

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung: Kinderheilkunde III mit Poliklinik

Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,  
Sozialpädiatrie

**Einfluss von Aufmerksamkeitsstörungen auf die  
motorischen Kompetenzen bei Kindern mit  
Neurofibromatose Typ 1**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Winter, Sarah**

**2018**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann  
2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Renner

Tag der Disputation: 26.06.2018

Für Florian und meine Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Neurofibromatose Typ 1.....	1
1.1.1 Ätiologie.....	1
1.1.2 Diagnostik.....	2
1.1.3 Komorbiditäten und Auffälligkeiten .....	3
1.1.3.1 Kognitive Auffälligkeiten .....	3
1.1.3.2 Hirnorganische Auffälligkeiten.....	3
1.1.3.3 Körperliche und orthopädische Auffälligkeiten .....	4
1.1.3.4 Vaskuläre Auffälligkeiten .....	4
1.1.4 Verlauf und Prognose .....	5
1.1.5 Therapie .....	5
1.2 Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung.....	6
1.2.1 Ätiologie.....	7
1.2.1.1 Genetik und Pathophysiologie.....	7
1.2.1.2 Neuropsychologische Grundlagen .....	8
1.2.1.3 Interaktion mit Umwelteinflüssen.....	8
1.2.2 Diagnostik.....	8
1.2.3 Komorbiditäten und Auffälligkeiten .....	11
1.2.3.1 Kognitive Auffälligkeiten .....	12
1.2.3.2 Motorische Auffälligkeiten .....	12

## INHALTSVERZEICHNIS

1.2.4	Verlauf und Prognose .....	12
1.2.5	Therapie .....	13
1.3	Motorische Auffälligkeiten bei Menschen mit Neurofibromatose Typ 1 und/oder Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung.....	15
1.3.1	Neurofibromatose Typ 1 .....	15
1.3.2	Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung.....	16
1.4	Hypothese und Fragestellung .....	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1	Studienrahmen.....	20
2.1.1	Erfassung Komorbiditäten .....	22
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien des Gesamtprojektes .....	24
2.3	Studiendesign .....	25
2.4	Verwendete Verfahren .....	26
2.4.1	Medizinische Untersuchung.....	26
2.4.1.1	Anamnese .....	26
2.4.1.2	Körperliche Untersuchung.....	26
2.4.1.3	Neurologische Untersuchung .....	26
2.4.2	Testverfahren.....	27
2.4.2.1	Movement Assessment Battery for Children .....	27
2.4.2.2	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV .....	28
2.4.2.2.1	Sprachverständnis .....	28
2.4.2.2.2	Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken .....	28
2.4.2.2.3	Arbeitsgedächtnis .....	28
2.4.2.2.4	Verarbeitungsgeschwindigkeit .....	28
2.4.2.3	Test of Variables of Attention .....	29
2.4.2.4	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest .....	29

## INHALTSVERZEICHNIS

2.4.3	Fragebögen .....	30
2.4.3.1	Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen .....	30
2.4.3.2	Conners 3 <sup>®</sup> Langversion .....	30
2.4.3.3	Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen ....	30
2.4.3.4	Fragebogen zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen – Elternversion Kid- und Kiddo- KINDL <sup>®</sup> .....	31
2.4.3.5	Fragebogen zur sozioökonomischen Herkunft nach Winkler .	31
2.4.4	Interview .....	31
2.5	Statistische Auswertung.....	32
2.5.1	Deskriptive Statistik .....	32
2.5.2	Vergleichbarkeit der Gruppen und Kovariaten.....	32
2.5.3	Abhängige Variablen .....	32
2.5.4	Verteilungsvoraussetzungen .....	33
2.5.5	Festlegen der Kovariaten.....	33
2.5.6	Einfaktorielle Kovarianzanalyse .....	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>35</b>
3.1	Deskriptive Statistik.....	35
3.1.1	Die Stichprobe .....	35
3.1.1.1	Ausschluss von Studienteilnehmern .....	36
3.1.1.2	Komorbiditäten .....	37
3.1.2	Die Kovariaten .....	38
3.1.2.1	Alter.....	38
3.1.2.2	Geschlecht .....	39
3.1.2.3	Intelligenz.....	40
3.1.2.4	Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung .....	41

## INHALTSVERZEICHNIS

3.1.2.5	Conners ADHS-Index (Eltern) .....	41
3.1.2.6	Attention Performance Index.....	43
3.1.3	Abhängige Variablen .....	44
3.2	Ergebnisse der Analysen .....	50
3.2.1	Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf die Kovariaten .....	50
3.2.1.1	Alter.....	50
3.2.1.2	Geschlecht .....	50
3.2.1.3	Gesamt-IQ.....	51
3.2.1.4	Conners ADHS-Index (Eltern).....	51
3.2.1.5	Attention Performance Index.....	52
3.2.2	Einfaktorielle Kovarianzanalyse .....	52
3.2.2.1	Normalverteilung .....	53
3.2.2.2	Homogenität der Varianzen.....	60
3.2.2.3	Intervallskalierung der Variablen .....	60
3.2.2.4	Durchführung und Ergebnisse der einfaktoriellen Kovarianz- analyse.....	61
3.2.2.4.1	Gesamtpunktzahl.....	61
3.2.2.4.2	Handgeschicklichkeit (Feinmotorik) .....	62
3.2.2.4.3	Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse der einfaktoriellen Kovarianzanalyse.....	63
3.2.3	Kruskal-Wallis-Test.....	64
3.2.3.1	Gesamtpunktzahl .....	64
3.2.3.2	Handgeschicklichkeit (Feinmotorik).....	65
3.2.3.3	Ballfertigkeiten (Zusammenspiel von Fein- und Grobmotorik) .....	66
3.2.3.4	Balance (komplexere Bewegungsabläufe) .....	67

## INHALTSVERZEICHNIS

3.2.3.5	Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests.....	69
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>70</b>
4.1	Motorische Fähigkeiten bei Patienten mit NF1 und AD(H)S .....	71
4.2	Mögliche Einflussfaktoren .....	74
4.3	Limitationen und methodische Einschränkungen .....	76
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick .....	77
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>Veröffentlichung.....</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>91</b>
9.1	A1 Abklärung Komorbiditäten (Fragebogen).....	91
9.2	A2 Schichtindex nach Winkler.....	94
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>97</b>

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Altersverteilung der Gesamtstudie ..... 35

Abbildung 2 Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer ..... 37

Abbildung 3 Altersverteilung zum Zeitpunkt T1 in den Gruppen  
NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der  
Gesamtstichprobe (Gesamt) ..... 38

Abbildung 4 Geschlechterverteilung der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-  
AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)..... 39

Abbildung 5 Gesamt-IQ der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S  
und der Gesamtstichprobe (Gesamt) ..... 40

Abbildung 6 Ergebnisse des Conners 3<sup>®</sup> in Form des Conners ADHS-Index  
(Eltern) ..... 42

Abbildung 7 Ergebnisse des T.O.V.A. in Form des Attention Performance  
Index ..... 43

Abbildung 8 Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children  
(Prozentrang) ..... 44

Abbildung 9 Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children  
Gesamtpunktzahl (Rohwert)..... 45

Abbildung 10 Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children  
Handgeschicklichkeit (Rohwert) ..... 47

Abbildung 11 Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children  
Ballfertigkeiten (Rohwert) ..... 48

Abbildung 12 Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children  
Balance (Rohwert) ..... 49

Abbildung 13 Normalverteilung der M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert) der  
Gruppe NF1+AD(H)S ..... 53

Abbildung 14 Normalverteilung der M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert)  
der Gruppe NF1+AD(H)S ..... 54

Abbildung 15 Normalverteilung der M-ABC Ballfertigkeiten (Rohwert) der  
Gruppe NF1+AD(H)S ..... 54

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 16	Normalverteilung der M-ABC Balance (Rohwert) der Gruppe NF1+AD(H)S .....	55
Abbildung 17	Normalverteilung der M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert) der Gruppe NF1-AD(H)S.....	56
Abbildung 18	Normalverteilung der M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert) der Gruppe NF1-AD(H)S.....	56
Abbildung 19	Normalverteilung der M-ABC Ballfertigkeiten (Rohwert) der Gruppe NF1-AD(H)S.....	57
Abbildung 20	Keine Normalverteilung der M-ABC Balance (Rohwert) der Gruppe NF1-AD(H)S.....	57
Abbildung 21	Keine Normalverteilung der M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert) der Gruppe AD(H)S .....	58
Abbildung 22	Normalverteilung der M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert) der Gruppe AD(H)S.....	59
Abbildung 23	Keine Normalverteilung der M-ABC Ballfertigkeiten (Rohwert) der Gruppe AD(H)S.....	59
Abbildung 24	Keine Normalverteilung der M-ABC Balance (Rohwert) der Gruppe AD(H)S.....	60
Abbildung 25	M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert) .....	62
Abbildung 26	M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert) .....	63
Abbildung 27	M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert) .....	65
Abbildung 28	M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert) .....	66
Abbildung 29	M-ABC Ballfertigkeiten (Rohwert) .....	67
Abbildung 30	M-ABC Balance (Rohwert).....	68

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Klinische Diagnosekriterien der Neurofibromatose Typ 1 (NIH, 1988, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009) .....	2
Tabelle 2	Mögliche Differentialdiagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung (American-Psychiatric-Association, 1994).....	9
Tabelle 3	Symptome der Unaufmerksamkeit nach DSM-IV (American-Psychiatric- Association, 1994).....	10
Tabelle 4	Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität nach DSM-IV (American-Psychiatric-Association, 1994).....	11
Tabelle 5	Häufigste Komorbiditäten der Aufmerksamkeitsdefizit-(hyperaktivitäts-)störung (American-Psychiatric-Association, 1994, Döpfner, 2010).....	12
Tabelle 6	Mögliche Therapiemaßnahmen der Aufmerksamkeitsdefizit-(hyperaktivitäts-)störung nach (Döpfner, 2010).....	14
Tabelle 7	Untersuchungszeitpunkte der neuropädiatrischen, psychiatrischen und neuropsychologischen Untersuchung.....	21
Tabelle 8	Erfassung der Komorbiditäten und Auffälligkeiten.....	23
Tabelle 9	Ein- und Ausschlusskriterien des Gesamtprojekts.....	24
Tabelle 10	Ausschluss von Studienteilnehmern.....	36
Tabelle 11	Komorbiditäten der Gesamtstichprobe.....	37
Tabelle 12	Altersverteilung zum Zeitpunkt T1 in den Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt).....	38
Tabelle 13	Geschlechterverteilung der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt).....	39
Tabelle 14	Gesamt-IQ der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt).....	40
Tabelle 15	Klinische Diagnose AD(H)S.....	41
Tabelle 16	Ergebnisse des Conners ADHS-Index Eltern.....	42
Tabelle 17	Ergebnisse des T.O.V.A. in Form des Attention Performance Index .....	43

