktes nach Stimulusbeginn in Millisekunden (Latenz, z. B. P100 für eine positive Antwort 100 ms nach Stimulusbeginn) bzw. chronologisch nach der zeitlichen Reihenfolge der aufeinanderfolgenden Antworten (z. B. P1 = erster positiver Peak) (Luck, S., 2005). ERP Studien bei Kindern mit AD(H)S haben viele unterschiedliche Ergebnisse gezeigt, die sich teilweise auch widersprechen. Dies ist wahrscheinlich zurückzuführen auf unterschiedliche Einschlusskriterien wie Alter, Diagnosekriterien der Subtypen, Komorbiditäten, Aufgabenstellung und Datenanalyse. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass Erwachsene mit AD(H)S eine reduzierte N1-Antwort auf die Darbietung verschiedener Töne zeigten (Sable et al., 2013). Die gleichen Probanden zeigten auch eine vergrößerte N2-Antwort, was darauf schließen lässt, dass diese einen Kompensationsmechanismus entwickelt haben. Generell ist die N1-Antwort sensitiv für Aufmerksamkeitsprozesse (Näätänen et al., 1987). Eine andere EEG-Studie zeigte, dass AD(H)S-Kinder im Vergleich zu Kontrollkindern eine verstärkte Aktivität im Thetaband aufwiesen (Barry et al., 2003). Insgesamt lassen sich aufgrund charakteristischer, unterschiedlicher Muster in den EEG-Daten die AD(H)S-Kinder in vier Subtypen einteilen: Thetasubtyp, Alphasubtyp, Betasubtyp und frontaler Midline-Thetasubtyp. Diese Subtypen können allerdings nicht mit den oben beschriebenen

Subtypen nach DSM oder ICD in Verbindung gebracht werden. Bei dem am häufigsten vorkommenden Thetasubtyp liegt eine Dysfunktion des frontostriatalen Loops vor, der wesentlich durch den Neurotransmitter Dopamin gesteuert wird. Bei diesen Kindern helfen Medikamente mit Methylphenidat gut. Der Alphasubtyp scheint eine Unteraktivierung des kortikalen Stoffwechsels, an dem verschiedene Neurotransmitter wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin beteiligt sind, aufzuweisen. Medikamente wirken hier je nach Lokalisierung der Stoffwechselunteraktivierung. Kinder mit dem Betasubtyp zeigen eine erhöhte Sensitivität auf äußere Stimuli. Bei diesem Subtyp, ebenso wie bei dem Subtyp frontaler Midline-Thetasubtyp, bei dem die Neurotransmitter Acetylcholin und Serotonin involviert sind, kann keine Angabe über die Wirkung von Medikamenten gemacht werden. Die Beachtung der Subtypen kann sehr gut bei der Planung einer individuellen, trainingsgestützten oder Neurofeedback basierten Therapie helfen (Müller et al., 2011, S. 268).

Es gibt wenige MEG-Studien, die Kinder mit AD(H)S untersucht haben. Bisher wurde der Fokus daraufgelegt, die Gehirnaktivität vor und nach Medikation zu vergleichen. Eine Studie aus dem Jahr 2008 zeigte, dass die somatosensorische Verarbeitung bei Erwachsenen mit AD(H)S eine verspätete Alpha- und Beta-Aktivität im Vergleich zu Kontrollpersonen nach elektrischer Stimulation des Nervus Medianus aufweist. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei AD(H)S die grundlegende sensorische Verschaltung verändert ist und dass diese Veränderung der Gehirnaktivität auch höhere Verarbeitungsprozesse beeinträchtigen können (Dockstader et al., 2008). In einer weiteren Studie über primäre Verarbeitungsprozesse im Hörcortex wurde herausgefunden, dass die dabei gemessene Gamma-Aktivität bei Erwachsenen mit AD(H)S ohne Medikation reduziert ist, sich aber mit der Gabe von Stimulanzen normalisiert (Wilson et al., 2012). Weitere MEG-Studien, die die Aufmerksamkeit getestet haben, zeigen ähnliche Ergebnisse. So hat man in einer Studie über die auditorische Aufmerksamkeit herausgefunden, dass es eine funktionelle Hyperkonnektivität zwischen dem Präfrontallappen und dem auditorischen Cortex gibt, die nach Gabe von Stimulanzen abnimmt (Heinrich-Grahms et al., 2014). Eine weitere Studie über auditorische Aufmerksamkeit zeigte, dass Stimulanzen die Gamma-Aktivität in frontalen und parietalen Gebieten verändern konnten (Franzen und Wilson, 2012). In einer weiteren MEG-Studie über neurale Dynamiken wurden signifikante Unterschiede im linken Temporallappen aufgezeigt. Diese Region beinhaltet auditorisch-sprachlich relevante Areale. Wie schon erwähnt, zeigte Castellanos et al., (2002) signifikant verkleinerte Dichte der grauen Substanz im Temporallappen, und Sowell et al., (2003) beschrieb eine verringerte Dichte der grauen Substanz im dorsal präfrontalen und im anterioren Bereich des temporalen Cortex beidseitig. Diese morphologischen Abweichungen könnten mit der beobachteten Verlangsamung der MEG-Hintergrundaktivität zusammenhängen (Mongea et al., 2015; Bartos et al., 2007; Seidmann et al. 2005).

### 1.3.2 Funktionelle Unterschiede von ADHS und ADS

Kuperman et al. (1996) entwickelten eine quantitative EEG-Technik, um elektrophysiologische Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne AD(H)S und zwischen den Subtypen von AD(H)S nach DSM zu unterscheiden. Auf der Basis topographischer Analysen zeigten sich bei den verschiedenen Subtypen von AD(H)S unterschiedliche interhemisphärische Asymmetrien. Die ADHS-Gruppe zeigte im Gegensatz zur Kontrollgruppe spektrale EEG-Ergebnisse mit einer erhöhten Delta Band RPP (relative percent power), mehr Beta Band RPP und in den

ereigniskorrelierten Potentialen (ERP) Ergebnisse, die eine verkleinerte P300 Amplitude von indifferenten Tönen zeigt. Interhemisphärische Assymmetrien scheinen die Subgruppen zu unterscheiden: Kinder mit ADHS hatten nur ERP-Assymmetrien, während Kinder mit ADS spektrale EEG-Assymmetrien zeigten. Die Kontrollgruppe zeigte keine Assymmetrien. Der altersspezifische Effekt auf die topographische Verteilung von auditorisch ereigniskorrelierten Potentialen (ERP: Zweitondiskrimination und Oddball Task) wurde bei Kindern mit den Subtypen kombiniertes ADHS und unaufmerksames ADS untersucht. Es wurden 100 Kinder im Alter von 8 bis 17 Jahren und 11 Monaten in die Studie eingeschlossen. Die Daten wurden mit altersgematchten Kontrollkindern verglichen. Jede AD(H)S Subtyp-Gruppe von 50 Probanden wurde in 2 Jahres-Gruppen eingeteilt mit 10 Probanden pro Gruppe. Die Studie zeigte, dass die Kinder mit kombiniertem ADHS eine kleinere N1-Amplitude im Vergleich zur Kontrollgruppe im Alter von 8-10 und eine verringerte im Alter 12-14 und 16-18 Jahren hatten, nicht aber im Alter 10-12 und 14-16 Jahren. Dies ist auf ein altersspezifisches Verarbeitungsproblem zurückzuführen. Die Kinder vom kombinierten Typ hatten eine verlängerte Latenz quer durch die Altersgruppen und zeigten eine atypische Entwicklung der N1-Latenz auf Standardstimuli. Die Gruppe vom Subtyp ADS zeigte Anzeichen für eine atypische Entwicklung der N1-Latenz bei Standard Stimuli. In dieser Gruppe war eine Zunahme der Latenz mit dem Alter, nachdem sie bei den Jüngsten reduziert war, erkennbar. Die Kontrollgruppe zeigte eine Abnahme der Latenz mit dem Alter. So zeigen diese Ergebnisse, dass der kombinierte Typ und der vorwiegend unaufmerksame Typ zwischen den Gruppen Unterschiede in der Verteilung der auditorischen ERPs auf der Kopfhaut zeigen. Ebenso sind die entwicklungsbedingten Zeitabläufe fundamentaler Aspekte der kognitiven Verarbeitung in den ERP Komponenten widergespiegelt (Johnstone et al., 2001).

Weitere EEG-Studien zeigten AD(H)S- und subtypenspezifische Unterschiede. So wurden schwächere relative Alpha- und Beta-Wellen in Verbindung mit einem größeren Theta/ Alpha- und Theta/ Beta-Verhältnis und mit einer größeren relativen Theta-Welle mit dem Vorhandensein von AD(H)S assoziiert (Barkley et al., 2003; Clarke et al., 2001b). Erhöhte absolute und relative Theta und ein verstärktes Theta/ Alpha- und Theta/ Beta-Verhältnis unterscheidet den kombinierten Subtyp ADHS von dem unaufmerksamen ADS-Subtyp (Clarke et al., 2001b).

In einer weiteren Studie beschrieben Clarke et al. (2001b) das Vorliegen von 3 unterschiedlichen EEG-Subtypen bei Kindern mit dem kombinierten ADHS-Typ. Cluster 1 war durch eine erhöhte langsame Wellenaktivität und einen Mangel an schnellen Wellen gekennzeichnet. Das zweite Cluster war durch erhöhte Theta-Amplitude und dem Fehlen von Beta Aktivität charakterisiert, und die dritte Gruppe hatte einen Überschuss an Beta-Wellen. Ebenso beschrieben sie zwei Komponenten: Zum einen gab es eine sich mit der Zeit herauswachsende hyperaktive/ impulsive Komponente und zum anderen eine über die Zeit stabile unaufmerksame Komponente (Clarke et al., 2001b).

## 1.4 Auditorischer Cortex

Hören ist ein komplexer Prozess, der Schallwellen als akustische Stimuli durch den komplexen Aufbau der Ohren in neuronale Impulse umwandelt, die neuronalen Impulse durch die auditorischen Nerven zum Gehirn überträgt und der die Wahrnehmung und kognitive Verarbeitung der akustischen Signale sowie die unbewusste, präattentive (vorbewusste) und bewusste Wahrnehmung und

Verarbeitung von Klängen im Gehirn beinhaltet. Der Auditorische Cortex (AC), auch das Hörzentrum genannt, ist hierbei verantwortlich für die Verarbeitung von auditorischer Information in der Großhirnrinde und kann in erster Näherung in drei funktionell separierte, hierarchisch gegliederte Gebiete, den primären auditorischen Cortex, den sekundären Cortex und den multimodalen Assoziationscortex eingeteilt werden (Hackett und Kaas, 2004; Seither-Preisler et al., 2014). Die Verarbeitung und Wahrnehmung von Sinnesreizen ist das Bindeglied zwischen der Außenwelt und dem jeweiligen Individuum. Die Verarbeitung und Wahrnehmung ist somit auch Grundvoraussetzung für jegliches Lernen. Die komplexe auditorische Funktion dient der akustischen Analyse, dem auditorischen Gedächtnis, der auditorischen Gestaltbildung, sowie der Verarbeitung musikalischer Syntax und Semantik (Kölsch et al., 2005).

Die musikalische Wahrnehmung beginnt mit der Entschlüsselung von akustischer Information. Akustische Information wird in der Cochlea in neuronale Aktivität umgewandelt und schrittweise über den Hirnstamm, Olive, inferior Colliculus weitergeleitet und wird schließlich vom Thalamus in den AC projiziert. Auf jeder dieser Ebenen finden jeweilige Reaktionen auf gewisse akustische Informationen statt, wie z. B. plötzliche und laute Klänge zu Schreckreaktionen führen. Im AC findet eine spezifischere und exaktere Analyse von akustischen Erscheinungen statt als im Hirnstamm. Der AC ist in eine Vielzahl von Funktionen involviert. Darunter sind nicht nur akustische Merkmale, wie unter anderem die Extraktion von Tonhöhe, Timbre und Intensität, sondern auch die Bildung von auditorisch-sensorischem Gedächtnis, die Organisation von Klängen und noch vielem mehr. So ist der primäre auditorische Cortex (PAC) an der Transformation von akustischer Information (wie z. B. Frequenzinformation) und an der Wahrnehmung (wie z. B. Tonhöhe) beteiligt (Kölsch und Siebel, 2005). Wesentlich größer sind die nachgeschalteten sekundären und assoziierten multisensorischen Zentren. Sie liegen in der oberen und mittleren Windung des Temporallappens und nehmen fast die ganze kortikale Fläche des Temporallappens in Beschlag. Damit ist das Hören eines der Systeme mit der größten Fläche im Großhirn. Die Verarbeitungszentren für Sprache und Musik befinden sich in verschiedenen Bereichen des Temporallappens und vernetzen sich von dort aus mit frontalen und parietalen Gehirnarealen (Zatorre et al., 2002; Morosan et al., 2001).

Der AC ist sehr eng mit verschiedenen subkortikalen, präfrontalen und parietalen Gehirnregionen verknüpft und ist im Gesamten an verschiedenen perzeptiven und kognitiven Funktionen beteiligt, wie z. B. die Fähigkeit des absoluten und relativen Hörens (Wengenroth et al., 2014; Forster und Zatorre, 2010; Schneider et al., 2005) oder des Spracherwerbs (Hartwigsen et al., 2010; Wong et al., 2008; Golestani et al., 2007). Unter diesen Verknüpfungen des auditorischen Cortex gibt es Gebiete, die innerhalb des Aufmerksamkeits-Netzwerkes liegen, was auf eine enge Verbindung von auditorischer Verarbeitung und Aufmerksamkeitsfunktionen hinweist (Seither-Preisler et al., 2014; Scheich et al., 2011). Auf Grund dieses multimodalen Einflusses anderer nicht primär auditiver Netzwerke, unter denen der auditorische Verarbeitungsprozess steht (Scheich et al., 2011), ist es nicht überraschend, dass zentrale auditorische Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen (AVWS) und hierbei vor allem Schwierigkeiten im Erkennen und Interpretieren von akustischen Signalen, die durch eine Dysfunktion im zentralen Nervensystem ausgelöst werden, oftmals auch mit Störungen der Aufmerksamkeit (Sergeant et al., 2003), der Sprache und des Lesens einhergehen (Dawes et al., 2009). Unter einer AVWS versteht man die Störung der Wahrnehmung (Hirnstammniveau) und Unterscheidung (höhere auditorische

Funktionen unter Einbeziehung kognitiver Funktionen) von akustischen Signalen und Klängen, bei der die peripheren Hörfunktionen nicht gestört sind (Dawes and Bishop, 2009). Deutliche Hinweise auf eine AVWS können unter anderem sein: Schwierigkeiten beim Hören und/oder Verstehen bei gleichzeitigen Hintergrundgeräuschen, Schwierigkeiten beim Verstehen von Sprache mit reduzierter Redundanz, Schwierigkeiten, im Klassenzimmer gesprochenen Instruktionen zu folgen, ohne dass Sprachverständnisprobleme auftreten, Schwierigkeiten mit der Diskrimination und Identifikation von Sprachlauten und inkonsistente Antworten auf auditorische Stimuli oder inkonsistente auditorische Aufmerksamkeit (Nickisch et al., 2007). Hierdurch stellt sich die Frage, welche Rolle das auditorische System bei dem Störungsbild AD(H)S spielt. Es gibt Hinweise, dass Kinder mit AD(H)S auch unter einer AVWS leiden. So sind verschiedene Studien zu dem Ergebnis gekommen, dass Kinder mit AD(H)S häufig ebenso die Kriterien einer AVWS erfüllen (Riccio et al., 2005). Während die Prävalenz von AVWS in der normalen Bevölkerung 2 bis 3 % ist (Chermark und Musiek, 1997) tritt es bei Menschen mit AD(H)S zu 50% auf (Riccio et al., 1994, 2005). Ob die Gründe für diese Komorbidität eher darin liegen, dass die Aufmerksamkeitsprobleme die auditorische Wahrnehmung stören oder dass die auditorischen Verarbeitungsstörungen zur Unaufmerksamkeit führen, muss noch erforscht werden (Dawes und Bishop, 2009). Somit ist die möglichst frühe Erforschung des kindlichen, jugendlichen und erwachsenen Gehirns eine vielversprechende Strategie, um die neuronale Basis von AD(H)S und AVWS zu verstehen.

#### **1.4.1 Heschl Gyrus (HG) und Planum Temporale (PT)**

Die nach Richard Heschl benannten Heschlschen Querwindungen (HG) (Gyri temporales transversi / Brodmann-Areal 41) sind ein Teil des superioren Temporallappens (Gyrus temporalis superior) und liegen in der sylvischen Furche (Fissura lateralis) (Galaburda und Sanides, 1980; Celesia, 1976). Dieser Teil des Gehirns zeigt eine hohe morphologische Variabilität, die eine bis drei Gyri pro Hemisphäre beinhaltet, wobei die Anzahl der Gyri je nach Hemisphäre variiert (Campain und Minckler, 1976; von Economo und Horn, 1930). Außerdem können die HG-Duplikationen entweder partiell auftreten, wie z. B. bei einer Duplikation mit zusammengewachsenem Stamm („common stem“) oder vollständig („complete posterior duplication“) (Rademacher et al., 2001; Leonardo et al., 1998).

Die erste cytoarchitektonische Parzellierung des Gehirns wurde durch Brodmann (1909) vorgenommen und zeigte, dass das primäre auditorische Zentrum im HG liegt. Weiterführende Studien haben bestätigt, dass der PAC vorwiegend im posteromedialen Abschnitt des HG liegt, vor allen Dingen in der rechten Hemisphäre (Schneider et al., 2009, 2002; Warrier et al., 2009; Hubl et al., 2009; Wong et al., 2008; Emmorey et al., 2003; Leonard et al., 2001; Penhune et al., 1996; Rademacher et al., 1993, Zöllner et al., 2018). In diesen Windungen tritt die Hörbahn nach einigen synaptischen Verschaltungsvorgängen in Hirnstamm und Thalamus in das Großhirn ein. Das primäre Hörzentrum in den Heschlschen Querwindungen ist nur etwa briefmarkengroß (Abdul-Kareem und Sluming, 2008). Andere anatomische Studien des anterioren HG zeigten größere interindividuelle Schwankungen in seiner Größe (Smith et al., 2011; Penhune et al., 2003, 1996; Emmorey et al., 2003, Zöllner et al., 2018). Inzwischen gibt es Studien, welche die makroskopisch sichtbare Form der Heschlschen Querwindungen zumindestens bezüglich ihrer grundsätzlichen Unterscheidungsmerkmale an einer größeren, für die Bevölkerung repräsentativen Stichprobe (N > 400) untersucht hat (Marie et al., 2013). Dies ist notwendig, um die

beträchtliche interindividuelle Variabilität der Form und Grösse des Hörcortexes besser verstehen zu können. Die Erforschung der neuroanatomischen und neurophysiologischen Plastizität ist einerseits wichtig, um den potentiellen Einfluss von veranlagungsbedingten Faktoren als auch von Reife- und Entwicklungsprozessen berücksichtigen zu können, insbesondere in sensiblen Phasen der frühen Kindheit (Habas et al., 2012; Hill et al., 2010; White et al., 2010). Solche Rückschlüsse können in Zukunft allerdings erst aus systematischen Langzeitstudien abgeleitet werden, wie sie aktuell im Rahmen der Forschung der Heidelberger Arbeitsgruppe „Musik und Gehirn“ durchgeführt werden. Zum anderen ist es ratsam, in Zukunft auch die Rolle der HG Duplikaturen besser zu erforschen (Marie et al., 2013; Benner et al., 2017).

In Studien von Schneider et al. (2002; 2005) konnte gezeigt werden, dass professionelle Musiker verglichen mit Nichtmusikern ein ungefähr um 130 % vergrößertes Volumen der grauen Substanz des anterioren HG aufweisen. Hierbei wurden große interhemisphärische und interindividuelle morphologische Unterschiede des HG beschrieben. Die Heschl Gyri zeigten unter anderem charakteristische partielle oder komplette Duplikaturen und sogar in manchen Fällen multiple Duplikaturen (mindestens drei HGs). In erster Näherung wurde zwischen einfachen HGs, nicht vollständigen Duplikationen (lateral, medial, mit einem gemeinsamen Stamm oder partiell intendierte Gyri durch einen so genannten Sulcus Intermedius und vollständigen Duplikaturen unerschieden. Letztere sind durch einen vollständigen Heschl Sulcus getrennt. Bisher wurden in der Literatur vollständige posteriore Verdopplungen nicht als Teil des HG erachtet, sondern dem PT zugerechnet (Seither-Preisler, 2014; Marie et al., 2013; Schneider et al., 2005; Rademacher et al., 2001). Eigene funktionelle Messung weisen allerdings deutlich darauf hin, dass sie sowohl strukturell als funktionell eng mit dem anterioren HG verknüpft sind (Wengenroth et al., 2014, Benner et al., 2017).

Der linksseitige AC wird mit schneller zeitlicher Verarbeitung assoziiert, die optimal für die Sprachverarbeitung ist. Der rechte AC kodiert spektrale Informationen der akustischen Reize und ist daher besonders sensibel für die Unterscheidung von Tonhöhen, Melodien und Klangfarben (Seither-Preisler et al., 2014; Zatorre et al., 2002). Schlaug et al. (1995) und Elmer et al. (2013) beobachteten bei Musikern im Vergleich zu Nichtmusikern ein vergrößertes linksseitiges PT. Im lateralen HG bildet sich die Tonhöhenwahrnehmung ab: während Grundtonhörer ausgeprägte linksseitige Asymmetrien des Volumens der grauen Substanz aufweisen, zeigen Obertonhörer ausgeprägte rechtsseitige Asymmetrien (Schneider et al., 2005).

Die HG-Duplikaturen wurden in früheren Studien generell dem Planum Temporale (PT) zugeordnet, das zum Assoziationscortex gehört (Dorsaint et al., 2006). Dem PT wird eine entscheidende Rolle in der Musik- und Sprachverarbeitung zugewiesen. Der linke PT scheint primär an der Entschlüsselung von schnellen akustischen Schlüsselreizen (> 25 Hz) beteiligt zu sein, die für die phonetische Wahrnehmung wichtig sind, während der rechte PT primär langsame Schlüsselreize (< 5 Hz) decodiert, die für die prosodische und rhythmische Informationsverarbeitung wichtig sind (Meyer et al., 2012). Der PT weist eine strukturelle linksseitige Asymmetrie auf, die in erster Näherung unabhängig von Geschlecht, Händigkeit und Sprachlateralisation ist (Seither-Preisler et al., 2014; Dos Santos Sequeira et al., 2006; Dorsaint-Pierre et al., 2006). Eine Abweichung von dieser Linksasymmetrie wird unter anderem mit verschiedenen Entwicklungsstörungen und / oder neurologischen und psychiatrischen Krankheiten in Verbindung gebracht. So scheint ein Fehlen der linksseitigen PT Asymmetrie mit Pathologien wie Dyslexie in Verbindung zu stehen

(Galaburda, 1985). Stattdessen zeigten Kinder mit AD(H)S beidhemisphärische und dennoch linksseitig deutlichere PT Vergrößerungen, die durch genetische, vorgeburtliche oder frühkindliche Einflussfaktoren entstanden sein können (Seither-Preisler et al., 2014).

### 1.4.2 AD(H)S und Auditorischer Cortex

Seither-Preisler et al. (2014) konnten zeigen, dass Kinder mit AD(H)S ebenso durch eine atypische hemisphärische Asymmetrie in der Struktur und Funktion des Auditorischen Cortexes charakterisiert werden, die mit dem Schweregrad der Symptome von AD(H)S korrelieren und auf diese Weise eine enge Verbindung zwischen auditorischer Verarbeitung und der Aufmerksamkeitsleistung angezeigt wird. Grundsätzlich können gemeinsame Beeinträchtigungen in auditorischen und Aufmerksamkeitsfunktionen durch einen Bottom-up-Vorgang erklärt werden, wobei eine schlechte auditorische Verarbeitung mehr auditorische Ressourcen einfängt – oder andersherum – durch einen Top-down-Vorgang, wobei eine schlechte Aufmerksamkeit einen negativen Einfluss auf die auditorische Verarbeitung hat (Dawes und Bishop et al., 2009). Seither-Preisler et al. (2014) konstatierten, dass Kinder mit AD(H)S eine typische Morphologie des HG aufweisen und dass das vergrößerte Volumen der grauen Substanz im PT zu einem erheblich kleineren HG/PT-Verhältnis führt als bei gesunden Kontrollkindern. Dieses HG/PT-Verhältnis wird als Schlüsselindikator für die interindividuellen Unterschiede in der Morphologie des AC angesehen. Diese individuellen Volumina der grauen Substanz waren über eine Zeitspanne von 13 Monaten sehr stabil.

Während der Langzeitvergleich dieser Studie eine hohe Stabilität der Morphologie (MRT) des auditorischen Cortex darlegt, konnten plastische Veränderungen auf funktioneller Ebene (MEG) gesehen werden. Die primären auditorisch evozierten Antworten im MEG zeigten ein charakteristisches Muster für Kinder mit AD(H)S. Verglichen mit nichtbetroffenen Kontrollkindern, zeigten Kinder mit AD(H)S verfrühte rechtshemisphärische und verspätete linkshemisphärische Antworten, d. h. die P1-Antwort zeigte eine deutliche Asynchronizität im Vergleich zwischen der rechten und der linken Hemisphäre. Die zweite Verlaufsmessung nach 13 Monaten zeigte bei der Gruppe der AD(H)S Kinder eine kleine, aber existierende Verringerung der Latenz als Folge des natürlichen Reifeprozesses. Kinder der Kontrollgruppe zeigten eine höhere und Kinder der musikalisch aktiven Kontrollgruppe die höchste Latenzreduktion innerhalb dieser Zeitspanne (Seither-Preisler et al., 2014). Außerdem erzielten nichtbetroffene wenig musizierende Kinder höhere Werte in der DCL-HKS (Diagnostische Checkliste für Hyperkinetische Störungen für Eltern), im DISYPS (Diagnostisches System für Psychiatrische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen) als nichterkrankte viel-musizierende Kinder, was darauf hindeuten könnte, dass musikalisches Training und musikalische Kompetenzen dem charakteristischen AD(H)S Verhalten entgegenwirken. Musikalisch trainierte und talentierte Kinder ohne AD(H)S zeigten vergrößerte rechte HG-Volumen und einen höheren Grad der Synchronisation der primären auditorisch evozierten P1 Antwort (Seither-Preisler et al., 2014). Die Stabilität der Morphologie des AC über die Zeit hinweg und die plastischen Veränderungen auf funktioneller Ebene bestätigen die Balance zwischen Anlage (nature) und Umwelt (nurture) (Seither-Preisler et al., 2014; Zatorre et al., 2013; Wan und Schlaug, 2010; Hyde et al., 2009; Fujioka et al., 2006; Schlaug et al., 2005; Jäncke et al., 2001) und werfen die Frage auf, in welcher Weise Kinder mit AD(H)S von einem musikalischen Training profitieren können und auf



welche Art und Weise eine schon existierende musikalische Anlage ein schützender Faktor vor AD(H)S sein müsste.

### 1.4.3 Musizieren und Auditorischer Cortex

Obwohl es als bewiesen gilt, dass es einen genetischen Einfluss auf musikalische Fähigkeiten gibt (Oikkonen et al., 2014), ist nicht klar, wie sich Veranlagung und Umwelteinflüsse im Einzelnen auf die Musikalität auswirken. Musikalisches Training hat, wie von verschiedenen Forschergruppen erwiesen wurde, wiederum einen positiven Einfluss auf auditorische Hirnfunktionen (Strait und Kraus, 2014; Wan und Schlaug, 2010; Jäncke, 2009; Chen et al., 2008; Sluming et al., 2007; Altenmüller, 2008; Münte et al., 2002;). Konsequenterweise erweitert ein musikalisches Training außerhalb der Schule das Spektrum der musikalischen Fähigkeiten. Im Regelfall sind mindestens zehn Jahre intensives musikalisches Training in jungem Alter erforderlich, um ein erfolgreicher Musiker zu werden (Sloboda und Davidson, 1996; Ericsson et al., 1993). Neurowissenschaftliche Forschung hat bewiesen, dass so eine intensive Lernerfahrung Veränderungen in der Gehirnfunktion und/ oder in der Gehirnanatomie hervorruft. So optimiert wiederholtes Üben die Verschaltung der Neuronen, indem sich das Timing, die Synchronisation und Anzahl und Stärke der anregenden und inhibierenden synaptischen Verbindungen verändert und damit einen positiven Einfluss auf auditorische Gehirnfunktionen ausübt (Strait und Kraus, 2014; Wan und Schlaug, 2010; Jäncke, 2009; Altenmüller, 2008; Chen et al., 2008; Sluming et al., 2007; Münte et al., 2002; Bangert et al., 2001; Jäncke et al., 2001). Die Lernprozesse der auditorischen, visuellen, sensorischen Wahrnehmung wurde vielfältig in elektrophysiologischen Experimenten an Menschen und Tieren erforscht (Weinberger, 2004; Edeline, 1999). Eine Studie zeigte, dass musikalisch trainierte Kinder im Alter von 4-5 Jahren eine größere P1 und P2 Antwort auf Klaviertöne zeigten, als nicht trainierte Kinder (Shahin et al., 2005, 2004).

Langzeitstudien zeigten nach einem 15-monatigem musikalischem Training signifikante plastische Veränderungen von motorischen und auditorischen Gehirnfunktionen (Hyde et al., 2009). Ferner veränderte sich durch musikalisches Training die Mismatch Negativity (MMN: ein ERP ausgelöst durch einen unpassenden Stimulus in einer Stimulussequenz, Chobert et al., 2012) und die Amplitude der elektrophysiologisch erfassten N300 Komponente nach musikalischem Training, jedoch nicht nach Maltraining (Moreno et al., 2009). Diese Vorteile scheinen von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter zu reichen (Skoe und Kraus, 2012).

Es ist nachgewiesen, dass Musizieren einen vorteilhaften Einfluss nicht nur auf musikalische Fähigkeiten, sondern als Transfereffekt auch auf außermusikalische Bereiche hat (Seither-Preißler et al., 2014; Kraus und Chandrasekaran, 2010; Hyde et al., 2009). Im Zuge der Reifeentwicklung des AC von früher Kindheit bis ins Erwachsenenalter werden die auditorisch evozierten Antworten schneller, und die Peaks schärfer, was auf eine Steigerung der neuronalen Effizienz hindeutet (Dehaene-Lambertz und Spelke, 2015; Seither-Preißler et al., 2014; Sharma et al., 2005; Ponton et al., 2002). Es gibt Hinweise darauf, dass dieser Prozess bei musizierenden Kindern und Jugendlichen beschleunigt ist. Dadurch wird der förderliche Einfluss der musikalischen Aktivität auf die auditorische Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Lese- und Schreibfähigkeit (Flaugnacco et al., 2015; Tierney et al., 2015; Seither-Preißler et al., 2014; Kraus und Chandrasekaran et al., 2010; Moreno et al., 2009) und andere kognitive Funktionen bekräftigt (Hyde et al., 2009; Schellenberg et al., 2004).

## 1.5 AD(H)S und Musik

Es gibt wachsende Hinweise auf den Nutzen von musiktherapeutischen Interventionen. So hat die Forschung gezeigt, dass die Beschäftigung mit Musik (Singen, ein Instrument spielen oder Musikhören) ein viel versprechendes therapeutisches Werkzeug ist und für eine Vielzahl von Pathologien, so wie Schlaganfälle (Särkämö et al., 2014; Wan und Schlaug, 2010; Schneider et al., 2007) Autismus (Janzen und Thaut, 2018), Stottern (Wan und Schlaug, 2010) Parkinson (Nombela et al., 2013) Tinnitus (Schneider et al., 2009) und Lernschwierigkeiten wie Dyslexie (Overy et al., 2003) eine positive Wirkung hat, ebenso wie auf Aufmerksamkeitsprobleme (Kraus and Chandrasekaran, 2010; Strait and Kraus, 2014). Im AC sind die sensorischen Bottom-up und die Top-down-Prozesse der Aufmerksamkeitsverarbeitung eng miteinander verbunden (Schadow et al., 2009; Scheich et al., 2011; Bailey, 2012). Obwohl die bereits aufgeführten neurophysiologischen Anomalien bei AD(H)S (Sowell et al., 2003) nicht zwingend auf auditorische Defizite hinweisen (Woods et al., 2002), scheinen subtile Hörprobleme ein wichtiger Faktor zu sein. Die stabilsten auditorischen Beeinträchtigungen als Folge der Aufmerksamkeitsstörung werden im Hören und Verstehen von oralen Instruktionen (Bailey, 2012), der sensomotorischen Synchronisation, der Unterscheidung von Tonlängen (Chermak et al., 1999) und in der zeitlichen Verstärkerabwertung gefunden (Schlieben, 2014). So gibt es signifikante Zusammenhänge zwischen Defiziten in der zeitlichen Verarbeitung und Verhaltensmessungen von Impulsivität und Unaufmerksamkeit (Noreika et al., 2013). Es gibt darüberhinaus Belege dafür, dass musikalisches Training einen großen Einfluss auf auditorisch-motorische Timing-Fähigkeiten bei Kindern hat (Reifinger, 2006). Eine Studie zeigte, dass Kinder, die ein standardisiertes musikalisches Training (zunächst allgemeiner Musikunterricht 2 Stunden/ Woche und wenn Basiswissen erreicht war Musikunterricht bei professionellen Musiklehrern) für 12 Monate absolvierten, akkuratere Ergebnisse in einer Fingertapping Aufgabe erzielten als solche ohne musikalisches Training (Slater et al., 2013).

Es gibt nur wenig Literatur, die eine positive Auswirkung des Musizierens bei AD(H)S nachweist. Zusätzlich ist es auf Grund der breiten Vielfalt der musiktherapeutischen Methoden und Vorgehensweisen schwierig, generelle Schlussfolgerungen zu ziehen (Jackson, 2003). Dennoch gibt es Hinweise auf die nützliche Wirkung von Musik auf Menschen mit AD(H)S. Rickson (2006) konnte zeigen, dass AD(H)S-Kinder, die Musiktherapie erhielten, bei einem Tapping Task ein synchroneres Antwortverhalten hatten und besser bei Verhaltensmessungen, die von den Lehrern bewertet wurden, abschnitten. Die kognitive Leistung von AD(H)S-Kindern konnte durch Hintergrundmusik oder weißes Rauschen verbessert werden (Pelham et al., 2011; Söderlund et al., 2007; Abikoff, 1996). Es konnte keine Langzeitstudie gefunden werden, welche die Plastizität von neurologische Markern von AD(H)S erforscht.

## 1.6 Das Projekt AMseL II: „Audio-und Neuroplastizität des musikalischen Lernens II“

Diese Doktorarbeit erfolgte im Rahmen des kombinierten Quer- und Längsschnitt-Forschungsfolgeprojektes AMseL: Audio-und Neuroplastizität des musikalischen Lernens II (AMseL II), das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

von 2013 bis 2016 gefördert wurde. Das Forschungsvorhaben startete 2009 mit der ersten Projektphase (AMseL I) als ein Verbundforschungsprojekt zwischen der Neuroradiologischen Klinik der Universität Heidelberg unter der Leitung von PD Dr. Peter Schneider und dem Institut für systematische Musikwissenschaft der Universität Graz unter der Leitung von PD Dr. Annemarie Seither-Preisler. 145 Kinder, die zu Beginn des Projektes im Durchschnitt acht Jahre alt waren, nahmen in dieser Langzeitstudie bis zum heutigen Zeitpunkt an vier Verlaufsmesszeitpunkten teil. Zur zweiten Projektphase (AMseL II) wurde die Probandenzahl auf 220 Teilnehmer aufgestockt. Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der auditorischen und neurologischen Plastizität des musikalischen Lernens bei Kindern. Auf Grund der Häufigkeit von Aufmerksamkeitsstörungen wurden auch 37 Kinder / Jugendliche mit ADHS und 36 Kinder / Jugendliche mit ADS rekrutiert. Mit den Teilnehmern wurde eine strukturelle MRT-(Magnetresonanztomographie) und eine funktionelle MEG-Messung (Magnetenzephalographie) durchgeführt. Ferner nahmen die Probanden an einer Vielzahl von psychometrischen und auditorischen Tests zur elementaren und komplexen Hörwahrnehmung sowie zur musikalischen Begabung teil. Außerdem wurde ab der dritten Messreihe ein neu entwickelter Test zur Indexierung der musikalischen Performanz (IMP) hinzugenommen. Die ersten Ergebnisse des AMseL I-Projekts wurden 2014 in „The Journal of Neuroscience“ veröffentlicht (Seither-Preisler et al., 2014). Die Auswertung der strukturellen MRT-Daten des AC zeigte bei musizierenden Kindern einen deutlich vergrößerten rechten HG als im Vergleich zu den nicht musizierenden Teilnehmern. Die MEG-Daten zeigten bei musizierenden Kindern eine verbesserte rechts-/links-hemisphärische Synchronisation der primär evozierten Antwort (P1). Zusätzlich korrelierten diese anatomischen und funktionellen Eigenschaften positiv mit der Frequenzunterschiedsschwelle (Serrallach et al., 2016) und mit der Lese- und Rechtschreib-Fähigkeit (Seither-Preisler et al., 2014).

Im auditorischen Cortex der AD(H)S-Probanden war das Volumen der grauen Substanz im HG verkleinert, im PT hingegen vergrößert. Dieser Effekt war in der linken Gehirnhälfte stärker als in der rechten Hemisphäre. Eine solche strukturelle Disbalance spiegelte sich funktionell in einer rechts-linkshemisphärischen Asynchronizität der auditorisch evozierten primären P1-Antwort (siehe Seither-Preisler et al., 2014).

Auf der Basis dieser interessanten Zwischenergebnisse gelang es, das AMseL-Projekt zunächst von 2013 bis 2015 im Rahmen des BMBF-Forschungsschwerpunktes „Musikalische Bildungsverläufe“ fortzuführen, und in dieser Zeit eine dritte Wiederholungsmessreihe durchzuführen. Ab 2016 konnte die Studie ein weiteres Mal im Rahmen des DFG-Projekts „Neuroplastizität musizierender Jugendlicher“ fortgesetzt werden und damit konnten alle Probanden zu einer vierten Messreihe eingeladen werden, die im Frühjahr 2018 erfolgreich abgeschlossen wurde. Derzeit werden im Rahmen dieser Langzeitstudie eine Reihe verschiedener Bachelor-, Master- und Doktorarbeiten geplant und durchgeführt.