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 18	Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children (Prozentrang).....	45
Tabelle 19	Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Gesamtpunktzahl (Rohwert).....	46
Tabelle 20	Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Handgeschicklichkeit (Rohwert).....	47
Tabelle 21	Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Ballfertigkeiten (Rohwert).....	48
Tabelle 22	Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Balance (Rohwert).....	49
Tabelle 23	Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse der einfaktoriellen Kovarianzanalyse der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt).....	64
Tabelle 24	Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S.....	69

## Abkürzungsverzeichnis

AD(H)S	Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung
ANCOVA	Analysis of Covariance = Kovarianzanalyse
Beery VMI	Beery Test of Visual Motor Integration
BRIEF <sup>®</sup>	Behavior Rating Inventory of Executive Function
CBCL	Child Behavior Checklist
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
DISYPS-KJ	Diagnostiksystem für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision
IQ	Intelligenzquotient
KINDL <sup>®</sup>	Fragebogen zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen
MRT	Magnetresonanztomographie
M-ABC	Movement Assessment Battery for Children
NF1	Neurofibromatose Typ 1
SD	Standardabweichung
T.O.V.A.	Test of Variables of Attentions
UBO	unidentified bright objects
UEMF	umschriebene Entwicklungsstörungen der motorischen Funktionen
VLMT	verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

## **1 Einleitung**

### **1.1 Neurofibromatose Typ 1**

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1; Morbus von Recklinghausen) gehört zu den neurokutanen Syndromen mit einer Prävalenz von 1:3000 weltweit. Sie ist gekennzeichnet durch eine Reihe von körperlichen und neuropsychologischen Auffälligkeiten, die die Lebensqualität der Betroffenen beeinflussen können.

#### **1.1.1 Ätiologie**

##### **Genetik und Pathophysiologie**

Ursächlich für die Entstehung der NF1 ist eine heterozygote Mutation des NF1-Gens auf Chromosom 17q11.2. Bei 50 % der Betroffenen liegt eine autosomal-dominant vererbte Mutation, bei 50 % eine de-novo Mutation vor (NIH, 1988, Tonsgard, 2006, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009, Gortner, 2012). Obwohl eine vollständige Penetranz vorliegt, ist die Expressivität (auch intrafamiliär) sehr variabel (Carey et al., 1979, NIH, 1988, Tonsgard, 2006, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009).

Das NF1-Genprodukt ist das zytoplasmatische Protein Neurofibromin, das unter anderem die Deaktivierung des Proto-Onkogens Ras (Rat sarcoma) katalysiert. Der Mangel an Neurofibromin führt zu einer verminderten inhibitorischen Kontrolle des Zellwachstums, welche zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Tumoren (vor allem Neurofibrome) führt. In malignen und benignen Neurofibromen sind ein vollständiger Funktionsverlust und dadurch eine Ras-Aktivierung zu beobachten (Xu et al., 1990, Costa et al., 2002, Johannessen et al., 2005, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009, Ferner, 2010).

Neurofibromin spielt vermutlich auch eine Rolle in Signalkaskaden, die notwendige Transkriptionsfaktoren für die Lernleistung aktivieren. Mäuse, bei denen eine Kopie des NF1-Gens ausgeschaltet wird, zeigen eine verminderte Lernleistung. Außerdem kann eine Beziehung zwischen der Ras-Regulation und GABA-erger Signalübertragung nachgewiesen werden, welche die Lerndefizite bei NF1 zu beeinflussen scheint (Danek et al., 2001, Costa et al., 2002, Cui et al., 2008).

Zusätzlich finden sich Hinweise auf ein reduziertes Dopamin-Niveau im Striatum im NF1-Maus-Modell als mögliche Ursache für Auffälligkeiten im Bereich der Aufmerksamkeit (Brown et al., 2010).

### 1.1.2 Diagnostik

Die Diagnose NF1 beruht auf einer klinischen Diagnostik. Wenn zwei der sieben Kriterien aus Tabelle 1 erfüllt sind, gilt die NF1 als nachgewiesen (NIH, 1988, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009).

**Tabelle 1      Klinische Diagnosekriterien der Neurofibromatose Typ 1  
(NIH, 1988, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009)**

*Wenn zwei von sieben Kriterien zutreffen, gilt die Diagnose Neurofibromatose Typ 1 als nachgewiesen*

#### **Klinische Diagnosekriterien der Neurofibromatose Typ 1**

1.  $\geq 6$  Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von mehr als 5 mm bei präpubertären Kindern, mehr als 15 mm bei postpubertären Jugendlichen
2.  $\geq 2$  kutane oder subkutane Neurofibrome jeglichen Typs oder mindestens ein plexiformes Neurofibrom
3. Freckling (sommersprossenartige Pigmentierung) der Achselhöhlen oder der Inguinalregion
4. Optikusgliom
5.  $\geq 2$  Lisch-Knötchen (Irishamartome)
6. Knochenfehlbildungen (z. B. Keilbeinflügeldysplasie, Verkrümmung der langen Röhrenknochen)
7. Verwandter ersten Grades mit der Diagnose Neurofibromatose Typ 1

Aufgrund der vollständigen Penetranz wird jeder Betroffene Symptome entwickeln. Allerdings variiert deren Expressivität. Die Symptome verändern sich im Laufe des Lebens und erfordern verschiedene Untersuchungsschwerpunkte in verschiedenen Lebensaltern. Häufig wird eine Verdachtsdiagnose erst im Laufe der Zeit durch das Auftreten weiterer Symptome/Kriterien bestätigt. (Carey et al., 1979, NIH, 1988, Tonsgard, 2006, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009)

### **1.1.3 Komorbiditäten und Auffälligkeiten**

Es ist zu beobachten, dass es eine Häufung von Komorbiditäten und Auffälligkeiten gibt (Danek et al., 2001, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009, Coutinho et al., 2016).

#### **1.1.3.1 Kognitive Auffälligkeiten**

NF1 ist mit einer Vielzahl von kognitiven Auffälligkeiten und komorbiden Störungen assoziiert. Die Komorbiditäten umfassen Aufmerksamkeitsstörungen (bis zu 70 %; insgesamt sind etwa 30 % von einer Aufmerksamkeitsdefizit-(hyperaktivitäts-)störung (AD(H)S) betroffen), Teilleistungsstörungen (60 %) mit möglicher Beeinträchtigung verbaler und nonverbaler Fähigkeiten und mentale Retardierung (4 – 8 %) (Danek et al., 2001, Mautner et al., 2002, Tongsgard, 2006, Hyman et al., 2006, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009, Ferner, 2010, Coutinho et al., 2016). Der Intelligenzquotient (IQ) liegt bei Menschen mit NF1 im Mittel etwas unter dem Durchschnitt der Normalbevölkerung (Uttner et al., 2003, Hyman et al., 2006, Lehtonen et al., 2013, Coutinho et al., 2016).

Bei Kindern mit NF1 wird häufiger eine AD(H)S diagnostiziert als bei ihren nicht betroffenen Geschwistern (Koth et al., 2000). Dabei tritt im Zusammenhang mit NF1 eher der vorwiegend unaufmerksame oder kombinierte Subtyp als der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Subtyp auf (Payne et al., 2011, Sangster et al., 2011). Studien von Cutting und Kollegen und Lidzba und Kollegen zeigten, dass AD(H)S eine unspezifische Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten bei NF1 zur Folge haben kann (Cutting et al., 2002, Lidzba et al., 2012).

Des Weiteren wird bei NF1 eine mögliche Auswirkung auf soziale Probleme und Verhaltensauffälligkeiten durch eine eingeschränkte Wahrnehmung beobachtet (Huijbregts and de Sonnevill, 2011).

#### **1.1.3.2 Hirnorganische Auffälligkeiten**

Mit einer Prävalenz von etwa 15 % treten vor allem im Kindesalter bis zum siebten Lebensjahr gehäuft Optikusgliome auf, die histologisch pilozytischen Astrozytomen WHO-Grad I entsprechen. Diese können sowohl asymptomatisch als auch symptomatisch sein. Im Vergleich mit Betroffenen ohne NF1 sind

Optikusgliome bei Kindern mit NF1 häufiger asymptomatisch. (Listernick et al., 2007, Ferner et al., 2007, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009)

In der Magnetresonanztomographie (MRT) werden bei vielen Patienten mit NF1 intrakranielle T2-gewichtete Signalhyperintensitäten dargestellt, welche unidentified bright objects (UBO) genannt werden. Diese treten bei 43 % bis 93 % aller Kinder mit NF1 auf, können im Verlauf des Lebens entstehen und sich wieder zurückbilden, so dass sie im Erwachsenenalter oft nicht mehr vorhanden sind. (Van Es et al., 1996, Griffiths et al., 1999, Raininko et al., 2001, Mentzel et al., 2005)

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit dem Zusammenhang von UBO und kognitiven Symptomen. Die Ergebnisse sind sehr heterogen und sprechen bisher für keine oder nur sehr unspezifische Effekte. (Legius et al., 1995, Moore et al., 1996, Hyman et al., 2003, Feldmann et al., 2003, Payne et al., 2010)

### ***1.1.3.3 Körperliche und orthopädische Auffälligkeiten***

NF1-Betroffene können makrozephal (Van Es et al., 1996, Steen et al., 2001, Hyman et al., 2007, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009) und/oder minderwüchsig ohne feststellbaren Wachstumshormonmangel sein (Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009).

Orthopädische Auffälligkeiten wie Skoliose, Wirbelveränderungen, Knochendysplasien (vor allem Keilbeinflügeldysplasie), Anomalien oder Verformungen durch Demineralisation der Röhrenknochen (z. B. kongenitale anterolaterale Tibiaverbiegung) und nichtheilende Frakturen mit Neigung zu Pseudarthrose manifestieren sich meist schon im Kindesalter. Muskuläre Hypotonie und Koordinationsschwierigkeiten können von Anfang an auftreten. (Tongard, 2006, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009, Cornett et al., 2015, Soucy et al., 2015)

### ***1.1.3.4 Vaskuläre Auffälligkeiten***

Vaskuläre Auffälligkeiten treten selten, aber im Vergleich bei Menschen mit NF1 öfter als bei Menschen ohne NF1 auf. Bei Betroffenen kann ein Hypertonus (schon im Kindesalter) vorliegen, entweder essentiell oder aufgrund einer Nierenarterienstenose oder Aortenisthmusstenose. Zudem können

Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen, zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen durch Verschluss oder Stenosen, die Moyamoya-Erkrankung oder weitere mögliche vaskuläre Veränderungen auftreten. (Tonsgard, 2006, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009, Jett and Friedman, 2010, Ferner, 2010, Friedman et al., 2002)

### **1.1.4 Verlauf und Prognose**

Die NF1 kann sich in unterschiedlichen Lebensaltern durch verschiedene Symptome manifestieren. Je nach Schwere der Symptomatik und der Beeinträchtigung im Alltag kann die Notwendigkeit von und die Art der Therapiemaßnahmen variieren.

Der Verlauf der NF1 ist zusätzlich abhängig vom Auftreten und dem Einfluss verschiedener Komorbiditäten. Diese können je nach Ausmaß den Lebensweg durch physische, kognitive und/oder psychische Beeinträchtigungen beeinflussen. Für die Prognose spielen die angewandten Therapie- und Förderungsmaßnahmen eine große Rolle (Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009).

### **1.1.5 Therapie**

Eine kausale Therapie ist bislang nicht möglich. Ziel der Betreuung der Patienten ist es, frühzeitig Komplikationen durch Symptome oder Komorbiditäten zu entdecken und ggf. therapeutisch einzugreifen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Fachdisziplinen ist sinnvoll. Für verschiedene NF1-assoziierte Befunde bestehen unterschiedliche Hauptmanifestationsalter. Im Kindesalter ist es wichtig, rechtzeitig Optikusgliome, Entwicklungs- und Teilleistungsstörungen oder orthopädische Komplikationen zu erkennen, später liegt der Fokus auf der Entdeckung von Neurofibromen und deren malignes Entartungspotenzial. (Tonsgard, 2006, Ferner et al., 2007, Kehrer-Sawatzki and Mautner, 2009)

## **1.2 Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung**

AD(H)S gehört zu einer heterogenen Gruppe von Störungsbildern, die vor allem durch die drei Kernsymptome Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und Impulsivität gekennzeichnet sind (American-Psychiatric-Association, 1994, WHO, 2015). Diese werden in verschiedenen Klassifikationssystemen unterschiedlich eingeordnet.

In der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision (**ICD-10**) (WHO, 2015) gehört AD(H)S zu den hyperkinetischen Störungen:

**F90.0** Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung

**F90.1** Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens

**F90.8** oder **F90.9** Sonstige hyperkinetische Störungen, nicht näher bezeichnet

**F98.8** Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend: Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität

Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (**DSM-IV**) (American-Psychiatric-Association, 1994) werden drei Subtypen unterschieden:  
(in Klammern der ICD-10-Schlüssel)

**314.01** Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, kombinierter Subtyp  
(ICD-10: F90.0)

**314.00** Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend unaufmerksamer Subtyp  
(ICD-10: F98.8)

**314.01** Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Subtyp  
(ICD-10: F90.1)

Die Prävalenz beträgt 3 – 5 % bei Kindern im Schulalter. Das Verhältnis weiblich : männlich beträgt etwa 4:1 bis 9:1 (American-Psychiatric-Association, 1994). Es ist zu bedenken, dass vor allem Mädchen eher vom vorwiegend

unaufmerksamen Subtyp betroffen sind (Biederman et al., 2002, Gillberg, 2003) und dadurch evtl. die AD(H)S nicht immer erkannt wird.

Im DSM-5, der Neuauflage von 2015, gibt es einige wenige Neuerungen, wie z. B. die Einordnung der AD(H)S zu den neurologischen Entwicklungsstörungen und neue Zahlen bezüglich der Prävalenz im Kindes- und Erwachsenenalter (etwa 5 % bei Kindern zwischen drei und siebzehn Jahren und etwa 2,5 % bei Erwachsenen) und des Geschlechterverhältnisses (weiblich : männlich: im Kindes- und Jugendalter etwa 1:2 und im Erwachsenenalter 1:1,6). Darüber hinaus wurde die altersspezifische Symptomatik genauer definiert. (American-Psychiatric-Association, 2015)

### **1.2.1 Ätiologie**

Obwohl es verschiedene Erklärungsansätze für die Entstehung der AD(H)S gibt, ist ihre Ätiologie noch nicht vollständig geklärt (American-Psychiatric-Association, 1994).

#### **1.2.1.1 Genetik und Pathophysiologie**

Inzwischen ist unbestritten, dass genetische Faktoren eine erhebliche Rolle spielen. Zwillingsstudien zeigen bei eineiigen Zwillingen eine höhere Konkordanzrate (80 %) als bei zweieiigen Zwillingen (35 %). Bei Untersuchungen von Familien, in denen AD(H)S vorkommt, liegt für die Geschwister eines betroffenen Kindes das Risiko für eine AD(H)S bei 30 %. Ist zusätzlich ein Elternteil betroffen, erhöht sich dieses Risiko auf bis zu 70 %. (Biederman et al., 1990, Biederman and Faraone, 2005, Faraone et al., 2005, Gerlach et al., 2008, Cortese, 2012)

Franke und Kollegen fassten in ihrem Review zusammen, dass eine geschätzte Heredität von 76 % vorliegt; allerdings wurde bis jetzt noch kein Gen gefunden, das als alleinige Ursache für die AD(H)S gilt (Franke et al., 2009).

Eine Hypothese ist, dass bei AD(H)S eine polygenetische Ätiologie zu Unterschieden in der Gehirnstruktur (Biederman and Faraone, 2005) und zu einer Fehlregulierung wichtiger Neurotransmitter (vor allem Dopamin und Noradrenalin) im Gehirn (vor allem in den Basalganglien) führt. Noradrenalin steuert die Aufmerksamkeit und Dopamin Antrieb und Motivation. Liegt nun eine

Störung im Regelkreis vor, treten die typischen Symptome der AD(H)S auf. (American-Psychiatric-Association, 1994, Faraone et al., 2005, Biederman and Faraone, 2005, Gerlach et al., 2008, Cortese, 2012, Petermann and Toussaint, 2009)

### **1.2.1.2 Neuropsychologische Grundlagen**

Bei Testverfahren zur Aufmerksamkeit (z. B. im Test of Variables of Attentions (T.O.V.A.) (Greenberg et al., 2013)) zeigt sich häufig, dass impulsiv bedingte Fehler (Kommission) gegenüber den Auslassungsfehlern (Omission) überwiegen.

Aufgrund dieser Beobachtungen stellten sowohl Barkley als auch Gawrilow und Kollegen die Hypothese auf, dass es sich bei AD(H)S primär um Selbstregulationsstörungen handelt (Barkley, 1997, Gawrilow et al., 2011), die auf einer Störung der exekutiven Funktionen, der kognitiven Kontrolle und des Arbeitsgedächtnisses basieren.

Zudem wird eine Störung im Belohnungssystem beobachtet, die die Fähigkeit zur Selbstmotivation herabsetzt (Gawrilow et al., 2011).

### **1.2.1.3 Interaktion mit Umwelteinflüssen**

Die Ausprägung der AD(H)S scheint mit dem Umfeld des Kindes zusammenzuhängen. Die bei AD(H)S bestehenden Verhaltensauffälligkeiten können in der Umgebung des Kindes zu negativen Reaktionen führen, die die AD(H)S-Symptomatik verstärken können, woraufhin das Umfeld noch negativer reagiert und dadurch Schwierigkeiten entstehen können. Dies führt häufig zu einem kaum überwindbaren Teufelskreis. Indessen besteht die Möglichkeit der positiven Beeinflussung der Symptome durch ein gutes soziales Umfeld. (Gawrilow et al., 2011, American-Psychiatric-Association, 1994)

### **1.2.2 Diagnostik**

Die Diagnose der AD(H)S ist eine klinische Diagnose, die aufgrund ausführlicher anamnestischer Angaben, Verhaltensbeobachtung, testpsychologischer Verfahren und körperlicher Untersuchung gestellt wird (American-Psychiatric-Association, 1994, Döpfner, 2010). Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie bilden eine

Grundlage für die Diagnostik (AWMF, 2007).

Die Angaben zur Anamnese werden in der Regel durch standardisierte Fragebögen wie z. B. den Conners 3<sup>®</sup> (Lidzba et al., 2013), das Diagnostiksystem für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter (DISYPS-KJ) (Döpfner and Lehmkuhl, 1998), die Child Behavior Checklist (CBCL) (Steinhausen and Winkler Metzke, 2011) und andere ergänzt (American-Psychiatric-Association, 1994, Döpfner, 2010).

Es gibt kein testpsychologisches Verfahren, das isoliert zur Diagnosestellung verwendet werden kann. Jedoch gibt es verschiedene standardisierte Testverfahren, um Impulsivität, Ablenkbarkeit und Aufmerksamkeitsspanne zu quantifizieren.

Die klinische Untersuchung dient dazu, andere organische Ursachen für die AD(H)S-Symptomatik auszuschließen (American-Psychiatric-Association, 1994) und differentialdiagnostische Fragestellungen abzuklären (Tabelle 2).

**Tabelle 2**      **Mögliche Differentialdiagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-(hyperaktivitäts-)störung (American-Psychiatric-Association, 1994)**

*AD(H)S*              *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

**Mögliche Differentialdiagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-(hyperaktivitäts-)störung**

1. Kognitive Überforderung in der Schule
2. Teilleistungsschwächen
3. Medikamentenbedingte AD(H)S-Symptomatik
4. Zerebrale psychoorganische Störung
5. Störungen des Sozialverhaltens
6. Depression
7. Phobien
8. Bindungsstörung
9. Suchtstörungen
10. Störung mit oppositionellem Trotzverhalten
11. Autismus-Spektrum-Störung
12. Andere entwicklungsneurologische Erkrankungen
13. Jähzorn
14. Geistige Retardierung
15. Persönlichkeitsstörungen
16. Bipolare Störung

Die AD(H)S ist durch viele Symptome gekennzeichnet, die teilweise erst retrospektiv der AD(H)S zugeordnet werden können. Da häufig das Verhalten des Kindes erst nach der Einschulung störungsrelevant wird, werden die meisten Kinder im Grundschulalter beim Kinderarzt vorstellig. (Döpfner, 2010, American-Psychiatric-Association, 1994)

Die Diagnostik nach DSM-IV oder ICD-10 betrifft zum einen den Symptomkomplex Unaufmerksamkeit. Nach DSM-IV müssen für eine Diagnosestellung sechs oder mehr Symptome (Tabelle 3) für mindestens 6 Monate in einem Ausmaß bestehen, das nicht zum Entwicklungsniveau passt.