## **1.7 Herleitung der Hypothesen / Untersuchungsfragen**

### **1.7.1 Eigene Vorarbeiten**

Die zuvor erwähnten Ergebnisse des AMseL I-Projektes legen nahe, dass Kinder mit AD(H)S im Vergleich zu musikalisch trainierten und erfahrenen Kindern gegenteilige und unterschiedliche anatomische, funktionelle und Verhaltens-Muster zeigen. Das

wirft die Frage auf, ob musikalische Ausbildung und Erfahrung dem typischen Verhalten und den Defiziten bei AD(H)S entgegenwirken kann, insbesondere im auditorischen Bereich. In der ersten Projektphase des AMseL-Projektes (AMseL I) wurde keine Unterscheidung zwischen den AD(H)S-Subtypen vorgenommen. Aufgrund der Erkenntnisse aus der ersten Phase der AMseL-Studie war es naheliegend, in der zweiten Projektphase des AMseL-Projektes (AMseL II) der Frage nachzugehen, inwieweit im auditorischen Cortex von Kindern und Jugendlichen spezifische neuronale Biomarker zur Unterscheidung der Störungsbilder ADHS, ADS und Dyslexie zu finden sein könnten. So wurden hierfür die neuro-auditorischen Profile von extra für die AMseL II-Studie neu rekrutierten 147 Kindern und Jugendlichen (36 ADS, 37 ADHS, 37 Dyslexie, 37 Kontrolle) erstellt, die zum Zeitpunkt der in der AMseL II-Studie durchgeführten dritten Messphase (bzw. ersten Messphase der neu rekrutierten Kinder) im Durchschnitt 11 Jahre alt waren. Die aus dieser Analyse abgeleiteten Ergebnisse wurden im Juli 2016 in der Zeitschrift „Frontiers in Neuroscience“ unter gleichberechtigter Erstautorenschaft von Bettina Serrallach und Christine Groß veröffentlicht (Serrallach, Groß et al., 2016). Im Rahmen der AMseL II-Studie (siehe Serrallach, Groß et al., 2016) wurden drei separate Doktorarbeiten mit den Zielgruppen ADS, ADHS und Dyslexie getrennt durchgeführt, um diese Unterschiede zwischen den Subtypen im auditorischen Profil detaillierter zu untersuchen. Die vorliegende Doktorarbeit befasst sich mit der Aufmerksamkeitsdefizitstörung mit Hyperaktivität (ADHS). Frau Dr. Bettina Serrallach behandelte in ihrer Doktorarbeit die Analyse der auditorischen Profile von Kindern mit Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (ADS) und Frau Dr. Nadine Gündert die Profile von Kindern mit Dyslexie.

### 1.7.2 Fragestellungen

Die Fragestellungen dieser Doktorarbeit beziehen sich auf die strukturellen und funktionellen Eigenschaften des AC und auf die Auswirkung des intensiven Musizierens auf die auditorisch-kognitiven Fähigkeiten bei Kindern mit ADHS.

Im Rahmen der AMseL II-Studie wird untersucht, inwieweit sich das spezifische neuro-auditorische Profil von Kindern mit ADHS, ADS und LRS von gleichaltrigen unbeeinträchtigten Kindern unterscheidet.

Es werden in der vorliegenden Arbeit folgende Hypothesen aufgestellt:

#### **Hauptthese:**

Es gibt ein spezifisches neuro-auditorisches Profil von ADHS-Kindern, das sich von dem einer Kontrollgruppe unterscheidet und das mit speziellen neuroanatomischen, elektrophysiologischen und hörakustischen Merkmalen verbunden ist.

#### **Unterthese 1:**

Die strukturellen und funktionellen Merkmale des auditorischen Cortex von ADHS-Kindern unterscheiden sich signifikant von den strukturellen und funktionellen Merkmalen im auditorischen Cortex der Kontrollgruppe. Es wird angenommen, dass Kinder mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe verminderte Volumen des HGs, vergrößerte linke PTs aufweisen und eine vergrößerte Laufzeitdifferenz zwischen der rechts- und linkshemisphärischen primären auditorisch evozierten Antwort zeigen.

Diese Annahme basiert auf den Zwischenergebnissen der AMseL I-Studie, in der gezeigt wurde, dass Kinder mit AD(H)S ein vermindertes Volumen des HGs, ein

grösseres linkes PT und eine charakteristische Laufzeitdifferenz (Asynchronizität) zwischen der rechts- und linkshemisphärischen primären auditorisch evozierten Antwort aufzeigten (Seither-Preisler et al., 2014). Im Rahmen dieser Doktorarbeit werden die spezifischen strukturellen und funktionellen Merkmale des **Subtyps ADHS** (Aufmerksamkeitsstörung mit Hyperaktivität) im Vergleich zur Kontrolle untersucht.

### **Unterhypothese 2:**

Kinder mit ADHS unterscheiden sich in den auditorischen, hörakustischen Messgrößen elementarer und komplexer Hörfähigkeiten im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe. Auf Grund der erwarteten strukturellen und funktionellen Besonderheiten im auditorischen Cortex bei Kindern mit ADHS, die sich von der Kontrollgruppe unterscheiden, wird angenommen, dass Kinder mit dem **Subtyp ADHS** im Vergleich zur Kontrollgruppe in den komplexeren hörakustischen Tests schlechter abschneiden als die Kontrollgruppe.

Hintergrund: die bisherigen Ergebnisse der AMseL I-Studie (Seither-Preisler et al., 2014) zeigten, dass Kinder mit AD(H)S in komplexen auditorisch-kognitiven Tests schlechtere Ergebnisse aufwiesen als die Kinder der Kontrollgruppe.

### **Unterhypothese 3:**

Das neuro-auditorische Gesamtprofil von musizierenden Kindern mit ADHS unterscheidet sich signifikant von dem der nicht musizierenden Kinder mit ADHS.

Bislang wurde in keiner Studie untersucht, ob sich das neuro-auditorische Gesamtprofil von musikalischen Kindern mit dem **Subtyp ADHS** auf Grund des musikalischen Trainings, von dem von nicht musizierenden Kindern mit ADHS unterscheidet. Auf Grund der bisherigen Erkenntnisse der AMseL I-Studie (Seither-Preisler et al., 2014) wird angenommen, dass sich die musizierenden Kinder mit dem Subtyp ADHS von den nicht musizierenden Kindern mit ADHS sowohl bezüglich der neuroanatomischen, neurophysiologischen als auch elementaren hörakustischen und auditorisch-kognitiven Messwerten unterscheiden.

Auf Grund der bisherigen Erkenntnisse aus der AMseL I-Studie (Seither-Preisler et al., 2014) wird angenommen, dass die charakteristischen Gruppenunterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS erhalten bleiben, unabhängig davon, ob sie nicht, wenig oder viel musizieren.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Probanden und Verfahren

#### 2.1.1 Untersuchungsdesign

Die Datenerhebung für diese Doktorarbeit erfolgte in einer Querschnittsstudie mit einem Messzeitpunkt. Im Rahmen der ca. 30 Messwochenenden (zwischen Januar 2013 bis April 2015) wurden neuroanatomische Messungen (strukturelle Magnetresonanztomographie / MRT), Magnetenzephalographie (MEG), sowie verschiedene auditorische, psychologische und musikalische Tests durchgeführt.

Die Studie wurde vom klinischen Ethik-Komitee genehmigt (Ethik Votum Nr. S-475/2007, aktualisiertes Votum vom 5. Juli 2010).

Die Eltern gaben durch eine Einverständniserklärung ihre Zustimmung und konnten bei allen Messungen mit ihren Kindern dabei sein.

#### 2.1.2 Untersuchungsstichprobe ADHS

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit 37 Kinder mit diagnostizierter Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingeschlossen, davon musizierten 19 und 18 nicht. Die neuroanatomischen und neurofunktionellen Profile des auditorischen Cortex (AC), ebenso wie die auditorisch-kognitiven Fähigkeiten von 37 Kindern mit ADHS (Altersspanne 9 bis 17 Jahre; MW = 11,1; SD = 2,01; 5 weiblich (13,5%); 32 männlich (86,5%)) wurden in einem Querschnitts-Design in Bezug auf die Intensität der musikalischen Praxis, die musikalische Begabung und die musikalische Performanz erhoben. Alle Kinder mit ADHS hatten eine offizielle Diagnose eines Kinder- und Jugendpsychiaters oder eines Kinderarztes. Nur die Kinder, die eine schriftliche Diagnose F90.0 („Störung von Aktivität und Aufmerksamkeit“), F90.1 („Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“), F90.8 („Sonstige hyperkinetische Störungen“) oder F.90.9 („Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet“) nach ICD-10 hatten, wurden eingeschlossen (American Psychiatric Association, 2013). Im Rahmen der Datenerhebung dieser Studie wurde ein studieneigenes strukturiertes Eltern-Interview über die Stärke und Ausprägung der Symptome durchgeführt und ein Anamnese-Fragebogen erhoben, um eine Vergleichbarkeit innerhalb der Gruppe zu gewährleisten. Kinder mit einem IQ unter 80 oder einer bekannten neurologischen Erkrankung, wie z. B. Epilepsie, wurden ausgeschlossen. Um die Ausprägung und Stärke der Symptome genauer messen und vergleichen zu können, beantworteten alle Eltern die Fragen des „Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen (FBB-HKS)“. Dies ist ein Bestandteil des Diagnostik-Systems für Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter (DISYPS-KJ) nach den Kriterien des ICD-10 und DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Der für die Studie verwendete halbstrukturierte Fremdbeurteilungsbogen für Bezugspersonen erfasst den Schweregrad und den Belastungsgrad der Aufmerksamkeitsstörung, der Hyperaktivität, der Impulsivität einzeln und eine Gesamtskala für hyperkinetische Störungen nach ICD-10 und für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen nach DSM-IV (Döpfner und Lehmkuhl, 2000). Verglichen mit altersgerechten Normen wird ein Prozentrang von 90 oder höher als Hinweis auf ADHS angesehen. 78,4 % der Kinder dieser Studie mit gesicherter ADHS-Diagnose wurden auch nach dem FBB-HKS als

gemischter Typ, Aufmerksamkeitsstörung mit Hyperaktivität, mit Prozentrang über 90% identifiziert. Im Vergleich erreichte kein Kind aus der Kontrollgruppe den Prozentrang für eine Diagnose ADHS nach FBB-HKS. Obwohl es eine relativ hohe Übereinstimmung zwischen der DISYPS basierten Klassifikation und der medizinischen Diagnosen gab, wurde während der Rekrutierung die Schwierigkeit und Variabilität einer Diagnostik ersichtlich, die allein auf beobachtbarem Verhalten basiert.

Die erhobenen Daten der ADHS-Kinder wurden mit den Daten von 37 gesunden Kontrollkindern (Altersspanne 9 bis 13 Jahre; MW= 11,7; SD=0,92; 19 weiblich (51,1%); 18 männlich (48,6%), 21 musizierende, 16 nicht musizierende) verglichen (Tabelle 1). Die Kontrollkinder zeigten in keinem Fall Verdacht auf ADHS und der IQ war 80 oder höher. Die ADHS-Probanden und Kontrollen zeigten hinsichtlich der Parameter Alter, IQ, IMP, Geschlecht und Händigkeit vergleichbare Werte. Die zwei Gruppen unterschieden sich weder signifikant im Alter ( $F(2, 72)=0,16$ , n.s.), noch im IQ-Wert ( $F(2,72)=0,89$  n.s.), noch in der Händigkeit ( $X^2(1) = 0,23$ , n.s.). In der ADHS-Gruppe war jedoch der Anteil der Jungen wesentlich höher. Dies ist übereinstimmend mit den Erkenntnissen aus der Literatur, in der eine generell deutlich höhere Prävalenz von ADHS bei Jungen berichtet wird (Yoshimasu et al., 2010). Dies wurde nicht als Problem erachtet, da in der vorausgegangenen AMseL I-Studie die Möglichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass ein geschlechtsspezifischer Effekt für die neuroanatomischen und funktionellen Besonderheiten im AC von Kindern mit ADHS verantwortlich sein könnte (Seither-Preisler et al., 2014).

### 2.1.3 Gruppeneinteilung musizierende vs. nicht musizierende Kinder

Um die Musikalität der Kinder festzustellen, wurde ein detaillierter Fragebogen an die Eltern ausgegeben, der die genaue wöchentliche Stundenanzahl des Musizierens und die jährliche Musizierpraxis abfragte. Hieraus ergab sich der so genannte Musizierindex ( $I_{MP}$ ) aus der Summe der Anzahl der Jahre der Musizierpraxis und der tatsächlichen Stundenanzahl, die das Kind in der Woche musizierte. Musikunterricht in der (Musik-) Schule wurde nicht berücksichtigt.

$$I_{MP} = \sum_p y_p h_p$$

$Y_p$ : Dauer des privaten Übens in Jahren (außerschulische Stunden);  $h_p$ : Gesamtzahl des Übens zu Hause (die Zeit während des Musikunterrichts ausgenommen) in Stunden pro Woche

Die Musizierpraxis wurde anhand der wöchentlichen Übe-Zeit pro Jahr berechnet. Musikalische Früherziehung wurde zur Hälfte mitgerechnet, sofern es sich um einen aktiven Musikunterricht handelte. Bei Kindern, die mehr als ein Instrument spielten, wurden die Übe-Zeiten summiert. Wie bereits in der AMseL I-Studie erwähnt wurde, kann die Übe-Zeit zu Hause als Maß für die Motivation des Kindes angesehen werden, Zeit in musikalische Aktivitäten zu investieren und so als Zeichen für Musikalität interpretiert werden (Seither-Preisler et al., 2014).

Um die Gruppeneinteilung in musizierende und wenig/ nicht musizierende Kinder vorzunehmen, wurde für die Kontrollkinder anhand eines Sattelpunktes in der Gesamtverteilung ein Cut-off-Wert von 4,0 gewählt, d.h. Kinder mit einem Musizierindex von  $> 4,0$  wurden zur Gruppe der viel musizierenden Kinder gezählt (Seither-Preisler et al., 2014). Für die ADHS-Probanden wurde aufgrund ihrer insgesamt geringeren Musiziertätigkeit anhand eines Sattelpunktes in der

Gesamtverteilung ein Cut-off-Wert von 2,5 gewählt (Abbildung 1). Auch in Gesprächen mit den Eltern und Kindern wurde deutlich, dass Kinder mit ADHS auf Grund ihrer Eigenart weniger (zeit-) intensiv üben können als die Kinder der Kontrollgruppe. Ähnliche Werte für eine wöchentliche Mindeststundenanzahl der musikalischen Praxis wurden auch in der Literatur gefunden. (Fujioka et al., 2006).

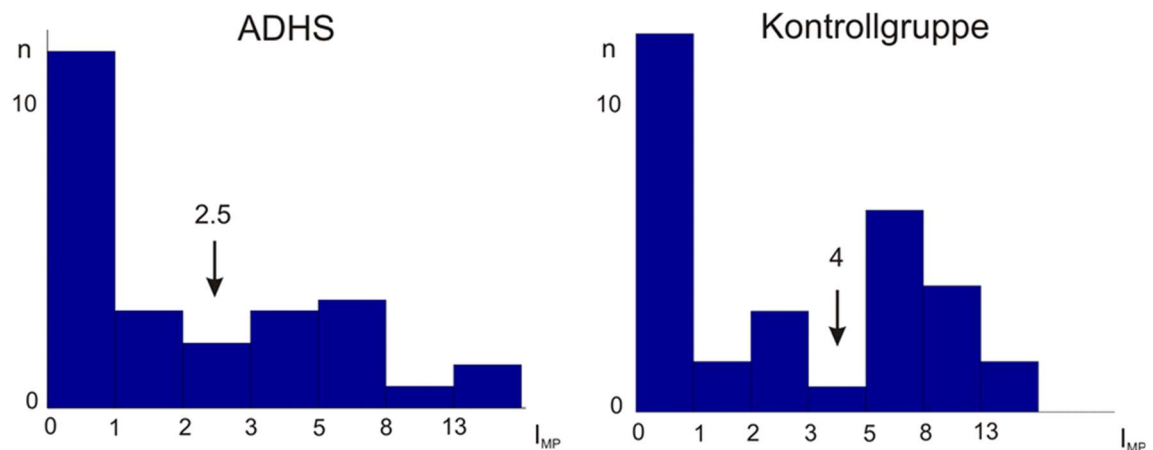


Abbildung 1 | Verteilung Musizierindex für ADHS und Kontrolle. Die Verteilung des logarithmisch aufgetragenen Musizierindex ( $\log_2(I_{MP})$ ) zeigt bei den ADHS-Probanden und den Kontrollen einen unterschiedlichen Sattelpunkt anhand dessen die Stichproben in musizierend und nicht musizierend geteilt wurden.

Nach dieser Einteilung musizierten 19 Kinder mit ADHS (51,35%) und 18 Kinder (48,65%) mit ADHS musizierten nicht. 21 Kontrollkinder (54,05%) musizierten und 16 Kontrollkinder (45,95%) nicht.



Tabelle 1 | Beschreibung der Stichprobe.

	ADHS gesamt	ADHS Mus	ADHS Nicht Mus	Kontrolle gesamt	Kontrolle Mus	Kontrolle Nicht Mus
<b>Anzahl der Personen (n)</b>	37	19	18	37	21	16
<b>Geschlecht</b>	5 weiblich 32 männlich	4 weiblich 15 männlich	1 weiblich 17 männlich	19 weiblich 18 männlich	13 weiblich 8 männlich	6 weiblich 10 männlich
<b>Alter (Jahre)</b>	11, 2 ± 2,01	11,7 ± 2,26	10,6 ± 1,57	11,7 ± 0,92	11,7 ± 0,90	11,68 ± 0,97
<b>Musizierindex</b>	3,88 ± 5,06	6,88 ± 5,55	0,72 ± = 0,97	7,36 ± 7,69	11,55 ± 7,89	1,86 ± 1,48
<b>IQ</b>	112 ± 12,74	115 ± 10,79	109 ± 14,02	112 ± 11,62	111 ± 11,17	113 ± 12,46
<b>Händigkeit</b>	32 rechts 5 links	17 rechts 2 links	15 rechts 3 links	34 rechts 3 links	18 rechts 3 links	15 rechts 1 links
<b>Komorbidität (KO)</b>	29 ohne KO 6 mit KO 2 k.A.	15 ohne KO 3 mit KO 1 k.A.	14 ohne KO 3 mit KO 1 k.A.	37 ohne KO	21 ohne KO	16 ohne KO .
<b>Stimulierende Medikamente (Med.)</b>	24 mit Med. 11 ohne Med. 2 k.A.	10 mit Med. 7 ohne Med. 2 k.A.	14 mit Med. 4 ohne Med.	37 ohne Med.	21 ohne Med.	16 ohne Med.

### 2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die strukturellen Eigenschaften des Auditorischen Cortex (AC) ( Abbildung 2) wurden durch individuelle Segmentierung des strukturellen T1-gewichteten MRT-Datensatzes (Trio Tim, 3 Tesla; Siemens; Abbildung 3) und anschließender 3D-Rekonstruktion ermittelt. Durch Inspektion des ersten vollständigen Heschl Sulcus wurden die HG von dem dahinter liegenden PT separiert.

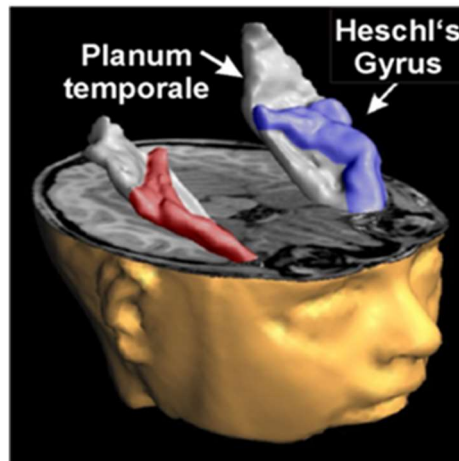


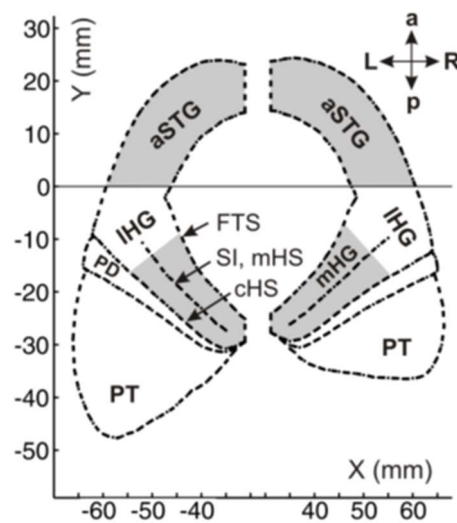
Abbildung 2 | 3D Rekonstruktion eines individuellen AC. Die Heschlschen Querwindungen einschließlich seiner Duplikaturen und anterioren STG sind in blau (linke Hemisphäre) und rot (rechte Hemisphäre) gefärbt. Mit freundlicher Genehmigung von Seither-Preisler et al., 2014.



Abbildung 3 | Kind im MRT.

Die Segmentierung erfolgte mit der Brain Voyager Software (Brain Innovation, B. V., Maastricht, NL). Für alle MRT-Bilder wurde eine Inhomogenitätskorrektur gemacht, danach die Bilder entlang der antero-posterioren Kommissur ausgerichtet (ACPC-Transformation). Eine Talairach Normalisierung wurde durchgeführt, um gruppenspezifische Merkmale der Gehirnanatomie berechnen zu können.

Die Segmentierung des superioren temporalen Gyrus (STG), der sich aus dem anterioren superioren temporalen Cortex und dem PT zusammensetzt, erfolgte in den sagittalen MRT-Bildern entlang der sylvischen Fissur anhand der standardisierten Definitionen der Grenzen des auditorischen Cortex (AC) und nach geprüften und standardisierten Kriterien: der erste komplette Heschls Sulcus (cHS) (Größe des mediolateralen Umfangs (> 97%) und ausgeprägte Tiefe) wurde als posteriore und der mondsichelförmige erste transverse Sulcus (FTS) als hintere Grenze des HG definiert, um damit den AC in zwei Teile zu teilen: einerseits den anterioren AC, der HG und aSTG inkludiert und zum zweiten den posterioren AC, der posteriore HG Duplikaturen und das PT enthält. Der HG geht in anteriorer Richtung in den aSTG über (Wengenroth et al., 2014; Seither-Preisler et al., 2014; Schneider et al., 2009, 2005) (Abbildung 4). Daraus ergaben sich die Werte HG (R und L), PT (R und L) und die berechnete Variable Verhältnis HG/ PT (R und L).



**Abbildung 4 | Schematische Darstellung des AC.** *Gemittelte Umrisse der verschiedenen Substrukturen des AC (Aufsicht, N=87). Medialer HG (mHG), lateraler HG (IHG), Planum Temporale (PT), anteriorer superiorer temporaler Gyrus (aSTG), Sulcus INtermedius (SI), posteriore Duplikatur (PD), erster kompletter Heschls Sulcus (cHG), erster transverser Sulcus (FTS), anterior (a), posterior (p), links (L), rechts (R). Mit freundlicher Genehmigung von Schneider et al., 2005.*

## 2.4 Magnetenzephalographie (MEG)

Die Aktivierung des AC während der Stimulation mit auditorischen Reizen wurde mit einem Neuromag-122 Ganzkopf-Magnetencephalographen (MEG) gemessen (Abbildung 5).

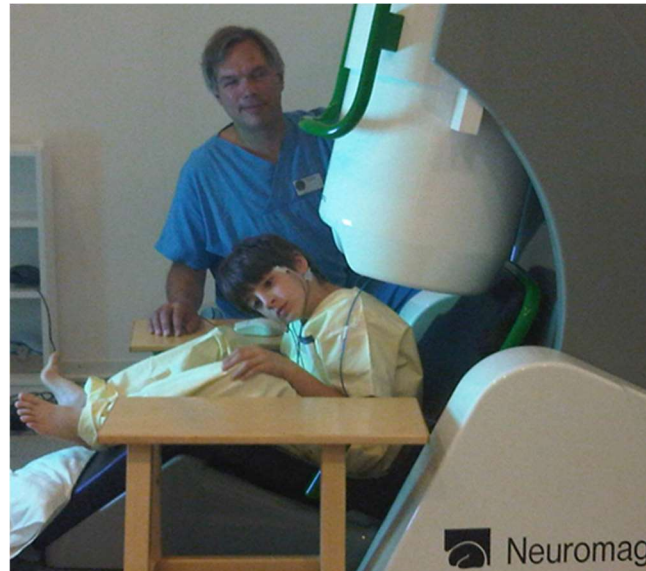


Abbildung 5 | Kind im MEG.

Es gab eine aktive und eine passive Messung, die jeweils 15 Minuten dauerte. Bei der passiven Messung wurden die Kinder angewiesen, entspannt den Tönen zuzuhören, die ihnen über Plastikschräuche und Ohrstöpsel präsentiert wurden. Währenddessen durften sie einen Stummfilm ansehen und wurden angehalten, dabei möglichst ruhig sitzen zu bleiben, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Den Probanden wurden sieben verschiedene Instrumentalklänge (Klavier, Trompete, Flöte, gezupfte Geige, Gitarre, Bassklarinette und Pauke) und vier synthetisch generierte harmonisch komplexe Töne in pseudorandomisierter Reihenfolge vorgespielt (Dauer: 500 Millisekunden; Interstimulusintervall: zufällige Werte zwischen 400 und 500 msec, Wiederholungsrate 100 / Stimulus zur Absenkung des Signal-Rausch-Verhältnisses). Dieses Verfahren war schon erfolgreicher Bestandteil der Messungen in der AMseL I-Studie (Seither-Preisler et al., 2014). Während der aktiven Messung wurde das gleiche Stimulationsmaterial verwendet. Zusätzlich wurde ein bekannter seltener Zielreiz (Fahrradklingel, Häufigkeit 7 %) und zu einem weiteren Anteil von 7 % unerwartete, überraschende Reize hinzugenommen (Helikopter, Flugzeug, Auto, Huhn, Dschungel, Regen, kochendes oder fließendes Wasser, Reißverschluss, Regenwald, Gong, Horn, Schiffsglocke, Kinderlachen, Niesen und Klospülung). Die Kinder sollten aktiv zuhören und bei der Fahrradklingel mit einem Mausclick antworten. Die unerwarteten Reize sollten die Kinder sich merken und nach Ende der MEG-Messung aus der Erinnerung aufzählen. Bei der aktiven Messung wurde der Stummfilm ausgeschaltet. Sowohl die passive als auch die aktive Messung hatte eine Länge von 15 Minuten. Die Stimuli wurden mit einer Lautstärke von 70 bis 75 Dezibel (dB) SPL vorgespielt. Anhand eines solchen experimentellen Designs war es möglich, die auditorisch evozierten Felder hochauflösend ungefiltert aus dem biologischen Rauschhintergrund zu extrahieren und mittels des BESA-Programms (BESA GmbH, Graefelfing, Germany) eines robusten

Dipolmodells die zugrundeliegenden Gehirnströme zu berechnen. Dieses ist die Basis, um den Verlauf der Quellwellenformen sowie die Latenzzeiten, Amplituden und Breiten ihrer Komponenten optimal zu analysieren. Dieses Verfahren wurde bereits in früheren Pilotstudien erprobt und optimiert. Die Daten wurden für jedes Kind individuell in der Zeitspanne von 100 Millisekunden vor dem Stimulus-Onset bis 400 Millisekunden nach dem Stimulus-Onset gemittelt und die gemittelten Wellenformen pro Stimulus (jeweils 100 Mittelungen) in einem zweiten Schritt nochmals über alle Stimuli gemittelt zu einem Grand Average zusammengeführt (1100 Mittelungen). Aufgrund von Artefakten wurden ungefähr 10 % der Daten ausgemustert. Ein raumzeitliches Modell der Quellenaktivität wurde mit der Annahme eines äquivalenten Dipols in jeder Gehirnhälfte erstellt (Zwei-Dipol-Modell). Die Quellenaktivität der primär evozierten Antworten (P1) wurde von dem später einsetzenden negativen N1-Antwortkomplex separiert. Die Signalstärke wurde relativ zu einer Baseline von 100 Millisekunden vor dem Stimulus berechnet. Zur Lokalisierung der P1-Antwort wurden die Daten individuell in einem Zeitfenster um den Peak herum (rechts und links bis zur halben Anstiegsflanke) mit dem Source-Analysis-Tool von BESA frei gefittet. Analog zur Auswertung der AMseL I-Studie wurde auch hier die P1-Peak-Latenz und die absolute R-L-Differenz der P1-Peak-Latenz als ein Indikator der Synchronisation zwischen rechtem und linkem auditorischen Cortex identifiziert (Seither-Preisler et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit wurde als Variable die Latenz des Schwerpunktes des P1-Antwortkomplexes in der rechten und linken Hemisphäre (P1 Latenz (R); P1 Latenz (L)) sowie die absolute P1-Asynchronizitätsdifferenz ( $|R-L|$ ) berechnet. Da sich die spätere N1-Antwort bei Grundschulkindern erst im Alter von etwa neun bis elf Jahren entwickelt, (Ponton et al., 2002) konnte diese nicht systematisch analysiert werden.

Die MEG-Quellwellenformen wurden in 11 Kategorien eingeteilt. Hierbei wurden 3 Aspekte des Profils der Quellwellenformen beachtet: (1) schmaler, oft früher Peak (Peak-Breite  $< 50$  ms bei halber Anstiegsflanke), (2) verbreiteter Peak (Breite  $\geq 50$  ms bei halber Anstiegsflanke) oder (3) verdoppelter P1-Peak mit zwei aufeinanderfolgenden Teilpeaks der P1-Antwort. Ferner wurde unterteilt nach Rechts-Links-Asymmetrie (z. B. beidhemisphärisch weite Quellwellenformen = symmetrisch, oder links eng und rechts verbreitert = asymmetrisch), und Synchronität/Asynchronizität (links-rechts Synchronisation von  $P1 \leq 7 \triangleq$  synchron: links-rechts Synchronisation von  $P1 \geq 8 \triangleq$  asynchron). Nach diesen Kategorien gab es folgende MEG-Formen: rechts und links verbreitert, rechts und links verdoppelt, rechts oder links verbreitert, synchron, rechts oder links verzögert, symmetrisch, links verbreitert, asymmetrisch, rechts verbreitert, asymmetrisch, rechts verdoppelt, asymmetrisch, links und rechts verbreitert, asynchron und links und rechts verdoppelt, asynchron.

## 2.5 Auditorische Messungen

Die Messung der auditorisch-kognitiven Fähigkeiten erfolgte über eine Reihe von psychoakustischen Tests, die unterschiedliche Bereiche der akustischen Verarbeitung und Produktion abbilden (Abbildung 6).



Abbildung 6 | Kinder während der Messung auditorisch-kognitiver Fähigkeiten.

### 2.5.1 Dinosaurier (DINO) Test

Für die psychoakustischen Messungen wurde der Dinosaurier Test (Sutcliffe und Bishop, 2005; Huss et al., 2011) durchgeführt, der die Schwellen der Tonfrequenz, der Tonhöhe, der Tondauer und die Rampe des Toneinsatzes ermittelt. Die vier Untertests nutzen eine stufenförmige Anpassung der Stimulus-Schwierigkeit an die vorangegangene Antwort der Teilnehmer. Daher variiert die Anzahl der tatsächlichen Aufgaben je nach Können der Teilnehmer. Die maximale Anzahl der Stimuli war 40. Das Computerprogramm gab beständiges Feedback über falsche oder richtige Antworten. Die Grenze wurde bei 75 % richtiger Antworten definiert, die an den letzten 4 Antworten gemessen wurde. Vor jedem Untertest gab es vier Übungs-Aufgaben. In jedem Testlauf wurden zufällige Aufmerksamkeitsaufgaben eingestreut, die sich auf die maximale Schwelle der jeweiligen auditorischen Aufgaben bezieht. Durch das Computerprogramm wurde pro Aufgabe direktes Feedback gegeben.

Die Bestimmung der Variable des Ton-Frequenz-Schwellenwerts erfolgte mit dem sogenannten Vogel-Test. Hier wurden den Kindern auf dem Bildschirm 2 Cartoon-Vögel präsentiert, und es wurde ihnen auf spielerischer Weise erklärt, dass jeder dieser Vögel einen eigenen Ton singt. Die Kinder sollten per Mausclick bestimmen, welcher Vogel den höheren Ton singt. In diesem „Two-Forced-Choice“-Paradigma wurden zwei reine Töne in einer Lautstärke von 65–70 dB SPL und mit einer Dauer von 200 ms und einem Zwischenintervall von 500 ms gespielt. Der maximale Tonhöhenunterschied betrug 2 Halbtöne.

Für die Erhebung der Variable der Tonintensitätsschwellen sollten die Kinder aus zwei Cartoon-Mäusen diejenige bestimmen, die einen leiseren Ton von sich gibt. Die reinen

Töne hatten eine Länge von 200 ms und eine Frequenz von 500 Hz. Die Lautstärke des einen Tones variierte von 65-70 dB SPL und der andere Ton hatte eine Lautstärke, die zwischen 45 – 50 bis 65-70 dB SPL lag. Der maximale Unterschied der Tonintensität betrug 20 dB.

Der Test zur Bestimmung der Variable der Tonlängenschwellen erfolgte über zwei Cartoon-Schafe, die unterschiedlich lange Töne produzierten. Die Kinder sollten das Schaf bestimmen, das den längeren Ton von sich gibt. Die präsentierten reinen Töne hatten eine Frequenz von 500 ms, eine Intensität von 65 – 70 dB SPL und ein Interstimulus Intervall von 500 ms. Während ein Ton eine Dauer von 400 ms hatte variierte die Länge des anderen Tones zwischen 400 bis 600 ms. Der maximale Tonlängenunterschied betrug 200 ms.

Für die Erhebung der Variable der Tonanfangsanstiegs-Rampe wurden den Kindern zwei Cartoon-Dinosaurier vorgestellt, die unterschiedliche Tonanfänge hatten – eine weiche und eine harte Rampe (Attacke). Die Kinder sollten denjenigen Dinosaurier bestimmen, der den Ton mit weicherem Tonanfang von sich gibt. Die präsentierten Töne hatten eine Dauer von 800 ms, eine Intensität von 65-70 dB SPL und einen Interstimulus Intervall von 500 ms. Während der eine Ton eine 15 ms lineare Anstiegszeit, eine 735 ms stabile Verbleibzeit und eine 50 ms lineare Abnahmezeit hatte, variierte die lineare Anfangsanstiegszeit des anderen Tones bis zu einer Anstiegszeit von 300 ms. Der maximale Unterschied der Tonanfangsanstiegsrampe betrug 285 ms.

### **2.5.2 Intermediäre Messung der musikalischen Audiation (IMMA)**

Mit Hilfe des IMMA Tests von Edwin E. Gordon (1986) wurde die musikalische Begabung der Kinder gemessen. Per Kopfhörer wurden den Probanden 40 Paare von Tonfolgen und 40 Paare von rhythmischen Folgen vorgespielt. Aufgabe war es zu entscheiden, ob diese gleich oder unterschiedlich sind. Somit wurde die auditorisch-kognitive Fähigkeit der Kinder gemessen, Ton- und Rhythmusstrukturen zu verinnerlichen und wiederzuerkennen. Der Output erfolgte in den Variablen IMMA tonal, die Anzahl der richtigen Antworten bei der Tonstrukturerrinnerrung, IMMA rhythmisch, die Anzahl der richtigen Antworten bei der Rhythmuserkennung und IMMA total, der Gesamtwert der richtigen Antworten beider Bedingungen (tonal und rhythmisch).

### 2.5.3 Metric Test

Um zu testen, wie gut die Kinder Rhythmen unterscheiden konnten, wurde eine Kurzversion des Metric Tests durchgeführt. (Sutcliffe und Bishop, 2005).

Der Test bestand aus 24 Rhythmen, die jeweils aus einer Serie von Noten im 4/4 oder im 3/4 Rhythmus bestanden. Die Noten hatten eine Höhe von 392 Hz (G) und eine zu Grunde liegende Pulsrate von 500 ms. Die Rhythmen wurden zweimal präsentiert, entweder identisch oder in metrisch leicht abgewandelter Form. Ein musikalischer Akzent wurde auf die erste, die zweite oder die dritte Note im Takt gegeben, indem die relevante Note um 5 dB lauter wurde. Bei den variierten metrischen Abfolgen wurde die akzentuierte Note entweder 100 ms oder 166 ms verzögert abgespielt. Die Aufgaben wurden in einer pseudo-randomisierten Reihenfolge präsentiert, beginnend mit der einfachsten Aufgabe. Die Kinder sollten per Mausklick anzeigen, ob die beiden Rhythmen gleich oder unterschiedlich waren. Das Computerprogramm gab pro Aufgabe ein direktes Feedback. Die Variable Metric N ergab sich aus der Anzahl N der richtig erkannten Rhythmen von insgesamt 24 Aufgaben. Die Variable Metric Reaktionszeit enthält die Reaktionszeiten der Kinder in Millisekunden (ms).

### 2.5.4 Test zur Oberton- und Grundtonerkennung

Der Test zur Oberton- und Grundtonerkennung von Schneider et al. (2005) ermöglicht es inter-individuelle Unterschiede in der Klangwahrnehmung zu erfassen. Hierbei können zwei Basis-Hörtypen unterschieden werden: Zum einen die ganzheitlichen bzw. synthetischen Hörer und zum anderen die spektralen oder analytischen Hörer (Schneider et al., 2005). Während die synthetischen Hörer den Klang eher ganzheitlich wahrnehmen, können die analytischen Hörer einzelne spektrale Komponenten des Klanges wahrnehmen und verlieren dabei die ganzheitliche Klangwahrnehmung.

Den Probanden wurden 144 harmonisch komplexe Tonpaare vorgespielt (Tondauer: 500 ms; Anstiegs-/ Abfallzeit: 10 ms, Zwischenstimulationsintervall: 250 ms). Die Aufgabe bestand darin, die dominante Richtung der Tonhöhenänderung zu erkennen. Hierzu mussten die Kinder per Mausklick antworten, ob der 2. Ton des Tonpaares höher oder tiefer als der erste eingeschätzt wurde. Es war möglich, das Tonpaar maximal zweimal wiederholt anzuhören. Man sollte die Antwort dennoch nach dem ersten, spontanen Eindruck wählen. Die Sequenz der Stimuli war randomisiert festgelegt.

Die harmonisch komplexen Töne bestanden aus zwei, drei oder vier aufeinanderfolgenden Teiltönen in unterschiedlicher Lage (zwischen dem 2. und 15. Teilton). Der Grundton ( $f_0$ ) fehlte im Regelfall. Der obereste Teilton jedes Tonpaares hatte jeweils die gleiche Frequenz (294, 523, 932, 1661, 2960 und 5274 Hz), um die verstärkte Wahrnehmung von Eckfrequenzen zu vermeiden und außerdem Änderungen in der Klangfarbe zu minimieren. Ein harmonischer komplexer Klang besteht aus einem Grundton und Obertönen (Spektraltönen), deren Frequenz  $f_{SP}$  ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz darstellen ( $f_{SP} = N \times f_0$ ). Die Tonpaare wurden so gewählt, dass die empfundene Richtung des Tonhöhenwechsels zwischen zwei Tönen davon abhängig war, ob eher der Grundton ( $f_0$ ), ein oktavierter Grundton ( $2 \times f_0$ ) oder Spektraltöne ( $f_{SP}$ ) wahrgenommen wurden.



Die Anzahl der wahrgenommenen oktavverschobenen Grundtöne wurde von der Anzahl der wahrgenommenen nicht oktavverschobenen Grundtöne abgezogen.

Für jedes Kind wurde ein „Index der Tonhöhenwahrnehmungspräferenz“ ( $d(p)$ ) errechnet, indem die Anzahl der gehörten nicht oktavverschobenen Grundtöne  $f_0$  und die Anzahl der gehörten Spektraltöne ( $f_{SP}$ ) eingeht ( $d(p) = (f_0 - f_{SP}) / (f_0 + f_{SP})$ ). Kinder mit einem errechneten  $I_{MP}$  von -1,0 bis -0,21 wurden zur Kategorie der Grundtonhörer gezählt, Kinder mit einem  $I_{MP}$  von 0,21 bis 1,0 als spektrale Hörer (Obertonhörer) und Kinder mit einem Index von -0,20 bis 0,20 als intermediäre Hörer (Mischtyp) (Abbildung 7).