**Tabelle 3      Symptome der Unaufmerksamkeit nach DSM-IV (American-Psychiatric-Association, 1994)**

**Symptome der Unaufmerksamkeit**

1. Unachtsamkeit
2. Schwierigkeiten, bei einer Aufgabe aufmerksam dabeizubleiben
3. Scheint nicht zuzuhören
4. Es wird nichts zu Ende gebracht
5. Mangelnde Organisation
6. Vermeidet Aufgaben, die eine längere geistige Anstrengung erfordern
7. Verliert wichtige Gegenstände
8. Leicht ablenkbar durch externe Stimuli
9. Vergesslichkeit im Alltag

Zum anderen tritt der Symptomkomplex Hyperaktivität/Impulsivität auf. Auch hier müssen sechs oder mehr Symptome (Tabelle 4) für die Diagnosestellung nach DSM-IV für mindestens sechs Monate in einem Ausmaß auftreten, das nicht zum Entwicklungsniveau passt.

**Tabelle 4 Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität nach DSM-IV (American-Psychiatric-Association, 1994)**

<p><b>Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität</b></p> <p><u>Hyperaktivität</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zappelt oder rutscht auf dem Stuhl herum</li> <li>2. Steht in der Klasse oder in anderen Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird, häufig auf</li> <li>3. Lläuft häufig herum und klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist</li> <li>4. Hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen</li> <li>5. Ist auf „Achse“ oder handelt oftmals, als wäre er/sie „getrieben“</li> <li>6. Redet häufig übermäßig viel</li> </ol> <p><u>Impulsivität</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Platzt häufig mit Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist</li> <li>2. Kann nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist</li> <li>3. Unterbricht und stört andere häufig</li> </ol>
---

Die quantitative und qualitative Ausprägung der individuellen Symptomatik muss zur Diagnosestellung über mindestens sechs Monate an mindestens zwei Lebensmittelpunkten (z. B. in der Schule und zu Hause) und schon vor dem siebten Lebensjahr erfasst werden. Zusätzlich muss eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bzw. eine Einschränkung der psychosozialen Funktionen vorliegen. (American-Psychiatric-Association, 1994)

### **1.2.3 Komorbiditäten und Auffälligkeiten**

Eine isolierte AD(H)S ist selten. 70 – 80 % der betroffenen Kinder und Jugendlichen zeigen Komorbiditäten, die einen Einfluss auf Therapieplanung und Prognose haben können (American-Psychiatric-Association, 1994, Döpfner, 2010, Biederman et al., 2011). Die häufigsten Komorbiditäten sind in Tabelle 5 dargestellt. Mädchen neigen weniger zu komorbiden Störungen (Biederman et al., 2002).

**Tabelle 5**      **Häufigste Komorbiditäten der Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-) störung (American-Psychiatric-Association, 1994, Döpfner, 2010)**

**Häufigste Komorbiditäten der Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-) störung**

1. Störung mit oppositionellem Trotzverhalten
2. Phobien
3. Teilleistungsstörungen (Lese-/Rechtschreib-/Rechenschwäche)
4. Zentralmotorische Störung
5. Störungen des Sozialverhaltens
6. Sprachentwicklungsstörung
7. Emotionale Störung des Kindes- und Jugendalters
8. Affektive, depressive Störungen
9. Tic-Störung

**1.2.3.1 Kognitive Auffälligkeiten**

Bei standardisierten Intelligenztests wie z. B. dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK) erreichen Kinder mit AD(H)S häufig in den konzentrations- und aufmerksamkeitsabhängigen Untertests niedrigere Punktwerte (Petermann and Petermann, 2008).

**1.2.3.2 Motorische Auffälligkeiten**

Ein großer Anteil der Kinder, die von einer AD(H)S betroffen sind, weist eine Entwicklungsstörung der motorischen Koordination auf. Sie haben Probleme in der Fein- und Grobmotorik und mit dem Gleichgewicht. (Döpfner, 2010)

**1.2.4 Verlauf und Prognose**

Es ist davon auszugehen, dass die AD(H)S-Symptomatik bei bis zu 80 % der Betroffenen bis ins Erwachsenenalter persistiert. Die Hyperaktivität bildet sich meistens zurück und spiegelt sich eher in einer inneren Unruhe, Rastlosigkeit oder vermehrtem Fußwippen wider. Die Impulsivität und das Aufmerksamkeitsdefizit bleiben oft unverändert. Psychosoziale Einschränkungen und psychische Komorbiditäten können einen Einfluss auf die Persistenz der AD(H)S ins Erwachsenenalter haben. (Gerlach et al., 2008, Krause and Krause, 2009, Biederman et al., 2011)

Eine erhöhte Unfallgefährdung, problematische soziale Beziehungen und eine

Anfälligkeit für Substanzmissbrauch können im Erwachsenenalter auftreten (Gawrilow et al., 2011, American-Psychiatric-Association, 1994, WHO, 2015).

Die Prognose ist individuell sehr unterschiedlich und stark vom sozialen Netzwerk und der Umgebung in der Kindheit abhängig. Positiv beeinflusst werden kann die Prognose durch verschiedene Schutzfaktoren wie z. B. einem hohen sozioökonomischen Status, einer intakten, unterstützenden und psychisch gesunden Familie, einem hohen IQ des Kindes, Fehlen von Störungen des Sozialverhaltens als assoziierte Störungen, einer medikamentösen Therapie einschließlich Beratung und eine schwach ausgeprägte AD(H)S-Symptomatik. (Petermann and Toussaint, 2009)

### **1.2.5 Therapie**

Für die AD(H)S ist eine multimodale Therapie erforderlich. Ziel ist es, die Symptomatik zu verringern, um dem Kind eine altersadäquate Entwicklung und Integration zu ermöglichen, die seine Lebensqualität steigert. Eine Heilung im klassischen Sinne ist nicht möglich. (Döpfner, 2010)

Es gibt verschiedene nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen, die ergriffen werden können (Tabelle 6). Diese sind abhängig von der Ausprägung der AD(H)S, dem Alter und dem sozialen Umfeld des Kindes. (Döpfner, 2010)

**Tabelle 6**      **Mögliche Therapiemaßnahmen der Aufmerksamkeitsdefizit-  
(hyperaktivitäts-)störung nach (Döpfner, 2010)**

**Therapiemaßnahmen**

1. Psychoedukation des Patienten, der Eltern und der Lehrer/Erzieher
2. Behandlung von umschriebenen Entwicklungsstörungen bzw. anderen assoziierten Störungen
3. Training der motorischen Fertigkeiten
4. Training der visuellen Wahrnehmung / Training der räumlich-konstruktiven Wahrnehmung
5. Training der sozialen Kompetenzen
6. Spezielle Lerntherapien
7. Konzentrations-/Selbstinstruktionstraining
8. Psychotherapie
9. Familienberatung/-therapie
10. Selbsthilfegruppen
11. Selbstmanagementverfahren
12. Verhaltenstherapie (kind-, familien- oder kindergarten- / schulzentriert)
13. Neurofeedback (aktuell Inhalt einiger Studien, ob die Aufnahme in die multimodale Therapie erfolgen sollte)

Eine ergänzende oder alternative Möglichkeit der Behandlung ist die Pharmakotherapie. Medikamente der ersten Wahl stellen die Psychostimulanzien wie z. B. Methylphenidat, DL-Amphetaminsulfat oder Atomoxetin dar. (Döpfner, 2010)

Die Wirkungsweise des Methylphenidat beruht darauf, dass in das Dopaminsystem eingegriffen wird, indem es die präsynaptische Wiederaufnahme des Dopamins durch eine Blockade des Dopamintransporters verhindert und zusätzlich Dopamin aus den Reserpin-sensitiven Granula freisetzt. Indirekt wirkt es auch als Noradrenalin-Agonist und hemmt die Monoaminoxidase-Aktivität. Atomoxetin hemmt hingegen vor allem die Noradrenalinwiederaufnahme. (Döpfner, 2010)

### **1.3 Motorische Auffälligkeiten bei Menschen mit Neurofibromatose Typ 1 und/oder Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung**

Sowohl Menschen mit NF1 als auch Menschen mit AD(H)S zeigen gehäuft motorische Probleme und Einschränkungen. Während bei NF1 die Studienlage über motorische Fähigkeiten noch eher schwach ist, liegt für Patienten mit AD(H)S einige Literatur vor.

#### **1.3.1 Neurofibromatose Typ 1**

Bei NF1 sind in der motorischen Entwicklung im Bereich der Koordination, der Feinmotorik und dem Gleichgewicht Defizite zu beobachten. Die motorischen Probleme sind für den Alltag der Kinder erheblich. Dies zeigt sich darin, dass ein großer Teil der Patienten unterstützende Therapien wie Ergotherapie und/oder Physiotherapie erhält.

Im Kleinkindalter (21-30 Monate) liegen die motorischen Funktionen von Kindern mit NF1 im unteren Normbereich, motorische Entwicklungsverzögerungen werden jedoch signifikant häufiger diagnostiziert als bei Kindern ohne NF1 (Lorenzo et al., 2011).

Johnson und Kollegen konnten eine signifikant schlechtere Haltungskontrolle bei Kindern mit NF1 im Vergleich zu gesunden Kindern aufzeigen, die sich mit der Pubertät verbessert (Johnson et al., 2014). Dies könnte mit der häufig diagnostizierten generalisierten Muskelhypotonie (Soucy et al., 2015, Cornett et al., 2015) bei Kindern mit NF1 zusammenhängen. Ob ein Zusammenhang zu den von Champion und Kollegen festgestellten Auffälligkeiten in der Laufgeschwindigkeit und Wendigkeit vorliegt (Champion et al., 2014), ist bisher unklar.

Eine beeinträchtigte Feinmotorik zeigt sich unter anderem in einem undeutlichen bzw. unleserlichen Schriftbild (Gilboa et al., 2014).

Iannuzzi und Kollegen berichten, dass Kinder mit NF1 im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine beeinträchtigte motorische Funktion haben. Bezüglich der Feinmotorik sind die Auffälligkeiten verstärkt, wenn zusätzlich eine Sprachstörung vorliegt. Charakteristisch für die NF1 generell sind

Beeinträchtigungen der Grobmotorik und vor allem der Balance. (Iannuzzi et al., 2016)

Casnar und Kollegen wiesen bei Kindern zwischen vier und sechs Jahren signifikante Beeinträchtigungen in mittelschweren und sehr komplexen feinmotorischen Fähigkeiten nach. Ein Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Feinmotorik und von Eltern berichteten Aufmerksamkeitsproblemen bzw. Impulsivität konnte jedoch nicht gezeigt werden. (Casnar et al., 2014)

In einer weiteren Studie wird berichtet, dass Kinder mit NF1 zwischen acht und zwölf Jahren eine verlängerte motorische Reaktionszeit haben und in der Movement Assessment Battery for Children (M-ABC) 2 häufig Ergebnisse unterhalb des Normbereichs erreichen (unter der 16. Perzentile) (Debrabant et al., 2014).