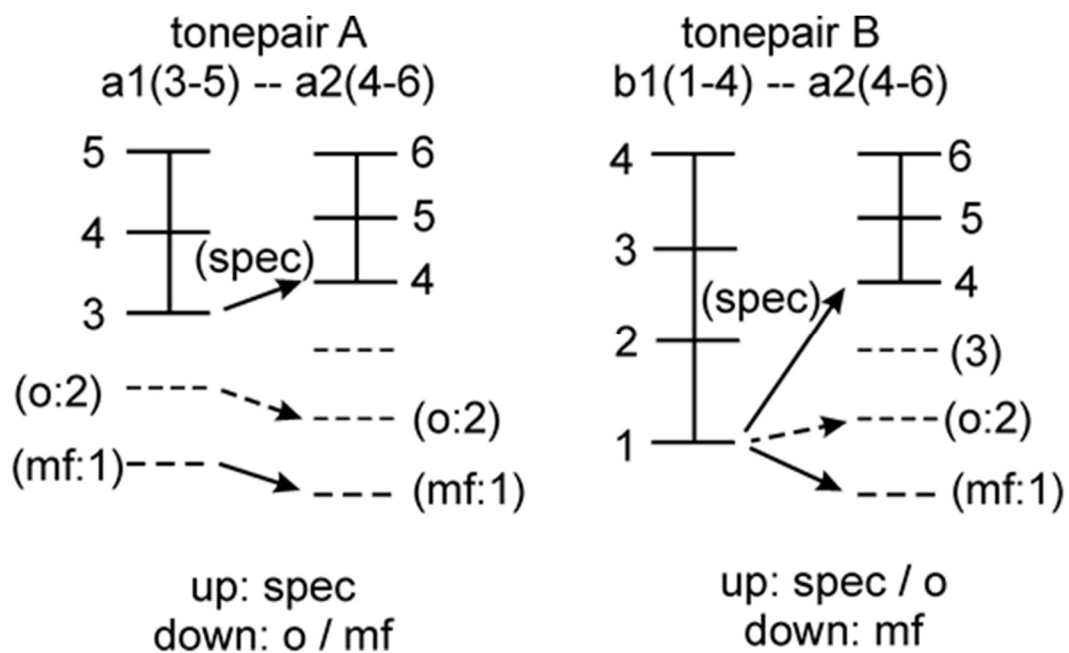


Abbildung 7 | Experimentelles Design mit zwei Tonpaaren (Pitch perception preference test, PPPT). Links (Tonpaar A): Beide Töne ohne fundamentale Frequenz. Ton a1 mit den Harmonien 3 bis 5 wird gegen Ton a2 gespielt, der die Harmonien 4 bis 6 enthält. Die physikalisch präsenten Harmonien der Töne sind in einer durchgehenden Linie dargestellt. Die gepunkteten Linien zeigen die Harmonien, die nicht teil der komplexen Töne sind. Rechts (Tonpaar B): Der erste Ton b1 enthält die fundamentale Frequenz. Ton b1 mit den Harmonien 1 bis 4 wird gegen Ton a2 gespielt, der die Harmonien 4 bis 6 enthält. sp: spektral; o: Oktave; mf: fehlende fundamentale Frequenz (missing fundamental). Mit freundlicher Genehmigung von Schneider et al., 2005.

Es gab zwei verschiedene Arten von Tonpaaren, die in ihrem Zusammenspiel dazu dienten, entweder die Erkennung des fehlenden Grundtones (Variable  $f_0$ ), von oktavierten Grundtönen (Variable Pitch\_Okt), Spektraltönen (Variable  $f_{sp}$ ) oder Ambivalenzen bzw. Inkonsistenzen (Variable Pitch\_Ink) zu unterscheiden. Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die möglichen Kombinationen der Antworten auf ein Stimuluspaar.

Tabelle 2 | Test zur Oberton- und Grundtonwahrnehmung. *Überblick der möglichen Kombinationen der Antworten auf ein Stimuluspaar.*

Erstes Tonpaar	Zweites Tonpaar	Hörmodus
Nach unten (fehlender Grundton oder Oktave)	Nach unten (fehlender Grundton)	Grundtonerkennung (Grundtonhörer)
Nach oben (Obertonhörer/ spektral)	Nach oben (Obertonhörer/ spektral oder Oktave)	Obertonerkennung (Obertonhörer)
Nach unten (fehlender Grundton oder Oktave)	Nach oben (Obertonhörer/ spektral oder Oktave)	Erkennung eines oktavierten Grundtones (Oktavierender Grundtonhörer)
Nach oben (Obertonhörer/ spektral)	Nach unten (fehlender Grundton)	Ambivalent / Inkonsistent

### 2.5.5 Index der Musikalischen Performanz

Speziell für diese Studie wurde von Dr. Valdis Bernhofs (Musikakademie in Riga, Lettland) ein Musiziertest entwickelt, der die Fähigkeit und Kompetenz erfasst, wie die Kinder und Jugendlichen mit ihrem eigenen Musikinstrument praktisch umgehen können, und wie sie auf ihrem Musikinstrument spielen können („Index der Musikalischen Performanz“ (IMP, Bernhofs, 2013). Sowohl die rhythmische als auch die melodische Kompetenz und Fähigkeit wurden analysiert und evaluiert. Der rhythmische als auch der melodische Teil bestand aus vier Teilen (jeweils R1 bis R4 und M1 bis M4).

In der Aufgabe R1 wurden den Kindern drei verschiedene Rhythmen mit ansteigender Schwierigkeit präsentiert. Die Kinder sollten nach einmaligem Probehören, diese Rhythmen so exakt wie möglich nachklatschen oder mit beiden Händen auf dem Tisch nachtrommeln. Bei der Aufgabe R2 sollten die Kinder verschiedene Rhythmen, die ihnen vorgespielt wurden, improvisierend ergänzen, indem sie in den Pausen, die zwischen den Rhythmen waren, auf dem Tisch trommelten oder in die Hände klatschten (Struktur: 4/4 Takt, 2 Takte Rhythmen gefolgt von 2 Takten Pause (3-mal) und 1 Takt Rhythmus gefolgt von 3 Takten Pause). Zur Orientierung lief ein Metronom im Hintergrund die ganze Zeit mit. Für die Aufgabe R3 wurden Notenblätter ausgehändigt. Entsprechend der musikalischen Erfahrung, bzw. der Jahre der musikalischen Ausbildung, waren drei verschiedene Schwierigkeitsstufen zu absolvieren. Schwierigkeitsgrad 1 war für Kinder mit wenig musikalischer Erfahrung von einem bis zwei Jahren, Schwierigkeitsgrad 2 für Kinder mit einer musikalischen Erfahrung von drei bis vier Jahren und Schwierigkeitslevel 3 für Kinder mit hoher musikalischer Erfahrung von mehr als fünf Jahren. Der Schwierigkeitsgrad 1 bestand aus sieben Takten mit vorwiegend Viertel- und Achtelnoten, während Schwierigkeitsgrad 2 aus acht Takten und vorwiegend Sechzehntelnoten bestand.

Schwierigkeitsgrad 3 hatte neun Takte und mit dem Schwerpunkt auf punktierten Noten, Synkopen und Triolen. Die Aufgabe R4 bestand aus einer Höraufgabe, bei der den Kindern drei verschiedene rhythmische Stücke auf einem Schlagzeug vom Band vorgespielt wurden, die auf Grund ihrer Stimmung und der Rhythmen die assoziativen Namen „Die Ebene“, „Der Berg“, und „Der Absturz“ erhielten. Die Kinder sollten nach zweimaligem Hören zwei der drei Rhythmen, die ihnen erneut vorgespielt wurden, aus dem Gedächtnis benennen. Die Aufgabe M1 ähnelte der Aufgabe R4. In diesem Fall waren es drei Melodien, die auf einem Klavier gespielt wurden und auf Grund ihres Melodie-Verlaufes die assoziativen Namen „Der Wald“, „Der Fluss“ und „Das Feuer“ trugen. Die Kinder sollten ebenfalls nach zweimaligem Hören zwei der Melodien, die ihnen erneut vorgespielt wurden, aus dem Gedächtnis benennen. Für M2 bekamen die Kinder entsprechend der musikalischen Erfahrung bzw. der Jahre der musikalischen Ausbildung drei verschiedene Notenblätter mit unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen (Level 1: G-Dur mit Viertel- und Achtelnoten; Level 2: G-Dur mit Sechzehntelnoten und punktierten Noten; Level 3: G-Dur mit punktierten Noten, Synkopen und Triolen). Bei der Aufgabe M3 hörten die Kinder eine Melodie im 2/4 Takt, die sie nach einmaligem Hören auf ihrem Instrument improvisierend ergänzen sollten. Für die letzte Aufgabe M4 durften die Kinder ihr Lieblingsstück auf ihrem Instrument vorspielen (Abbildung 8). Die Kinder wurden während den Aufgaben R1 bis M4 mit einem Aufnahmegerät aufgezeichnet. Die Tonspur wurde von einer unabhängigen Experten-Kommission bestehend aus fünf Musikexperten (professionelle Musiker, Musiktherapeuten und Amateurmusiker) ausgewertet. Die Musikexperten werteten blind zum Probanden aus.

Die Auswertungskriterien variierten je nach musikalischer Aufgabe: rhythmische und/oder tonale (inhaltliche) Korrektheit, Tempostabilität und Übereinstimmung mit dem Metrum, Präzision der Nachbildung in Artikulation und Dynamik, Phrasierung, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, Reaktionsgeschwindigkeit, Kenntnisse von musikalischen Parametern wie Improvisation, Kreativität und Impulsivität und Aufbau des Vortrages. Die fünf Musikexperten werteten die Tests separat aus. Jedes Kind erhielt so einen Punktwert, der in folgende Variablen eingeteilt wurde: Musikalisches Gedächtnis (Memory), rhythmische Kognition (Rhythm), Tonhöhenwahrnehmung (Pitch) und musikalische Darbietung (Performanz).



Abbildung 8 | Kind während des Tests zur Indexierung der Musikalischen Performanz.

## 2.6 Statistische Analyse

Für alle Variablen wurde die deskriptive Statistik mit Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum erstellt. Um zu prüfen, ob die Daten normalverteilt sind, wurde ein Komogorov-Smirnov Test unter Berücksichtigung aller Variablen durchgeführt. Die Untersuchungsstichprobe ist nicht normal verteilt, wenn sich die Variablen mit einer Signifikanz von  $p < 0,05$  von der Normalverteilung unterscheiden. Für die Korrelationsanalysen zwischen strukturellen, funktionellen Messungen und den audiologischen, hörakustischen und musikalischen Tests wurde für alle Variablen die nonparametrische Spearman Korrelation (2-seitig) gerechnet, da einige Messwerte nicht normal verteilt waren. Für mögliche Unterschiede im Volumen der grauen Masse der Regionen des auditorischen Cortex (HG und PT), in den kalkulierten Variablen HG/PT-Verhältnis (rechts und links), in den Variablen P1-Latenz (rechts und links) und in der Variable der beidseitigen absoluten P1-Asynchronizität ( $|\text{rechts-links}|$ ) wurde für die unabhängigen Gruppen ADHS und Kontrolle und die Gruppe Musik (musizierende und nicht musizierende Kinder mit ADHS und musizierende und nicht musizierende Kontrollkinder) der U-Test von Mann und Whitney berechnet, da die Daten nicht normal verteilt waren. Für die möglichen Unterschiede in den Ergebnissen der audiologischen und hörakustischen Tests (Dinosaurier Test mit den Subtests Frequenz, Tonlänge, Intensität und Anstieg; IMMA Test total, IMMA Rhythmus Test, IMMA Tonal Test, Metric Test N (N richtige aus 24) und Metric Test Reaktionszeit (in ms), Pitch Perception Test) und dem Test der Musikalischen Performanz wurde für die unabhängigen Gruppen ADHS und Kontrolle und die Gruppe Musik (musizierende und nicht musizierende Kinder mit ADHS) der U-Test von Mann und Whitney gerechnet, da die Werte nicht normal verteilt waren. Obwohl es Vorstudien gibt, welche bereits belegt haben, welche Unterschiede im auditorischen Cortex und den auditorischen Funktionen zwischen ADHS und der Kontrollgruppe und den musizierenden und nicht musizierenden Kindern bestehen, haben wir uns für zweiseitiges Testen entschieden. Die Signifikanzschranke wurde auf der Stufe  $p = 0,05$  angesetzt. Die Effektstärke ( $r$ ) der signifikanten Unterschiede wurde auf dem z-Wert basierend errechnet. Für die Testung multipler Hypothesen wurde eine Benjamini-Hochberg Korrektur angewendet. Nach den Gruppenanalysen zwischen ADHS und Kontrolle wurde eine Diskriminanzanalyse durchgeführt, um die Gruppenzugehörigkeit der untersuchten signifikanten Variablen zu prüfen und die Spezifität und Sensitivität wurde errechnet. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogrammpaket IBM SPSS Statistics Version 24 durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik: ADHS und Kontrolle

Untenstehende deskriptive Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD), Mediane (Md), Minimum (min), Maximum (max) der neuroanatomischen, neurophysiologischen und audiologischen Messwerte der unabhängigen Gruppen ADHS und Kontrolle.

Tabelle 3| Deskriptive Statistik für ADHS und Kontrolle. *Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Median (Md), Minimum (min), Maximum (max).*

	<b>ADHS (n=37)</b> M ± SD Md min/ max	<b>Kontrolle (n= 37)</b> M ± SD Md min/ max
<b>MRT</b>		
HG (R) Volumen mm3	3971 ± 1118 3822 1913/ 6336	4735 ± 1119 4796 3101/ 6443
HG (L) Volumen mm3	3861 ± 940 3892 2228/ 5613	4918 ± 1309 4693 3008/ 7465
PT (R) Volumen mm3	4463 ± 2100 3597 1787/ 9869	2422 ± 1386 2230 895/ 5113
PT (L) Volumen mm3	5715 ± 2432 5282 1896/10988	2938 ± 1196 2720 1364/ 5140
HG/PT (R)	1,11 ± 0,64 1,00 0,34/ 2,58	2,89 ± 1,99 2,44 0,60/ 6,63
HG/PT (L)	0,79 ± 0,42 0,65 0,36/ 1,75	1,93 ± 1,04 1,76 0,71/ 4,29
<b>MEG</b>		
P1 Latenz (R)	75,08 ± 7, 70 74,00 59/ 92	85,58 ± 14,95 82,00 62/ 109
P1 Latenz (L)	91,00 ± 11,99 88,00 64/ 113	80,17 ± 12,13 76,50 65/ 101
Absolute P1-Asynchronität  R-L  (ms)	16,16 ± 9,52 14,00 2/ 37	8,08 ± 12,46 2,5 1/ 38
<b>Auditorische Tests</b>		
<b>Schwellentests</b>		
Dinosaurier Test Frequenz (Halbtöne)	0,55 ± 0,62 0,32 0,06/ 1,67	0,78 ± 0,55 0,55 0,27/ 1,79
Dinosaurier Test Dauer (ms)	51,54 ± 42,35 43,60 11,50/ 183,30	60,77 ± 49,34 46,55 22,00/ 181,00

Dinosaurier Test Intensität (dB)	2,24 ± 2,77 1,23 0,64/ 13,33	1,77 ± 0,51 1,75 0,90/ 2,61
Dinosaurier Test Rampe (ms)	44,15 ± 63,48 18,30 9,10/ 248,50	30,74 ± 50,66 17,50 191,00/ 183,70
<b>Hörgewohnheit</b>		
Pitch Test (-1 bis +1)	-0,13 ± 0,57 -0,70 -0,95/ 0,93	-0,41 ± 0,36 -0,44 -1,00/ 0,19
Pitch_Oktavierung	28,52 ± 10,83 31,00 8,00/ 50,00	24,83 ± 10,64 25,00 2,00/ 42,00
Pitch_Ink	12,80 ± 9,76 10,00 1,00/ 37,00	15,08 ± 8,20 16,50 4,00/ 25,00
<b>Musikalische Fähigkeiten</b>		
IMMA total (X/80)	63,52 ± 10,31 67,00 37/ 76	69,42 ± 5,37 70,00 58/ 76
IMMA tonal (X/40)	32,96 ± 5,73 34,00 18/ 39	36,08 ± 2,58 36,50 30/ 39
IMMA rhythmisch (X/40)	30,46 ± 4,97 32,00 19/ 37	33,33 ± 3,03 33,50 28/ 37
Metric Test (N korr., X/24)	17,00 ± 4,33 17,00 7/ 22	18,08 ± 3,85 18,50 10/ 24
Metric Test Reaktionszeit (ms)	1468,08 ± 1268,62 1016,90 0,00/ 5233,30	372,50 ± 429,68 177,50 0,00/ 995,00

## 3.2 Korrelationen ADHS und Kontrolle

Diese Korrelationstabelle (Tabelle 4) zeigt die wichtigsten Werte der Korrelationen der einzelnen Variablen von den ADHS-Probanden und den Kontrollkindern. Das Verhältnis HG/ PT rechts korrelierte negativ mit dem Dinosaurier Frequenztest ( $r_s$  (2-seitig) = -0,306,  $p < 0,01$ ) und dem Dinosaurier Rampentest ( $r_s$  (2-seitig) = -0,234,  $p < 0,05$ ). Je größer das Verhältnis HG/ PT rechts ist, umso besser konnten die Probanden die Halbtöne (kleinere Frequenzunterschiede) und Unterschiede im Tonansatz entdecken. Es gab einen positiven Zusammenhang zwischen dem Verhältnis HG/ PT rechts mit dem IMMA-Gesamtwert ( $r_s$  (2-seitig) = 0,406,  $p < 0,01$ ), dem tonalen IMMA-Wert ( $r_s$  (2-seitig) = 0,356,  $p < 0,01$ ), dem rhythmischen IMMA-Wert ( $r_s$  (2-seitig) = 0,391,  $p < 0,01$ ) und dem Metric Score ( $r_s$  (2-seitig) = 0,264,  $p < 0,01$ ). Die Probanden zeigten in allen Variablen des IMMA Tests und im Metric Score bessere Werte, je größer das rechte HG/ PT-Verhältnis war. Ebenso gab es einen positiven Zusammenhang zwischen dem Verhältnis HG/ PT links und dem IMMA Gesamtwert ( $r_s$  (2-seitig) = 0,395,  $p < 0,01$ ), dem tonalen IMMA-Wert ( $r_s$  (2-seitig) = 0,371,  $p < 0,01$ ), dem rhythmischen IMMA-Wert ( $r_s$  (2-seitig) = 0,445,  $p < 0,01$ ) und dem Metric Score ( $r_s$  (2-seitig) = 0,310,  $p < 0,05$ ). Je größer das linke HG/PT-Verhältnis war, umso besser schnitten die Probanden in allen Werten des IMMA-Tests ab und umso bessere Werte hatten sie im Metric Score. Ein negativer Zusammenhang zeigte sich zwischen dem linken HG/ PT-Verhältnis und der Reaktionszeit des Metric Tests ( $r_s$  (2-seitig) = -0,322,  $p < 0,01$ ). Je größer das linke HG/ PT-Verhältnis war umso kürzere Reaktionszeiten zeigten die Probanden. Die absolute P1-Asynchronizität |R-L| korrelierte negativ mit dem IMMA Gesamtwert ( $r_s$  (2-seitig) = -0,382,  $p < 0,01$ ), dem tonalen IMMA Wert ( $r_s$  (2-seitig) = -0,329,  $p < 0,01$ ) dem rhythmischen IMMA Wert ( $r_s$  (2-seitig) = -0,394,  $p < 0,01$ ) und dem Metric Score ( $r_s$  (2-seitig) = -0,276,  $p < 0,05$ ). Je kleiner die absolute P1-Asynchronizität war, umso bessere Werte hatten die Probanden in allen Werten des IMMA-Tests und Metric-Tests. Die absolute P1-Asynchronizität |R-L| korrelierte positiv mit der Reaktionszeit des Metric Tests ( $r_s$  (2-seitig) = 0,347,  $p < 0,01$ ). Je kleiner die absolute P1-Asynchronizität war, umso kürzer waren die Reaktionszeiten. Die gezeigten Korrelationen weisen auf starke Zusammenhänge zwischen den gemessenen neuroanatomischen und -funktionellen Variablen hin (hier vor allem das Verhältnis HG/ PT rechts und links und die Latenzdifferenz |R-L|) mit den gemessenen auditorisch-kognitiven Variablen (hier vor allem Frequenz und Rampe aus dem Dinosaurier Test, alle Variablen des IMMA Tests und Metric Tests). Die existierenden korrelativen Zusammenhänge können Indizien für die folgende Gruppenanalyse liefern.

Tabelle 4| Korrelationen (Spearman) der wichtigsten Variablen von ADHS und Kontrollen. Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ), \*\* Korrelation ist signifikant auf dem Level  $p = 0, 01$  (2-seitig); \* Korrelation ist signifikant auf dem Level  $p = 0, 05$  (2-seitig).

	HG/PT (R)	HG/PT (L)	Absolute P1-Asynchronizität  R-L	Dinosaurier Test Frequenz	Dinosaurier Test Rampe	IMMA total	IMMA tonal	IMMA rhythmisch	Metric Test (N korr.,	Metric Test Reaktionszeit
HG/PT (R)	$r_s$			-0,306**	-0,234*	0,406**	0,356**	0,391**	0,264**	
HG/PT (L)	$r_s$					0,395**	0,371**	0,445**	0,310*	-0,322**
Absolute P1-Asynchronizität  R-L	$r_s$					-0,382**	-0,329**	-0,394**	-0,276*	0,347**
Dinosaurier Test Frequenz	$r_s$	-0,306**								
Dinosaurier Test Rampe	$r_s$	-0,234*								
IMMA total	$r_s$	0,406**	0,395**	-0,382**						
IMMA tonal	$r_s$	0,356**	0,371**	-0,329**						
IMMA rhythmisch	$r_s$	0,391**	0,445**	-0,394**						
Metric Test N	$r_s$	0,264**	0,310*	-0,276*						
Metric Test Reaktionszeit	$r_s$		-0,322**	0,347**						



### 3.3 Unterhypothese 1: ADHS versus Kontrolle, neurologisches Profil

*Die strukturellen und funktionellen Merkmale des auditorischen Cortex von ADHS-Kindern unterscheiden sich signifikant von den strukturellen und funktionellen Merkmalen im auditorischen Cortex der Kontrollgruppe. Es wird angenommen, dass Kinder mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe verminderte Volumen des HGs, vergrößerte linke PTs aufweisen und eine vergrößerte Laufzeitdifferenz zwischen der rechts- und linkshemisphärischen primären auditorisch evozierten Antwort zeigen.*

*Diese Annahme basiert auf den Zwischenergebnissen der AMseL I-Studie, in der gezeigt wurde, dass Kinder mit AD(H)S ein vermindertes Volumen des HGs, ein grösseres linkes PT und eine charakteristische Laufzeitdifferenz (Asynchronizität) zwischen der rechts- und linkshemisphärischen primären auditorisch evozierten Antwort aufzeigten (Seither-Preisler et al., 2014). Im Rahmen dieser Doktorarbeit werden die spezifischen strukturellen und funktionellen Merkmale des **Subtyps ADHS** (Aufmerksamkeitsstörung mit Hyperaktivität) im Vergleich zur Kontrolle untersucht.*

Im folgenden Abschnitt wurden die erhobenen Daten der Kinder mit ADHS mit den Daten der Kontrollgruppe verglichen. Hierbei wurden die Daten des strukturellen MRTs und des funktionellen MEGs analysiert. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der nonparametrische U-Test nach Mann und Whitney gerechnet. Es wurde zweiseitig getestet. Die Signifikanzschranke wurde auf der Stufe  $p = 0,05$  angesetzt. Über diesem Verfahren wurde eine Benjamini-Hochberg-Korrektur gerechnet. Die Effektstärke ( $r$ ) wurde z-Wert basierend errechnet.

### 3.3.1 Morphometrie und Volumetrie (ADHS vs. Kontrolle)

Tabelle 5| U- Test Statistik der neuroanatomischen und neurophysiologischen Messwerte für ADHS- und Kontrollkinder und Benjamini-Hochberg-Korrektur. *Signifikanzen (p- Werte; nicht signifikant (n.s.) des Mann-Whitney-U-Test und Signifikanz nach Benjamini-Hochberg-Korrektur für alle Variablen der MRT- und MEG-Messungen. Signifikanzwert (p), Effektstärke (r ≤ 0,3 kleiner bis mittlerer Effekt; r ≥ 0,5 großer Effekt).*

	Mann-Whitney-U-Test (2-seitig)	Benjamini-Hochberg-Korrektur
<b>MRT</b>		
HG (L) Volumen mm <sup>3</sup>	p = 0,000, r = -0,43	signifikant
PT (R) Volumen mm <sup>3</sup>	p = 0,000, r = -0,44	signifikant
PT (L) Volumen mm <sup>3</sup>	p = 0,000, r = -0,60	signifikant
HG/PT (R)	p = 0,000, r = -0,41	signifikant
HG/PT (L)	p = 0,000, r = -0,64	signifikant
<b>MEG</b>		
absoluteP1-Asynchronizität  R-L  (ms)	p = 0,000, r = -0,64	signifikant

Das strukturelle neuro-auditorische Profil von Kindern mit ADHS unterscheidet sich signifikant von dem strukturellen neuro-auditorischen Profil der Kontrollgruppe in den strukturellen MRT Messungen und funktionellen MEG-Messungen (für die deskriptive Statistik siehe Tabelle 3; für die Signifikanzen siehe Tabelle 5). Es zeigte sich ein klarer Unterschied im Volumen des auditorischen Cortex (HG und PT) zwischen Kindern mit ADHS und Kindern der Kontrollgruppe. Zusätzlich zeigte die ADHS-Gruppe eine atypische linkshemisphärische Fokussierung der Aktivierung (Quelle der primären P1-Antworten auf akustische Stimulation als gruppengemittelttes Oberflächennetz dargestellt (gelbe Kreise) (Abbildung 9).

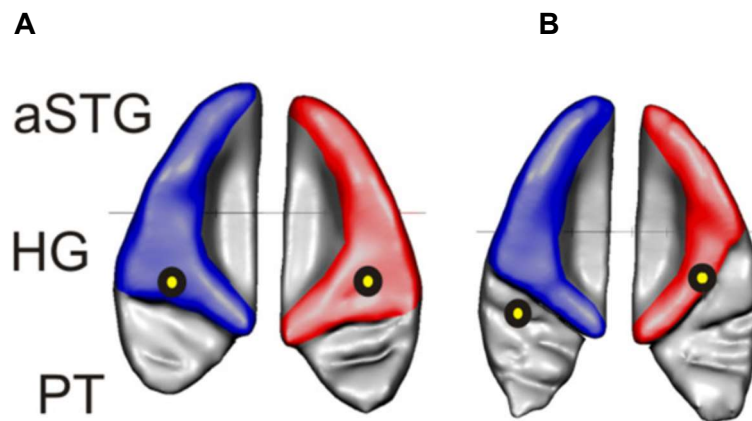


Abbildung 9 | Strukturelle Neuromarker im Hörcortex von unauffälligen Kindern (A) und von Kindern mit ADHS (B). Aufsicht auf den gruppengemittelten AC: Heschl Gyrus, einschließlich posteriorer Duplikaturen (HG) und der anteriore superiore temporale Gyrus (aSTG) in blau (linke Hemisphäre) und rot (rechte Hemisphäre) gefärbt Hinter dem HG schließt das Planum Temporale (PT) an (grau gefärbtes Areal). Die Abbildung zeigt, dass die ADHS-Gruppe in der linken Hemisphäre vergrößerte PTs und verkleinerte HGs im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweist, was zu einem kleineren HG/ PT-Verhältnis führt. Die schwarzumrandeten gelben Kränge geben die gruppengemittelte Lokalisierung der im MEG gemessenen primären auditorisch evozierten Felder (P1-Antwort) an. Während die P1-Antwort bei der Kontrollgruppe wie erwartet beidseitig im Zentrum des HG lokalisiert, wurde bei der ADHS-Gruppe in der linken Hemisphäre eine atypische Lokalisation der P1-Antwort im PT beobachtet (Serrallach, Groß et al., 2016).

Wie die Tabelle 5 zeigt, hatten Kinder mit ADHS linksseitig ein signifikant kleineres HG Volumen als die Kinder der Kontrollgruppe (ADHS: HG (L) Md = 3892 mm<sup>3</sup>; Kontrollkinder: HG (L) Md = 4693 mm<sup>3</sup>; exakter Mann-Whitney-U-Test = 345.000, z = -3,67, p = 0,000, r = -0,43). Im rechten HG konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Im Gegensatz dazu war das PT rechts- (ADHS: PT (R) Md = 3597; Kontrolle: PT (R) Md = 2230 mm<sup>3</sup>; exakter Mann-Whitney-U-Test = 332.000, z = -3,81 p = 0,000, r = -0,44) und linksseitig (ADHS: PT (L) = 5282 mm<sup>3</sup>; Kontrolle: PT (L) = 2720 mm<sup>3</sup>; exakter Mann-Whitney-U-Test = 1048, z = -5,14, p = 0,000, r = -0,60) bei Kindern mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe stark vergrößert. So führte auch die größere Dominanz des PT zu einem signifikant kleineren HG/ PT-Verhältnis bei Kindern mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl rechts (ADHS: HG/ PT (R) Md = 1,00; Kontrolle: HG/ PT (R) Md = 2,44; exakter Mann-Whitney-U-Test = 357.000, z = -3,55, p = 0,000, r = -0,41) (Abbildung 10) als auch links (ADHS: HG/ PT (L) Md = 0,65; Kontrolle: HG/ PT (L) Md = 1,76; exakter Mann-Whitney-U-Test = 172.000, z = -5,54 p = 0,000, r = -0,64) (Abbildung 10).

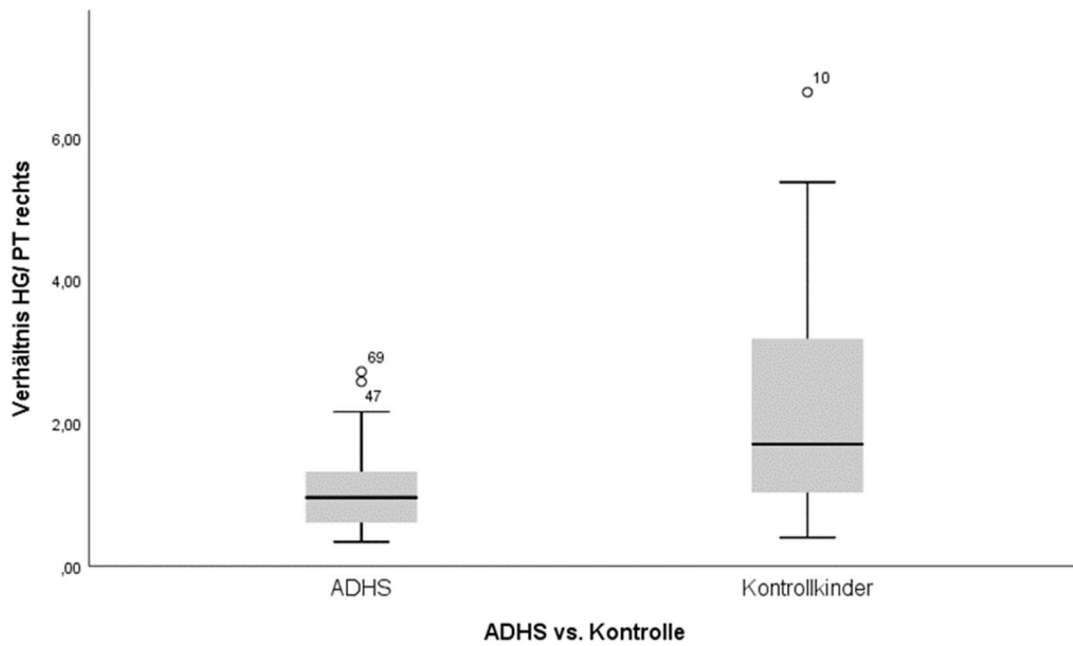


Abbildung 10 | Verhältnis HG/ PT rechts von ADHS- und Kontrollkindern. *Boxplots zeigen den Vergleich der Verhältnisse von HG zu PT rechts zwischen der ADHS und der Kontrollgruppe. Das HG/PT-Verhältnis rechts der ADHS-Gruppe ist signifikant kleiner  $p = 0,000$ .*

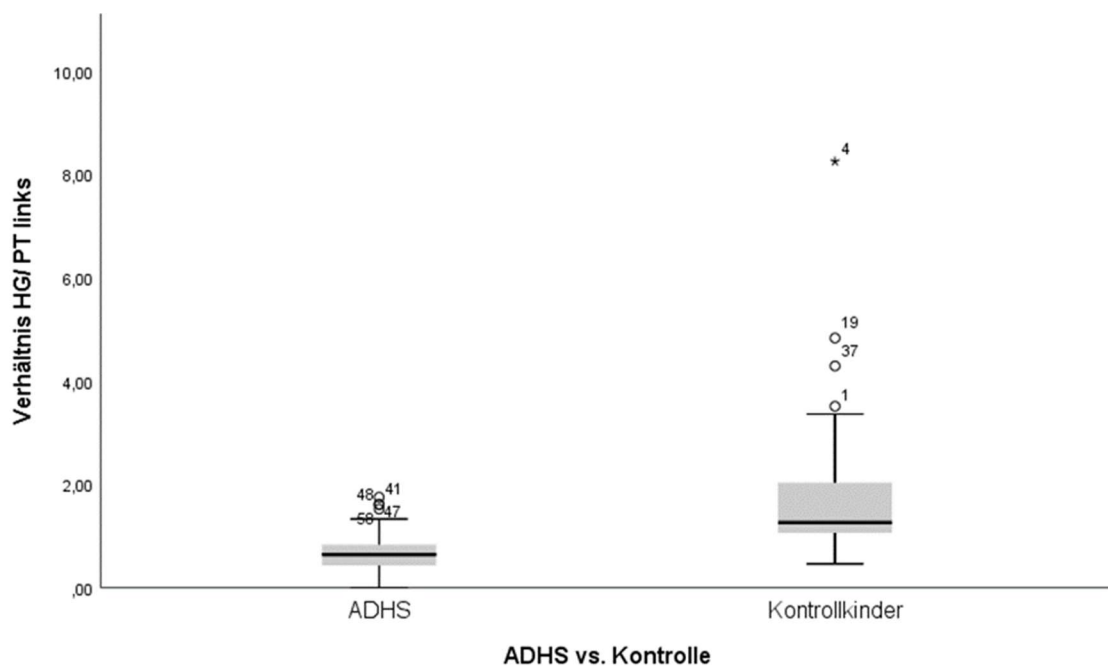


Abbildung 11 | Verhältnis HG/ PT links von ADHS- und Kontrollkindern. *Boxplots zeigen den Vergleich der Verhältnisse von HG zu PT links zwischen der ADHS und der Kontrollgruppe. Das HG/PT-Verhältnis links der ADHS-Gruppe ist signifikant kleiner  $p = 0,000$ .*

Untenstehende Tabellen zeigen die Verteilung der morphologischen Varianten des HG in der rechten (Tabelle 6) und linken Hemisphäre (Tabelle 7). Es zeigte sich hierbei eine Tendenz, dass die HG Formen unterschiedlich verteilt sind. 26 der Kontrollkinder (70,27%) haben eine komplette oder mediale Duplikation rechts, während nur 14 der Kinder mit ADHS (37,84%) eine komplette oder mediale Duplikatur rechts aufweisen.

Tabelle 6 | Häufigkeit der HG Varianten in der rechten Hemisphäre für ADHS- und Kontrollkinder.

		ADHS	Kontrollkinder	
HG Formen rechts (Anzahl)	Single rechts	12	7	19
	Common stem oder Sulcus intermedius rechts	11	4	15
	Komplette oder mediale Duplikation rechts	14	26	30
	<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>37</b>	<b>74</b>

Tabelle 7 | Häufigkeit der HG Varianten in der linken Hemisphäre für ADHS- und Kontrollkinder.

		ADHS	Kontrollkinder	
HG Formen links (Anzahl)	Single links	20	15	35
	Common stem (und Sulcus Intermedius) links	10	13	23
	Komplette und mediale Duplikation links	7	9	16
	<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>37</b>	<b>74</b>

### 3.3.2 Magnetenzephalographie (ADHS vs. Kontrolle)

Die Tabelle 5 zeigt ebenfalls die spezifischen und signifikanten Unterschiede der bilateralen P1-Asynchronizität zwischen den ADHS-Probanden und der Kontrollgruppe. Für die deskriptive Statistik siehe Tabelle 3. Kinder mit ADHS zeigten nach Mann-Whitney-U eine vergrößerte absolute P1-Asynchronizität im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe (ADHS: Bilaterale P1-Asynchronizität Md = 14,00 ms; Kontrolle: Bilaterale P1-Asynchronizität Md = 2,5 ms; exakter Mann-Whitney-U-Test = 179.00,  $z = -5,47$ ,  $p = 0,000$ ,  $r = -0,64$ ) (Abbildung 1 Abbildung 12).

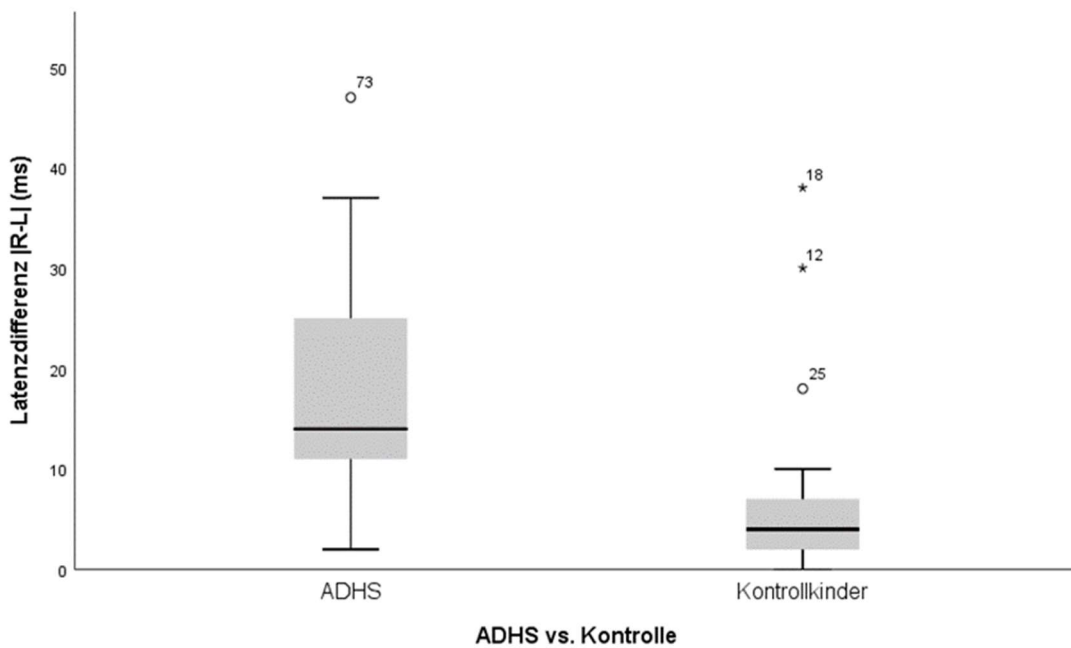


Abbildung 12| absolute P1-Asynchronizität ADHS- und Kontrollkinder. *Boxplots zeigen den Vergleich der absoluten Latenzdifferenz |R-L| zwischen ADHS und Kontrolle. Kinder mit ADHS zeigten eine deutlich vergrößerte P1-Asynchronizität im Vergleich zur Kontrollgruppe;  $p = 0,000$ .*

Der Vergleich der Formen der MEG-Quellwellenformen zeigte, dass die ADHS-Kinder im Vergleich zur Kontrollgruppe Wellenformen, die asynchroner, verbreitert und verdoppelt waren hatten (siehe Abbildung 13).