Des Weiteren wurde in einer Studie bei Kindern mit NF1 die motorische Leistung und Lernkapazität bei Kindern mit NF1 mit dem Beery Test of Visual Motor Integration (Beery VMI), Sakkaden Adaption und Prismenadaptionsaufgaben untersucht und mit gesunden Kindern verglichen. Es zeigte sich, dass die Kinder mit NF1 niedrigere Punktzahlen im Beery VMI als die Kontrollgruppe erreichten und die Adaption der Handbewegungen mit einer Prismenbrille leicht beeinträchtigt war. Es lag keine Beeinträchtigung in der Sakkadeneinstellung und bei zielgerichteten Handbewegungen vor. Beim Beery VMI zeigten die Kinder mit NF1 größere Probleme beim Abschreiben als die Kontrollgruppe, die Hälfte der Abschreibfehler war abhängig von Problemen der Feinmotorik. Deswegen wurde der Verdacht geäußert, dass bei Kindern mit NF1 eine generelle Entwicklungsverzögerung der Feinmotorik im Vergleich zur gesunden Bevölkerung vorliegt. (Krab et al., 2011)

### **1.3.2 Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung**

Kinder mit AD(H)S haben signifikant mehr motorische Probleme als Kinder ohne AD(H)S. Motorische Auffälligkeiten sind dabei laut Elternfragebogen hoch mit Aufmerksamkeitsproblemen korreliert, wobei Hyperaktivität/Impulsivität eher mit Problemen in Feinmotorik und Koordination assoziiert sind. Ferner wurde

ein Zusammenhang zwischen dem Alter und motorischen Problemen gefunden. Je jünger die Kinder, desto größere motorische Probleme liegen vor. (Fliers et al., 2008)

In mehreren Studien wird berichtet, dass vor allem Kinder, die vom vorwiegend unaufmerksamen oder kombinierten Subtyp betroffen sind, motorische Beeinträchtigungen aufweisen. Kinder, die am vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Subtyp leiden, sind davon meist nicht so sehr betroffen (Kaiser et al., 2014, Fliers et al., 2008). Goulardins und Kollegen untersuchten eine Gruppe von Jungen zwischen sieben und elf Jahren mit AD(H)S vom kombinierten Subtyp und stellten in Bezug auf Fein- und Grobmotorik, Gleichgewicht und räumliche Organisation signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe fest (Goulardins et al., 2013). Diese Ergebnisse werden in Bezug auf das Gleichgewicht von Mao und Kollegen bestätigt: Kinder mit AD(H)S vom kombinierten Subtyp schnitten in den Untertests zur Balance der M-ABC und im Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency schlechter ab als die Kontrollgruppe (Mao et al., 2014).

Pitcher und Kollegen zeigten, dass bei Jungen, die vom vorwiegend unaufmerksamen oder kombinierten Subtyp der AD(H)S betroffen sind, im Vergleich zur Kontrollgruppe eine motorische Beeinträchtigung vorliegt. In der M-ABC schnitten sie sowohl in den Untertests der Handgeschicklichkeit und der Ballfertigkeiten als auch in der Gesamtauswertung signifikant schlechter ab als die Kontrollgruppe. Kinder mit dem vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Subtyp schnitten nicht signifikant schlechter als die Kontrollgruppe ab. Die Studie zeigte, dass vor allem die Feinmotorik deutlich beeinträchtigt war. In dem Subtest zu komplexeren Bewegungsabläufen (Balance) konnte im Gegensatz zur Studie von Mao und Kollegen kein signifikanter Unterschied dargestellt werden. (Pitcher et al., 2003)

Jascenoka und Kollegen untersuchten in ihrer Studie die kognitiven Leistungsprofile von Kindern mit umschriebenen Entwicklungsstörungen der motorischen Funktionen (UEMF) und AD(H)S. Sie zeigten, dass Kinder, die von einer kombinierten Störung von UEMF und AD(H)S betroffen sind, signifikant

schlechtere kognitive Leistungsprofile vorweisen als die Kontrollgruppe. Allerdings gibt es nur zwischen den Gruppen AD(H)S und UEMF+AD(H)S signifikante Unterschiede. Werden die Gruppen UEMF und UEMF+AD(H)S verglichen, sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen, jedoch treten signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit UEMF und der Kontrollgruppe auf. Dies lässt die Vermutung aufkommen, dass die UEMF einen deutlicheren Einfluss auf die kognitive Leistung hat als die AD(H)S. (Jascenoka et al., 2015)

Bart und Kollegen fanden heraus, dass bei Kindern mit AD(H)S oder UEMF eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktionen in den Untertests der Handgeschicklichkeit und der Ballfertigkeiten und die dynamische Balance (Untertest der Balance) in der M-ABC durch die Einnahme von Methylphenidat bestand. Die statische Balance war durch Methylphenidat unverändert. Es wird davon ausgegangen, dass für die statische Balance die Aufmerksamkeit nur eine untergeordnete Rolle spielt und eher automatische Mechanismen zugrunde liegen. (Bart et al., 2010)

In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob es einen motorischen Phänotyp gibt, bei dem ein erhöhtes Risiko für AD(H)S zu erkennen ist. Dazu wurden betroffene Kinder, deren nicht betroffene Geschwister und eine gesunde Kontrollgruppe mit zwei computerbasierten Aufgaben (1. Tracking Task: Verfolgen eines Pfades zwischen zwei Kreisen und 2. Pursuit Task: Verfolgen eines sich zufällig bewegenden Objekts) untersucht. Es stellte sich heraus, dass bei der Tracking Task mit der linken Hand sowohl die Kinder mit AD(H)S als auch ihre nicht betroffenen Geschwister signifikant von der Kontrollgruppe abweichen und durch Ungenauigkeit und fehlende Stabilität zu erkennen sind. (Rommelse et al., 2007)

#### **1.4 Hypothese und Fragestellung**

Die Literatur berichtet über motorische Probleme sowohl bei NF1 als auch bei AD(H)S. Dahingegen gibt es kaum Studien, in denen ein möglicher Zusammenhang zwischen der motorischen Beeinträchtigung bei NF1 und der Komorbidität AD(H)S untersucht wird.

In dieser Arbeit soll überprüft werden, ob bei Kindern, die von NF1 und AD(H)S betroffen sind, ein Zusammenhang zwischen der motorischen Beeinträchtigung und der Komorbidität AD(H)S besteht, d. h. eine größere Beeinträchtigung der Motorik vorliegt als bei Kindern, die nur von NF1 oder nur von AD(H)S betroffen sind.

Somit ergeben sich folgende Null ( $H_0$ )- und Alternativhypothesen ( $H_1$ ):

$H_0$ : „Es liegt kein Zusammenhang zwischen der motorischen Beeinträchtigung bei NF1 und der Komorbidität AD(H)S vor.“

$H_1$ : „Es liegt ein Zusammenhang zwischen der motorischen Beeinträchtigung bei NF1 und der Komorbidität AD(H)S vor.“

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienrahmen**

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer mit NF1 fand vorwiegend in der Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie (Sozialpädiatrisches Zentrum und EEG-Ambulanz) der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen und in der Neurofibromatose-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf statt. Zusätzlich wurden Studienteilnehmer über den Bundesverband Neurofibromatose durch eine Informationsanzeige in der Zeitschrift „NF Aktuell“ rekrutiert.

Die Studienteilnehmer mit AD(H)S wurden über die Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie (Sozialpädiatrisches Zentrum und EEG-Ambulanz) der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen sowie über die Abteilung für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert.

Das Gesamtprojekt lief von 2013 bis 2017 und enthielt für jeden Studienteilnehmer vier Untersuchungszeitpunkte.

**Tabelle 7 Untersuchungszeitpunkte der neuropädiatrischen, psychiatrischen und neuropsychologischen Untersuchung**

AD(H)S *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*  
 DSM-IV *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*

<b>Neuropädiatrische, psychiatrische und neuropsychologische Untersuchung</b>				
Untersuchungszeitpunkte	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
Zeit in Monaten	0	+6	+12	+24
<b>Standardisierte Diagnosesicherung und -charakterisierung</b>				
<i>Klinisches Interview:</i> Überprüfung der AD(H)S-Diagnose sowie Screening auf häufige Komorbiditäten <ul style="list-style-type: none"> <li>• DSM-IV-basiertes Elterninterview zur Erfassung psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter; (DISYPS-KJ (Döpfner and Lehmkuhl, 1998))</li> </ul>	X			
<i>Verhaltensfragebögen:</i> standardisierte Eltern- und Lehrerfragebögen zur Charakterisierung der Patienten in Bezug auf Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Komorbiditäten. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Child Behavior Checklist/4-18 (CBCL), Deutsche Fassung (Steinhausen and Winkler Metzke, 2011)</li> <li>• Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten (Conners 3<sup>®</sup> (Lidzba et al., 2013))</li> <li>• Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen (BRIEF<sup>®</sup> (Drechsler and Steinhausen, 2013))</li> </ul>	X	X	X	X
<i>Neuropädiatrische Untersuchung:</i> Prüfung neurologischer Ausschlusskriterien in allen Gruppen sowie unerkannter Neurofibromatose Typ 1 in der Gruppe mit reiner AD(H)S	X			
<b>Umweltfaktoren</b>				
<i>Elternfragebögen zur Erfassung der/des:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soziodemographischen Hintergrunds der Familien</li> <li>• therapeutischen Interventionen</li> <li>• gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (Kiddo-Kindl (Ravens-Sieberer and Bullinger, 2000))</li> </ul>	X	X	X	X

Neuropsychologische Untersuchung				
Eine 3-stündige <i>neuropsychologische Untersuchung</i> wird anhand von standardisierten Tests von einer qualifizierten Psychologin durchgeführt:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamburg-Wechsler-Intelligenztest-für-Kinder IV (HAWIK IV (Petermann and Petermann, 2008))</li> </ul>	X		X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test of Variables of Attention (T.O.V.A. (Greenberg et al., 2013))</li> </ul>	X		X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT (Helmstaedter et al., 2001))</li> </ul>	X		X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Movement Assessment Battery for Children (M-ABC (Henderson and Sudgen, 1992))</li> </ul>	X		X	X

Für diese prospektive Längsschnittstudie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen vor (Prüfplan Nr. 655/2012BO1).

Alle Studienteilnehmer und ihre Eltern wurden vor Beginn der Studienteilnahme und jeweils vor den Untersuchungen über Ziele, Risiken und Nutzen der Studie, die Freiwilligkeit der Teilnahme sowie über den Umgang mit den erhobenen Daten aufgeklärt. Eltern und Kinder gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme („Informed Consent“).

### 2.1.1 Erfassung Komorbiditäten

Im Rahmen des Gesamtprojektes wurden verschiedene Komorbiditäten erfasst. Dies geschah anhand der Skala zur Erfassung der Störungen des Sozialverhaltens des DISYPS-KJ, durch eine neuropädiatrische Untersuchung und durch einen Komorbiditäten-Fragebogen (Anhang A1).

Erfasst wurden Störungen des Sozialverhaltens, Störung mit oppositionellem Trotzverhalten, Legasthenie, Dyskalkulie, Sprachentwicklungsstörung, Schädel-Hirn-Trauma, Depression und Phobien, sowie sonstige Auffälligkeiten.

**Tabelle 8 Erfassung der Komorbiditäten und Auffälligkeiten**

*DISYPS-KJ* Diagnostiksystem für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter  
 \* wie z. B. motorische Entwicklungsstörungen, Koordinationsstörungen und andere Auffälligkeiten

	<b>DISYPS-KJ</b>	<b>Komorbiditäten- fragebogen</b>	<b>Neuropädiatrische Untersuchung</b>
<b>Störungen des Sozialverhaltens</b>	X		
<b>Störung mit oppositionellem Trotzverhalten</b>	X		
<b>Legasthenie</b>		X	
<b>Dyskalkulie</b>		X	
<b>Sprachentwick- lungsstörung</b>		X	
<b>Schädel-Hirn- Trauma</b>		X	
<b>Depression</b>		X	
<b>Phobien</b>		X	
<b>Sonstige Auffälligkeiten*</b>			X

Dadurch sollte ein Überblick über bestehende vorhandene Komorbiditäten und Auffälligkeiten geschaffen werden, die zum Teil auch zum Ausschluss der Teilnahme an der Studie führen konnten (Kapitel 2.2).

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien des Gesamtprojektes

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9 Ein- und Ausschlusskriterien des Gesamtprojekts**

- <sup>1</sup> Diagnose durch Neuropädiater, Kinder- und Jugendpsychiater oder Kinder- und Jugendpsychotherapeut
- <sup>2</sup> Störungen des Sozialverhaltens, emotionale Störungen, Sprachentwicklungsstörung, Teilleistungsstörungen, Störung mit oppositionellem Trotzverhalten, emotionale Störung des Kindes- und Jugendalters, Phobien
- <sup>3</sup> Wenn noch keine IQ-Daten vorliegen, werden sie im Rahmen der Erstuntersuchung erhoben und der Studienteilnehmer ggf. ausgeschlossen.
- <sup>4</sup> Hirntumoren mit Ausnahme des asymptomatischen Optikusgliom, Schädel-Hirn-Trauma, Ischämie, Hämorrhagie, Epilepsie
- <sup>5</sup> < 32. SSW
- <sup>6</sup> siehe Einschlusskriterien

DSM-IV      *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*  
 NF1          *Neurofibromatose Typ 1*  
 AD(H)S      *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*  
 IQ            *Intelligenzquotient*

<b>Gruppe</b>	<b>NF1-AD(H)S</b>	<b>NF1+AD(H)S</b>	<b>AD(H)S</b>
<b>Einschlusskriterien</b>	- Eine klinisch und/oder molekulargenetisch gesicherte NF1-Diagnose		
		- AD(H)S-Diagnose gemäß DSM-IV-TR <sup>1</sup> , die üblichen Komorbiditäten <sup>2</sup> werden zugelassen	
	- IQ zwischen 70 und 115 <sup>3</sup> - Alter bei Studienbeginn sechs bis zwölf Jahre		
<b>Ausschlusskriterien</b>	- Neurologische Erkrankung mit intrakranieller Manifestation <sup>4</sup> akut oder in der Vergangenheit - Extreme Frühgeburt <sup>5</sup> - Jede psychiatrische Erkrankung, welche nicht als typische Komorbidität der AD(H)S bekannt ist <sup>6</sup>		

### **2.3 Studiendesign**

Bei der Gesamtstudie handelte es sich um eine prospektive Längsschnittstudie mit vier verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, an denen verschiedene Untersuchungen und Testverfahren mit den Studienteilnehmern durchgeführt und ergänzende Fragebögen von ihren Eltern ausgefüllt wurden (Tabelle 7).

Am Tag der Untersuchung mussten Kinder, die eine Medikation aufgrund ihrer AD(H)S nahmen, ihre Medikation pausieren.

Für diese Arbeit (Teilstudie des Gesamtprojektes) wurden nur Daten aus Zeitpunkt T1 verwendet.

## **2.4 Verwendete Verfahren**

Vor der Untersuchung durch eine Diplom-Psychologin und eine Doktorandin der Humanmedizin fand eine medizinische Untersuchung durch eine Neuropädiaterin statt.

Für die Gesamtstudie wurden verschiedene Testverfahren durchgeführt. Die Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten, Komorbiditäten und der Lebensqualität erfolgte durch Fragebögen und ein diagnostisches Interview.

Ein Untersuchungstermin dauerte etwa drei Stunden und wurde von einer Diplom-Psychologin und einer Doktorandin durchgeführt. Der Schwerpunkt für diese Arbeit war die M-ABC, welche von einer Doktorandin durchgeführt wurde. Die anderen Testverfahren wurden von einer Diplom-Psychologin durchgeführt. Diese wurde unterstützt durch besonders geschulte Hilfskräfte im fortgeschrittenen Psychologiestudium.

### **2.4.1 Medizinische Untersuchung**

Die Neuropädiaterin führte eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine neurologische Untersuchung durch. Ziel dieser Untersuchung war es, den (neurologischen) Gesundheitszustand des Studienteilnehmers zu erfassen, bei Kindern mit AD(H)S eine NF1 auszuschließen und ggf. mögliche Ausschlusskriterien zu entdecken.

#### **2.4.1.1 Anamnese**

Bei der Anamnese wurde sowohl der gesamte Entwicklungsverlauf von der Schwangerschaft bis in die Gegenwart als auch der Krankheitsverlauf erfragt. Des Weiteren wurde eine Familienanamnese erhoben.

#### **2.4.1.2 Körperliche Untersuchung**

Bei der körperlichen Untersuchung wurde eine umfassende Ganzkörperuntersuchung durchgeführt.

#### **2.4.1.3 Neurologische Untersuchung**

Bei der neurologischen Untersuchung wurde ein Hirnnerven- und Reflexstatus erhoben, zudem die Koordination, das Gleichgewicht und die Motorik untersucht.

## **2.4.2 Testverfahren**

Die verwendeten psychologischen Testverfahren sind ausschließlich gut etablierte, standardisierte Verfahren, die über ausreichende bis sehr gute Gütekriterien verfügen.

### **2.4.2.1 *Movement Assessment Battery for Children***

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der M-ABC, mit der die Fein- und Grobmotorik, deren Koordination und der Gleichgewichtssinn überprüft werden. Dabei werden alltagsnahe Fähigkeiten wie die Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeiten und Balance, teilweise unter Zeitdruck, getestet. Diese Fertigkeiten sind vor allem im Kindergarten- und Grundschulalter relevant.

In den Untertests zur Handgeschicklichkeit werden die Bewegungen einer Hand und die Koordination beider Hände in Bezug auf Geschwindigkeit und Sicherheit der Bewegungen sowie die Koordination von Auge und Hand geprüft. Mit den Untertests der Ballfertigkeiten wird das Zusammenspiel von Fein- und Grobmotorik durch zielsicheres Fangen und Werfen getestet.

Der dritte Teil der Untersuchung erfasst die Balance als Basis für komplexere motorische Bewegungsabläufe. Durch Überprüfung der statischen und dynamischen Balance soll die Stabilisierung der Körperhaltung in Zuständen der Ruhe und Bewegung getestet werden.

Es gibt verschiedene Untertests, die abhängig vom Alter sind. Es wird unterteilt in die Altersgruppen vier bis sechs Jahre, sieben bis acht Jahre, neun bis zehn Jahre und elf bis zwölf Jahre. In den verschiedenen Altersgruppen steigt der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben immer mehr an, die Zeitspanne für die einzelnen Aufgaben nimmt hingegen ab. Es wird für jeden Untertest eine Punktzahl vergeben. Je weniger Punkte erreicht werden desto besser. Am Ende werden die Punkte der verschiedenen Untertests zusammengezählt und anhand einer Tabelle der Prozentrang ermittelt.

Nach der Auswertung kann die zu testende Person durch den Prozentrang mit der Normstichprobe verglichen werden.

(Henderson and Sudgen, 1992)

#### **2.4.2.2 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV**

Mit dem HAWIK IV wurde der Gesamt-IQ für jedes Kind ermittelt, um die Teilleistungen in Bezug zur Grundintelligenz setzen zu können.

Der HAWIK IV ist ein Einzeltestverfahren, das mehrere Intelligenzdimensionen erfasst, um die kognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Jahren bis sechzehn Jahren elf Monate zu beurteilen. Er besteht aus zehn standardisierten Untertests, die zur Bestimmung des Gesamt-IQ dienen und aus fünf optionalen Untertests zur Erfassung zusätzlicher Informationen. (Petermann and Petermann, 2008)

Es werden insgesamt vier Indizes erfasst:

##### 2.4.2.2.1 Sprachverständnis

Bei der Erfassung des Sprachverständnisses werden die sprachliche Begriffsbildung, das sprachliche Schlussfolgern und das erworbene Wortwissen getestet. (Petermann and Petermann, 2008)

##### 2.4.2.2.2 Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken

Hierbei soll die Fähigkeit zur Analyse und Synthetisierung abstrakter visueller Stimuli erfasst werden. Dies wird mittels der Untertests „Mosaik-Test“, „Bildkonzepte“ und „Matrizen-Test“ ermittelt. (Petermann and Petermann, 2008)

##### 2.4.2.2.3 Arbeitsgedächtnis

Mit dem Index Arbeitsgedächtnis werden die Aufmerksamkeit, die Konzentration und das Arbeitsgedächtnis getestet. Es wird beurteilt, ob Informationen aktiv behalten werden können und ob das Kind mit diesen Informationen Denkoperationen durchführen kann. Dies wird mit den Untertests „Zahlen nachsprechen“ und „Buchstaben-Zahlen-Folgen“ erfasst. (Petermann and Petermann, 2008)

##### 2.4.2.2.4 Verarbeitungsgeschwindigkeit

Bei der Erfassung der Verarbeitungsgeschwindigkeit werden der effiziente Gebrauch des Arbeitsgedächtnisses, das Kurzzeitgedächtnis, die visuomotorische Koordination und die Geschwindigkeit der mentalen und graphomotorischen Verarbeitung beurteilt. Dies findet durch die Untertests

„Zahlen-Symbol-Test“ und „Symbol-Suche“ statt. (Petermann and Petermann, 2008)

#### **2.4.2.3 Test of Variables of Attention**

Der T.O.V.A. ist ein computergestütztes Testverfahren, mit dem bei Verdacht auf AD(H)S die Aufmerksamkeit bzw. Unaufmerksamkeit und die Impulsivität getestet werden können. Das Testverfahren ist international anerkannt und unabhängig von Alter, Geschlecht oder Kultur. Der zu Testende muss einen Schalter bedienen, sobald das Zielobjekt (ein kleines Viereck an der oberen Kante eines großen Rechtecks, 1. Objekt) auf dem Bildschirm erscheint, jedoch nicht, wenn ein anderes Objekt (kleines Viereck an der unteren Kante des großen Rechtecks, 2. Objekt) erscheint. Die Impulsivität wird durch die Kommissionsfehler (Bedienen des Schalters beim 2. Objekt) und die Unaufmerksamkeit durch die Omissionsfehler (fehlendes Bedienen des Schalters beim 1. Objekt) beurteilt. Mit der Variabilität der Antwortzeit wird überprüft, wie konstant der zu Testende sich auf die Aufgabe konzentriert.