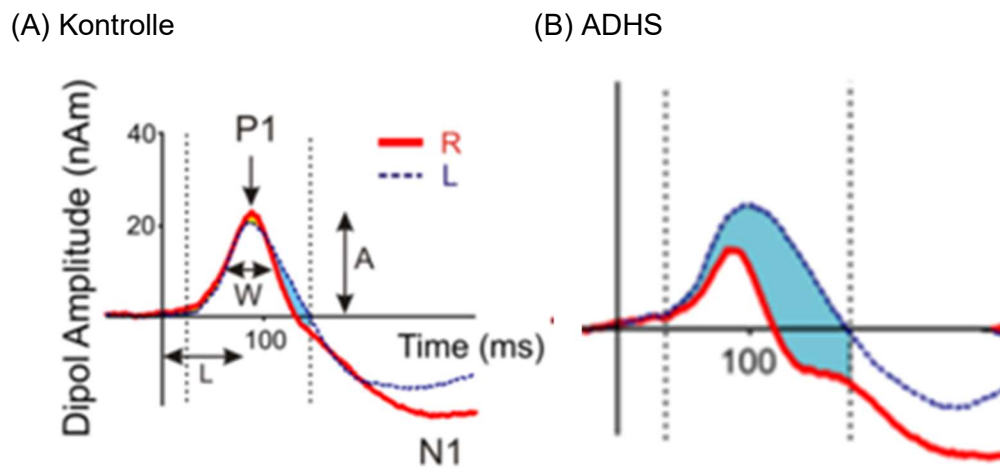


Abbildung 13 | Zeitverlauf und Asynchronizität der auditorisch evozierten P1-Antwort. Gruppengemittelte Quellenaktivität des primären Hörcortex der Kontrollgruppe (A) und der ADHS-Gruppe (B) für die rechte (rote Kurve; RH) und linke (blaue Kurve; LH) Hemisphäre. Der Tononset liegt im Ursprung des Koordinatensystems ( $x=0$ ), dargestellt ist die Quellenaktivität innerhalb der ersten 300 ms nach Tonbeginn. Die ADHS-Gruppe zeigt eine deutlich größere Asynchronizität (Laufzeitverschiebung der P1-Antwort) im Vergleich zwischen rechter und linker Hemisphäre (blaue Fläche) (Serrallach, Groß et al., 2016).

Die untenstehende Tabelle 8 zeigt die exakte Verteilung der Kategorien der MEG-Quellwellenformen. Es zeigt sich auch hier eine Tendenz, dass 32,43 % der Kontrollkinder eher rechts und links symmetrische und synchrone Quellwellenkurven zeigten, während 40,54 % der Kinder mit ADHS eher links verbreiterte und verdoppelte Quellwellenkurven zeigten.

Tabelle 8 | Häufigkeit unterschiedlicher Verlaufsformen der MEG-Quellwellenformen in beiden Hemisphären für ADHS- und Kontrollkinder.

		ADHS	Kontrollkinder	
MEG Formen (Anzahl)	R+L symmetrisch und synchron	2	12	14
	R+L verbreitert	1	6	7
	R+L verdoppelt	1	1	2
	R oder L verbreitert, synchron	3	3	6
	4	5	8	13
	R oder L verzögert, symmetrisch	4	0	4
	L verbreitert, asymmetrisch	10	0	10
	L verdoppelt, asymmetrisch	5	1	6
	R verbreitert, asymmetrisch	1	0	1
	R verdoppelt, asymmetrisch	0	1	1
	L+R verbreitert, asynchron	4	5	9
	L+R verdoppelt, asynchron	1	0	1
	Gesamt		37	37

### 3.3.3 Diskriminanzanalyse ADHS vs. Kontrolle, neurologisches Profil

Nach der Gruppenanalyse wurde eine Diskriminanzanalyse errechnet, um die Gruppenzugehörigkeit der untersuchten Variablen zu prüfen. Dazu wurden die signifikanten Variablen HG Volumen links, PT Volumen links und rechts, das Verhältnis HG/ PT links und rechts und die absolute P1-Asynchronizität |R-L| in der Diskriminanzanalyse auf die Zugehörigkeit zur Gruppe ADHS oder zur Kontrollgruppe getestet. In diesem Fall konnten 83,8% der Originalgruppe korrekt zugeordnet werden ( $\lambda = 0,52$ , kanonisches  $R^2 = 0,48$ ,  $\chi^2_{(6)} = 45,05$ ,  $p = 0,01$ ). Aus diesen Parametern ergibt sich eine Sensitivität von 85,7% (korrekt klassifizierte Kinder mit ADHS anhand der signifikanten neuroanatomischen und neurofunktionellen Variablen) und eine Spezifität von 82,1% (korrekt klassifizierte Kontrollkinder anhand der signifikanten neuroanatomischen und neurofunktionellen Variablen).



### 3.4 Unterhypothese 2: ADHS versus Kontrollgruppe; Auditorisches Profil

*Kinder mit ADHS unterscheiden sich in den auditorischen, hörakustischen Messgrößen elementarer und komplexer Hörfähigkeiten im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe. Auf Grund der erwarteten strukturellen und funktionellen Besonderheiten im auditorischen Cortex bei Kindern mit ADHS, die sich von der Kontrollgruppe unterscheiden, wird angenommen, dass Kinder mit dem Subtyp ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe in den komplexeren hörakustischen Tests schlechter abschneiden als die Kontrollgruppe.*

*Hintergrund: die bisherigen Ergebnisse der AMseL I-Studie (Seither-Preisler et al., 2014) zeigten, dass Kinder mit AD(H)S in komplexen auditorisch- kognitiven Tests schlechtere Ergebnisse aufwiesen als die Kinder der Kontrollgruppe.*

Im folgenden Abschnitt wurden die erhobenen Daten der Kinder mit ADHS mit den Daten der Kontrollkinder verglichen. Hierbei wurden die Daten der auditorischen und hörakustischen Tests analysiert. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der nonparametrische U-Test nach Mann und Whitney gerechnet. Es wurde zweiseitig getestet. Die Signifikanzschranke wurde auf der Stufe  $p = 0,05$  angesetzt. Eine Benjamini-Hochberg-Korrektur wurde über dem Verfahren angewandt. Die Effektstärke ( $r$ ) wurde z-Wert basierend errechnet.

Tabelle 9| U- Test Statistik der auditorischen Messwerte für ADHS- und Kontrollkinder und Benjamini-Hochberg-Korrektur. *Signifikanzen (p- Werte; nicht signifikant (n.s.) des Mann-Whitney-U-Test und Signifikanz nach Benjamini-Hochberg-Korrektur für alle Variablen der MRT- und MEG-Messungen. Signifikanzwert (p), Effektstärke ( $r \leq 0,3$  kleiner bis mittlerer Effekt;  $r \geq 0,5$  großer Effekt).*

	Mann-Whitney-U-Test (2-seitig)	Benjamini-Hochberg-Korrektur
IMMA total (X/80)	$p = 0,011, r = 0,30$	signifikant
IMMA rhythmisch (X/40)	$p = 0,006, r = -0,32$	signifikant
Metric Test (N korr., X/24)	$p = 0,019, r = -0,27$	signifikant
Metric Test (Reaktionszeit in ms)	$p = 0,000, r = -0,52$	signifikant

Das auditorisch-kognitive Profil von Kindern mit ADHS unterscheidet sich vor allem in den rhythmischen Variablen (IMMA rhythmisch, IMMA Score; Metric Test) signifikant von dem auditorisch-kognitiven Profil der Kontrollgruppe (für die deskriptive Statistik siehe Tabelle 3; für die Signifikanzen siehe Tabelle 9).

#### 3.4.1 Schwellentests: Dinosaurier Testbatterie

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den ADHS-Kindern im Dinosaurier Test gefunden werden.

### 3.4.2 Hörgewohnheit: Pitch Test, Pitch Oktavierung, Pitch Ink (ADHS vs. Kontrolle)

Keine der Pitch Test Variablen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

### 3.4.3 Musikalische Fähigkeiten: Intermediäre Messung von Musikalischer Begabung (IMMA Test) (ADHS vs. Kontrolle)

Wie in Tabelle 9 zu sehen ist, zeigt der Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der ADHS-Gruppe im IMMA Test. Die Kinder mit ADHS hatten einen niedrigeren Gesamtwert des IMMA-Tests als die Kontrollkinder (ADHS: IMMA total Md = 67,00; Kontrolle: IMMA total Md = 70,00; exakter Mann-Whitney-U-Test = 102,500,  $z = -2,08$ ,  $p = 0,011$ ,  $r = 0,30$ ) (Abbildung 14) **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Ebenso hatten Kinder mit ADHS einen niedrigeren Wert im rhythmischen Score des IMMA Tests als die Kontrollgruppe (ADHS: IMMA rhythmisch Md = 32,00; Kontrolle: IMMA rhythmisch Md = 33,50; exakter Mann-Whitney-U-Test = 119,500,  $z = -1,57$ ,  $p = 0,006$ ,  $r = -0,32$ ) (Abbildung 15).

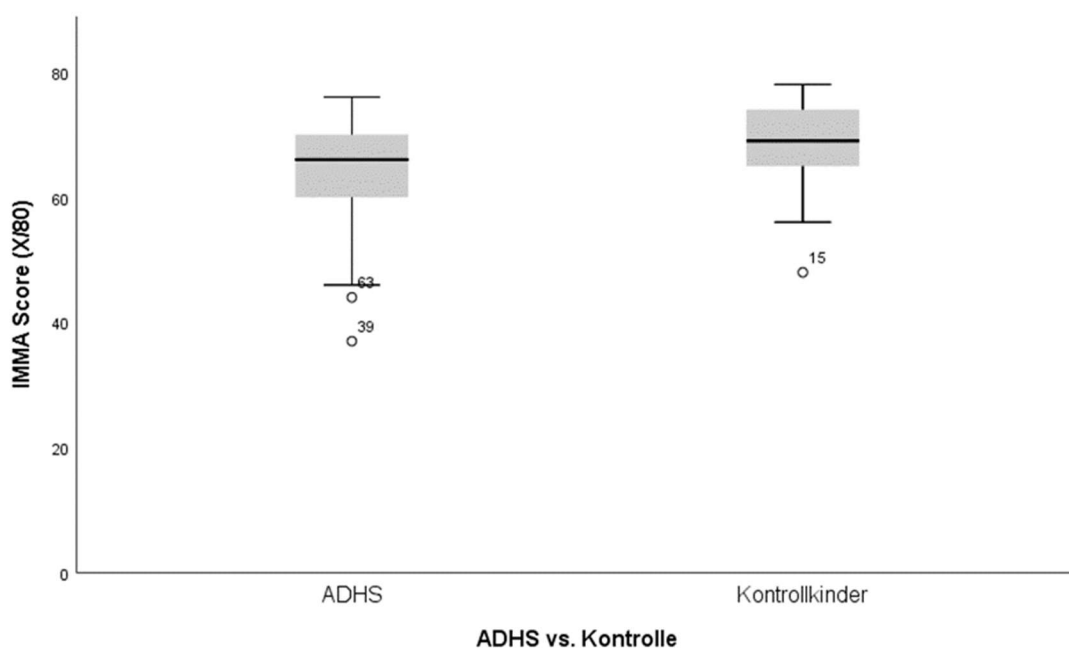


Abbildung 14 | IMMA Score ADHS- und Kontrollkinder. *Boxplots zeigen den Vergleich des IMMA Gesamtwerts zwischen ADHS und Kontrolle. Die Kinder mit ADHS hatten einen niedrigeren IMMA-Gesamtscore als die Kontrollkinder,  $p = 0,011$ .*

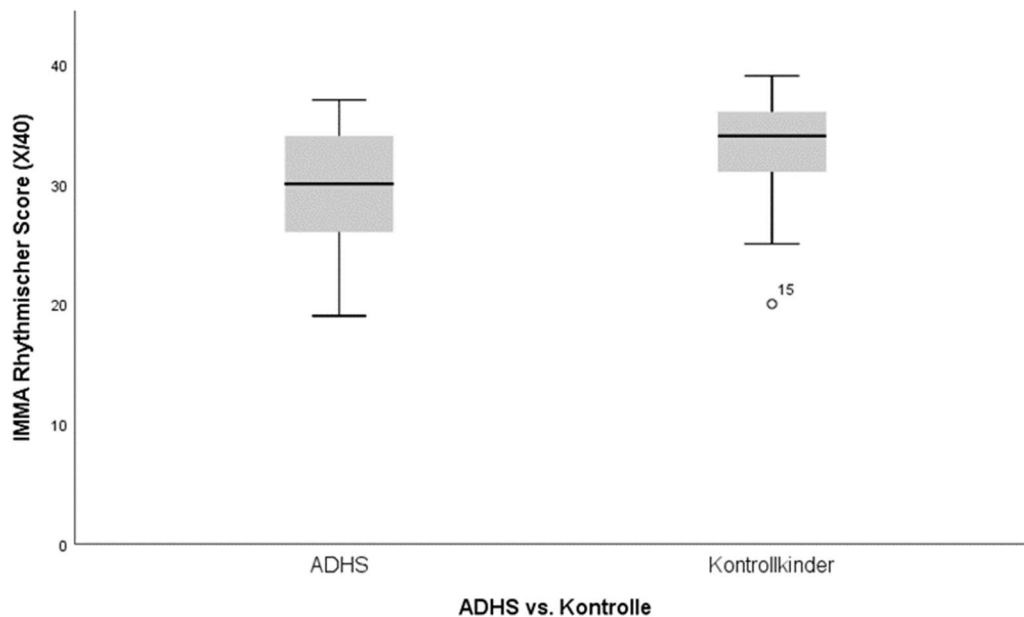


Abbildung 15 | IMMA Rhythmischer Score ADHS- und Kontrollkinder. Boxplots zeigen den Vergleich des IMMA Rhythmus-Scores zwischen ADHS und Kontrolle. Die Kinder mit ADHS hatten im IMMA Test einen niedrigeren Rhythmischen Score als die Kontrollkinder,  $p = 0,006$ .

#### 3.4.4 Musikalische Fähigkeit: Metric Test (ADHS vs. Kontrolle)

Wie in Tabelle 9 dargestellt ist, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der ADHS- und der Kontrollgruppe im Metric Test. Die Kinder mit ADHS hatten einen niedrigeren Metric Score als die Kontrollkinder (ADHS: Metric Score Md = 17,00; Kontrolle: Metric Score Md = 18,50; exakter Mann-Whintey-U-Test = 129,000  $z = -1,29$ ,  $p = 0,019$ ,  $r = -0,27$ ) (Abbildung 16) und eine längere Reaktionszeit im Metric Test als die Kontrollgruppe (ADHS: Metric Reaktionszeiten Md = 1016,90; Kontrolle: Metric Reaktionszeiten Md = 177,500; exakter Mann-Whintey-U-Test = 158,000,  $z = -4,49$ ,  $p = 0,000$ ,  $r = -0,52$ ) (Abbildung 17).

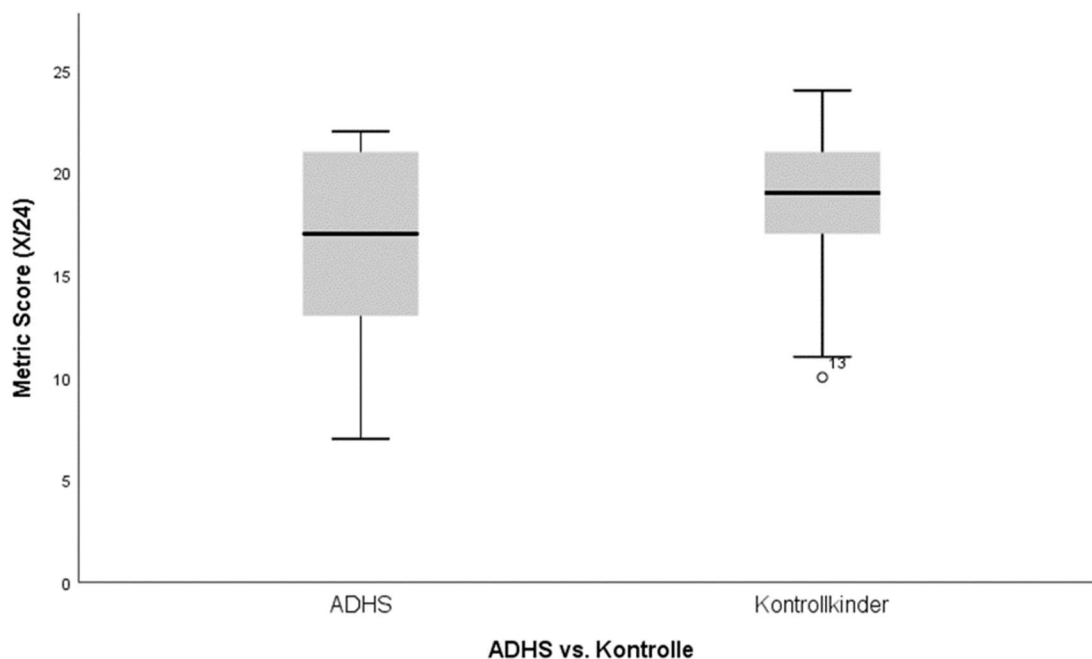


Abbildung 16 | Metric Score ADHS- und Kontrollkinder. Boxplots zeigen den Vergleich des Metric Scores zwischen ADHS und Kontrolle. Die Kinder mit ADHS hatten einen niedrigeren Metric Score als die Kontrollkinder,  $p = 0,019$ .

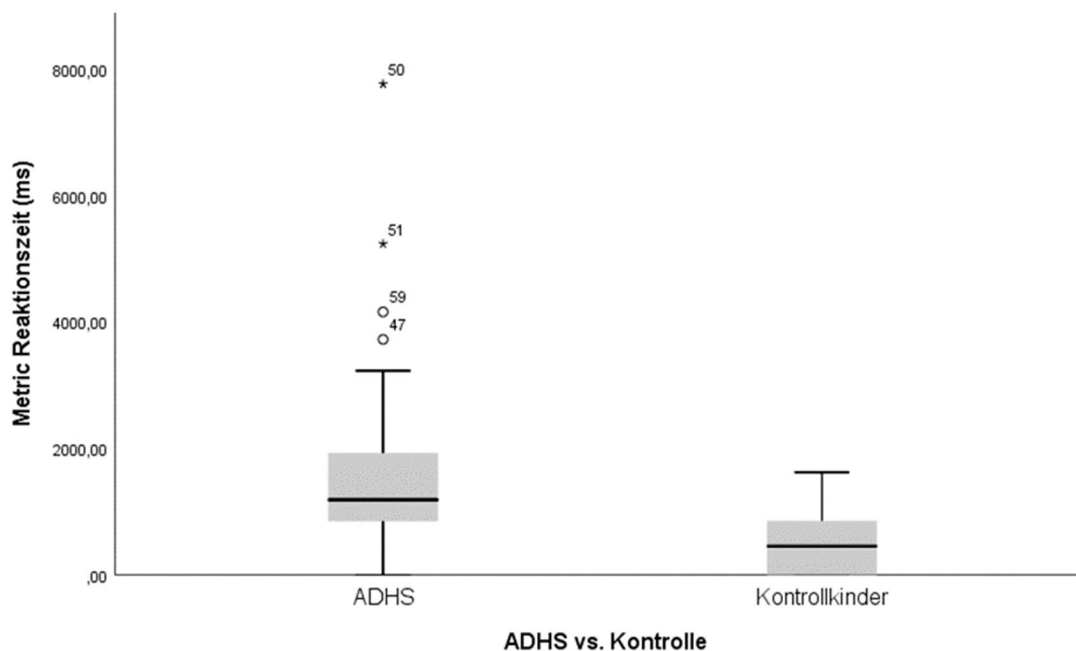


Abbildung 17 | Metric Reaktionszeit ADHS- und Kontrollkinder. Boxplots zeigen den Vergleich der Reaktionszeit im Metric Tests zwischen ADHS und Kontrolle. Die Kinder mit ADHS hatten im Metric Test längere Reaktionszeiten als die Kontrollkinder,  $p = 0,000$ .

### 3.4.5 Diskriminanzanalyse ADHS vs. Kontrolle, auditorisches Profil

Nach der Gruppenanalyse wurde eine Diskriminanzanalyse errechnet, um die Gruppenzugehörigkeit der untersuchten Variablen zu prüfen. Dazu wurden die signifikanten Variablen IMMA Score, IMMA Rhythmus, Metric Score und Metric Reaktionszeit in der Diskriminanzanalyse auf die Zugehörigkeit zur Gruppe ADHS oder zur Kontrollgruppe getestet. In diesem Fall konnten 75,8% der Originalgruppe korrekt zugeordnet werden ( $\lambda = 0.72$ , kanonisches  $R^2 = 0,28$ ,  $\chi^2_{(3)} = 19,11$ ,  $p = 0,01$ ). Aus diesen Parametern ergibt sich eine Sensitivität von 83,3% (korrekt klassifizierte Kinder mit ADHS anhand der signifikanten auditorischen Variablen) und eine Spezifität von 68,8% (korrekt klassifizierte Kontrollkinder anhand der auditorischen Variablen).

## 3.5 Deskriptive Statistik: musizierende Kinder mit ADHS und nicht musizierende Kinder mit ADHS

Untenstehende Tabelle 10 zeigt die Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD), Mediane (Md), Minimum (min), Maximum (max) der neuroanatomischen, neurophysiologischen und audiologischen Messwerte der unabhängigen Gruppen musizierende und nicht musizierende Kinder mit ADHS.

Tabelle 10| Deskriptive Statistik für ADHS musizierend und ADHS nicht musizierend.  
Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Median (Md), Minimum (min), Maximum (max).

	<b>ADHS musizierend (n=19)</b> M ± SD Md min/ max	<b>ADHS nicht musizierend (n=18)</b> M ± SD Md min/ max
<b>Strukturelles MRT</b>		
HG (R) Volumen mm <sup>3</sup>	4062 ± 1095 4312 1913/ 6336	3849 ± 1276 3509 2314/ 7231
HG (L) Volumen mm <sup>3</sup>	4045 ± 842 3932 2797/ 5613	3495 ± 805 3515 2218/ 4879
PT (R) Volumen mm <sup>3</sup>	4375 ± 2295 3436 1787/ 9869	4501 ± 1402 4036 2657/ 6824
PT (L) Volumen mm <sup>3</sup>	6125 ± 2868 5775 1896/ 11959	5973 ± 1899 5441 3018/ 10046
HG/PT (R)	1,20 ± 0,72 1,06 0,34/ 2,58	0,96 ± 0,48 1,00 0,34/ 1,91
HG/PT (L)	0,84 ± 0,45 0,73 0,36/ 1,75	0,71 ± 0,36 0,62 0,43/ 1,61
<b>Funktionelles MEG</b>		
P1 Latenz (R)	75,94 ± 8,43 76,50 59/ 92	73,56 ± 6,37 73,00 63/ 83
P1 Latenz (L)	90,94 ± 13,85 87,50 64/ 113	91,11 ± 8,45 92,00 78/ 102
absolute P1-Asynchronizität  R-L  (ms)	14,81 ± 9,03 12,00 2/ 32	18,56 ± 10,44 15,00 3/ 37
<b>Auditorische Tests</b>		

<b>Schwellentests</b>		
Dinosaurier Test Frequenz (Halbtöne)	0,36 ± 0,25 0,27 0,06/ 0,87	0,89 ± 0,56 1,14 0,13/ 1,67
Dinosaurier Test Dauer (ms)	47,76 ± 38,18 42,30 11,50/ 168,00	58,27 ± 50,67 48,70 12,80/ 183,30
Dinosaurier Test Intensität (dB)	2,05 ± 1,82 1,54 0,64/ 7,69	2,58 ± 4,07 1,16 0,64/ 13,33
Dinosaurier Test Rampe (ms)	42,03 ± 57,78 17,40 9,10/ 221,10	47,93 ± 76,19 18,30 16,50/ 248,50
<b>Hörgewohnheit</b>		
Pitch Test (-1 bis +1)	-0,11 ± 0,64 -0,25 -0,95/ 0,93	-0,18 ± 0,44 -0,07 -0,92/ 0,28
Pitch Oktave	28,31 ± 12,03 29,00 8,00/ 50,00	28,89 ± 8,98 32,00 15,00/ 40,00
Pitch Ink	8,81 ± 6,80 7,50 1,00/ 23,00	19,89 ± 10,52 20,00 4,00/ 37,00
<b>Musikalische Fähigkeiten</b>		
IMMA total (X/80)	65,63 ± 10,20 69,00 37/ 76	59,78 ± 9,96 61,00 48/ 76
IMMA tonal (X/40)	33,88 ± 5,82 35,50 18/ 39	31,33 ± 5,50 32,00 24/ 39
IMMA rhythmisch (X/40)	31,75 ± 4,71 33,00 19/ 37	28,44 ± 4,95 29,00 22/ 37
Metric Test (N kor., X/24)	17,56 ± 4,70 20,00 7/ 22	16,00 ± 3,60 16,00 11/ 22
Metric Reaktionszeit (ms)	1480,59 ± 1304,27 1070,65 0,00/ 5233,30	1445,833 ± 1279,73 876,30 0,00/ 4158,10
<b>Musizierfähigkeiten</b>		
Musikalisches Gedächtnis (Memory)	8,48 ± 1,55 9,40 5,70/ 10,00	6,74 ± 2,03 7,00 3,30/ 10,00
Rhythmus Kognition (Rhythm)	6,54 ± 1,41 6,50 3,10/ 8,70	5,72 ± 1,44 6,10 2,90/ 7,30
Pitch Kognition (Pitch)	5,44 ± 1,72 5,70 2,40/ 7,80	4,48 ± 2,28 4,40 1,50/ 8,10
Musikalische Performanz (Performanz)	6,51 ± 1,19 6,60 4,50/ 8,50	5,39 ± 1,72 5,70 3,00/ 8,30

### 3.6 Korrelationen (Spearman) zwischen intensivem Musizieren und dem neuro-auditorischen Profil der Kinder mit ADHS

Diese Korrelationstabelle zeigt die die wichtigsten Werte der Korrelationen der einzelnen Variablen von den ADHS-Probanden (sowohl musizierend als auch nicht musizierend) (Tabelle 11)

Tabelle 11| Korrelationen (Spearman) der wichtigsten Variablen der ADHS-Probanden. Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ), \*\* Korrelation ist signifikant auf dem Level  $p = 0,01$  (2-seitig); \* Korrelation ist signifikant auf dem Level  $p = 0,05$  (2-seitig).

	HG Volumen (R)	HG Volumen (L)	HG/ PT (R)	HG/ PT (L)	Absolute P1-Asynchronizität  R-L	Dinosaurier Test Frequenz	Dinosaurier Test Intensität	Pitch Ink	Memo ry	Rhyth mus
HG Volumen (R)	rs								0,382*	
HG Volumen (L)	rs								0,467*	0,452*
HG/ PT (R)	rs						-0,332*			0,426*
HG/ PT (L)	rs									0,512*
absolute P1-Asynchronizität  R-L						0,420**		0,333*		
Dinosaurier Test Frequenz					0,420**					
Dinosaurier Test Intensität							-0,332*			
Pitch Ink	rs							0,333*		
Memo ry	rs	0,382*	0,467*							
Rhyth mus	rs		0,452*	0,426*	0,512**					

Wie in Tabelle 11 zu sehen ist, zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Dinosaurier Instensität und dem Verhältnis HG/PT rechts ( $r_s$  (2-seitig) = -0,332,  $p < 0,05$ ). Je größer das rechte HG/PT-Verhältnis war, umso bessere konnten Lautstärkeunterschiede im Dinosaurier Test erkannt werden (Abbildung 18).

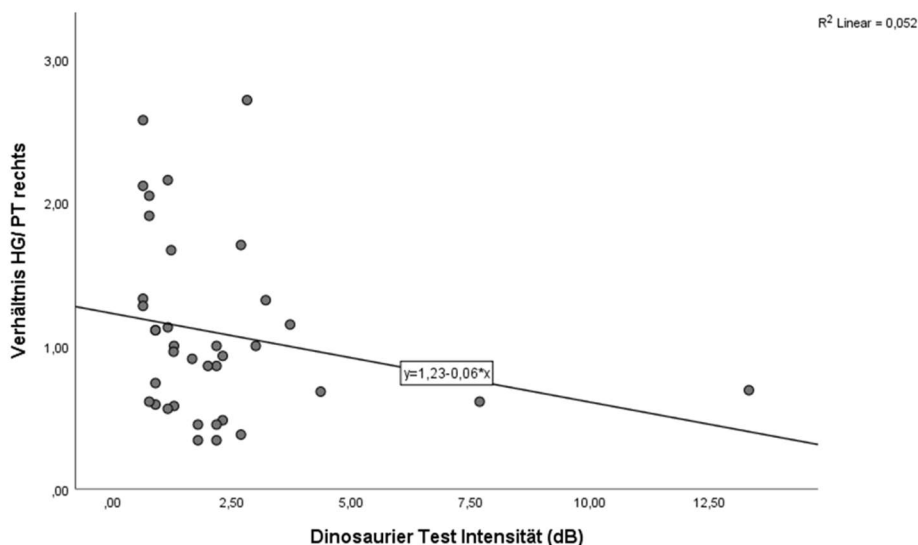


Abbildung 18| Verhältnis HG/PT rechts und Dinosaurier Test Intensität. *Korrelationsplots zeigen den negativen Zusammenhang der Dinosaurier Test Variable Intensität mit der Variable Verhältnis HG/ PT rechts bei den Kindern mit ADHS. Kinder mit ADHS und einem größeren rechten HG entdeckten kleinere Intensitätsschwellen (Lautstärke) im Dinosaurier Test,  $p < 0,05$ .*

Die Variable Arbeitsgedächtnis (Memory) des Indexes der Musikalischen Performanz und das Volumen des rechten HGs zeigten einen positiven Zusammenhang ( $r_s$  (2-seitig) = 0,382,  $p < 0,05$ ) (Tabelle 11). Je größer der rechte HG, umso höher waren die Werte des musikalischen Gedächtnisses im Index der Musikalischen Performanz (Abbildung 19).

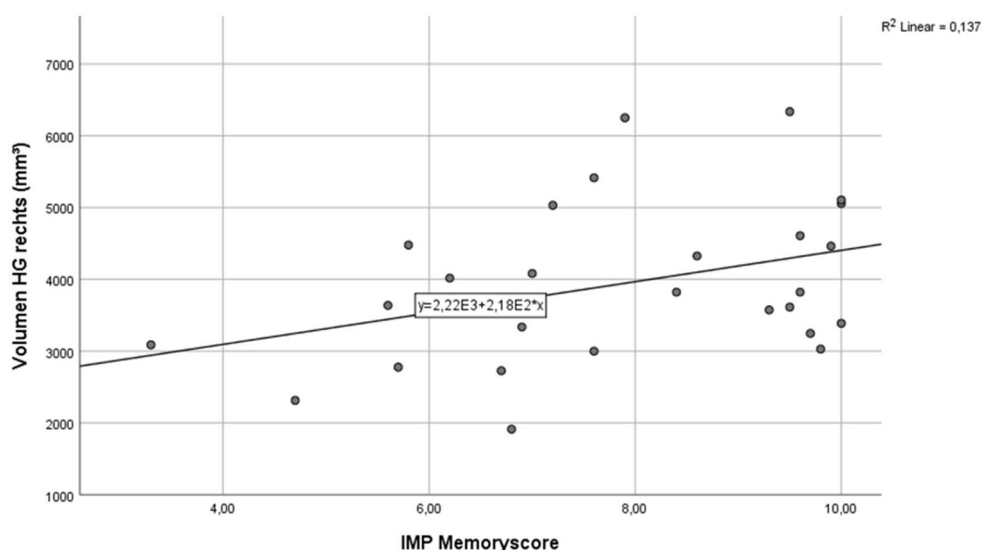


Abbildung 19| Volumen HG rechts und IMP Memoryscore. *Korrelationsplots zeigen den positiven Zusammenhang der Memory-Variable des Musiziertests mit der Variable MRT HG rechts bei den Kindern mit ADHS. Kinder mit ADHS und einem größeren rechten HG zeigten bessere Werte im musikalischen Gedächtnis (Memory) des Indexes der Musikalischen Performanz,  $p < 0,05$ .*



Die Werte der Rhythmusvariable des Indexes der Musikalischen Performanz (Rhythm) korrelierten positiv mit dem Verhältnis HG/ PTrechts ( $r_s$  (2-seitig) = 0,426,  $p < 0,05$ ) (Tabelle 11). Je größer das rechte HG/ PT Verhältnis, umso höher waren die Werte im Rhythmus-Test (Abbildung 20).

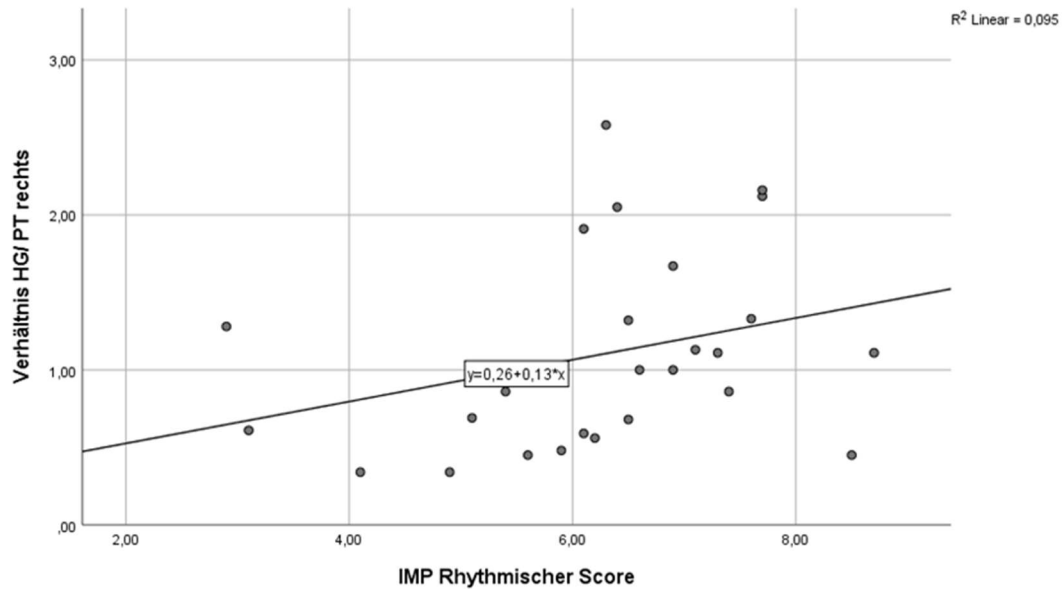


Abbildung 20| Verhältnis HG/ PT rechts und IMP Rhythmischer Score. Korrelationsplots zeigen den positiven Zusammenhang des Rhythmischen Scores des Indexes der Musikalischen Performanz mit der Variable Verhältnis HG/ PT rechts bei den Kindern mit ADHS. Kinder mit ADHS und einem größeren rechten HG/ PT-Verhältnis zeigten einen bessere Rhythmischen Score im Index der Musikalischen Performanz,  $p < 0,05$ .

Es gab einen positiven Zusammenhang zwischen dem Volumen des linken HGs und dem Memoryscore des Index der Musikalischen Performanz ( $r_s$  (2-seitig) = 0,467,  $p < 0,05$ ) (Tabelle 11). Kinder mit einem größeren linken HG-Volumen zeigten bessere Werte im Memoryscore des Index der Musikalischen Performanz (Abbildung 21).

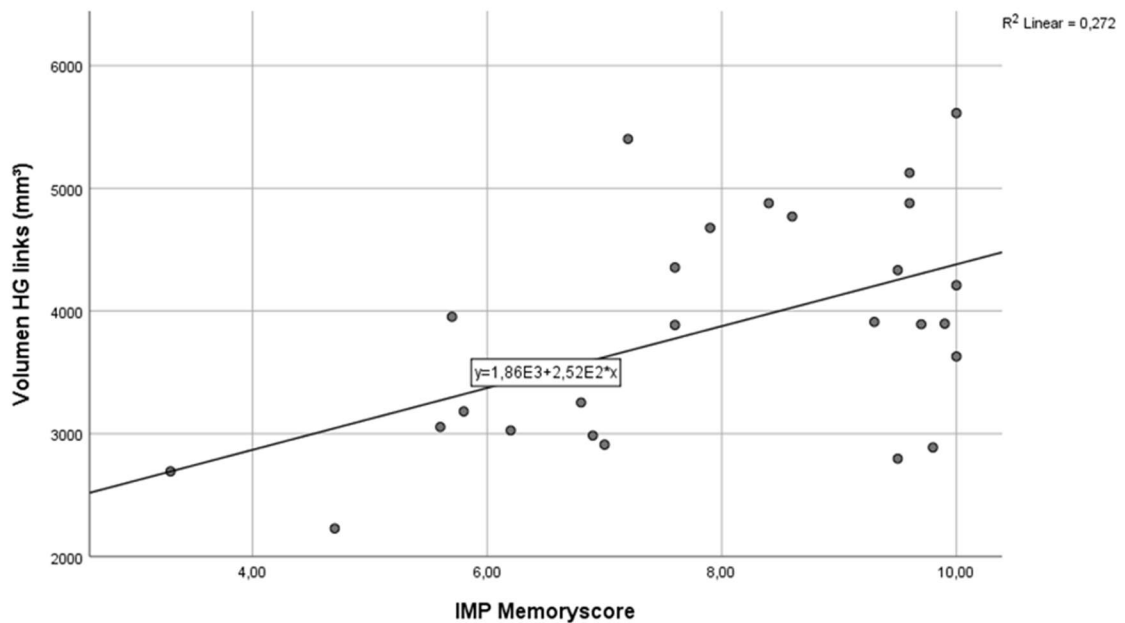
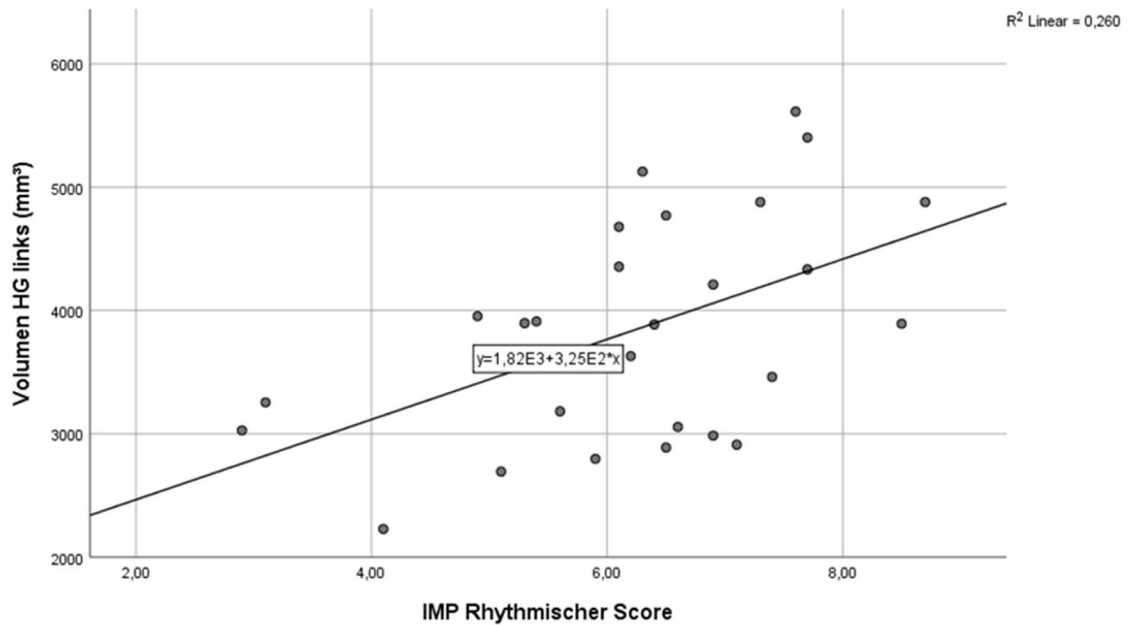


Abbildung 21| Volumen HG links und IMP Memoryscore. Korrelationsplots zeigen den positiven Zusammenhang der Größe des HG links mit dem Memoryscore des Indexes der Musikalischen Performanz bei den Kindern mit ADHS. Kinder mit einem größeren HG links zeigten bessere Ergebnisse im musikalischen Gedächtnis,  $p < 0,05$ .