(Greenberg et al., 2013)

#### **2.4.2.4 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest**

Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) erfasst unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses. Dazu gehören z. B. die Lernleistung, die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung und die Wiedererkennungslleistung. Es wird die kurz- und mittelfristige Merkfähigkeit getestet. Die Differenzierung findet vor allem im unteren Leistungsbereich statt.

Getestet wird mit zwei Wortlisten aus fünfzehn Wörtern. Die erste Wortliste wird fünfmal wiederholt und jeweils direkt wiedergegeben, nach einer halben Stunde zuerst frei wiedergegeben und dann in einer Wortliste mit Distraktoren (ähnlich klingenden Worten) wiedererkannt werden.

Die zweite Wortliste wird im Anschluss an die fünf Lerndurchgänge mit der ersten Wortliste einmal vorgelesen und von dem zu Testenden wiedergegeben.

(Helmstaedter et al., 2001)

### **2.4.3 Fragebögen**

#### **2.4.3.1 Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen**

Der Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen ist die deutsche Fassung der CBCL/4-18 für Kinder und Jugendliche im Alter von vier bis achtzehn Jahren. Die Eltern schätzen ihre Kinder in verschiedenen psychosozialen Kompetenzen wie Aktivität, soziale Kompetenz und Schule und in Problembereichen wie sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, soziale Probleme, schizoid/zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, dissoziales Verhalten, aggressives Verhalten ein. Ziel ist es, Verhaltensauffälligkeiten und Verhaltenskompetenzen einzuschätzen und zu erfassen. (Steinhausen and Winkler Metzke, 2011)

#### **2.4.3.2 Conners 3<sup>®</sup> Langversion**

Der Conners 3<sup>®</sup> ist ein international verbreitetes Verfahren zur Diagnostik des Schweregrades einer Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung und dem Ausschluss verschiedener Differentialdiagnosen. Eltern, Lehrer und die Patienten selbst füllen Fragebögen aus, in denen Angaben über das Sozial-, Lern- und Beziehungsverhalten zu Hause und in der Schule gemacht werden. Es gibt vier verschiedene Versionen, die sich in ihrer Ausführlichkeit unterscheiden. In dieser Studie wurde die Conners 3<sup>®</sup> Langversion verwendet, da eine ausführliche Diagnostik stattgefunden hat. Aufgrund des jungen Alters der meisten Studienteilnehmer wurde die Selbstbeurteilung in dieser Studie nicht durchgeführt. (Lidzba et al., 2013)

#### **2.4.3.3 Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen**

Das Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen ist die deutschsprachige Adaption des Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF<sup>®</sup>). Mit diesem Fragebogenverfahren soll anhand von Alltagssituationen zu Hause und in der Schule die Beeinträchtigung exekutiver Funktionen festgestellt werden. Durchgeführt wird der Fragebogen vor allem bei Verdacht auf psychiatrische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen.

In dieser Studie wurde der Eltern- und Lehrerfragebogen verwendet.  
(Drechsler and Steinhausen, 2013)

#### **2.4.3.4 Fragebogen zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen – Elternversion Kid- und Kiddo- KINDL®**

Mit dem Fragebogen zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen (KINDL®) sollten die Eltern die gesundheitsbezogene Lebensqualität ihrer Kinder im Alter von sieben bis siebzehn Jahren anhand eines Fragebogens einschätzen.

(Ravens-Sieberer and Bullinger, 2000)

#### **2.4.3.5 Fragebogen zur sozioökonomischen Herkunft nach Winkler**

In diesem Fragebogen wurde anhand des Einkommens, der schulischen und beruflichen Ausbildung und des aktuellen Berufsstandes der Eltern die soziale Schicht der Eltern erfasst. Die sozioökonomische Herkunft des Kindes wird indirekt daraus hergeleitet. Zur genauen Einteilung des Schichtindex siehe Anhang A2. (Winkler and Stolzenberg, 2009)

#### **2.4.4 Interview**

Das DISYPS-KJ (Döpfner and Lehmkuhl, 1998) dient zur Erfassung von psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen entsprechend den Diagnosekriterien des ICD-10 und des DSM-IV. Dabei wird eine klinische Beurteilung, eine Fremdbeurteilung durch Eltern, Lehrer und Erzieher und eine Selbstbeurteilung beachtet und zusammengeführt.

Die DISYPS-Fremdbeurteilungsbögen für Eltern zu den Skalen Hyperkinetische Störung und Störungen des Sozialverhaltens dienten in dieser Studie als Grundlage für ein diagnostisches Interview durch eine Diplom-Psychologin mit den Eltern zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten, Kompetenzen und der AD(H)S-Symptomatik.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem IBM-Programm SPSS Statistics Version 22 durchgeführt.

### 2.5.1 Deskriptive Statistik

Zuerst wurden die Variablen und die untersuchten Gruppen deskriptiv mit Häufigkeitstabellen und -diagrammen dargestellt.

Folgende Gruppen wurden zur Auswertung verwendet:

- **NF1+AD(H)S:** Kinder, die an NF1 erkrankt sind und eine AD(H)S als Komorbidität aufweisen.
- **NF1-AD(H)S:** Kinder, die an NF1 erkrankt sind, aber keine AD(H)S als Komorbidität aufweisen.
- **AD(H)S:** Kinder, die eine AD(H)S aufweisen und nicht an NF1 erkrankt sind.

Es handelt sich um unverbundene Stichproben, da jede Patientengruppe eine eigene Stichprobe mit eigenen Patienten darstellt.

### 2.5.2 Vergleichbarkeit der Gruppen und Kovariaten

Zuerst wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben bzw. dem Chi-Quadrat-Test überprüft, ob die Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gesamt-IQ, Connors ADHS-Index (Eltern) und Attention Performance Index vergleichbar sind.

Das Signifikanzniveau wurde bei  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### 2.5.3 Abhängige Variablen

Geprüft werden sollte, ob bei der M-ABC in den Teilbereichen der Handgeschicklichkeit, der Ballfertigkeiten und der Balance und bei der Gesamtpunktzahl ein Unterschied zwischen den drei Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S vorliegt. Bei der Auswertung der M-ABC ergab sich das Problem, dass es für die Untertests keinen zusätzlichen Prozenrang gibt. Dies wäre allerdings zur besseren Vergleichbarkeit notwendig gewesen. Um

dennoch eine genauere Vergleichbarkeit der einzelnen Untertests der Handgeschicklichkeit, der Ballfertigkeit und der Balance zu erlangen, wurden die Rohwerte der verschiedenen Untertests ermittelt und unter Einbezug des Alters als Kovariate verglichen. Um die Untertests mit dem Gesamttest vergleichen zu können wurde die Gesamtpunktzahl der M-ABC in Rohwerten angegeben.

### **2.5.4 Verteilungsvoraussetzungen**

Als Nächstes wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft, ob die Daten in den verschiedenen Gruppen bezüglich der Testergebnisse in den Teilbereichen und dem Gesamttest der M-ABC normalverteilt sind.

### **2.5.5 Festlegen der Kovariaten**

Es wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, Gesamt-IQ, Conners ADHS-Index (Eltern) und Attention Performance Index verwendet, da davon auszugehen war, dass diese einen Einfluss auf das Ergebnis haben und somit das Ergebnis verfälschen könnten. Wenn trotz Einbeziehung der Kovariaten ein signifikantes Ergebnis herauskam, wurde gezeigt, dass der Unterschied zwischen den Gruppen tatsächlich vorlag.

### **2.5.6 Einfaktorielle Kovarianzanalyse**

Wenn eine Normalverteilung vorlag, wurde für jede abhängige Variable Gesamtpunktzahl, Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeiten und Balance mit der einfaktoriellen Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem dreistufigen Faktor „Gruppenzugehörigkeit“ (NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S) und den Kovariaten Alter, Geschlecht, Gesamt-IQ, Conners ADHS-Index (Eltern) und Attention Performance Index der Einfluss der verschiedenen Faktoren auf den Haupteffekt dargestellt. Lag ein signifikanter Unterschied vor, wurde mit dem Post-hoc-Test nach Scheffé untersucht, ob der Unterschied zwischen allen drei Gruppen oder nur zwischen einem Teil der Gruppen vorlag.

Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde die Varianzhomogenität überprüft. Lag eine Varianzhomogenität vor und wurde die Normalverteilung nicht durch den Shapiro-Wilk-Test durch  $p < 0,0001$  ausgeschlossen, wurde dennoch eine einfaktorielle ANCOVA durchgeführt.

## MATERIAL UND METHODEN

Lag keine Normalverteilung und keine Varianzhomogenität vor, wurde der nonparametrische Kruskal-Wallis-Test angewendet, um herauszufinden, ob es signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen gab.

### 3 Ergebnisse

Teile der Daten und Ergebnisse wurden in dem Paper Motor dysfunction in NF1: Mediated by attention deficit or inherent to the disorder? (Haas-Lude et al., 2018) publiziert.

#### 3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Die Stichprobe

In der Studie wurden 94 (100 %) Studienteilnehmer zwischen sechs und zwölf Jahren untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 8,51 Jahre ( $SD = \pm 1,54$ ;  $SD$  = Standardabweichung).

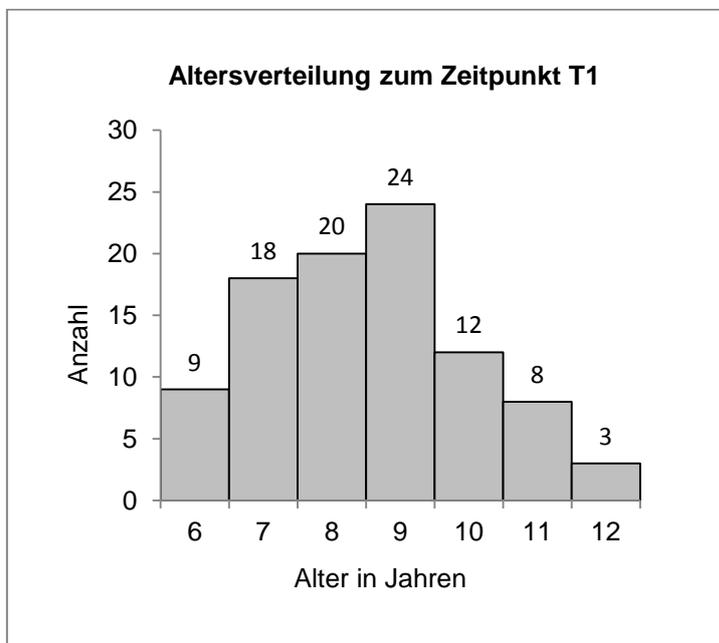


Abbildung 1 Altersverteilung der Gesamtstudie

Die Stichprobe bestand aus 44 Studienteilnehmern (46 %) mit NF1 und vermuteter oder bestätigter AD(H)S (NF1+AD(H)S), 18 Studienteilnehmern (19 %) mit NF1 ohne AD(H)S (NF1-AD(H)S) und 32 Studienteilnehmern (34 %) mit vermuteter oder bestätigter AD(H)S ohne NF1 (AD(H)S).

### 3.1.1.1 Ausschluss von Studienteilnehmern

Insgesamt wurden für diese Arbeit 31 Studienteilnehmer (32 %) aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen (Tabelle 10).

**Tabelle 10 Ausschluss von Studienteilnehmern**

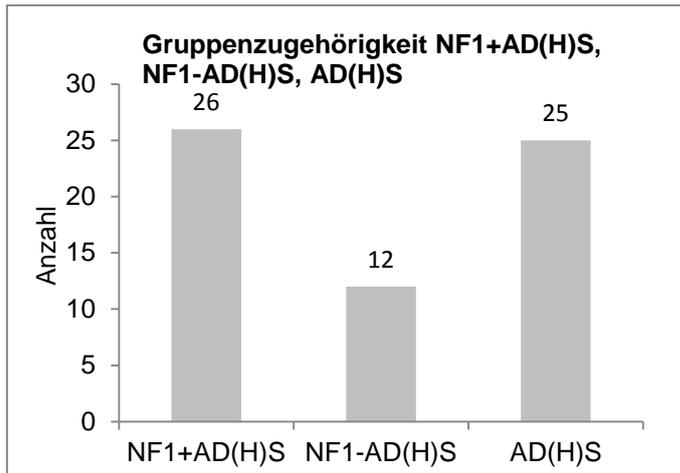
Prozentangaben der Gesamtstichprobe mit N = 94 in den Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

M-ABC	Movement Assessment Battery for Children
NF1	Neurofibromatose Typ 1
AD(H)S	Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung
IQ	Intelligenzquotient
*	aufgrund körperlicher Beeinträchtigung
**	Verdacht auf

<b>Ausschlusskriterium</b>	<b>NF1+AD(H)S (N = 44)</b>	<b>NF1-AD(H)S (N = 18)</b>	<b>AD(H)S (N = 32)</b>	<b>Gesamt (N = 94)</b>
<b>Keine M-ABC verfügbar</b>	16 (17 %)	3 (3 %)		19 (20 %)
<b>Nicht verwertbare Werte in der M-ABC*</b>	1 (1 %)	1 (1 %)		2 (2 %)
<b>Diagnose Asperger- Syndrom</b>	1 (1 %)	1 (1 %)	1** (1 %)	3 (3 %)
<b>IQ &gt; 115</b>		1 (1 %)	1 (1 %)	2 (2 %)
<b>Verdachtsdiagnose AD(H)S nicht bestätigt</b>			5 (5 %)	5 (5 %)
<b>Gesamt:</b>	18 (19 %)	6 (6 %)	7 (7 %)	31 (32 %)

Dadurch ergab sich eine Stichprobengröße (Gesamt) von N = 63 (100 %) mit folgenden drei Gruppen:

## ERGEBNISSE



**Abbildung 2 Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer**

NF1                    Neurofibromatose Typ1

AD(H)S              Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

Sofern es nicht anders angegeben ist, erfolgte die weitere Berechnung und Darstellung der Ergebnisse mit der Stichprobengröße N = 63 (100 %).

### 3.1.1.2 Komorbiditäten

Die vorkommenden Komorbiditäten sind in Tabelle 11 aufgelistet. Da es sich um bekannte Komorbiditäten der AD(H)S oder NF1 handelt und davon auszugehen ist, dass kein direkter Einfluss auf die Motorik vorliegt, wurden die Studienteilnehmer nicht aus der Studie ausgeschlossen.

**Tabelle 11 Komorbiditäten der Gesamtstichprobe**

Anzahl in den Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

V. a.                    Verdacht auf

NF1                    Neurofibromatose Typ1

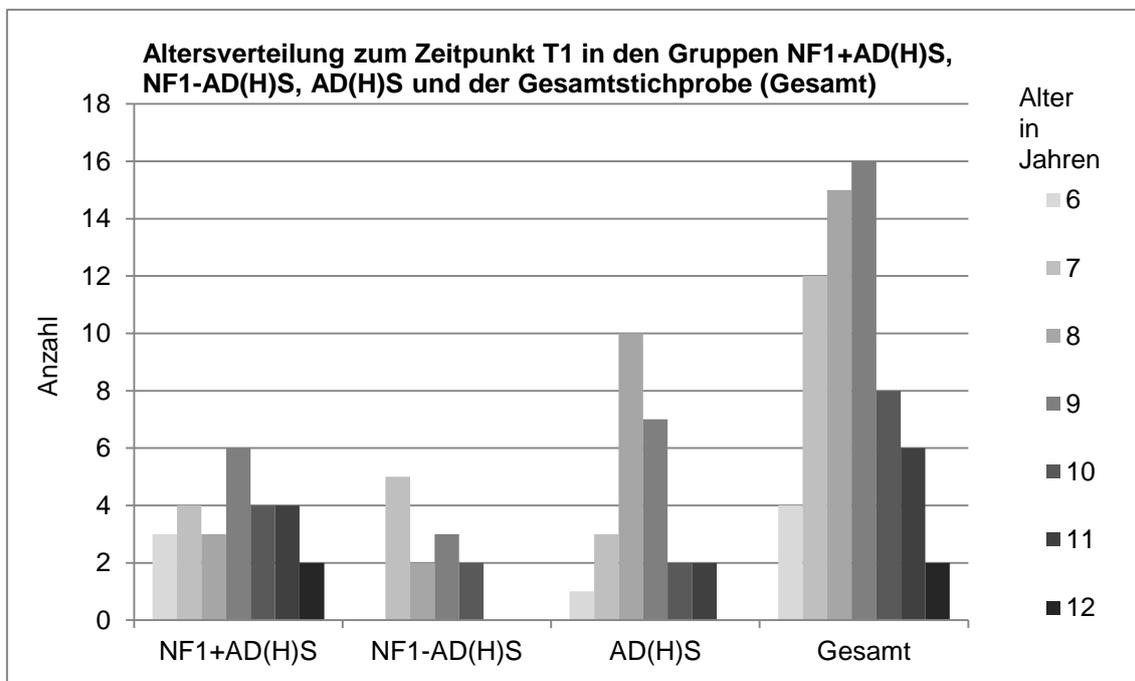
AD(H)S              Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

Komorbidität	NF1+AD(H)S (N = 26)	NF1-AD(H)S (N = 12)	AD(H)S (N = 25)	Gesamt (N = 63)
<b>Tierphobie</b>	1	-	-	1
<b>V. a. auf sonstige Phobie</b>	2	-	1	3
<b>Moyamoya- Erkrankung (symptomlos)</b>	-	1	-	1
<b>ohne</b>	23	11	24	58

### 3.1.2 Die Kovariaten

#### 3.1.2.1 Alter

Die Altersverteilung der verschiedenen Gruppen ist in Abbildung 3 und Tabelle 12 dargestellt.



**Abbildung 3** Altersverteilung zum Zeitpunkt T1 in den Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

NF1 Neurofibromatose Typ 1  
AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

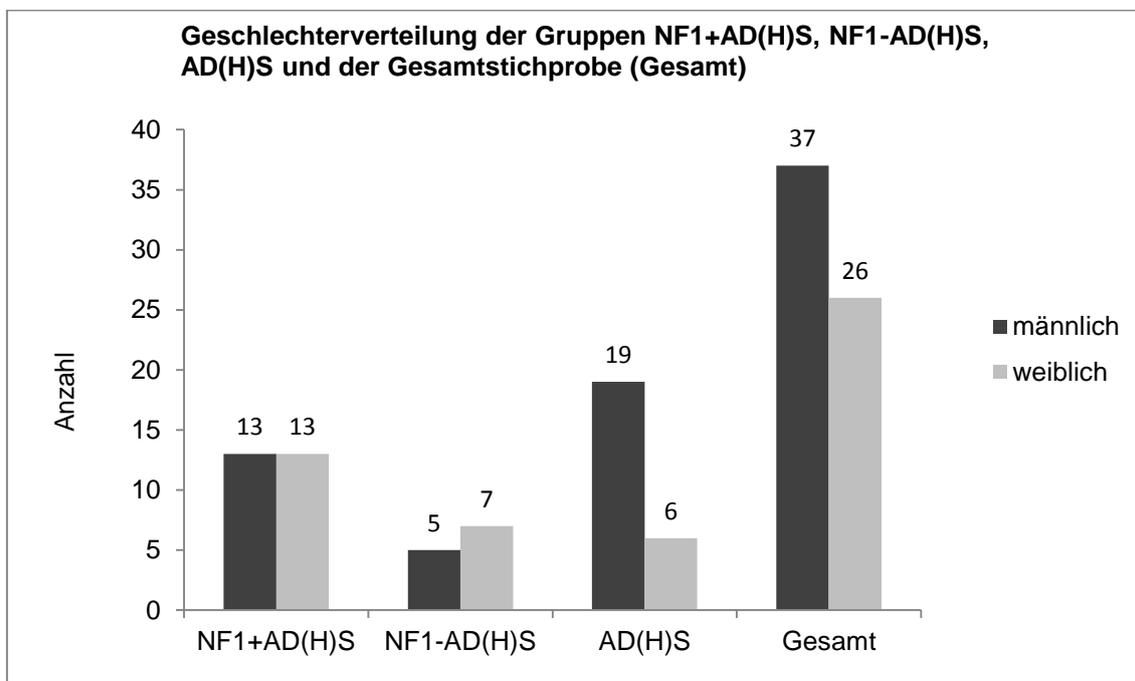
**Tabelle