Ebenso korrelierte die Variable Volumen HG links mit der Variable Rhythmus ( $r_s$  (2-seitig) = 0,452,  $p < 0,05$ ) und die Variable Verhältnis HG/ PT links positiv mit der Variable Rhythmus ( $r_s$  (2-seitig) = 0,512,  $p < 0,01$ ) des Indexes der Musikalischen Performanz (Tabelle 11). Je größer der HG und das Verhältnis HG/ PT links sind, umso bessere Werte hatten die Kinder mit ADHS im Rhythmustest des IMP (Abbildung 22).

A



B

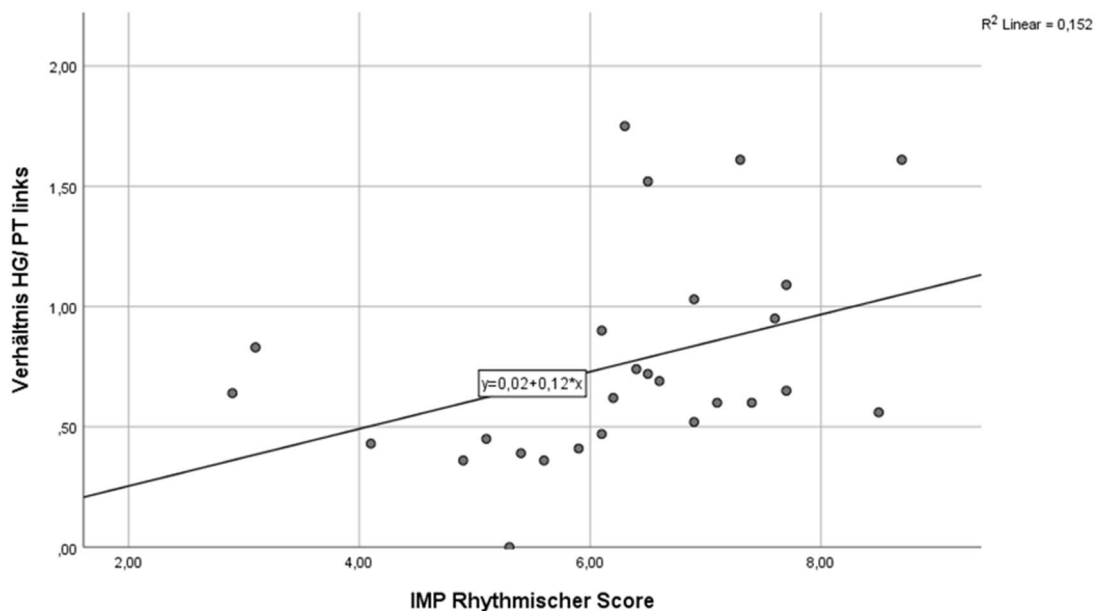


Abbildung 22| Volumen HG links, MRT HG und PT insgesamt links und IMP Rhythmischer Score. Korrelationsplots zeigen den positiven Zusammenhang der Größe des linken HG (A) und des Verhältnisses HG/PT links (B) mit dem Rhythmischen Score des IMP bei Kindern mit ADHS. Je größer der linke HG ( $p < 0,05$ ) und das linke HG/PT-Verhältnis ( $p < 0,01$ ) war, umso besser sind die Kinder in der rhythmischen Kognition.

Der Inkonsistenzwert des Pitch Tests korrelierte positiv mit der Variable absolute P1-Asynchronizität ( $r_s$  (2-seitig) = 0,333,  $p < 0,05$ ) (Tabelle 11). Je kleiner die absolute P1-Asynchronizität ist, umso kleiner sind die Inkonsistenzwerte des Pitch Tests (Abbildung 23).

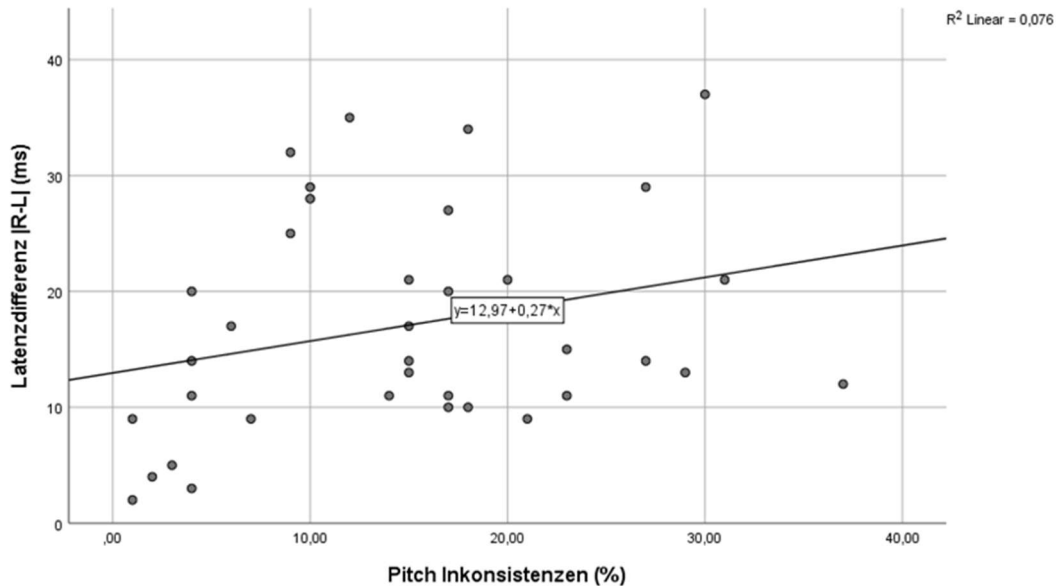


Abbildung 23| Absolute P1-Asynchronizität und Pitch Inkonsistenzen. *Korrelationsplots zeigen den positiven Zusammenhang der Pitch Variable Inkonsistenz mit der Variable absolute P1-Asynchronizität |R-L| bei den Kindern mit ADHS. Kinder mit ADHS und einer kleineren Latenzdifferenz |R-L| zeigten kleinere Inkonsistenzwerte im Pitch Test,  $p < 0,05$ .*

Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der absoluten P1-Asynchronizität und dem Dinosaurier Test Frequenz ( $r_s$  (2-seitig) = 0,420,  $p = 0,01$ ) (Tabelle 11). Je kleiner die absolute P1-Asynchronizität war, umso kleinere Frequenzunterschiede konnten die ADHS-Probanden im Dinosaurier Test entdecken (Abbildung 24).

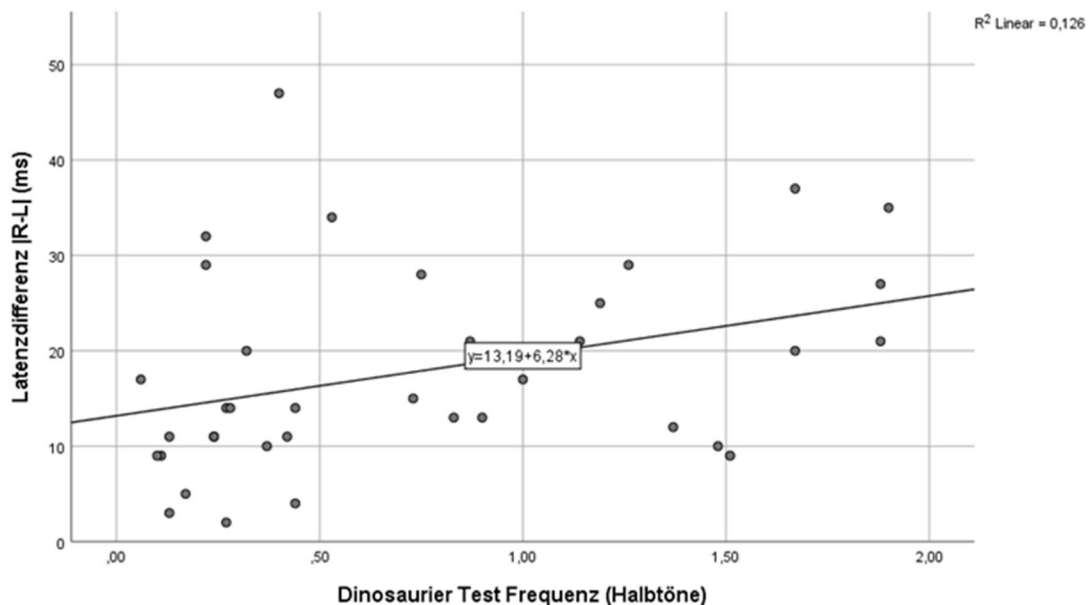


Abbildung 24| Absolute P1-Asynchronizität und Dinosaurier Test Frequenz.

Korrelationsplots zeigen den positiven Zusammenhang der absoluten P1-Asynchronizität  $|R-L|$  und der Dinosaurier Variable Frequenz bei Kindern mit ADHS. Je kleiner die Latenzdifferenz  $|R-L|$  war, umso besser konnten die ADHS-Probanden die Frequenzunterschiede entdecken,  $p < 0,01$ .

### 3.7 Unterhypothese 3: musizierende Kinder mit ADHS versus nicht musizierende Kinder mit ADHS

Das neuro-auditorische Gesamtprofil von musizierenden Kindern mit ADHS unterscheidet sich signifikant von dem der nicht musizierenden Kinder mit ADHS.

Bislang wurde in keiner Studie untersucht, ob sich das neuro-auditorische Gesamtprofil von musikalischen Kindern mit dem Subtyp ADHS auf Grund des musikalischen Trainings, von dem von nicht musizierenden Kindern mit ADHS unterscheidet. Auf Grund der bisherigen Erkenntnisse der AMseL I-Studie (Seither-Preisler et al., 2014) wird angenommen, dass sich die musizierenden Kinder mit dem Subtyp ADHS von den nicht musizierenden Kindern mit ADHS sowohl bezüglich der neuroanatomischen, neurophysiologischen als auch elementaren hörakustischen und auditorisch-kognitiven Messwerten unterscheiden.

Auf Grund der bisherigen Erkenntnisse aus der AMseL I-Studie (Seither-Preisler et al., 2014) wird angenommen, dass die charakteristischen Gruppenunterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS erhalten bleiben, unabhängig davon, ob sie nicht, wenig oder viel musizieren.

Im folgenden Abschnitt wurden die erhobenen Daten der musizierenden Kinder mit ADHS mit den Daten nicht musizierender Kinder mit ADHS verglichen. Hierbei wurden die Daten des strukturellen MRTs, des funktionellen MEGs und die der auditorischen und hörakustischen Tests analysiert. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der nonparametrische U-Test nach Mann und Whitney gerechnet. Es wurde zweiseitig getestet. Die Signifikanzschranke wurde auf der Stufe  $p = 0,05$  angesetzt. Eine

Benjamini-Hochberg-Korrektur wurde über dem Verfahren angewandt. Die Effektstärke (r) wurde z-Wert basierend errechnet.

Tabelle 12| U- Test Statistik der auditorischen Messwerte für musizierende und nicht musizierende Kinder mit ADHS. *Signifikanzen (p- Werte; nicht signifikant (n.s.) des Mann-Whitney-U-Test und Signifikanz für alle Variablen der MRT- und MEG-Messungen. Signifikanzwert (p), Effektstärke (r ≤ 0,3 kleiner bis mittlerer Effekt; r ≥ 0,5 großer Effekt).*

	Mann-Whitney-U-Test (2-seitig)	Benjamini-Hochberg-Korrektur
<b>MRT</b>		
Dinosaurier Test Frequenz (Halbtöne)	p = 0,029, r = -0,36	signifikant
IMMA total (X/80)	p = 0,037, r = -0,34	signifikant

Das auditorisch-kognitive Profil von musizierenden Kindern mit ADHS unterscheidet sich signifikant von dem auditorisch-kognitiven Profil der nicht musizierenden Kinder mit ADHS im Dinosaurier Test Frequenz und im IMMA Gesamtwert (für die deskriptive Statistik siehe Tabelle 10; für die Signifikanzen siehe Tabelle 12).

### 3.7.1 Morphometrie und Volumetrie (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend)

Es konnte kein Unterschied im rechten und linken HG, PT und in den Verhältnissen HG/ PT rechts und links, ebenso wie in allen MEG-Variablen zwischen den musizierenden und nicht musizierenden Kindern gefunden werden.

### 3.7.2 Schwellentest: Dinosaurier Testbatterie (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend)

Wie in der Tabelle 10 dargestellt ist, gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den musizierenden Kindern mit ADHS und den nicht musizierenden Kindern mit ADHS im Subtest des Dinosaurier Tests Frequenz (ADHS mus: Frequenzunterschiedsschwelle Md = 0,27; ADHS nicht mus: Frequenzunterschiedsschwelle Md = 1,14, exakter Mann-Whitney-U-Test = 99,500, z = -2,174, p = 0,029, r = -0,36) (Tabelle 12). Die musizierenden Kinder mit ADHS konnten demnach etwas besser Halbtöne erkennen als die nicht musizierenden Kinder mit ADHS (Abbildung 25).

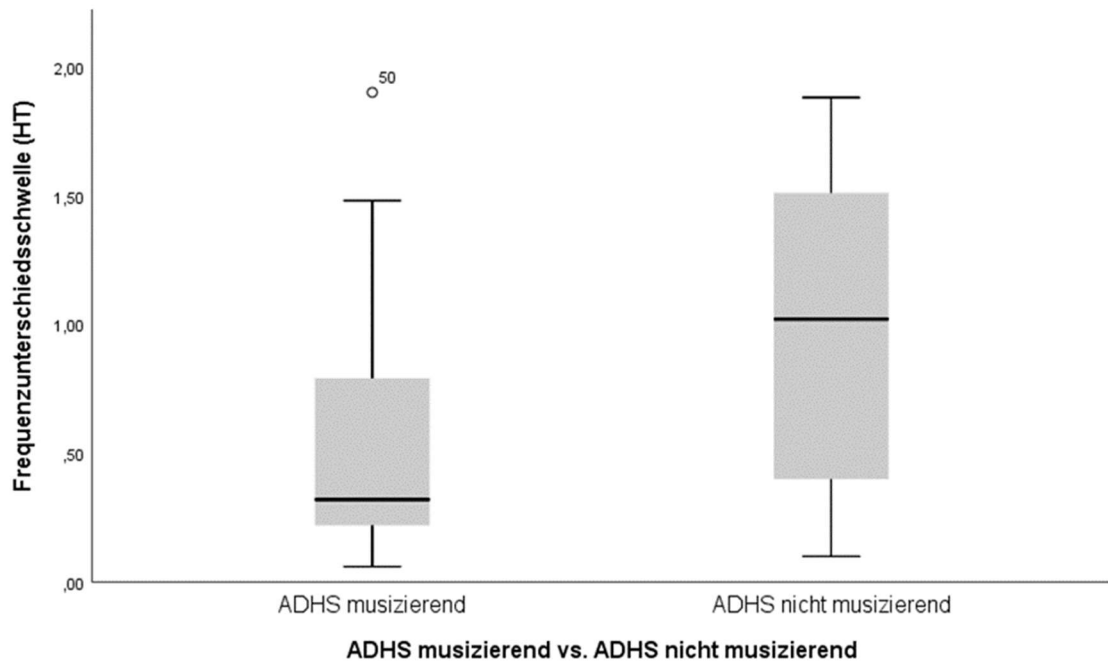


Abbildung 25| Frequenzunterschiedsschwelle ADHS musizierend und nicht musizierend. *Boxplots zeigen den Vergleich der Dino Frequenzunterschiedsschwelle zwischen den musizierenden und den nicht musizierenden Kindern mit ADHS. Die musizierenden Kinder mit ADHS konnten Halbtöne etwas besser erkennen als nicht musizierende Kinder mit ADHS,  $p = 0,029$ .*

### 3.7.3 Hörgewohnheit: Pitch Test, Pitch Oktavierung, Pitch Ink (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend)

Es konnte kein Unterschied in den Variablen des Pitch-Tests (Pitch, Oktavierung und Inkonsistenzen) zwischen den musizierenden und nicht musizierenden Kindern mit ADHS gefunden werden.

### 3.7.4 Musikalische Fähigkeit: Intermediäre Messung von musikalischer Begabung (IMMA Test); Metric Test (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend)

Wie in Tabelle 12 aufgeführt ist, konnte ein signifikanter Unterschied im IMMA-Gesamtwert zwischen den musizierenden Kindern mit ADHS und den nicht musizierenden Kindern mit ADHS festgestellt werden. Die musizierenden Kinder mit ADHS hatten einen höheren IMMA-Score als die nicht musizierenden Kinder mit ADHS (ADHS mus: IMMA total Md = 69,00; ADHS nicht mus: IMMA total Md = 61,00; exakter Mann-Whitney-U-Test = 102.500,  $z = -2,084$ ,  $p = 0,037$ ,  $r = -0,34$ ) (Abbildung 26).

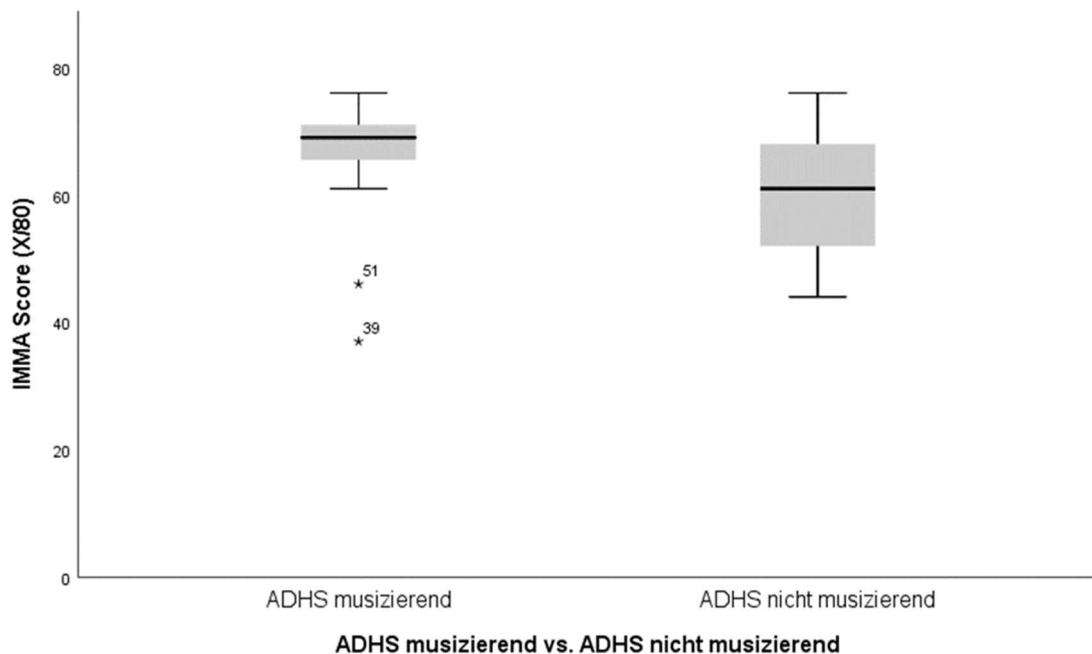


Abbildung 26| IMMA Score ADHS musizierend und nicht musizierend. *Boxplots zeigen den Vergleich des Gesamtwerts des IMMA Tests zwischen den musizierenden und den nicht musizierenden Kindern mit ADHS. Die musizierenden Kinder mit ADHS hatten einen höheren IMMA-Score als die nicht musizierenden Kinder mit ADHS,  $p = 0,037$ .*

### 3.7.5 Musizierfähigkeiten: Index der Musikalischen Performanz (ADHS musizierend vs. ADHS nicht musizierend)

Es zeigte sich kein Unterschied in den Variablen des Index der Musikalischen Performanz (Rhythmus, Memory und Pitch) zwischen den musizierenden und nicht musizierenden Kindern mit ADHS.



### 3.7.6 Morphometrie, Volumetrie und Magnetenzephalographie (ADHS nicht musizierend vs. Kontrolle nicht musizierend)

Untenstehende Tabelle 13 zeigt die Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD), Mediane (Md), Minimum (min), Maximum (max) der neuroanatomischen, neurophysiologischen und audiologischen Messwerte der unabhängigen Gruppen musizierende und nicht musizierende Kontrollkinder.

Tabelle 13| Deskriptive Statistik für Kontrolle musizierend und Kontrolle nicht musizierend. Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Median (Md), Minimum (min), Maximum (max).

	<b>Kontrolle musizierend (n=21)</b> M ± SD Md min/ max	<b>Kontrolle nicht / wenig musizierend (n=16)</b> M ± SD Md min/ max
<b>Strukturelles MRT</b>		
HG (R) Volumen mm <sup>3</sup>	5151 ± 1224 4881 3101/ 7425	3667 ± 749 3573 2447/ 5117
HG (L) Volumen mm <sup>3</sup>	5587 ± 1932 5296 3008/ 10458	4284 ± 874 4225 2818/ 5853
PT (R) Volumen mm <sup>3</sup>	2359 ± 1135 1840 934/ 5113	3440 ± 1739 3314 895/ 6977
PT (L) Volumen mm <sup>3</sup>	3112 ± 1157 3193 1090/ 5140	3780 ± 1423 3636 1364/ 6219
HG/PT (R)	2,83 ± 1,63 2,71 0,60/ 6,63	1,49 ± 1,13 1,03 0,40/ 4,49
HG/PT (L)	2,28 ± 1,74 1,75 0,71/ 8,25	1,34 ± 0,88 1,11 0,46/ 4,29
<b>Funktionelles MEG</b>		
P1 Latenz (R)	81,62 ± 14,83 78,00 62/ 110	86,94 ± 12,52 85,50 66/ 120
P1 Latenz (L)	79,71 ± 12,96 76,00 58/ 105	86,88 ± 9,87 87,50 65/ 102
absolute P1-Asynchronizität  R-L  (ms)	7,43 ± 9,46 4,00 0/ 38	4,81 ± 4,09 4,50 1/ 18
<b>Auditorische Tests</b>		
<b>Schwellentests</b>		
Dinosaurier Test Frequenz (Halbtöne)	0,71 ± 0,54 0,38 0,27/ 1,79	0,99 ± 0,62 1,33 0,27/ 1,37
Dinosaurier Test Dauer (ms)	50,05 ± 50,49 30,70 22,00/ 181,00	92,93 ± 33,49 87,00 62,80/ 129,00
Dinosaurier Test Intensität (dB)	1,82 ± 0,53 1,80 0,90/ 2,61	1,61 ± 0,52 1,50 1,15/ 2,18
Dinosaurier Test Rampe (ms)	35,09 ± 58,60 17,00 7,30/ 191,00	17,70 ± 5,88 20,10 11,00/ 22,00
<b>Hörgewohnheit</b>		
Pitch Test (-1 bis +1)	-0,47 ± 0,35 -0,47	-0,23 ± 0,40 -0,02

	-1,00/ 0,19	-0,70/ 0,02
Pitch Oktave	22,11 ± 9,83 25,00 2,00/ 35,00	33,00 ± 10,15 35,00 22,00/ 42,00
Pitch Ink	16,66 ± 8,34 17,00 4,00/ 25,00	10,33 ± 6,80 8,00 5,00/ 18,00
<b>Musikalische Fähigkeiten</b>		
IMMA total (X/80)	70,67 ± 4,47 73,00 64/ 76	65,67 ± 7,10 67,00 58/ 72
IMMA tonal (X/40)	36,89 ± 1,90 37,00 34/ 39	33,67 ± 3,22 35,00 30/ 39
IMMA rhythmisch (X/40)	33,78 ± 2,77 35,00 30/ 37	32,00 ± 4,00 32,00 28/ 36
Metric Test (N korr., X/24)	17,56 ± 4,13 19,00 10/ 24	19,67 ± 2,88 18,00 18/ 23
Metric Reaktionszeit (ms)	446,67 ± 460,69 355,00 0,00/ 995,00	150,00 ± 259,81 0,00 0,00/ 450,00
<b>Musizierfähigkeiten</b>		
Musikalisches Gedächtnis (Memory)	7,40 ± 2,69 8,30 2,20/ 9,90	8,73 ± 1,51 9,40 7,00/ 9,80
Rhythmus Kognition (Rhythm)	7,09 ± 1,44 7,50 4,20/ 8,80	7,83 ± 1,65 8,30 6,00/ 9,20
Pitch Kognition (Pitch)	6,07 ± 1,56 5,70 4,10/ 8,80	7,27 ± 1,10 7,80 6,00/ 8,00
Musikalische Performanz (Performanz)	6,71 ± 1,88 6,70 2,60/ 9,10	7,70 ± 1,53 8,10 6,40/ 8,60

Im folgenden Abschnitt wurden die neuroanatomischen und neurofunktionellen Daten der nicht musizierenden Kinder mit ADHS mit den Daten der nicht musizierenden Kinder der Kontrollgruppe verglichen. Hierbei wurden die Daten des strukturellen MRTs und des funktionellen MEGs analysiert. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der nonparametrische U-Test nach Mann und Whitney gerechnet. Es wurde zweiseitig getestet. Die Signifikanzschranke wurde auf der Stufe  $p = 0,05$  angesetzt. Über diesem Verfahren wurde eine Benjamini-Hochberg-Korrektur gerechnet. Die Effektstärke ( $r$ ) wurde z-Wert basierend errechnet.

Tabelle 14| U- Test Statistik der neuroanatomischen und neurophysiologischen Messwerte für die nicht musizierenden ADHS-Kinder und die nicht musizierenden Kontrollkinder und Benjamini-Hochberg-Korrektur. *Signifikanzen (p- Werte; nicht signifikant (n.s.) des Mann-Whitney-U-Test und Signifikanz nach Benjamini-Hochberg-Korrektur für alle Variablen der MRT- und MEG-Messungen. Signifikanzwert (p), Effektstärke (r ≤ 0,3 kleiner bis mittlerer Effekt; r ≥ 0,5 großer Effekt).*

	<b>Mann- Whitney-U-Test (2-seitig)</b>	<b>Benjamini-Hochberg-Korrektur</b>
Absolute P1-Asynchronizität  R-L  (ms)	p = 0,000, r = -0,74	signifikant
HG/ PT (L)	p = 0,000, r = -0,66	signifikant
PT (L) Volumen mm <sup>3</sup>	p = 0,001, r = -0,56	signifikant
HG (L) Volumen mm <sup>3</sup>	p = 0,012, r = -0,43	signifikant

Das strukturelle neuro-auditorische Profil von nicht musizierenden Kindern mit ADHS unterscheidet sich signifikant von dem strukturellen neuro-auditorischen Profil der nicht musizierenden Kinder der Kontrollgruppe in den strukturellen MRT Messungen und funktionellen MEG-Messungen (für die deskriptive Statistik siehe Tabelle 10 und Tabelle 13; für die Signifikanzen siehe Tabelle 14). Es zeigte sich ein klarer Unterschied im Volumen des auditorischen Cortex (HG und PT) und in der absoluten P1-Asynchronizität |R-L| zwischen den nicht musizierenden Kindern mit ADHS und den nicht musizierenden Kindern der Kontrollgruppe. Der signifikante Unterschied zeigte sich vor allem in der linken Hemisphäre.

Wie die Tabelle 14 zeigt, hatten die nicht musizierenden Kinder mit ADHS linksseitig ein signifikant kleineres HG-Volumen als die nicht musizierenden Kinder der Kontrollgruppe (ADHS nicht musizierend: HG (L) Md = 3515 mm<sup>3</sup>; Kontrollkinder nicht musizierend: HG (L) Md = 4225 mm<sup>3</sup>; exakter Mann-Whitney-U-Test = 72.000, z = -2,49, p = 0,012, r = -0,43). Im rechten HG konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Im Gegensatz dazu war das linke PT bei nicht musizierenden Kindern mit ADHS im Vergleich zu den nicht musizierenden Kontrollkindern stark vergrößert (ADHS nicht musizierend: PT (L) Md = 5441; Kontrolle nicht musizierend: PT (L) Md = 3636 mm<sup>3</sup>; exakter Mann-Whitney-U-Test = 51.500, z = -3,19 p = 0,001, r = -0,56). So führte auch die größere Dominanz des PT zu einem signifikant kleineren HG/ PT-Verhältnis linksseitig bei nicht musizierenden Kindern mit ADHS im Vergleich zu nicht musizierenden Kindern der Kontrollgruppe (ADHS: HG/ PT (L) Md = 0,62; Kontrolle: HG/ PT (L) Md = 1,11; exakter Mann-Whitney-U-Test = 33.000, z = -3,83 p = 0,000, r = -0,66) (Abbildung 27).

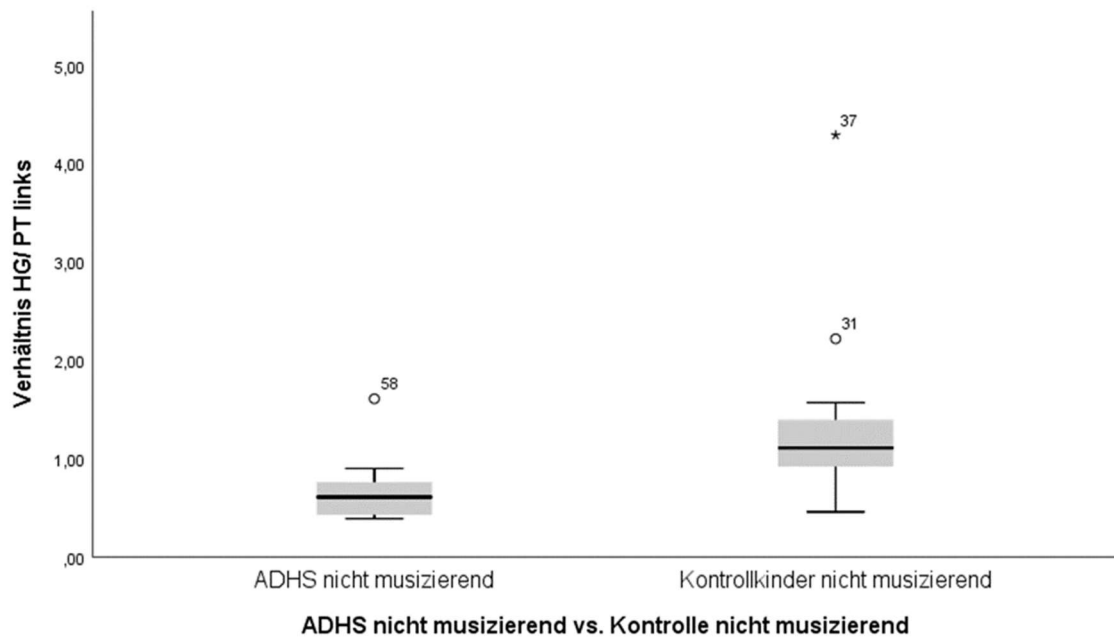


Abbildung 27| Verhältnis HG/ PT links von nicht musizierenden ADHS-Kindern und nicht musizierenden Kontrollkindern. *Boxplots zeigen den Vergleich der Verhältnisse von HG zu PT links zwischen ADHS nicht musizierend und Kontrolle nicht musizierend. Das HG/PT-Verhältnis links der nicht musizierenden ADHS-Gruppe ist signifikant kleiner  $p = 0,000$ .*

Die Tabelle 14 zeigt ebenfalls die spezifischen und signifikanten Unterschiede der bilateralen P1-Asynchronizität zwischen den nicht musizierenden ADHS- Probanden und den nicht musizierenden Kindern der Kontrollgruppe. Für die deskriptive Statistik siehe Tabelle 10 und Tabelle 13. Die nicht musizierenden Kinder mit ADHS zeigten nach Mann-Whitney-U eine vergrößerte absolute P1-Asynchronizität im Vergleich zu den nicht musizierenden Kinder der Kontrollgruppe (ADHS nicht musizierend: Bilaterale P1-Asynchronizität Md = 15,00 ms; Kontrolle nicht musizierend: Bilaterale P1-Asynchronizität Md = 4,5 ms; exakter Mann-Whitney-U-Test = 18.500,  $z = -4,34$ ,  $p = 0,000$ ,  $r = -0,74$ ) (Abbildung 28).

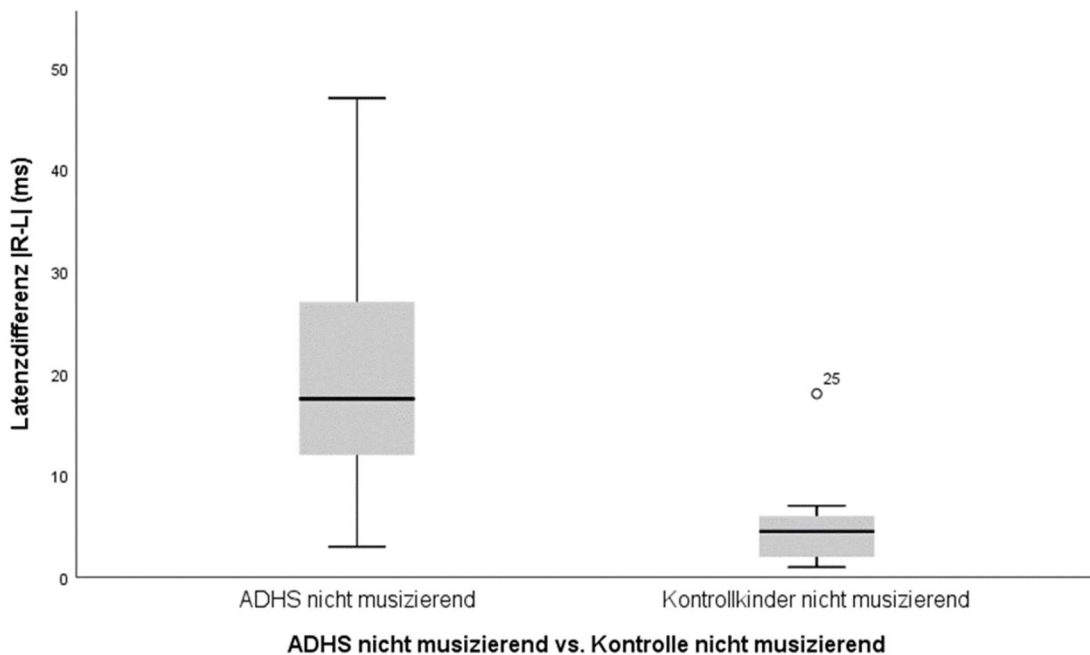


Abbildung 28| absolute P1-Asynchronizität ADHS nicht musizierend und Kontrolle nicht musizierend. Boxplots zeigen den Vergleich der absoluten Latenzdifferenz |R-L| zwischen den nicht musizierenden Kindern mit ADHS und den nicht musizierenden Kontrollkindern. Nicht musizierende Kinder mit ADHS zeigten eine deutlich vergrößerte P1-Asynchronizität im Vergleich zur nicht musizierenden Kontrollgruppe;  $p = 0,000$ .

### 3.7.7 Morphometrie, Volumetrie und Magnetenzephalographie (ADHS musizierend vs. Kontrolle musizierend)

Im folgenden Abschnitt wurden die erhobenen neuroanatomischen und neurofunktionellen Daten der musizierenden Kinder mit ADHS mit den Daten der musizierenden Kinder der Kontrollgruppe verglichen. Hierbei wurden die Daten des strukturellen MRTs und des funktionellen MEGs analysiert. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der nonparametrische U-Test nach Mann und Whitney gerechnet. Es wurde zweiseitig getestet. Über diesem Verfahren wurde eine Benjamini-Hochberg-Korrektur gerechnet. Die Effektstärke ( $r$ ) wurde z-Wert basierend errechnet.

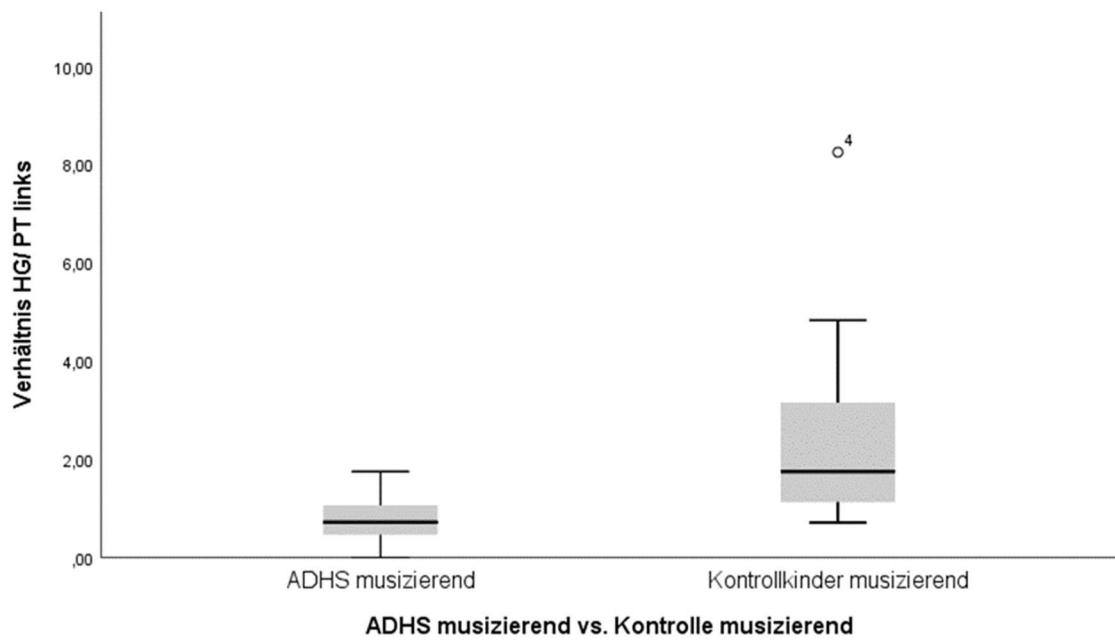
Tabelle 15| U- Test Statistik der neuroanatomischen und neurophysiologischen Messwerte für die musizierenden ADHS-Kinder und die musizierenden Kontrollkinder und Benjamini-Hochberg-Korrektur. *Signifikanzen (p- Werte; nicht signifikant (n.s.) des Mann-Whitney-U-Test und Signifikanz nach Benjamini-Hochberg-Korrektur für alle Variablen der MRT- und MEG-Messungen. Signifikanzwert (p), Effektstärke (r ≤ 0,3 kleiner bis mittlerer Effekt; r ≥ 0,5 großer Effekt).*

	<b>Mann-Whitney-U-Test (2-seitig)</b>	<b>Benjamini-Hochberg-Korrektur</b>
HG/ PT (L)	p = 0,000, r = -0,66	signifikant
PT (L) Volumen mm <sup>3</sup>	p = 0,000, r = -0,60	signifikant
HG/ PT (R)	p = 0,000, r = -0,55	signifikant
Absolute P1-Asynchronizität  R-L  (ms)	p = 0,000, r = -0,54	signifikant
PT (R) Volumen mm <sup>3</sup>	p = 0,000; r = -0,53	signifikant
HG (L) Volumen mm <sup>3</sup>	p = 0,003 r = -0,35	signifikant
HG (R) Volumen mm <sup>3</sup>	p = 0,012; r = -0,40	signifikant

Das strukturelle neuro-auditorische Profil von musizierenden Kindern mit ADHS unterscheidet sich signifikant von dem strukturellen neuro-auditorischen Profil der musizierenden Kinder der Kontrollgruppe in den strukturellen MRT Messungen und funktionellen MEG-Messungen (für die deskriptive Statistik siehe Tabelle 10 und Tabelle 13; für die Signifikanzen siehe Tabelle 15). Es zeigte sich ein klarer Unterschied im Volumen des auditorischen Cortex (HG und PT) und in der absoluten P1-Asynchronizität |R-L| zwischen den musizierenden Kindern mit ADHS und den musizierenden Kindern der Kontrollgruppe.

Wie die Tabelle 15 zeigt, hatten die musizierenden Kinder mit ADHS linksseitig ein signifikant kleineres HG-Volumen als die musizierenden Kinder der Kontrollgruppe (ADHS musizierend: HG (L) Md = 3932 mm<sup>3</sup>; Kontrollkinder musizierend: HG (L) Md = 5296 mm<sup>3</sup>; exakter Mann-Whitney-U-Test = 92.000, z = -2,91, p = 0,003, r = -0,35). Das Volumen des rechten HG der musizierenden Kinder mit ADHS (ADHS musizierend: HG (R) Md = 4312 mm<sup>3</sup>; Kontrollkinder musizierend: HG (R) Md = 4881 mm<sup>3</sup>; exakter Mann-Whitney-U-Test = 107.000, z = -2,51, p = 0,012, r = -0,40) war ebenfalls signifikant als bei den musizierenden Kontrollkindern. Im Gegensatz dazu war das linke PT (ADHS musizierend: PT (L) Md = 5775; Kontrolle musizierend: PT (L) Md = 3193 mm<sup>3</sup>; exakter Mann-Whitney-U-Test = 60.500, z = -3,77 p = 0,000, r = -0,60) und das rechte PT (ADHS musizierend: PT (R) Md = 3436; Kontrolle musizierend: PT (R) Md = 1840 mm<sup>3</sup>; exakter Mann-Whitney-U-Test = 75.000, z = -3,37 p = 0,000, r = -0,53) bei musizierenden Kindern mit ADHS im Vergleich zu den musizierenden Kontrollkindern stark vergrößert. So führte auch die größere Dominanz des PT zu einem signifikant kleineren HG/ PT-Verhältnis sowohl links- (ADHS musizierend: HG/ PT (L) Md = 0,73; Kontrolle musizierend: HG/ PT (L) Md = 1,75; exakter Mann-Whitney-U-Test = 46.500, z = -4,14 p = 0,000, r = -0,66) als auch rechtsseitig (ADHS musizierend: HG/ PT (R) Md = 1,06; Kontrolle musizierend: HG/ PT (R) Md = 2,71; exakter Mann-Whitney-U-Test = 71.000, z = -3,48 p = 0,000, r = -0,55) bei musizierenden Kindern mit ADHS im Vergleich zu musizierenden Kindern der Kontrollgruppe (Abbildung 29).

A



B

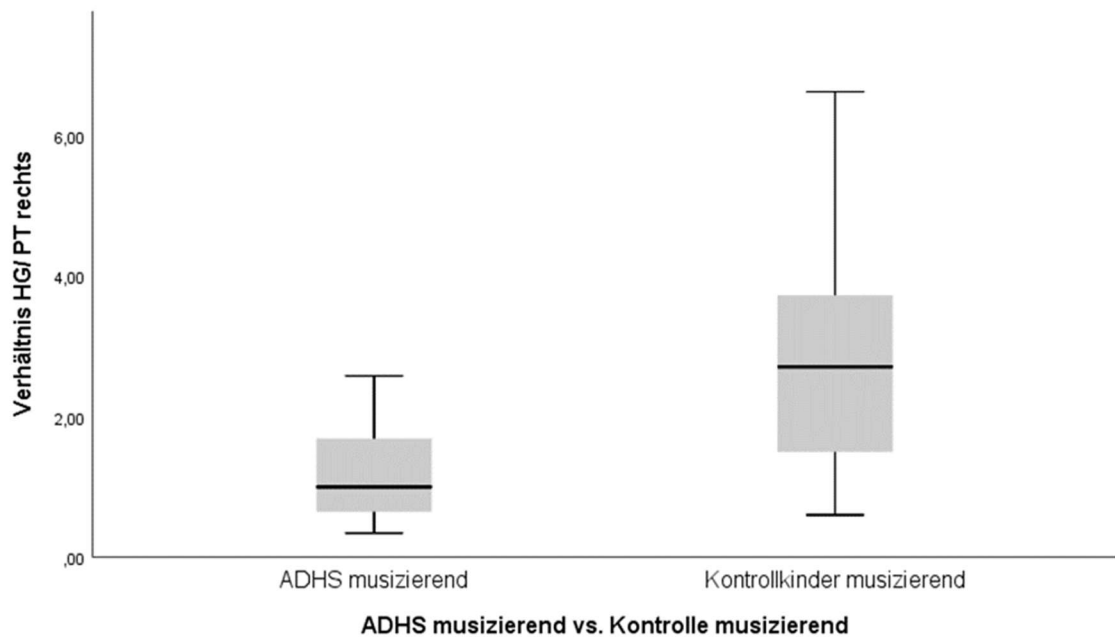


Abbildung 29| Verhältnis HG/ PT links (A) und Verhältnis HG/ PT rechts (B) von musizierenden ADHS-Kindern und musizierenden Kontrollkindern. *Boxplots zeigen den Vergleich der Verhältnisse von HG zu PT links und rechts zwischen ADHS musizierend und Kontrolle musizierend. Das HG/PT-Verhältnis links und rechts der musizierenden ADHS-Gruppe ist signifikant kleiner  $p = 0,000$ .*

Die Tabelle 15 zeigt ebenfalls die spezifischen und signifikanten Unterschiede der bilateralen P1-Asynchronizität zwischen den musizierenden ADHS- Probanden und den musizierenden Kindern der Kontrollgruppe. Für die deskriptive Statistik siehe Tabelle 10 und Tabelle 13. Die musizierenden Kinder mit ADHS zeigten nach Mann-Whitney-U eine vergrößerte absolute P1-Asynchronizität im Vergleich zu den musizierenden Kinder der Kontrollgruppe (ADHS musizierend: Bilaterale P1-Asynchronizität Md = 12,00 ms; Kontrolle musizierend: Bilaterale P1-Asynchronizität Md = 4,0 ms; exakter Mann-Whitney-U-Test = 73.000,  $z = -3,43$ ,  $p = 0,000$ ,  $r = -0,54$ ) (Abbildung 30).

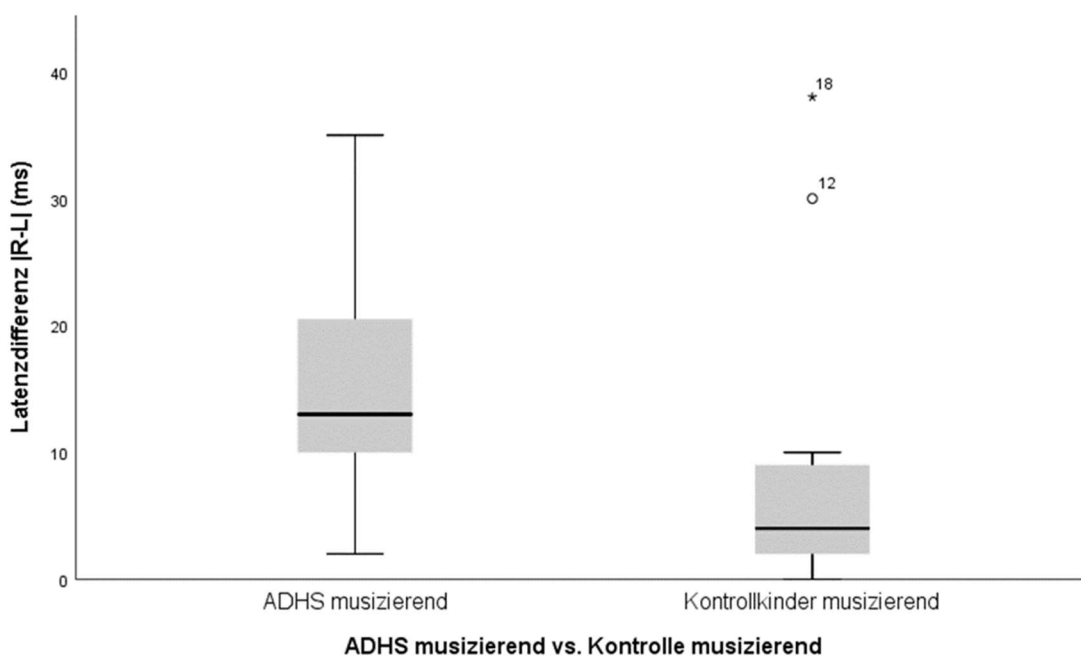


Abbildung 30| absolute P1-Asynchronizität ADHS musizierend und Kontrolle musizierend. Boxplots zeigen den Vergleich der absoluten Latenz Differenz (rechts minus links) zwischen den musizierenden Kindern mit ADHS und den musizierenden Kontrollkindern. Musizierende Kinder mit ADHS zeigten eine deutlich vergrößerte P1-Asynchronizität im Vergleich zur musizierenden Kontrollgruppe;  $p = 0,000$ .



## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit der Kombination von neurobildgebenden und auditorischen Testverfahren konnten Biomarker für auditorisch relevante Entwicklungsbesonderheiten bei Kindern mit ADHS identifiziert werden. Kinder mit der Diagnose ADHS zeigten verglichen mit nicht betroffenen Gleichaltrigen eine charakteristische Morphologie im auditorischen Cortex mit einem kleineren linken HG-Volumen und einem vergrößerten linken und rechten PT resultierend in einem kleineren beidseitigen HG/ PT-Verhältnis bei Kindern mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weiterhin konnte bei Kindern mit ADHS eine signifikante vergrößerte bilaterale P1-Asynchronizität im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden. Ebenso waren die Quellwellenkurven der ADHS-Kinder asynchroner, verbreitert und verdoppelt. Aus diesen Parametern ergab sich eine Sensitivität von 85,7% (korrekt klassifizierte Kinder mit ADHS anhand der signifikanten neuroanatomischen und neurofunktionellen Variablen) und eine Spezifität von 82,1% (korrekt klassifizierte Kontrollkinder anhand der signifikanten neuroanatomischen und neurofunktionellen Variablen). Die Kinder mit ADHS unterschieden sich signifikant von der Kontrollgruppe im rhythmischen Teil und im Gesamtwert des IMMA Tests und im Gesamtwert und in der Reaktionszeit des Metric Tests. Kinder mit ADHS hatten weniger Punkte im rhythmischen Teil und im Gesamtscore des IMMA Tests und des Metric Tests und wiesen einen kleineren Gesamt-Score und längere Reaktionszeiten im Metric-Test auf als die Kinder der Kontrollgruppe. Aus diesen Variablen ergab sich eine Sensitivität von 83,3% (korrekt klassifizierte Kinder mit ADHS anhand der signifikanten auditorischen Variablen) und eine Spezifität von 68,8% (korrekt klassifizierte Kontrollkinder anhand der auditorischen Variablen).

Bei den ADHS-Kindern zeigten sich einige signifikante Zusammenhänge zwischen den neurologischen Besonderheiten und den auditorisch-kognitiven Fähigkeiten der Kinder mit ADHS. Kinder mit einem größeren rechten HG zeigten bessere Werte im musikalischen Gedächtnis (Memory) des Indexes der Musikalischen Performanz. Kinder mit ADHS und einem größeren rechten Verhältnis (HG/PT) zeigten bessere Werte in der rhythmischen Kognition und bessere Detektion von Lautstärkeunterschieden. Kinder mit ADHS mit einem größeren linken HG zeigten ein besseres musikalisches Gedächtnis und eine bessere rhythmische Kognition im Index der Musikalischen Performanz. Kinder mit einem größeren Verhältnis links (HG/PT) zeigten ebenfalls bessere Werte in der rhythmischen Kognition. Die Zusammenhänge in der linken Hemisphäre waren deutlich stärker ausgeprägt als in der rechten Hemisphäre. Kinder mit ADHS mit einer kleineren Latenzdifferenz  $|R-L|$  zeigten kleinere Inkonsistenzwerte im Pitch Test und kleinere Frequenzunterschiede im Dinosaurier Test. Musizierende Kinder mit ADHS konnten besser Halbtöne im Dinosaurier-Test Frequenz unterscheiden und hatten einen besseren IMMA-Gesamtwert als nicht musizierende Kinder mit ADHS. Die charakteristischen Gruppenunterschiede in der Morphologie des AC und die P1-Asynchronizität zwischen Kindern mit und ohne ADHS bleiben erhalten, unabhängig davon, ob sie nicht, wenig oder viel musizieren. So hatten nicht musizierende Kinder mit ADHS kleinere linke HGs, größere linke PTs, ein daraus resultierendes kleineres linkes HG/ PT-Verhältnis und eine signifikant vergrößerte bilaterale P1-Asynchronizität im Vergleich zu den nicht

---

musizierenden Kindern der Kontrollgruppe. Musizierende Kinder mit ADHS zeigten kleinere linke HGs, größere rechte und linke PTs, daraus resultierend ein kleineres HG/PT- Verhältnis rechts und links und eine signifikant vergrößerte bilaterale P1-Asynchronizität im Vergleich zu den musizierenden Kindern der Kontrollgruppe.

## 4.2 Vergleich zwischen ADHS und ADS (aus Serrallach, Groß et al., 2016)

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurden im Rahmen der AMseL II-Studie zwei separate Doktorarbeiten für das Thema ADS und ADHS getrennt geplant und durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den Subtypen im auditorischen Profil detaillierter zu untersuchen. Diese Doktorarbeit befasst sich mit der Aufmerksamkeitsdefizit-Störung mit Hyperaktivität (ADHS), und Frau Dr. Bettina Serrallach behandelte in ihrer Doktorarbeit das Thema Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (ADS). Die Ergebnisse der AMseL II-Studie sind bereits in einem gemeinsamen Paper veröffentlicht worden (Serrallach, Groß et al., 2016). Um den Vergleich zwischen den beiden Subgruppen ADHS und ADS zu diskutieren, werden hier nun die Ergebnisse der Kinder mit ADS aus der Arbeit von Dr. Bettina Serrallach mit den Ergebnissen der Kinder mit ADHS dieser Doktorarbeit verglichen. Die Daten der Kinder mit Dyslexie aus der AMseL II-Studie werden für die Diskussion nicht mit aufgegriffen, sie sind nur der Vollständigkeit halber an dieser Stelle mit abgebildet.

Im Rahmen der AMseL II-Studie konnte gezeigt werden, dass alle Subgruppen der Störungsbilder im Gegensatz zur Kontrollgruppe bei den MRT-Ergebnissen vergrößerte PTs und kleinere HGs in der linken Hemisphäre zeigten, die konsequenterweise zu einem kleineren HG/ PT-Verhältnis führten. Die P1-Quellenwellenformen der MEG-Messung konnten bei den Kontrollkindern robust im rechten und im linken HG lokalisiert werden, während alle Subgruppen der Störungsbilder eine im linken AC in posteriore Richtung verschobene Aktivierung im PT zeigten. Die Korrelation zwischen den relevanten neuroanatomischen und neurofunktionalen Massen Verhältnis „HG/ PT (L)“ und „absolute P1-Asynchronizität“ ergab zusammen eine nahezu perfekte Trennung der Kontrollkinder (graue Kreise) und der Gruppe der Kinder mit Dyslexie (gelbe Kreise), ADS (rote Kreise) und ADHS (blaue Kreise) (Abbildung 31 D).

In der rechten Hemisphäre waren die Ergebnisse zwischen den Störungsbildern unterschiedlich. Während Kinder mit ADHS, wie auch in dieser Doktorarbeit erneut bewiesen wurde, durch vergrößerte rechte PTs und signifikant kleinere rechte HG/ PT-Verhältnisse charakterisiert wurden, zeigten Kinder mit ADS keine rechtsseitigen Volumenunterschiede im Verhältnis zur Kontrollgruppe. Weiterhin hatten Kinder mit ADS häufiger rechte HG-Duplikaturen mit unterschiedlichen Gyrfikationsmustern als Kinder mit ADHS. Wie auch in dieser Doktorarbeit gezeigt wurde, sind die Gyrfikationsmuster des rechten HG bei Kindern mit ADHS eher gleichmäßig verteilt, und es zeigt sich keine größere Häufung von HG-Duplikaturen (Abbildung 31B).

Alle Subgruppen der Störungsbilder zeigten beidseitig unterschiedliche Aktivierungsmuster mit einer abnormalen interhemisphärischen Asynchronizität von durchschnittlich 15-20 ms, während die Kontrollgruppe ein gut ausbalanciertes Antwortmuster mit einer durchschnittlichen absoluten P1-Asynchronizität von 4 ms zeigte. Die Subgruppen wurden durch spezifische Quellwellenformen charakterisiert. Bei Kindern mit ADHS war das Antwortmuster zeitlich vergrößert in der linken Hemisphäre und verkleinert in der rechten Hemisphäre und resultierte so in einer deutlichen bilateralen P1-Asynchronizität (|R-L|). Dies konnte auch in dieser Doktorarbeit erneut nachgewiesen werden. Die ADHS Kinder wiesen im Vergleich zur

---

Kontrollgruppe Quellwellenformen auf, die asynchroner, verbreitert und verdoppelt waren.

Es zeigte sich auch hier die Tendenz, dass die Kontrollkinder rechts und links symmetrische und synchrone Quellwellenformen zeigten, während die Kinder mit ADHS eher links verbreiterte und verdoppelte Quellwellenformen hatten. Kinder mit ADS zeigten ähnliche, aber zeitlich versetzte Wellenformen auf beiden Seiten. ADS-Kinder waren charakterisiert durch rechtshemisphärisch verbreiterte, größere und langsamere P1-Peaks, die ähnlich der Muster waren, die bei Kindern der Kontrollgruppe beobachtet wurden.

Die bilaterale Asynchronizität war bei den Kindern mit ADHS stärker ausgeprägt als bei den Kindern mit ADS (ADHS: 19,4 ms; ADS: 17,5 ms) (Serrallach, Groß et al., 2016, vgl. auch Abbildung 31C).

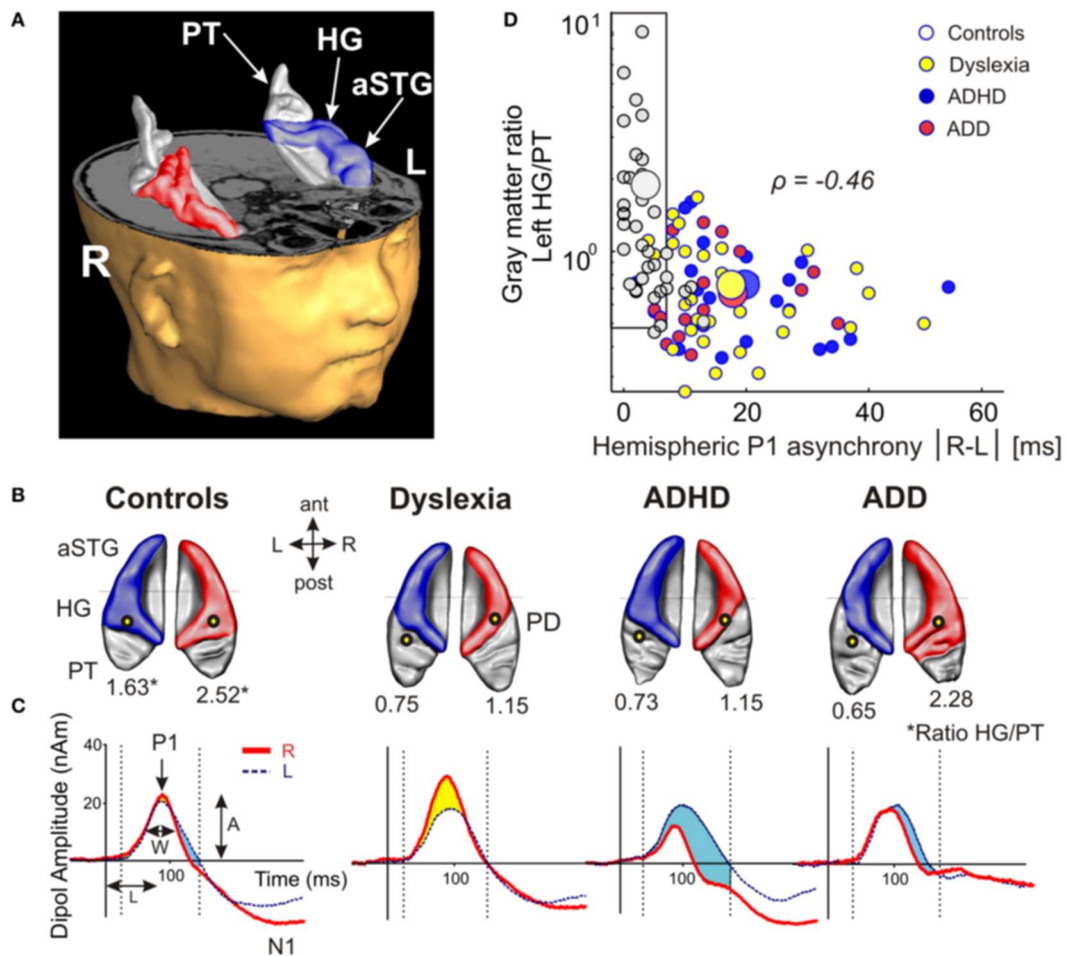
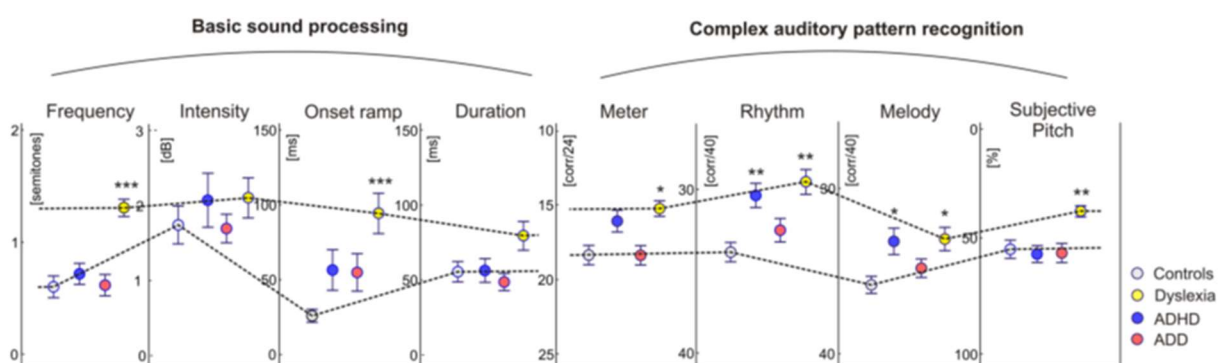


Abbildung 31| Strukturelle und funktionelle Neuromarker im Hörcortex von Kindern mit LRS, ADHS und ADS. (A) Oberflächenrekonstruktion eines individuellen AC; Heschl's Gyrus, einschließlich posteriorer Duplikaturen (HG) und der anteriore superiore temporale Gyrus (aSTG) sind in blau (linke Hemisphäre) und rot (rechte Hemisphäre) gefärbt. Hinter dem HG schließt das Planum Temporale (PT) an (grau gefärbtes Areal). (B) Aufsicht auf die gruppengemittelten ACs (L, links; R, rechts; ant, anterior; post, posterior). Linkshemisphärisch zeigten sich bei allen auffälligen Gruppen (ADHS, ADS, Dyslexie) vergrößerte PTs und verkleinerte HGs im Vergleich zur Kontrollgruppe, das zu entsprechend verkleinerten HG/PT-Verhältnissen führt. Nur Kinder mit ADHS und Dyslexie hatten rechtsseitig vergrößerte PTs. Die schwarzumrandeten gelben Kreise geben die gruppengemittelte Lokalisierung der im MEG gemessenen primären auditorisch evozierten Felder (P1-Antwort) an. Während die P1-Antwort bei der Kontrollgruppe wie erwartet beidseitig im Zentrum des HG lokalisiert wurde, zeigten die auffälligen Kinder in der linken Hemisphäre eine im Mittel atypische, ins PT verschobene Lokalisation der P1-Antwort. (C) Gruppengemittelte Quellenantworten des primären Hörcortex beim Hören von musikalischen Klängen (rot: rechte Hemisphäre; blau: linke Hemisphäre). Die P1-Antwort war in der linken Hemisphäre bei allen auffälligen Kindern im Mittel um etwa 20 ms verzögert, wenngleich 23 % der auffälligen Kinder umgekehrt eine rechtshemisphärisch frühere P1-Antwort zeigten. Daher wurde in dieser Studie die absolute P1-Asynchronizität ( $|R-L|$ ) als generelles Maß für die interhemisphärische Laufzeitverschiebung betrachtet. Die Kontrollgruppe zeigte ein ausgeglicheneres Antwortmuster mit einer durchschnittlichen absoluten P1-Asynchronizität von 3,7 ms, während die Kinder mit ADHS eine etwa fünfmal größere Asynchronizität zeigten (ADHS: 19,4 ms). (D) Korrelation zwischen den relevanten neuroanatomischen und neurofunktionalen Variablen „linkes HG/PT-Verhältnis“ und „absolute P1-Asynchronizität“, welche eine nahezu perfekte Trennung der Kontrollkinder (graue Kreise) und der Gruppe der auffälligen Kinder mit ADHS (blaue Kreise), ADS (rote Kreise) und Dyslexie (gelbe Kreise) ergaben. Große Kreise zeigen die Mittelwerte an (Serrallach, Groß et al., 2016).

Kinder mit ADHS hatten eine signifikant niedrigere Punktezahl in der rhythmischen ( $p \leq 0.01$ ) und melodischen ( $p \leq 0.05$ ) Testung der komplexen auditorischen Mustererkennung (auditorisch-kognitiv) der Intermediären Messung von musikalischer Begabung (IMMA), während Kinder mit ADS keinerlei auditorische Beeinträchtigungen zeigten. In der einfachen Soundverarbeitung zeigten die Subgruppen ADS und ADHS sowie die Kontrollkinder bei der Intensitätserkennung (Lautstärke) ähnliche Werte, während in den anderen Tests (Frequenzerkennung, Tondauer und Rampentest) eine Tendenz zu erkennen ist, dass hier Kinder mit ADHS und ADS schlechter abschneiden (Abbildung 32) (Serrallach, Groß et al., 2016). In der vorliegenden Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass sich Kinder mit ADHS signifikant in der rhythmischen Testung und im Gesamtwert des IMMA Tests und im Gesamtwert und in der Reaktionszeit des Metric Tests von der Kontrollgruppe unterscheiden.



**Abbildung 32| Auditorische Fähigkeiten.** Verglichen mit der Kontrollgruppe, zeigten auffällige Kinder (ADHS, ADS und DYSLEXIE) unterschiedliche Profile der Klang-, Melodie- und Rhythmuswahrnehmung. Während Kinder mit DYSLEXIE sowohl bei elementaren Höraufgaben (Diskrimination von Frequenz, Tonlänge und Tonanfang) als auch komplexen Höraufgaben (Unterscheidung von Metrum, Rhythmus und Melodiefolgen) deutliche Unterschiede im Vergleich zu Kontrollkindern zeigten, wiesen ADHS Kinder lediglich schlechtere Werte in den rhythmischen und melodischen Subskalen der Intermediären Messung von Musikalischer Audiation (IMMA) auf. Kinder mit ADS zeigten keinerlei Beeinträchtigungen. (Serrallach, Groß et al., 2016).

Die relevantesten Faktoren, die zur Unterscheidung der Subgruppen ADHS und ADS in Bezug auf das auditorische Profil beitragen, waren die Variablen: HG/ PT-Verhältnis rechts und der Metric Wert. Somit zeigte sich in der AMseL II-Studie, dass sich der strukturelle und funktionelle auditorische Cortex von Kindern mit ADHS signifikant von dem auditorischen Cortex der Kinder mit ADS unterscheidet und einen Einfluss auf das auditorische Profil von Kindern mit ADHS hat. Da alle Kinder im Intensitätstest normal abschnitten, ist nicht davon auszugehen, dass die Schwierigkeiten bei den auditorischen Fähigkeiten auf Grund der Aufmerksamkeitsproblematik entstanden sind (Serrallach, Groß et al., 2016).

### 4.3 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen konsistent zur vorausgegangenen AMseL I-Studie, dass Kinder mit ADHS im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollkindern ein vergrößertes linkes PT aufweisen, resultierend in einem verkleinerten HG/ PT-Verhältnis links (vergleiche auch Seither-Preisler et al., 2014). Durch die Kombination von neurobildgebenden Verfahren und hörakustischen Testverfahren konnten Biomarker für auditorisch relevante Bereiche für ADHS identifiziert werden. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigen, dass sich die Größe und Verhältnis des linken AC bei Kindern mit dem Subtyp ADHS signifikant von den Kindern der Kontrollgruppe unterscheidet. Ebenso unterscheiden sich auch die Größe des rechten PT und somit auch das rechte Verhältnis des AC zwischen der ADHS- und der Kontrollgruppe. Wie bei Serrallach, Groß et al., 2016 in Abbildung 1D zu sehen ist, erwies sich bei Kindern mit dem Subtyp ADS der rechte HG in absoluter Größe und relativem Größenverhältnis zum PT ähnlich zur Kontrollgruppe, aber deutlich unterschiedlich zur ADHS-Gruppe. Kinder mit ADHS zeigten bilateral ein verkleinertes HG/PT-Verhältnis, d.h. ein beidseitig vergrößertes PT. Dies ist ein grundlegend anderes anatomisches Merkmal als bei Kindern mit ADS. Bei Letzteren war das linke HG/PT-Ratio zwar ebenfalls vermindert, das rechte HG/PT-Verhältnis allerdings erhöht (d.h. ein vergrößerter rechter HG kombiniert mit kleinerem PT) (Serrallach, Groß et al., 2016). In der vorliegenden Doktorarbeit zeigte die ADHS-Gruppe beidseitig, aber dennoch links einen größeren PT, was ebenfalls in einer linksseitigen Asymmetrie resultiert. Diese strukturelle linksseitige PT-Asymmetrie kann in 60 – 70 % der Bevölkerung beobachtet werden (Geschwind und Levitsky, 1968; Dos Santos Sequeira et al., 2006; Dorsaint-Pierre et al., 2006). Hynd et al. (1990) verglich 10 Kinder mit ADHS und 10 Kinder mit ADS und ebenso 10 Kinder mit Lese- und Rechtschreibschwäche (Dyslexie) und fand heraus, dass 70 % der Kontrollkinder und die ADHS-Gruppe die erwartete linksseitige Asymmetrie zeigten. In der Bevölkerung treten beidhemisphärische PT-Verhältnisse auf, die von einer linksseitigen Asymmetrie bis zu einer rechtsseitigen Asymmetrie reichen. In welchem Umfang solche Unterschiede auftreten und ob sie ein Ergebnis von erfahrungsbedingten, intratrauterinen oder genetischen Einflüssen oder eine Kombination dieser Faktoren sind, ist eine Debatte in Querschnittsstudien (Golestani et al., 2011; Herholz und Zatorre, 2012; Ressel et al., 2012; Zatorre, 2013; Oikkonen et al., 2014) und Längsschnittstudien (Hyde et al., 2009; Moreno et al., 2009; Besson et al., 2011; Penhune, 2011; Schellenberg, 2011; Chobert et al., 2014). Die Morphologie und Asymmetrie des PT wird ab Schwangerschaftswoche 30 sichtbar und scheint bei Föten, Neugeborenen und Kindern bis hin zu Erwachsenen sehr stabil zu bleiben (Preis et al., 1999). Studien mit ein- und zweieiigen Zwillingen haben bewiesen, dass die morphologischen Unterschiede des AC vorwiegend genetischen Faktoren zuzuschreiben sind. Die Erblichkeit liegt bei 80 % für den linken und bei 77 % für den rechten HG (Hulshoff Pol et al., 2006). Die verbleibende Varianz kann allgemeinen Umwelteinflüssen in utero und nach Geburt und einer Kombination von Error und externalen Einflüssen zugeschrieben werden, die von den Zwillingen nicht geteilt wurden (Carmelli et al., 2002). Abgesehen von solchen genetischen Einflüssen von Geburt bis Pubertät nimmt die Gesamtanzahl der kortikalen Neuronen und Synapsen als Konsequenz von Reife- und nutzungsbedingter Plastizität ab (Iglesias et al., 2005). In der Langzeitstudie Amsel I und II war das Volumen der grauen Substanz im AC sehr stabil über die Zeit, was darauf hinweist, dass die gesamte Morphologie des AC in erster Linie im Grundschulalter stabilisiert wird. Dennoch ist es möglich, dass andere

neuroanatomische Parameter, wie kortikale Dicke oder die Verbindung der weißen Substanz während des auditorischen Lernprozesses immer noch störungsanfällig sind.

Die hohe interindividuelle Variabilität in Größe, Form und Lateralisation von HG und PT, die bei Kindern und Erwachsenen beobachtet wird, kann ein Ergebnis der komplexen Interaktion zwischen genetischen Faktoren und frühen auditorischen Lernprozessen sein (Seither-Preisler et al., 2014; Schneider et al., 2002, 2005, 2009; Warrier et al., 2009). Es scheint gegeben, dass die PT-Vergrößerungen ein potentiell Ergebnis einer Störung der normalen neuronalen Prägung in der Entwicklungsphase sind (Galaburda et al., 1987; Seither-Preisler et al., 2014; Serrallach, Groß et al., 2016), die zu einem vergrößerten und funktionell ineffizienten neuronalen Netzwerk führen (Seither-Preisler et al., 2014). Die morphologischen Funde, die zeigen, dass Kinder mit ADHS vergrößerte PTs im linken AC und weniger vergrößerte PTs im rechten Cortex haben, können demnach auf genetische Faktoren oder eine fehlerhafte neuronale Prägung oder auf beides zurückgeführt werden.

Das PT ist, wie bereits beschrieben, Teil des auditorischen AssoziationsCortex und hat eine entscheidende Rolle in der Musik- und Sprachverarbeitung (Meyer et al., 2012). Das linke PT scheint mit den Teilen des Wernicke Gebiets zusammenzufallen (Wise et al., 2001) und ist involviert in die schnelle Dekodierung (um die 40 Hz) von akustischen wechselnden Hinweisen, die relevant für die phonetische Sprachwahrnehmung sind (Meyer et al., 2012). Das rechte PT ist mit der Verarbeitung von suprasegmentalen und langsamen (um die 4 Hz) wechselnden Hinweisen verknüpft, die verantwortlich für die Verarbeitung von prosodischer und rhythmischer Information sind. Es kann sein, dass diese morphologischen Anomalien den Aufbau zuverlässiger Verbindungen zwischen beidseitigen homologen Gebieten über das Corpus Callosum behindern (Westernhausen et al., 2009). Bei Kindern mit ADHS war das Antwortmuster zeitlich vergrößert in der linken Hemisphäre und verkleinert in der rechten Hemisphäre und resultierte so in einer deutlichen bilateralen P1-Asynchronizität (|R-L|). Eine kompensatorische Reaktion könnte sein, dass indirekte neuronale Verbindungen entstehen können, die zu den beobachteten atypischen neurofunktionellen Mustern, wie die verspätete linkshemisphärische P1- Antwort, die verkleinerte P1-Latenz und die daraus resultierende starke Asynchronizität der P1-Latenz bei Kindern mit ADHS führen. Diese konsistenten Ergebnisse einer abweichenden linkshemisphärischen AC-Morphologie zusammengenommen mit einer bilateralen P1-Asynchronizität bei Kindern mit dem Subtyp ADHS zeigen, dass diese Modelle relevant für die Funktion der Aufmerksamkeit und die Entstehung von ADHS sein können. Seither-Preisler et al., 2014 erklärt dies durch ein Bottom-up-Entstehungsmodell, in dem durch die Wechselbeziehung von auditorischen und aufmerksamkeitsbetreffenden Dysfunktionen ineffiziente auditorische Prozesse entstehen, die einen negativen Effekt auf die Daueraufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis haben, weil mehr Ressourcen für eine niederschwellige Signalanalyse gebraucht werden.

Diese neurologischen Funde zeigen klar, dass AC-Anomalien bei Kindern mit ADHS zu finden sind, aber es erklärt nicht, warum Kinder mit ADHS unterschiedlich in den auditorischen Tests abschnitten. Zukünftige Forschung muss herausfinden, ob dieses spezifische Muster ein rechtsseitiges Defizit widerspiegelt oder einen Kompensationsmechanismus. Die Kinder mit ADHS unterschieden sich nur in den Tests der Tonstruktur- und Rhythmusmustererkennung (IMMA Gesamtwert, IMMA Rhythmischer Score, Metric Score und Metric Reaktionszeit) von den Kindern der Kontrollgruppe, sie unterscheiden sich nicht in den hörakustischen Tests, in denen es um die Hörgewohnheiten und die Schwellenunterscheidungen der Tonproduktion geht.



Dies bedeutet, dass die Tonerkennung gut funktioniert, aber die höher kognitiven musikalischen Funktionen beeinträchtigt sind. Wie in der AMseL II-Studie herausgefunden wurde, zeigten im Gegensatz dazu die Kinder mit dem Subtyp ADS gute Ergebnisse in den auditorischen Tests und hatten einen normal großen rechten HG (siehe Abbildung 32; Serrallach, Groß et al., 2016). Dies legt nahe, dass die beobachtete linksseitige Anomalie bei Kindern mit ADS effizient durch den gut entwickelten rechten HG kompensiert werden konnte. Zudem war die beidseitige Quellenwellenform, auch wenn sie in der Latenz verschoben war, gut ausbalanciert in der Form bei Kindern mit ADS (Serrallach, Groß et al., 2016). Es gibt Beweise dafür, dass die Funktion des AC und Verhaltensweisen wie z. B. Unaufmerksamkeit zusammenhängen. Der AC ist auf Grund seiner multimodalen Organisation und Funktion sehr weitläufig mit unterschiedlichen Hirnregionen verbunden, dadurch, dass er detaillierte Information weiterleitet und präzises Feedback von anderen Hirnregionen erhält. Über diese Verbindungen gibt es subkortikale und präfrontale Gebiete, die auch das Aufmerksamkeitsnetzwerk beinhalten, die die starke Abhängigkeit zwischen den auditorischen Funktionen und den Aufmerksamkeitsprozessen deutlich machen (Scheich et al., 2011; Seither-Preisler et al., 2014). Wie Studien bereits bewiesen, sind Abweichungen in temporal-occipitalen Gebieten (Wang et al., 2013; Lei et al., 2014) unter anderem auch im Temporallappen mit Aufmerksamkeitsproblemen verbunden (Zhang et al., 2009), die ein Hauptmerkmal von ADHS und ADS sind. Bei ADHS konnten zusätzlich Abweichungen im Frontallappen, wie auch in motorischen und verhaltensrelevanten Gebieten aufgezeigt werden. Vor allem frontostriatale und fronto-subthalamische Kreisläufe, die mit der Antwort-Inhibition und der exekutiven Kontrolle in Verbindung gebracht werden, waren beeinträchtigt (Konrad und Eickhoff, 2010). Dies wäre konsistent mit der Annahme, dass es bei ADHS und ADS unterschiedlich verdrahtete kortikale Pfade gibt, die sich in den auffällig unterschiedlichen Formen der Quellwellenformen zeigten.

Die in der AMseL II-Studie entdeckte Gemeinsamkeit der linksseitigen Auffälligkeit des AC bei Kindern mit ADHS und ADS (Serrallach, Groß et al., 2016) und die daraus entstehenden gemeinsamen Verhaltensprobleme wie Unaufmerksamkeit und Ablenkbarkeit wird gestützt durch die Erkenntnis, dass es eine hohe Überlappung von zentralen auditorischen Wahrnehmungs- und Verarbeitungsstörungen und AD(H)S gibt (Riccio et al., 2005) und durch dieses Störungsbild ebendiese der AD(H)S ähnlichen Symptome auftreten (American Speech-Language-Hearing Association, 2005). Wie bereits Seither-Preisler et al., 2014 aufzeigten, haben Kinder mit AD(H)S im Gegensatz zu Kontrollkindern eine bis zu fünfmal größere beidseitige Asynchronizität des P1-Antwortkomplexes und eine verspätete linkshemisphärische Antwort. AD(H)S-Kinder haben Probleme mit der fokussierten Aufmerksamkeit, die von der linken Gehirnhälfte vermittelt wird (Robertson et al., 1988). Diese verspätete linkshemisphärische P1-Antwort könnte durch eine verminderte neuronale Effizienz verursacht sein (Seither-Preisler et al., 2014). Hierin könnte einer der Gründe liegen, dass die in dieser Doktorarbeit aufgezeigten vor allem die höher kognitiven musikalischen Funktionen bei Kindern mit ADHS beeinträchtigt sind.

In der vorliegenden Doktorarbeit zeigte die Analyse der MEG-Quellwellenformen zwischen den Gruppen, dass Kinder mit dem Subtyp ADHS asynchronere, verbreiterte und verdoppelte Quellwellenkurven als die Kontrollgruppe zeigten. Der Größen- und Verhältnisunterschied des ACs könnte eine Erklärung für diese funktionellen Unterschiede bei Kindern mit ADHS sein. Der Vergleich der Quellwellenformen zwischen ADHS und ADS zeigte keinen Unterschied (Serrallach, Groß et al., 2016).

Die morphologischen HG-Varianten in der rechten und linken Hemisphäre zeigten keinen Unterschied zwischen ADHS, ADS und Kontrollgruppe. Konsequenterweise sollte auf Grund der unterschiedlichen Volumina der grauen Substanz des AC zwischen den Gruppen auch ein Unterschied der morphologischen HG-Varianten zu finden sein. Es könnte sein, dass die kleine Gruppengröße dafür verantwortlich ist, dass der Unterschied nicht gefunden wurde. Um die angenommenen Ergebnisse und Analyse der Quellwellenkurven und der morphologischen Varianten des HG zu überprüfen, sollte eine erweiterte Gruppengröße angestrebt werden (Serrallach, Groß et al., 2016)

In der vorliegenden Doktorarbeit zeigten sich ein positiver Zusammenhang zwischen Latenzdifferenz  $|R-L|$  und den Inkonsistenzwerten des Pitch-Tests und dem Dinosaurier Test Frequenz bei den Kindern mit ADHS. Je kleiner die Latenzdifferenz  $|R-L|$  war, umso weniger inkonsistent waren die Antworten der ADHS-Kinder und umso kleinere Frequenzunterschiede konnten sie entdecken. Ein weiterer Zusammenhang konnte zwischen der Größe des rechten HG, dem rechten HG/ PT-Verhältnis und einigen Variablen des Index der Musikalischen Performanz gefunden werden. Kinder mit einem größeren rechten HG zeigten ein besseres musikalisches Arbeitsgedächtnis. Ebenso zeigte sich bei einem größeren HG/ PT-Verhältnis rechts ein Zusammenhang von besseren rhythmischen Ergebnissen im Index der Musikalischen Performanz und der Detektion von kleineren Lautstärkeunterschieden. Noch deutlicher zeigte sich der Effekt in der linken Hemisphäre. Je größer der linke HG war, umso besser waren das musikalische Gedächtnis und die rhythmische Wahrnehmung von musizierenden Kindern mit ADHS. Auch das linke HG/ PT-Verhältnis korrelierte positiv mit dem Rhythmus-Wert des Index der Musikalischen Performanz. Hier wird deutlich, dass die Struktur und Funktion des auditorischen Cortex, die hörakustischen Fähigkeiten (Klangwahrnehmung) und die auditorisch-kognitiven Fähigkeiten (Tonstruktur- und Rhythmusmustererkennung) der Kinder mit ADHS stark zusammenhängen.

Aus den Daten dieser Doktorarbeit konnte kein Unterschied in der Anatomie und Funktionalität des AC zwischen musizierenden und nicht musizierenden Kindern mit ADHS gefunden werden. Musizierende Kinder mit ADHS konnten Halbtöne im Dinosaurier- Test besser erkennen und erzielten einen besseren IMMMA- Gesamtwert als die nicht musizierenden Kinder mit ADHS. Die charakteristischen Gruppenunterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS bleiben erhalten, unabhängig davon, ob sie nicht, wenig oder viel musizieren. Ein kausaler Zusammenhang, dass z.B. bessere musikalische Performanz die veränderte Anatomie bedingt, kann aus den vorliegenden Querschnittsdaten nicht gezogen werden (Schellenberg, 2019).

Seither-Preisler et al., 2014 demonstrierte, dass das Volumen der grauen Substanz, vor allem des rechten HG direkt mit der musikalischen Begabung, die durch den IMMA Test erhoben wurde (Gordon, 1986), und der Intensität der musikalischen Praxis verbunden ist (Schneider et al., 2002). Weiterhin zeigten die Längsschnittdaten der AMSeL I- und II-Studien, dass die Menge der musikalischen Praxis zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 signifikant mit der AC Morphologie zusammenhängt (Seither-Preisler et al., 2014). Das Volumen des rechten HG korrelierte mit der Genauigkeit der Frequenzunterscheidung (Seither-Preisler et al., 2014). Dies unterstützt zunächst einmal, dass ein großer rechter HG ein Zeichen für hohes musikalisches Potential ist, das die intrinsische Motivation des Kindes erhöht, ein musikalisches Instrument erlernen zu wollen, ungeachtet der sozialen Einflüsse. Die Größe des rechten und linken HG korrelierte positiv mit auditorischen Fähigkeiten

und Lese- und Schreibkenntnissen, was ein Beweis für die enge Verbindung zwischen AC-Morphologie, Perzeption und Kognition ist (Seither-Preisler et al., 2014). Auch hier konnte kein Unterschied in den morphologischen Varianten des HGs gefunden werden. Es ist bewiesen, dass musizierende Kinder, Jugendliche und Erwachsene größere Volumen der grauen Substanz im AC aufweisen und, dass dieses mit einer komplexeren Gyriifikation der HG einhergeht (Benner et al., 2017; Seither-Preisler et al., 2014). Um diese Annahmen weiter zu überprüfen, sollte eine Untersuchung mit einer größeren Gruppe von musizierenden Kindern mit ADHS angestrebt werden.

Die Gründe, warum diese angenommenen Ergebnisse hier nicht verifiziert werden konnten, kann der Gruppengröße und der Zusammensetzung der Gruppe geschuldet sein. Die Studienteilnehmer haben sich freiwillig gemeldet. Zudem war aus den studienbegleitenden Fragebögen und durch die persönlichen Gespräche mit den Eltern ersichtlich, dass die musizierenden Kinder mit ADHS nicht so häufig und lange übten wie die musizierenden Kinder der Kontrollgruppe. Ebenso berichteten musizierende Kinder mit ADHS, dass sie auf Grund ihrer Verhaltensauffälligkeiten frühzeitig aus dem Musikunterricht entlassen wurden und oftmals so die Freude am Musizieren verloren und nicht weiter praktizierten. Alle Studienteilnehmer schienen musikinteressiert, motiviert und nicht so stark in ihren Symptomen beeinträchtigt. Trotzdem kann man eine leichte Tendenz sehen, dass die Asynchronizität der P1-Antwort zwischen den musizierenden und den nicht musizierenden Kindern unterschiedlich ist. Die Asynchronizität der musizierenden Kinder mit ADHS war leicht verkleinert im Vergleich zu den nicht musizierenden Kindern mit ADHS. Die Effekte des Musizierens werden in Längsschnittuntersuchungen deutlicher und werden im Rahmen der Langzeitstudie AMseL I und II in Zukunft weiter untersucht.

Seither-Preisler et al., 2014 konnten zeigen, dass musikalisches Training die makroskopisch sichtbaren morphologischen Strukturen des AC nicht verändert, aber sich mit zunehmender Musizierpraxis die Reaktionszeit (Latenz) der auditorisch evozierten Antworten schneller verkürzt als bei wenig/ nicht musizierenden Probanden. Serrallach, Groß et al., 2016 zeigten in einer Langzeitanalyse von auditorisch evozierten Antworten von 109 Kindern (8-9 Jahre), die nach 3,6 Jahren erneut gemessen wurden, dass die P1-Latenz bei musizierenden Kindern nicht nur signifikant kürzer, sondern auch beidseitig ausbalancierter bzw. synchroner war als bei wenig/ nicht musizierenden Kindern. Während im Langzeitvergleich die Asynchronizität bei nichtmusizierenden Kindern unangetastet war, zeigten musizierende Kinder eine Reduktion der P1-Asynchronizität. Das Ausmaß dieser Langzeitsynchronisation korrelierte direkt mit der Menge der musikalischen Praxis zwischen MZP 1 und MZP 2 (Kontrolle:  $r = 0.27$ ,  $p = 0.009$ ; gemischte Gruppe der Kinder mit ADHS, ADS und Dyslexie:  $r = 0.58$ ,  $p = 0.0004$ ; für mehr Details siehe Abbildung 33). Bemerkenswerterweise waren die positiven Auswirkungen des musikalischen Trainings in der Gruppe der Kinder mit ADHS, ADS und Dyslexie größer ( $14.0 \pm 2.9$  ms; obere Abbildung in Abbildung 27) als in der Kontrollgruppe (mus:  $3.4 \pm 0.6$  ms; untere Abbildung in Abbildung 27). Diese Erkenntnisse zeigen den positiven Einfluss der musikalischen Praxis auf basale Klangverarbeitung und komplexe auditorische Mustererkennung (Serrallach, Groß et al., 2016) (Abbildung 33).

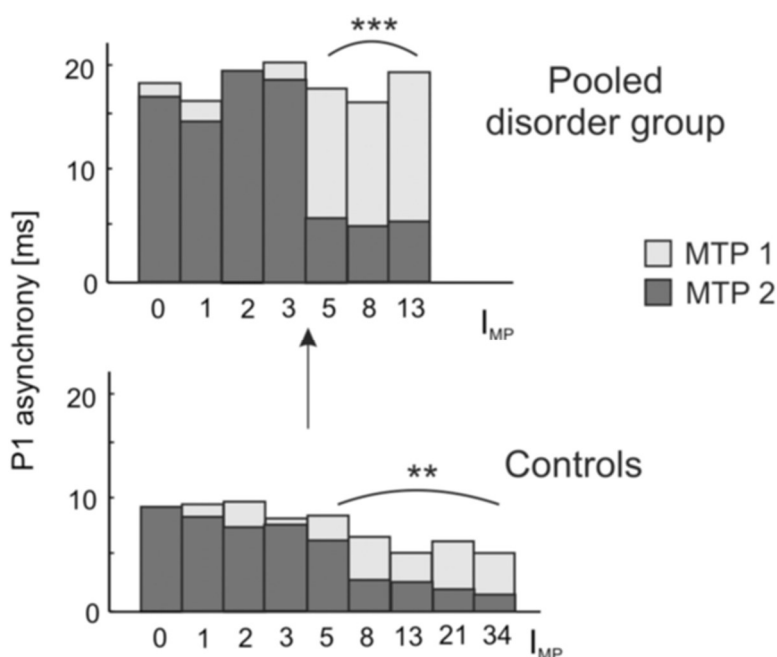


Abbildung 33| Rückläufigkeit der P1-Asynchronität nach drei Jahren. *Im oberen Schaubild ist die gemittelte Laufzeitverschiebung der P1-Antwort der ADHS Kinder im Vergleich zwischen erstem Messzeitpunkt (MP 1, im Alter von 8-9 Jahren; helle Balken) und einer weiteren Messung nach 3 Jahren (MP 2, im Alter von ca. 12 Jahren; dunkle Balken) in Abhängigkeit vom kumulativen Index der Musikalischen Praxis ( $I_{MP}$ ) logarithmisch dargestellt, und im unteren Schaubild für die Kontrollgruppe. Zwischen  $I_{MP}$  und dem Ausmaß der Laufzeitverschiebung der P1 (Asynchronität) konnte sowohl für die auffälligen als auch für die nicht auffälligen Kinder eine signifikante Korrelation über die Zeit beobachtet werden (AD(H)S: Spearman's  $p = 0,58$ ,  $***p = 0,0004$ ; oberes Paneel; Kontrollgruppe: Spearman's  $p = 0,27$ ,  $**p = 0,009$ ). Beide Gruppen zeigten einen substantiellen Anstieg der Synchronisation für  $I_{MP}$  Werte  $\geq 5$ , entsprechend einem Minimum der Musizierpraxis von z. B. 1 Stunde pro Woche über 5 Jahre oder 5 Stunden über 1 Jahr. Aufgrund der initial zwei- bis dreifach höheren Asynchronitätswerte der auffälligen Probanden zeigte das musikalische Training bei den auffälligen Kindern einen stärkeren Effekt als bei den Kindern ohne Entwicklungsstörungen. Daher sollten frühe musikpädagogische und musiktherapeutische Intervention bei Kindern AD(H)S eine besondere Wirkung zeigen (Serrallach, Groß et al., 2016).*

#### 4.4 Begrenzung

Es gibt Charakteristiken und Begrenzungen der Studie im Rahmen dieser Doktorarbeit, die die Ergebnisse beeinflusst haben können und die bei der Interpretation der Ergebnisse mitbedacht werden müssen. Ein Mangel dieser Studie kann in der kleinen Gruppengröße gesehen werden. Weiterhin kann die Verwendung einer Querschnittsstudie die Testpower begrenzen.

Die Tatsache, dass die Teilnehmer der Studie sich freiwillig mit ihren Eltern zur Studie anmelden konnten, die auf Grund der Vorinformationen zustimmen mussten, führte zu einer selbstgewählten Studiengruppe. Diese Form der Selektion der Studienteilnehmer schien dazu zu führen, dass die Studienteilnehmer motivierter, kooperativer und interessierter waren und dadurch vielleicht stärker betroffene Kinder und ihre Familien durch die hohen Hürden zur Studienteilnahme nicht eingeschlossen wurden. Zusätzlich benötigt man zum Musizieren ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit, Konzentration und Ausdauer, was ebenso dazu führen konnte, dass sich nur Kinder mit einer relativ mild ausgeprägten ADHS-Symptomatik zur Studie angemeldet haben.

Weiterhin wurde die Gruppe der musizierenden Kinder und die der nicht musizierenden Kinder nach der Intensität des musikalischen Trainings eingeteilt, und so wurden in die

Gruppe der nicht musizierenden Kinder auch Kinder eingeteilt, die gar kein oder schon etwas musikalische Vorerfahrung aufwiesen. Auf Grund dessen ist es schwierig, die Effekte zwischen den musizierenden und nicht musizierenden Kindern klar zu identifizieren. Hierfür ist die Analyse von Längsschnittdaten sinnvoller. Die Ergebnisse können ebenso mit Persönlichkeitseffekten verbunden werden und/ oder auf musikalische Eignung zurückgeführt werden, die sich auf die Ausdauer und Motivation, das musikalische Training intensiv zu verfolgen, auswirken. Diese erwähnten Begrenzungen sollten berücksichtigt werden, wenn diese Ergebnisse auf die Gruppe der ADHS-Kinder übertragen werden.

## 4.5 Fazit

ADHS wird mehrheitlich auf der Basis von Verhaltensbeobachtungen diagnostiziert, was zu einer diagnostischen Variabilität zwischen den Informanten, den Kulturen und Ländern führt (Polanczyk et al., 2007). Bis jetzt existiert keine allgemein anerkannte auf Gehirndaten bezogene Methode, die eine objektive Diagnostik für ADHS ermöglichen würde. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es durch die bilaterale P1-Asynchronizität der MEG-Daten möglich ist, zwischen Kindern mit ADHS und den Kindern der Kontrollgruppe zu unterscheiden. Ebenso erlaubt die Größe und Verhältnis des AC zunächst eine Unterscheidung zwischen der gemischten Gruppe AD(H)S (ADHS: siehe Doktorarbeit C. Groß; ADS: siehe Doktorarbeit B. Serrallach) und der Kontrollgruppe und im zweiten Schritt (bezugnehmend auf Serrallach, Groß et al., 2016) eine Unterscheidung der Differentialdiagnose ADHS und ADS. Ein größeres linkes PT und eine verkleinertes linkes HG/ PT-Verhältnis unterscheidet die ADHS- und die ADS-Kinder von der Kontrollgruppe. Über den rechten AC mit einem vergrößerten rechten PT und einem daraus resultierenden verminderten rechten HG/ PT-Verhältnis kann die ADHS-Gruppe von der ADS-Gruppe unterschieden werden (siehe auch Serrallach, Groß et al., 2016). Zudem zeigen Kinder mit ADHS und ADS eine bilaterale Asynchronizität, die linksseitig verspätet ist und bei Kindern mit ADHS am größten ausfällt. Musizierende Kinder mit ADHS zeigten einen größeren linken PT und die Tendenz, dass sich die bilaterale Asynchronizität über die Zeit verbessert (siehe auch Serrallach et al, 2016). In dieser Doktorarbeit zeigte sich bei Kindern mit ADHS ein Zusammenhang zwischen der Größe des rechten und linken HGs und dem musikalischen Arbeitsgedächtnis, sowie der Größe des linken HGs und dem linken HG/ PT- Verhältnisses und der Rhythmuswahrnehmung- und -produktion. Das rechte HG/ PT- Verhältnis korrelierte positiv mit der Rhythmischen Kognition und negativ mit dem Dinosaurier Test Intensität, je größer das rechte HG/ PT- Verhältnis war, umso kleinere Lautstärkeunterschiede konnten erkannt werden. Ebenso zeigte sich, dass je kleiner die absolute P1- Asynchronizität war, umso besser konnten Halbtöne erkannt werden und umso weniger Inkonsistenzwerte gab es im Pitch Test. Die musizierenden Kinder mit ADHS zeigten bessere Werte in der Frequenzunterscheidung des Dinosaurier Tests und im IMMA-Gesamtwert als die nicht musizierenden Kinder mit ADHS. Dies bedeutet, dass Musizieren bei Kindern mit ADHS eben diese höher kognitiven Fähigkeiten beeinflusst und verbessert, die bei dieser Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beeinträchtigt waren. Dies weist auf einen möglichen positiven Effekt des Musizierens bei Kindern mit ADHS hin.

Zusammenfassend ist es möglich, durch die bilaterale P1-Asynchronizität, die Größe und das Verhältnis HG/ PT des rechten und linken AC, zwischen AD(H)S und der Kontrollgruppe zu unterscheiden und auf der anderen Seite eine Differentialdiagnose

zwischen ADHS und ADS zu stellen. So können neuroanatomische und neurofunktionelle Parameter des auditorischen Cortex dazu beitragen, zusätzliche wertvolle Kennzeichen für ein zukünftiges auf Gehirndaten basierendes objektives Diagnoseverfahren für auditorisch bezogene Entwicklungsstörungen im Allgemeinen und im Speziellen für die Subgruppen ADHS und ADS zu definieren. Daraus resultierend ist es notwendig, weiterführend und detailliert zu forschen, um diese auditorisch evozierten Besonderheiten bei Kindern mit ADHS und ADS genauer zu erforschen und auf Basis der gezeigten Verbesserungen durch das Musizieren bei Kindern mit ADHS eine speziell auf das neuro-auditorische Profil von Kindern mit ADHS abgestimmte musikalisch basierte Therapie zu entwickeln.

#### 4.6 Weiterführende Forschung

Diese Ergebnisse und Erkenntnisse sollen die Art und Weise der Diagnose von Entwicklungsstörungen wie AD(H)S komplettieren, indem die Verwendung von neuroanatomischen und neurofunktionellen Parametern des auditorischen Cortex (und eventuell weitere, wie dem visuellen Cortex) ein zusätzliches gehirnbasiertes objektives Diagnoseverfahren ermöglicht. Natürlich müssen verschiedene Anforderungen und Konditionen erfüllt werden, dass diese Diagnoseverfahren allgemein anerkannt und genutzt werden. Beide Verfahren, MEG und MRT sind nicht-invasive und ungefährliche Methoden. Während MRT-Anlagen weit verbreitet und leicht zugänglich, aber auch teuer sind, sind MEG-Anlagen nur in einer begrenzten Anzahl von spezialisierten Forschungseinrichtungen erreichbar und sehr kostenintensiv. So würde eine besser erreichbare und kostengünstigere Alternative zum MEG gebraucht werden. EEG könnte eine angemessene Alternative sein. Beide, MEG und EEG produzieren stark korrelierende Signale und basieren auf der Analyse von elektronischen oder magnetischen Feldverteilungen über die Kopfoberfläche (MEG: magnetische Felder; EEG: elektrische Felder). Obwohl MEG einige Vorteile gegenüber dem EEG hat, wie die Messung von tangentialen Komponenten, die optimal mit der nach innen gerichteten Anatomie des menschlichen auditorischen Cortex zusammenpasst und eine genauere Quellmodellierung ermöglicht, sind beide Methoden gut entwickelt um verschiedene Aspekte der neuronalen Synchronisation innerhalb der und zwischen den Hemisphären zu untersuchen. So sollte es nach einer Periode von vergleichenden MEG-EEG Referenzmessungen möglich sein, EEG sicher zu implementieren. Ein Vorteil von EEG wäre seine Mobilität, so dass EEG-Messungen auch während einer musikalischen Intervention erfolgen könnte, und so die direkten Antworten auf diese erhoben werden könnten, um eine musikalische Therapieform zielgerichtet zu entwickeln. So wäre es zum einen notwendig, diese Erkenntnisse weiterführend zu erforschen, um eine objektivere gehirnbasierte Diagnose von Entwicklungsstörungen zu entwickeln und zum anderen die musikalisch bezogenen Erkenntnisse aus den Längsschnittdaten als Grundlage zu nehmen, um eine musikalische Therapie zu entwickeln, die durch die gleichzeitige Verwendung von EEG so möglichst effektiv auf die auditorischen Besonderheiten abgestimmt werden kann.

## 5 Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (AD(H)S) ist eine der häufigsten psychiatrischen Diagnosen des Kindes- und Jugendalters mit einer weltweiten Prävalenz von ca. 5 %. Sie ist eine chronisch verlaufende Verhaltensstörung im Kindes- und Jugendalter und manifestiert sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 30-50% bei veränderter Symptomatik (Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen treten in den Vordergrund, während die Hyperaktivität als sichtbares äußerliches Verhalten einem Gefühl der inneren Unruhe weicht) bis ins Erwachsenenalter. Die Diagnose erfolgt mehrheitlich auf der Basis von Verhaltensbeobachtungen, was zu diagnostischen Unterschieden zwischen Institutionen, Kulturen und Ländern führt. Eine objektive, auf Gehirndaten basierende Diagnose ist noch nicht etabliert. AD(H)S kann entweder durch das DSM oder ICD diagnostiziert werden. Die diagnostischen Kriterien und die Validität der Subtypen ADHS und ADS haben sich mit jeder neuen Ausgabe des DSM und ICD verändert und sind immer Grundlage der Diskussionsdebatte. Es ist noch wenig über den Einfluss von musikalischer Erfahrung auf die anatomische und funktionelle Entwicklung des auditorischen Cortex bei Kindern mit Entwicklungsstörungen wie AD(H)S bekannt. In dieser Doktorarbeit wurden in einer Querschnittsstudie die neuroanatomischen und neurofunktionellen Profile des auditorischen Cortex, ebenso wie die auditorische Leistungsfähigkeit von 37 Kindern mit diagnostizierter Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Subtyp ADHS) mit einer Kontrollgruppe in Bezug auf die Intensität der musikalischen Praxis, die musikalische Begabung und die musikalische Performanz verglichen. Die Fragestellungen dieser Doktorarbeit beziehen sich auf die strukturellen und funktionellen Eigenschaften des auditorischen Cortex, auf die auditorisch-kognitiven Fähigkeiten und auf die Auswirkung des intensiven Musizierens auf die auditorisch-kognitiven Fähigkeiten bei Kindern mit dem Subtyp ADHS. Auf Grund der dargestellten Ergebnisse der AMseL II-Studie wurde festgestellt, dass es ein spezifisches auditorisches und neurologisches Profil von Kindern mit dem Subtyp ADHS gibt, das sich sowohl vom Subtyp ADS als auch von dem der Kontrollgruppe unterscheidet. Es stellt sich hier aber weiterhin die Frage, ob dieses spezielle auditorische Profil bei Kindern mit dem Subtyp ADHS auch mit speziellen auditorischen Eigenschaften verbunden ist. In der AMseL I-Studie zeigten Kinder mit AD(H)S verkleinerte Volumina des HG, kleinere HG/PT-Verhältnisse und vergrößerte Volumina des PT, die mit einer bilateralen P1-Asynchronizität einhergingen. In dieser vorausgegangenen Studie (Seither-Preisler 2014) wurde keine Unterscheidung zwischen den Subtypen ADHS und ADS gemacht, es zeigte sich aber in Pilotstudien, dass sich das neuro-auditorische Profil von ADS und ADHS deutlich unterscheiden müsste. Daraus folgte die Annahme, dass Kinder mit dem Subtyp ADHS ein eigenes, spezifisches neuroanatomisches und neurofunktionelles auditorisches Profil zeigen müssten: bei ADHS größere PTs, verkleinerte HGs und daraus resultierend kleinere HG/PT-Verhältnisse, sowie bilaterale P1-Asynchronizitäten, bei ADS hingegen im rechten AC völlig andere anatomische Biomarker als bei ADHS (Serrallach, Groß et al., 2016). Es wurde in der vorliegenden Arbeit angenommen, dass musizierende Kinder mit ADHS größere Volumina der grauen Substanz des ACs haben als nicht musizierende Kinder mit ADHS. Ebenso sollten musikalisch trainierte Kinder mit dem Subtyp ADHS bessere Ergebnisse in den auditorischen Tests erzielen als nicht musikalische Kinder mit ADHS. Kinder mit der Diagnose ADHS zeigten verglichen mit nicht betroffenen Gleichaltrigen der Kontrollgruppe eine charakteristische Morphologie im auditorischen Cortex mit einem kleineren linken HG, einem vergrößerten linken und rechten PT, und

daraus resultierend einem beidseitig kleineren HG/ PT-Verhältnis. Weiterhin konnte bei Kindern mit dem Subtyp ADHS eine deutlich vergrößerte bilaterale P1-Asynchronizität mit einer verspäteten P1-Antwort links und einer verfrühten P1-Antwort rechts im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden. Die Leistung der Kinder mit dem Subtyp ADHS unterschieden sich auch in den auditorisch-kognitiven Messungen von der Kontrollgruppe. Kinder der Kontrollgruppe erzielten im rhythmischen Wert und im Gesamtwert des IMMA- Tests und im Gesamtwert und in der Reaktionszeit des Metric Tests deutlich bessere Ergebnisse als die Kinder mit ADHS. Musizierende Kinder mit ADHS konnten Frequenzen im Dinosaurier-Test besser erkennen und hatten einen besseren IMMA-Gesamtwert als die nicht musizierenden Kinder mit ADHS. Ebenso zeigten sich einige Zusammenhänge zwischen dem intensiven Musizieren und den neurologischen Besonderheiten und den auditorisch-kognitiven Fähigkeiten der Kinder mit dem Subtyp ADHS. Kinder mit ADHS mit einer kleineren Latenzdifferenz |R-L| zeigten kleinere Inkonsistenzwerte im Pitch-Test und kleinere Frequenzunterschiede im Dino-Test. Kinder mit ADHS und einem größeren rechten Verhältnis (HG/PT) zeigten bessere Werte in der Rhythmuserkennung und konnten kleinere Lautstärkeunterschiede wahrnehmen. Kinder mit ADHS mit einem größeren linken HG zeigten ein besseres musikalisches Gedächtnis und eine bessere Rhythmuserkennung im Musiziertest. Kinder mit einem größeren linken HG/PT-Verhältnis zeigten ebenfalls bessere Werte im Rhythmustest. Die Effekte waren in der linken Hemisphäre deutlich stärker ausgeprägt als in der rechten Hemisphäre. In der Diskussion wird bezugnehmend auf meine mit Frau Serrallach gemeinsam und als gleichberechtigte Erstautorin geschriebene Publikation (Serrallach, Groß et al., 2016) darauf hingewiesen, dass es möglich ist, ein spezifisches neuro-auditorisches Profil von Kindern mit dem Subtyp ADHS zu identifizieren, das sich von der Kontrollgruppe (Doktorarbeit C. Groß) und von der ADS-Gruppe (Doktorarbeit B. Serrallach) mit einer Sensitivität von ~90 % abgrenzt. In diesem Sinne erlauben es die identifizierten neurologischen Biomarker, eine spezifische Differentialdiagnose für ADHS in Abgrenzung zu ADS zu erstellen (Serrallach, Groß et al., 2016; Seither- Preisler et al., 2014). Diese Doktorarbeit zeigt, dass ein größeres linkes PT und ein verkleinertes linkes HG/PT-Verhältnis die ADHS- von der Kontrollgruppe unterscheidet. In Bezug auf den rechten AC kann die ADHS-Gruppe darüber hinaus von der ADS-Gruppe unterschieden werden. Außerdem zeigen Kinder mit ADHS und ADS eine bilaterale Asynchronizität, die meistens linksseitig verspätet ist und bei Kindern mit ADHS im Gegensatz zu Kindern mit ADS auffällige L-R-Asymmetrien bzgl. der Amplitude und Breite der P1-Antwort aufweist (Serrallach, Groß et al., 2016).

Zusammenfassend ist es möglich, durch die bilaterale P1-Asynchronizität und die Größe und das Verhältnis des linken AC in einem ersten Schritt zwischen AD(H)S und der Kontrollgruppe zu unterscheiden und in einem zweiten Schritt aufgrund der rechtshemisphärischen Unterscheide eine Differentialdiagnose zwischen ADHS und ADS zu erstellen (Serrallach, Groß et al, 2016). In diesem Sinne können neuroanatomische und neurofunktionelle Parameter des auditorischen Cortex dazu beitragen, zusätzliche wertvolle Kennzeichen für ein zukünftiges auf Gehirndaten basierendes objektives Diagnoseverfahren für auditorisch bezogene Entwicklungsstörungen im Generellen und im Speziellen für die Subgruppen ADHS und ADS zu definieren. Daraus resultierend ist es notwendig, weiterführend und detailliert zu forschen, um diese auditorisch evozierten Besonderheiten bei Kindern mit ADHS und ADS genauer zu eruieren und auf Basis der gezeigten musizierbedingten Neuroplastizität bei Kindern mit ADHS eine speziell auf das individuelle neuro-auditorische Profil abgestimmte musikalisch basierte Therapie zu entwickeln.



---

## 6 Literaturverzeichnis

- Abdul-Kareem, I. A. and Sluming, V. (2008). Heschl gyrus and its included primary auditory cortex: structural MRI studies in healthy and diseased subjects. *J Magn Reson Imaging*, 28(2):287–99.
- Abikoff, H., Courtney, M. E., Szeibel, P. J., and Koplewicz, H. S. (1996). The effects of auditory stimulation on the arithmetic Performanz of children with ADHD and nondisabled children. *J Learn Disabil*, 29(3):238–46.
- Altenmüller, E. (2008). Neurology of musical Performanz. *Clin Med* 8:410–413.
- Altenmüller, E., Marco-Pallares, J., Münte, T.F., und Schneider, S. (2009). Neural reorganization underlies improvement in stroke-induced motor dysfunction by music-supported therapy. *Ann. N.Y. Acad.*
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. American Psychiatric Association, Washington, DC, 4th edition.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V*. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 5th edition.
- American Speech-Language-Hearing Association (2005). (central) auditory processing disorders. Technical Report.
- Baeyens, D., Roeyers, H., Vande, W. J. (2006). Subtypes of attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD): distinct or related disorders across measurement levels? *Child Psychiatry Hum Dev* 36:403–417.
- Bailey, T. (2012). Beyond DSM: the role of auditory processing in attention and its disorders. *Appl Neuropsychol Child* 1:112–120.
- Bangert, M., Haeusler, U., Altenmüller, E. (2001). On practice: how the brain connects piano keys and piano sounds. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 930, 425e428.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121(1):65–94.
- Barkley, R.A., Koplowitz, S., Anderson, T., McMurray, M. B.(1997b). Sense of time in children with ADHD: Effects of duVerhältniss, distraction, and stimulant medication. *Journal of the International Neuropsychological Society* 3, 359–369.
- Barkley, R. A., Edwards, G., Laneri, M., Fletcher, K., Metevia, L. (2001). Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *J Abnorm Child Psychol* 29(6):541–56.
- Barkley, R. A. (2003). Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Brain Dev* 25(2):77–83.
- Barry, R. J., Johnstone, S. J., and Clarke, A. R. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 114(2):184–98.

- 
- Bartos, M., Vida, I., Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 8:45–56.
  - Baumgärtel, A., Wolraich, M. L., Dietrichs, M. (1995). Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34 (5), 629-638.
  - Beane, M. und Marrocco, R.T. (2004). Norepinephrine and acetylcholine mediation of the components of reflexive attention: implications for attention deficit disorders. *Prog Neurobiol*, 74, 167-181.
  - Benner, J., Wengenroth, M., Reinhardt, J., Stippich, C., Schneider, P., & Blatow, M. (2017). Prevalence and function of Heschl's gyrus morphotypes in musicians. *Brain Structure and Function*, 1-17.
  - Bernhofs, V. (2013). Pitch and rhythm structures for aural attention training. Riga: Jazeps Vitols Latvian academy of music, pp. 221.
  - Besson, M., Faita, F. (1995). An event-related potential (ERP) study of musical expectancy: comparison of musicians with nonmusicians. *J Exp Psychol. Human Percept Perform* 21:1278 – 1296.
  - Besson M, Chobert J, Marie C (2011) Transfer of training between music and speech: common processing, attention, and memory. *Front Psychol* 2:94.
  - Biederman, J. und Spencer, T. (1999). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry*, 46, 1234-1242.
  - Bush, G., Valera, E. M., Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 57:1273–1284.
  - Campain, R. und Minckler, J. (1976). A note on the gross configuration of the human auditory cortex. *Brain Lang* 3:318–323.
  - Carmelli, D., Swan, G.E., DeCarli, C., Reed, T. (2002). Quantitative genetic modeling of regional brain volumes and cognitive Performance in older male twins. *Biol Psychol* 61:139 –155.
  - Castellanos, F. X. (1997). Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 36:381–393.
  - Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N., Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288(14):1740–8.
  - Celesia, G. G. (1976). Organization of the auditory cortical areas in man. *Brain* 99:403–414.
  - Chen, J. L., Penhune, V. B., Zatorre, R. J. (2008). Moving on time: Brain network for auditory-motor synchronization is modulated by rhythm complexity and musical training. *J Cogn Neurosci* 20:226 –239.
  - Chermak, G. D., Musiek, F. E (1997). Central auditory processing disorders: new perspectives. San Diego: Singular Publishing Group.

- 
- Chermak, G. D., Hall, J. W. 3rd, Musiek, F. E. (1999). Differential diagnosis and management of central auditory processing disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Audiol* 10:289–303.
  - Chobert, J., Francois, C., Velay, J. L., Besson, M. (2012). Twelve months of active musical training in 8-to 10-year-old children enhances the preattentive processing of syllabic duration and voice onset time. *Cereb Cortex* 24: 956–967.
  - Chobert J, Francois C, Velay JL, Besson M (2014) Twelve months of active musical training in 8- to 10-year-old children enhances the preattentive processing of syllabic duration and voice onset time. *Cereb Cortex* 24: 956–967.
  - Christakou, A., Murphy, C., Chantiluke, K., Cubillo, A., Smith, A. B., Giampietro, V., Daly, E., Ecker, C., Robertson, D., MRC AIMS consortium, Murphy, D. G., Rubia, K, (2012). Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and with Autism. *Molecular Psychiatry Mol Psychiatry*. 2013 Feb;18(2):236-44.
  - Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., and Selikowitz, M. (2001a). Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 112(5):815-826.
  - Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., and Selikowitz, M. (2001b). EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 112(11):2098-2105.
  - Clynes, M. and Walker, J. (1986). Music as time's measure. *Music Perception: An Interdisciplinary Journal* 4(1): pp. 85–119.
  - Coull, J. T., Cheng, R. -K., Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology* 36, 3–25.
  - Dalboni dal Rocha, J.F., Benner, J., Schneider, P., Golestani, N. (2019) TASH: Toolbox for the Automated Segmentation of Heschl's gyrus, submitted to Scientific Reports.
  - Dawes, P., Sirimanna, T., Burton, M., Vanniasegaram, I., Tweedy, F., Bishop, D. V. (2009) Temporal auditory and visual motion processing of children diagnosed with auditory processing disorder and dyslexia. *Ear Hear* 30:675–686.
  - Dawes, P., und Bishop, D. (2009). Auditory processing disorder in relation to developmental disorders of language, communication and attention: a review and critique: research report. *Int. J. Lang. Comm. Dis.*, 44, 440–465.
  - Dehaene-Lambertz, G., and Spelke, E. S. (2015). The Infancy of the Human Brain. *Neuron* 88, 93–109.
  - Dockstader, C., Gaetz, W., Cheyene, D., Wang, F., Castellanos, F. X., Tannock, R. (2008). MEG event-related desynchronization and synchronization deficits during basic somatosensory processing in individuals with ADHD. *Behav Brain Funct* 4: 8.
  - Döpfner, M. und Lehmkuhl, G. (2000). Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD10 und DSMIV (DISYPS KJ), Ed 2. Bern, Switzerland: Verlag Hans Huber.

- 
- Döpfner, M., Breuer, D., Wille, N., Erhart, M., Ravens-Sieberer, U., BELLA study group (2008). How often meet children ICD-10/ DSM-IV criteria of Attention Deficit-/ Hyperactivity Disorder (ADHD) and Hyperkinetic Disorder (HD)? Parent based prevalence rates in a national sample. *European J. of Child and Adolescent Psychiatry* 17, 59-70.
  - Dorsaint-Pierre, R., Penhune, V. B., Watkins, K. E., Neelin, P., Lerch, J. P., Bouffard, M., Zatorre, R. J. (2006). Asymmetries of the planum temporale and Heschl's gyrus: relationship to language lateralization. *Brain* 129:1164–1176.
  - Dos Santos Sequeira, S., Woerner, W., Walter, C., Kreuder, F., Lueken, U., Westerhausen, R., Wittling, R. A., Schweiger, E., and Wittling, W. (2006). Handedness, dichotic-listening ear advantage, and gender effects on planum temporale asymmetry— a volumetric investigation using structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia*, 44(4):622–36.
  - Dos Santos Sequeira, A., Biazoli, C. E., Comfort, W. E., Rohde, L. A., Sato, J. R. (2014). Abnormal Functional Resting-State Networks in ADHD: Graph Theory and Pattern Recognition Analysis of fMRI Data. *Biomed Res Int* 380531.
  - Dt. Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2007). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte Verlag, S. 239 – 254.
  - Edeline, J. M. (1999). Learning-induced physiological plasticity in the thalamo-cortical sensory systems: a critical evaluation of receptive field plasticity, map changes and their potential mechanisms. *Prog Neurobiol* 57: 165–224.
  - Eiraldi, R.B., Power, T. J., Karustis, J. L., Goldstein, S. G. (2000). Assessing ADHD and comorbid disorders in children: The Child Behaviour Checklist and the Devereux Scales of Mental Disorders. *J Clin Child Psychol* 29:3–16.
  - Elmer, S., Hänggi, J., Meyer, M., and Jäncke, L. (2013). Increased cortical surface area of the left planum temporale in musicians facilitates the categorization of phonetic and temporal speech sounds. *Cortex*, 49(10):2812–21.
  - Emmorey, K., Allen, J. S., Bruss, J., Schenker, N., Damasio, H. (2003). A morphometric analysis of auditory brain regions in congenitally deaf adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:10049–10054.
  - Ericsson, K. A., Krampe, R. T., Tesch-Romer, C. (1993). The role of deliberate practice in the acquisition of expert Performanz. *Psychol Rev* 100: 363–406.
  - Falter, C. M. und Noreika, V. (2011). Interval timing deficits and abnormal cognitive development. *Front Integr Neurosci* 5:26.
  - Fan, J. and Posner, M. (2004). Human attentional networks. *Psychiatr Prax*, 31 Suppl 2, S210-214.
  - Faraone S, Biederman J, Weber W, Russell R (1998). Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorders: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:185–193.
  - Faraone, S. V. und Biederman, J. (1998): Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 44:951–958.

- 
- Flaugnacco, E., Lopez, L., Terribili, C., Montico, M., Zoia, S., and Schön, D. (2015). Music training increases phonological awareness and reading skills in developmental dyslexia: a randomized control trial. *PLoS ONE* 10: e 0138715.
  - Ford, T., Goodman, R., Meltzer, H. (1999). The British Child and Adolescent Mental Health Survey. The prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(10):1203–11.
  - Forster, E. V., Zatorre, R. (2010). Cortical structure predicts success in performing musical transformation judgments *NeuroImage* 53 (2010) 26–36.
  - Franzen, J. D., Wilson, T. W. (2012). Amphetamines modulate prefrontal  $\alpha$  oscillations during attention processing. *Neuroreport* 23: 731–5.
  - Fujioka, T., Ross, B., Kakigi, R., Pantev, C., and Trainor, L. J. (2006). One year of musical training affects development of auditory cortical-evoked fields in young children. *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 10):2593–2608.
  - Galaburda, A. M., Sanides, F. (1980). Cytoarchitectonic organization of the human auditory cortex. *J Comp Neurol* 190:597–610.
  - Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F., and Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*, 18(2):222–33.
  - Galaburda, A. M., Corsiglia, J., Rosen, G. D., and Sherman, G. F. (1987). Planum temporale asymmetry, reappraisal since Geschwind and Levitsky. *Neuropsychologia*, 25(6):853–868.
  - Gaub, M., Carlson, C. L. (1997). Behavioural characteristics of DSM-IV ADHD subtypes in a school-based population. *J Abnorm Child Psychol* 25:103–111.
  - Geschwind, N. and Levitsky, W. (1968). Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*, 161(3837): 186–7.
  - Golestani, N., Molko, N., Dehaene, S., LeBihan, D., and Pallier, C. (2007). Brain structure predicts the learning of foreign speech sounds. *Cereb Cortex* 17(3):575–82.
  - Golestani, N., Price, C.J., Scott, S. K. (2011). Born with an ear for dialects? Structural plasticity in the expert phonetician brain. *J Neurosci* 31:4213– 4220.
  - Gordon, E. (1986) *Intermediate measures of music audiation*. Chicago: GIA Publications.
  - Habas, P. A., Scott, J. A., Roosta, A., Rajagopalan, V., Kim, K., Rousseau, F., Barkovich, A. J., Glenn, O. A., Studholme, C. (2012). Early folding patterns and asymmetries of the normal human brain detected from in utero MRI. *Cereb Cortex* 22:13–25.
  - Hackett, T. A. and Kaas, J. H. (2004). Auditory cortex in primates: Functional subdivisions and processing streams. In Gazzaniga, M. S., editor, *The Cognitive Neurosciences III*, pages 215–32. MIT Press, London, Cambridge/MA.
  - Hartwigsen, G., Baumgaertner, A., Price, C. J., Koehnke, M., Ulmer, S., Siebner, H. R. (2010). Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:16494 –16499.

- 
- Heinrich-Grahams, E., Franzen, J. D., Knott, N. L., White, M. L., Wetzel, M. W., Wilson, T. W. (2014). Pharmacologic-MEG evidence for attention related hyper-connectivity between auditory and prefrontal cortices in ADHD. *Psychiatry Res* 221(3): 240–245.
  - Herholz, S. C., Zatorre, R. J. (2012). Musical training as a framework for brain plasticity: behavior, function, and structure. *Neuron* 76:486–502.
  - Hill, J., Dierker, D., Neil, J., Inder, T., Knutsen, A., Harwell, J., Coalson, T., Van Essen, D. (2010). A surface-based analysis of hemispheric asymmetries and folding of cerebral cortex in term-born human infants. *J Neurosci* 30:2268–2276.
  - Hubl, D., Dougoud-Chauvin, V., Zeller, M., Federspiel, A., Boesch, C., Strik, W., Dierks, T., Koenig, T. (2009). Structural analysis of Heschl's Gyrus in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 61:1–9.
  - Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., Posthuma, D., Mandl, R.C.W., Baaré, W.F., van Oel, C., van Haren, N.E., Collins, D.L., Evans, A.C., Amunts, K., Bürgel, U., Zilles, K., de Geus, E., Boomsma, D.I., Kahn, R.S. (2006). Genetic contributions to human brain morphology and intelligence. *J Neurosci* 26:10235–10242.
  - Huss, M. (2004). Was wird aus Kindern mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung? Vom Zappelphilipp zum ausgewachsenen Chaoten. *MMW Fortschr Med* 146:36–39.
  - Huss, M., Verney, J. P., Fosker, T., Mead, N., and Goswami, U. (2011). Music, rhythm, rise time perception and developmental dyslexia: perception of musical meter predicts reading and phonology. *Cortex*, 47(6):674–89.
  - Hyde, K. L., Lerch, J., Norton, A., Forgeard, M., Winner, E., Evans, A. C., and Schlaug, G. (2009). Musical training shapes structural brain development. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(10):3019–3025.
  - Hynd, G. W., Semrud-Clikeman, M., Lorys, A. R., Novey, E. S., and Eliopoulos, D. (1990). Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol*, 47(8):919–26.
  - Iglesias, J., Eriksson, J., Grize, F., Tomassini, M., Villa, A. E. (2005). Dynamics of pruning in simulated large-scale spiking neural networks. *BioSystems* 79:11–20.
  - Jackson, N. A. (2003). A survey of music therapy methods and their role in the treatment of early elementary school children with ADHD. *Journal of Music Therapy*, 40(4):302– 323.
  - Jäncke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., Shah, N. J. (2000). Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Brain Res Cogn Brain Res* 10:51– 66.
  - Jäncke, L., Gaab, N., Wüstenberg, T., Scheich, H., and Heinze, H. J. (2001). Shortterm functional plasticity in the human auditory cortex: an fMRI study. *Brain research. Cognitive brain research*, 12(3):479–485.
  - Jäncke, L. (2009). The plastic human brain. *Restor Neurol Neurosci* 27:521– 538.
  - Janzen, T. B., Thaut, M. H. (2018). Rethinking the role of music in the neurodevelopment of autism spectrum disorder. *Music & Science* 1, 1-18.

- 
- Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Kraemer, H. C., Lenora, N. et al. (2001). ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 147–158.
  - Johnstone, S. J., Barry, R. J., Anderson, J. W. (2001). Topographic distribution and developmental timecourse of auditory event-related potentials in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol* 42:73–94.
  - Kölsch, S., Siebel, W. (2005). Towards a neural basis of music perception. *Trends in Cognitive Science*, 9 (12), 578–584.
  - Kölsch, S., Fritz, T., Schulze, K., Alsop, D., Schlaug, G. (2005). Adults and children processing music: an fMRI study. *Neuroimage* 25:1068 –1076.
  - Konrad, K., und Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum. Brain Mapp.* 31,904–916.
  - Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R., and Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 59(7):643–51.
  - Kraus, N. und Chandrasekaran, B. (2010). Music training for the development of auditory skills. *Nat Rev Neurosci* 11:599–605.
  - Kuperman, S., Johnson, B., Arndt, S., Lindgreen, S., Wolraich, M. (1996). Quantitative EEG Differences in a Nonclinical Sample of Children with ADHD and Undifferentiated ADD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 35 (8) 1009–1017.
  - Lahey, B. B., Applegate, B., Mc Burnett, K., Biederman, J., Greenhill, L., Hynd, G. W., Barkley, R. A., Newcorn, J., Jensen, P., Richters, J., Garfinkel, B., Kerdyk, L., Frick, P. J., Ollendick, T., Perez, D., Hart, E. L., Waldman, I., Shaffer, D. (1994). DSM-IV field trials for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 151:1673–1685.
  - Lei, D., Ma, J., Du, X., Shen, G., Jin, X., und Gong, Q. (2014). Microstructural Abnormalities in the combined and inattentive subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Sci. Reports* 4:6875.
  - Leonard, C. M., Eckert, M. A., Lombardino, L. J., Oakland, T., Kranzler, J., Mohr, C. M., King, W. M., Freeman, A. (2001). Anatomical risk factors for phonological dyslexia. *Cereb Cortex* 11:148–157.
  - Leonard, C. M., Puranik, C., Kuldau, J. M., Lombardino, L. J. (1998). Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's gyrus: where is it? *Cereb Cortex* 8:397–406.
  - Lesiuk, T. (2014). Music perception ability of children with executive function deficits. *Psychology of Music*.
  - Luck, S. J. (2005). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge, MA: MIT Press.
  - Marie, D., Jobard, G., Crivello, F., Perchey, G., Petit, L., Mellet, E., Joliot, M., Zago, L., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N. (2013). Descriptive anatomy of Heschl's gyri in 430 healthy

volunteers, including 198 left-handers. *Brain Struct Funct*. Advance online publication. Retrieved July 5, 2014. doi: 10.1007/s00429-013-0680-x.

- McInerney, R. J. and Kerns, K. A. (2003). Time reproduction in children with ADHD: motivation matters. *Child Neuropsychol* 9(2):91–108.
- Meyer, M., Elmer, S., and Jäncke, L. (2012). Musical expertise induces neuroplasticity of the planum temporale. *Ann N Y Acad Sci*, 1252:116–23.
- Molina, B. S., Hinshaw, S. P., Swanson, J. M. et al. (2009). The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48: 484–500.
- Mongea, J., Gomez, C., Pozaa, J., Fernándezc, A., Quinteroc, J., Horneroa, R. (2015). MEG analysis of neural dynamics in attention-deficit/hyperactivity disorder with fuzzy entropy. *Medical Engineering and Physics* 37 416–423.
- Moreno, S., Marques, C., Santos, A., Santos, M., Castro, S. L., and Besson, M. (2009). Musical training influences linguistic abilities in 8-year-old children: more evidence for brain plasticity. *Cereb. Cortex* 19, 712–723.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., and Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* 13(4):684–701.
- Mostofsky, S. H., Rimrodt, S. L., Schafer, J. G. B., Boyce, A., Goldberg, M. C., Pekar, J. J., Denckla, M. B. (2006). Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. *Biological Psychiatry* 59, 487–494.
- Müller, A., Candrian, G., Kropotov, J. (2011). *ADHS -Neurodiagnostik in der Praxis*. Springer Berlin Heidelberg. Kindle-Version.
- Münte, T. F., Altenmüller, E., Jäncke, L. (2002). The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nat Rev Neurosci* 3:473–478.
- Näätänen, R., Picton, T.W. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24(4) 375-425.
- Nickisch, A., Gross, M., Schönweiler, R., Uttenweiler, V., am Zehnhoff-Dinnesen, A., Berger R. (2007). *Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen - Konsensus-Statement der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie*. *HNO* 2007; 55:61-72.
- Nombela, C., Hughes, L. E., Owen, A. M., and Grahn, J. A. (2013). Into the groove: can rhythm influence parkinson's disease? *Neurosci Biobehav Rev*, 37(10 Pt 2):2564–70.
- Noreika, V., Falter, C. M., Rubia, K. (2013). Timing deficits in attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 51(2):235–266.
- Oikkonen, J., Huang, Y., Onkamo, P., Ukkola-Vuoti, L., Raijas, P., Karma, K., Vieland, V. J., Jarvela, I. (2014). A genome-wide linkage and association study of musical aptitude identifies loci containing genes related to inner ear development and neurocognitive functions. *Mol Psychiatry*. Advance online publication. Retrieved July 5, 2014. doi:10.1038/mp.2014.8.



- 
- Ostrander, R., Weinfurt, K. P., Yarnold, P. R., August, G. J. (1998). Diagnosing attention deficit disorders with the Behavioural Assessment System for Children and the Child Behaviour Checklist: test and construct validity analyses using optimal discriminant classification trees. *J Consult Clin Psychol* 66:660–672.
  - Overy, K. (2003). Dyslexia and music. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999(1):497–505. 10.1196/annals.1284.060.
  - Park, B. Y., Kim, M., Seo, J., Lee, J. M., Park, H. (2015). Connectivity Analysis and Feature Classification in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Sub-Types: A Task Functional Magnetic Resonance Imaging Study *Brain Topogr* 29(3):429-39.
  - Pelham, W. E., J., Waschbusch, D. A., Hoza, B., Gnagy, E. M., Greiner, A. R., Sams, S. E., Vallano, G., Majumdar, A., and Carter, R. L. (2011). Music and video as distractors for boys with ADHD in the classroom: comparison with controls, individual differences, and medication effects. *J Abnorm Child Psychol*, 39(8):1085–98.
  - Penhune, V. B., Zatorre, R. J., MacDonald, J. D., Evans, A. C. (1996). Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 6:661–672.
  - Penhune, V. B., Cismaru, R., Dorsaint-Pierre, R., Petitto, L. A., Zatorre, R. J. (2003). The morphometry of auditory cortex in the congenitally deaf measured using MRI. *Neuroimage* 20:1215–1225.
  - Penhune, V. B. (2011). Sensitive periods in human development: evidence from musical training. *Cortex* 47:1126 –1137.
  - Petersen, S. E. and Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci* 35(1):73–89.
  - Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., and Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta regression analysis. *Am J Psychiatry* 164(6):942–8.
  - Ponton, C., Eggermont, J. J., Khosla, D., Kwong, B., Don, M. (2002). MatuVerhältnisn of human central auditory system activity: separating auditory evoked potentials by dipole source modeling. *Clin Neurophysiol* 113:407– 420.
  - Posner, M. I. and Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13:25–42.
  - Posner, M.I. und Rothbart, M.K. (2007). Research on attention networks as a model for the integVerhältnisn of psychological science. *Annu Rev Psychol*, 58, 1-23.
  - Preis, S., Jancke, L., Schmitz-Hillebrecht, J., Steinmetz, H. (1999). Child age and planum temporale asymmetry. *Brain Cogn* 40:441– 452.
  - Rademacher, J., Caviness, V. S., Steinmetz, H., Galaburda, A. M. (1993). Topographical variation of the human primary cortices: implications for neuroimaging, brain mapping, and neurobiology. *Cereb Cortex* 3:313–329.
  - Rademacher, J., Morosan, P., Schleicher, A., Freund, H. J., Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex in women and men. *NeuroReport* 12:1561–1565.

- 
- Reifinger, J. (2006). Skill development in rhythm perception and Performanz: a review of literature. *Update Appl Res Music Educ* 25:15–27.
  - Ressel, V., Pallier, C., Ventura-Campos, N., Díaz, B., Roessler, Avila, C., Sebastián-Gallés, N. (2012). An effect of bilingualism on the auditory cortex. *J Neurosci* 32:16597–16601.
  - Riccio, C. A., Hynd, G. W., Cohen, M. J., Hall, J., Molt, L. (1994). Comorbidity of central auditory processing disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:849–857.
  - Riccio, C. A., Cohen, M. J., Garrison, T., Smith, B. (2005). Auditory processing measures: correlation with neuropsychological measures of attention, memory, and behavior. *Child Neuropsychol* 11:363–372.
  - Rickson, D. J. (2006). Instructional and improvisational models of music therapy with adolescents who have attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A comparison of the effects on motor impulsivity. *Journal of Music Therapy*, 43(1):39–62.
  - Robertson, L. C., Lamb, M. R., and Knight, R. T. (1988). Effects of lesions of temporalparietal junction on perceptual and attentional processing in humans. *J Neurosci*, 8(10):3757–69.
  - Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C. R., Simmons, A., Bullmore, E. T. (1999). Hypofrontality inattention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry* 156, 891–896.
  - Rubia, K., Smith, A. (2004). The neural correlates of cognitive time management: A review. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 64, 329–340.
  - Rubia, K. (2006). The neural correlates of timing functions. in: J. Glicksohn und M. S. Myslobodsky (Eds.), *Timing the future: The case for a time-based prospective memory*, 213–238. Hackensack, N. J.: World Scientific Publishing.
  - Sable, J.J., Knopf, K. L., Kyle, M. R., Schully, L. T., Brooks, M. M., Parry, K. H., Thompson, I. A., Suna, E. B., Laura, R. S., Flink, A., Diamond, R. E. (2013). Attention-deficit hyperactivity disorder reduces automatic attention in young adults. *Psychophysiology* 50 (3): 308 – 313.
  - Särkämö, T., Ripollés, P., Vepsäläinen, H., Autti, T., Silvennoinen, H. M., Salli, E., Laitinen, S., Forsblom, A., Soinila, S., and Rodríguez-Fornells, A. (2014). Structural changes induced by daily music listening in the recovering brain after middle cerebral artery stroke: a voxel-based morphometry study. *Front Hum Neurosci*, 8:245.
  - Schadow, J., Lenz, D., Dettler, N., Fründ, I., Herrmann, C. S. (2009). Early gammadband responses reflect anticipatory top-down modulation in the auditory cortex. *Neuroimage* 47:651–658.
  - Scheich, H., Brechmann, A., Brosch, M., Budinger, E., Ohl, F. W., Selezneva, E., Stark, H., Tischmeyer, W., Wetzel, W. (2011). Behavioral semantics of learning and crossmodal processing in auditory cortex: the semantic processor concept. *Hear Res* 271:3–15.
  - Schellenberg, E. G. (2019, May 20). Correlation = Causation? Music Training, Psychology, and Neuroscience. *Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts*. Advance online publication. <http://dx.doi.org/10.1037/aca0000263>.
  - Schellenberg, E. G. (2011). Music lessons, emotional intelligence, and IQ. *Music Perception* 29:185–194.

- 
- Schellenberg, E. G. (2004). Music lessons enhance IQ. *Psychol. Sci.* 15, 511–514.
  - Skoe E, Kraus N (2012) A little goes a long way: how the adult brain is shaped by musical training in childhood. *J Neurosci* 32:11507–11510.
  - Schlack, R., Hölling, H., Kurth, B.-M. und Huss, M. (2007). Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 50, 827 – 835.
  - Schlaug, G., Jäncke, L., Huang, Y., Steinmetz, H. (1995). In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science* 267:699–701.
  - Schlaug, G., Norton, A., Overy, K., and Winner, E. (2005). Effects of music training on the child's brain and cognitive development. *Ann N Y Acad Sci*, 1060:219–30.
  - Schlieben, A. C. (2014). Aspekte der Zeitverarbeitung bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Med. Dissertation, Universität Göttingen. <http://hdl.handle.net/11858/00-1735-0000-0022-5F4C-0>.
  - Schneider, M-F., Krick, C. M., Retz, W., Hengesch, G., Retz-Junginger, P., Reith, W. Rösler, M. (2010). Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults -a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Research* 183(1):75-84.
  - Schneider, M., Retz, W., Coogan, A., Thome, J., Rösler, M. (2006). Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a neurological view. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: i32–41.
  - Schneider, P., Andermann, M., Wengenroth, M., Goebel, R., Flor, H., Rupp, A., Diesch, E. (2009). Reduced volume of Heschl's gyrus in tinnitus. *Neuroimage* 45:927–939.
  - Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., Specht, H. J., Gutschalk, A., Rupp, A. (2002). Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nat Neurosci* 5:688–694.
  - Schneider, P., Sluming, V., Roberts, N., Scherg, M., Goebel, R., Specht, H. J., Dosch, H. G., Bleeck, S., Stippich, C., and Rupp, A. (2005). Structural and functional asymmetry of lateral Heschl's gyrus reflects pitch perception preference. *Nature neuroscience* 8(9):1241–1247.
  - Schneider, S., Schönle, P. W., Altenmüller, E., Münte, T. F. (2007). Using musical instruments to improve motor skill recovery following a stroke. *J Neurol* 254:1339 –1346.
  - Seidman, L. J., Valera, E. M., Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57(11):1263–72.
  - Seither-Preisler, A., Parncutt, R., and Schneider, P. (2014). Size and synchronization of auditory cortex promotes musical, literacy, and attentional skills in children. *J Neurosci* 34(33):10937–49.
  - Semrud-Clikeman, M., Goldenring, J., Bledsoe, J., Zhu, D. C. (2014). Regional Volumetric Differences Based on Structural MRI in Children With Two Subtypes of ADHD and Controls. *J Atten Disord* 21(12):1040-1049.

- 
- Sergeant, J. A., Geurts, H., Huijbregts, S., Scheres, A., Oosterlaan, J. (2003). The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 27:583–592.
  - Serrallach, B., Groß, C., Bernhofs, V., Engelmann, D., Benner, J., Gündert, N., Blatow, M., Wengenroth, M., Seitz, A., Brunner, M., Seither, S., Parncutt, R., Schneider, P. and Seither-Preisler, A. (2016). Neural Biomarkers for Dyslexia, ADHD, and ADD in the Auditory Cortex of Children. *Front. Neurosci.*10:324.
  - Shahin, A., Roberts, L. E., Trainor, L. J. (2004). Enhancement of auditory cortical development by musical experience in children. *Neuroreport* 15: 1917–21.
  - Shahin, A., Roberts, L. E., Pantev, C., Trainor, L. J., Ross, B. (2005). Modulation of P2 auditory-evoked responses by the spectral complexity of musical sounds. *Neuroreport* 16: 1781–5.
  - Sharma, A., Martin, K., Roland, P., Bauer, P., Sweeney, M. H., Gilley, P., et al. (2005). P1 latency as a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. *J. Am. Acad. Audiol.* 16, 564–573.
  - Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., et al. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(49): 19649–19654.
  - Shaw, P., Gilliam, M., Liverpool, M., Weddle, C., Malek, M., Sharp, W., et al. (2011). Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: Support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* 168(2): 143–151.
  - Slater, J., Tierney, A., and Kraus, N. (2013). At-risk elementary school children with one year of classroom music instruction are better at keeping a beat. *PLoS One* 8(10): e77250.
  - Sloboda, J. A., Davidson, J. W. (1996). The role of practice in the development of performing musicians. *Br J Psych* 87: 287–309.
  - Sluming, V., Brooks, J., Howard, M., Downes, J. J., Roberts, N. (2007). Broca's area supports enhanced visuospatial cognition in orchestral musicians. *J Neurosci* 27:3799–3806.
  - Smith, A., Taylor, E., Rogers, J. W., Newman, S., Rubia, K. (2002). Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 43(4):529–42.
  - Smith, K. M., Mecoli, M. D., Altaye, M., Komlos, M., Maitra, R., Eaton, K. P., Egelhoff, J. C., Holland, S. K. (2011). Morphometric differences in the Heschl's Gyrus of hearing impaired and normal hearing infants. *Cereb Cortex* 21:991–998.
  - Söderlund, G., Sikström, S., and Smart, A. (2007). Listen to the noise: noise is beneficial for cognitive performance in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(8):840–7.
  - Sowell, E. R., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., Toga, A. W., Peterson, B. S. (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 362:1699–1707.
  - Strait, D. L., Kraus, N. (2014). Biological impact of auditory expertise across the life span: musicians as a model of auditory learning. *Hear Res* 308:109–121.
  - Stuss, D.T. und Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research* 63, 289–298.

- 
- Sutcliffe, P. und Bishop, D. (2005). Psychophysical design influences frequency discrimination Performanz in young children. *J Exp Child Psychol*, 91(3):249–70.
  - Tierney, A. T., Krizman, J., Kraus, N. (2015). Music training alters the course of adolescent auditory development. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 112, 10062–10067.
  - Toplak, M. E., Dockstader, C., Tannock, R. (2006). Temporal information processing in ADHD: Findings to date and new methods. *Journal of Neuroscience Methods* 151, 15–29.
  - Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., Seidman L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 61(12): 1361e1369.
  - Von Economo, C. und Horn, L. (1930). Über Windungsrelief, Maße und Rindenarchitektonik der Supratemporalfläche, ihre individuelle und ihre Seitenunterschiede. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 130:678–757.
  - Wan, C. Y. und Schlaug, G. (2010). Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span. *Neuroscientist* 16:566–577.
  - Wang, X., Jiao, Y., Tang, T., Wang, H., und Lu, Z. (2013). Altered regional homogeneity patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur. J. Radiol.* 82,1552–1557.
  - Warrier, C., Wong, P., Penhune, V., Zatorre, R., Parrish, T., Abrams, D., Kraus, N. (2009) Relating structure to function: Heschl's gyrus and acoustic processing. *J Neurosci* 29:61.
  - Weinberger, N. M. (2004). Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat Rev Neurosci* 5: 279–90.
  - Wengenroth, M., Blatow, M., Heinecke, A., Reinhardt, J., Stippich, C., Hofmann, E., Schneider, P. (2014). Increased volume and function of right auditory cortex as a marker for absolute pitch. *Cereb Cortex* 24(5):1127–37.
  - Wengenroth M, Blatow M, Bendszus M, Schneider P (2010) Leftward lateralization of auditory cortex underlies holistic sound perception in Williams syndrome. *PLoS One* 5(8):e12326. doi:10.1371/ journal.pone.0012326.
  - Westerhausen, R., Grüner, R., Specht, K., und Hugdahl, K. (2009). Functional relevance of interindividual differences in temporal lobe callosal pathways: a DTI tractography study. *Cereb. Cortex* 19,1322–1329.
  - White, T., Su, S., Schmidt, M., Kao, C. Y., Sapiro, G. (2010). The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cognit* 72:36–45.
  - Wiener, M., Turkeltaub, P., CSDlett, H. B. (2010). The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage* 49, 1728–1740.
  - Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tannock, R., K., L. S., Carlson, C. L., McBurnett, K., and Lahey, B. B. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of abnormal psychology* 121(4):991–1010.
  - Willcutt, E.G. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* 9(3), 490-499.

- 
- Wilson, T. W., Wetzel, M. W., White, M. L., Knott, N. L. (2012). Gammafrequency neuronal activity is diminished in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pharmaco-MEG study. *J Psychopharmacol* 26(6):771-7.
  
  - Wise, R. J., Scott, S. K., Blank, S. C., Mummery, C. J., Murphy, K., and Warburton, E. A. (2001). Separate neural subsystems within 'Wernicke's area'. *Brain*, 124(Pt 1):83–95.
  - Wong, P. C., Warrier, C. M., Penhune, V. B., Roy, A. K., Sadehh, A., Parrish, T. B., Zatorre, R. J. (2008). Volume of left Heschl's gyrus and linguistic pitch learning. *Cereb Cortex* 18:828–836.
  
  - Woo, B. C, Rey, J. M. (2005). The validity of the DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39:344–353.
  
  - Woods, S. P., Lovejoy, D. W., Ball, J. D. (2002). Neuropsychological characteristics of adults with ADHD: a comprehensive review of initial studies. *Clin Neuropsychol* 16:12–34.
  
  - World Health Organization (2004). ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. World Health Organization, Geneva, 2nd edition.
  - Yohimatsu, K., Barbaresi, W.J., Colligan, R. C., Killian, J.M., Voigt, R.G., Weaver, A.L., et al. (2010). Gender, attention-deficit/hyperactivity disorder, and reading disability in a population-based birth cohort. *Pediatrics* 126, e788–e795.doi: 10.1542/peds.2010-1187
  
  - Zatorre, R. J. (2013). Predispositions and plasticity in music and speech learning: neural correlates and implications. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6158):585–589.
  
  - Zatorre, R. J., Belin, P., and Penhune, V. B. (2002). Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn Sci* 6(1):37–46.
  
  - Zhang, Z., Lu, G., Zhong, Y., Tan, Q., Yang, Z., Liao, W., Chen, Z., Shi, J., and Liu, Y. (2009). Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRI study. *Neurosci Lett*, 458(3):97–101.
  
  - Zöllner, S., Benner, J., Zeidler, B., Goebel, R., Heinecke, A., Wengenroth, M, Blatow, M. & Schneider, P. (2018). Reduced cortical thickness in Heschl's gyrus as an in vivo marker for human primary auditory cortex. *Human Brain Mapping* (under review).

## 7 Eigenanteil an Datenerhebung und Auswertung und eigene Veröffentlichungen

Meine Doktorarbeit wurde 2013 im Rahmen der kombinierten Quer- und Längsschnittstudie „AMseL: Audio- und Neuroplastizität des Musikalischen Lernens II“ entwickelt. Unter der Betreuung des Projektleiters PD Dr. Peter Schneider wurden, aufgrund des immensen Datenvolumens und des entsprechend hohen Aufwands der Datenerhebung und -auswertung, drei aufeinander bezogene Doktorarbeiten zur Erforschung des spezifischen neuro-auditorischen Profils von 1) Kindern /Jugendlichen mit ADHS (Doktorarbeit C. Gross), 2) Kindern /Jugendlichen mit ADS (Doktorarbeit B. Serrallach) und 3) Kindern /Jugendlichen mit LRS (Doktorarbeit N. Gündert) konzipiert. Die drei Doktorandinnen haben während der Rekrutierungs- und Messphase eng zusammengearbeitet, hatten dabei aber vollständig getrennte Probandengruppen rekrutiert. Insbesondere wurden komorbide Fälle (gleichzeitig vorliegende Diagnosen von ADS, ADHS und LRS) ausgeschlossen.

Die Rekrutierung meiner 37 ADHS-Probanden habe ich vollständig selbstständig organisiert und durchgeführt. Da es Ziel der vorliegenden Arbeit war, sowohl viel musizierende als auch wenig / nicht musizierende ADHS-Probanden zu untersuchen, war die Rekrutierung sehr aufwändig und wurde auf bundesweite Ebene ausgeweitet. Drei Probanden kamen sogar aus der Schweiz.

Darüber hinaus musste zweifelsfrei sichergestellt werden, dass die Diagnose ADHS eindeutig von ADS abzugrenzen war. Die Unterscheidung der Diagnosen ADHS und ADS wird leider teilweise von den Arztpraxen vernachlässigt, und wird zudem im Rahmen der heute gültigen ICD-10 Norm nicht ausdrücklich verlangt. Auf der Basis zahlreicher detaillierter Elterninterviews und ausgiebiger Rücksprachen bzgl. Nachfragen zur Diagnose mit den Ärzten bzw. Kinder- und Jugendpsychiatern, ist es letztlich gelungen, die eindeutige ADHS-Diagnose zu sichern. Als zusätzliches Messinstrument wurde hierfür im AMseL-Projekt ein standardisierter Fragebogen (DISYPS-KJ) eingesetzt.

Die Literaturrecherche und Erarbeitung des Forschungshintergrundes, der methodische Ansatz, der logische Aufbau und die Generierung einiger Abbildungen und Tabellen der Arbeit erfolgte mit hohem Eigenanteil in Absprache mit B. Serrallach.

Die Messung meiner Probanden habe ich im Rahmen der zweiten Förderperiode des AMseL-Projekts kontinuierlich an insgesamt 30 Messwochenenden (zwischen Januar 2013 bis April 2015) in der Heidelberger Kopfklinik selbst durchgeführt. Dies betrifft sowohl die erforderlichen neuroanatomischen (MRT), elektrophysiologischen (MEG) und hörakustischen Messungen bzw. Testungen. Ebenso habe ich die Datenauswertung und statistische Analyse selbstständig durchgeführt. Die von B. Serrallach erarbeiteten Ergebnisse der ADS-Probanden wurden im Rahmen der Diskussion der vorliegenden Arbeit mit meinen Ergebnissen der ADHS-Probanden systematisch verglichen, um die Einordnung in den Gesamtkontext zu ermöglichen und spezifische Erkenntnisse hervorzuheben. Dabei verweise ich auf die von mir gemeinsam mit B. Serrallach (als gleichberechtigte Erstautorin) in *Frontiers in Neuroscience* erarbeitete und publizierte Originalarbeit (Serrallach, Groß et al., 2016):

Serrallach, B.\*, Groß, C\*, Bernhofs, V., Engelmann, D., Benner, J., Gündert, N., Blatow, M., Wengenroth, M., Seitz, A., Brunner, M., Seither, S., Parncutt, R.,

---

Schneider, P. und Seither-Preisler, A. (2016). Neural Biomarkers for Dyslexia, ADHD, and ADD in the Auditory Cortex of Children. *Front. Neurosci.*10:324.

\*equal contributing first authors



---

## 8 Lebenslauf

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Groß, Christine  
Geburtsdatum: 05.10.1979  
Geburtsort: Heidelberg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet; 1 Kind (\*2014)

### SCHULISCHER WERDEGANG

1986 -1990 Grundschole: Schillerschole Wiesloch  
1990 -1999 Gymnasium Wiesloch  
24.06.1999 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2000 – 2003 Studium der Sozialpädagogik an der evangelischen Fachhochschule Ludwigshafen  
25.09.2003 Diplom-Sozialpädagogin (FH)  
2004 – 2006 Master Studiengang Musiktherapie an der SRH Fachhochschule Heidelberg  
26.04.2006 Musiktherapeutin (Master of Arts)  
2007 – 2008 Eignungsfeststellungsverfahren als Doktorandin an der Fakultät für Verhaltensforschung an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
14.03.2008 Annahme als Doktorandin an der Fakultät für Verhaltensforschung an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
2008 – 2011 Doktorandin an der Fakultät für Verhaltensforschung an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
seit 05.02.2013 Doktorandin zum Promotionsverfahren „Dr. sc.hum“ an der Medizinischen Fakultät Heidelberg  
seit 01.06.2019 Forschungsstelle im Bereich der Musikwissenschaft an der Jazepa Vitola Latvijas Muzikas akadēmija, Musikakademie in Riga, Lettland

---

**BERUFLICHER WERDEGANG**

1996	Praktikum im Jugendbüro der KJG Wiesloch
1999 – 2000	Freiwilliges Soziales Jahr in der Drogenberatungsstelle Wiesloch e. V.
2000 – 2010	Mitarbeiterin der Offenen Hilfen der Lebenshilfe Wiesloch e. V.
2005 – 2010	Lehrauftrag an der Volkshochschule Südliche Bergstrasse e. V. als Sport und Musiklehrkraft für Menschen mit Behinderungen
2006 – 2007	freiberufliche Dozentin für elementare Musik an der Haley Musikschule GbR
2008 – 2009	Nachtbereitschaft beim Caritasverband Freiburg Stadt e.V.
2009	studentische Hilfskraft am Universitätsklinikum Freiburg
2009 – 2014	wissenschaftliche Hilfskraft an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg
seit 2009	Musiktherapeutin und Fachkraft für SBS an der Musikschule Südliche Bergstrasse und der Musikschule Horrenberg-Dielheim gGmbH

## 9 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn PD. Dr. Peter Schneider zutiefst danken für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die ausgezeichnete Unterstützung, seine großartige und geduldige Beratung und die interessanten und fruchtbaren Diskussionen, ebenso wie die immer freundliche, hilfbereite, angenehme und sehr kreative Art, zu forschen.

Ich möchte mich ebenso herzlich beim gesamten AMseL-Team: Dr. Dorte Engelmann, Stine Kirsch, Dr. Bettina Serrallach, Renate Schneider, Jan Benner, Bettina Zeidler, Simeon Zöllner, Markus Christiner und Alexander Ludwig bedanken. Alle haben tatkräftig die Organisation und Durchführung der umfangreichen Messungen und somit die Sammlung der Daten für meine Doktorarbeit unterstützt und sind mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Besonderer Dank gilt hierbei Dr. Bettina Serrallach für die gemeinsame Bewältigung der Rekrutierungsarbeit der neuen Studienteilnehmer, vor allem für die sehr angenehme, strukturierte und immer wieder neu motivierende Art, die endlosen Stunden des Planens, die immer wieder neuen Anforderungen im Umgang mit den Studienteilnehmern, Ärzten und Verbänden, die konstruktiven Diskussionen und die gute Portion Humor, der die Rekrutierungsarbeit leichter machte.

Ein besonders herzlicher Dank geht an Dr. Valdis Bernhofs für seine endlose Zeit und Geduld der statistischen Beratung und Unterstützung und für seine unvergleichliche Art, mich immer wieder aufs Neue zu motivieren.

Ebenso möchte ich mich im Besonderen bei Herrn Markus Christiner und PD Dr. Annemarie Seither-Preisler danken für die Beantwortung einer Menge von Fragen und für die sehr wertvollen statistischen Erklärungen und Hilfestellungen.

Ein besonderer Dank gilt natürlich allen teilnehmenden Kindern für ihre geduldige Teilnahme an allen Messwochenenden. Ebenso gilt ein herzlicher Dank allen Eltern für ihr Vertrauen in uns indem sie ihre Kinder haben teilnehmen lassen und für die Herausgabe von vertrauensvollen Informationen. Weiterhin möchte ich mich bei den Eltern für ihre große Hilfe bedanken, indem sie unser Projekt unterstützt haben, indem sie neue Teilnehmer rekrutiert haben, interessierte Fragen gestellt haben und weiterführende Gedankengänge geliefert haben.

Ein weiterer Dank gilt der Organisation ADHS Deutschland e. V. (hier ein besonderer Dank an Dr. Myriam Menter, Astrid Bojko-Mühr und Heike Kaiser), den weiteren Selbsthilfegruppen, den Kinder- und Jugendpsychiatern (hier ein besonderer Dank an Dr. Petersen, den Therapeuten, den Schulen, den motivierten Lehrern und Musiklehrern, den Krankenhäusern und der Presse, die aktiv und energisch die schwierige und sehr zeitintensive Rekrutierung der neuen Studienteilnehmer unterstützten und eine Menge Fragen beantworteten.

Und schlussendlich gilt ein aufrichtiges und herzliches Dankeschön Thorsten, Ida, meiner Familie und Freunde für die konstante, langanhaltende Unterstützung und Motivation.

---

## 10 Eidesstattliche Versicherung

### EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

***Individuelles neuro-auditorisches Profil von Kindern mit ADHS***

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift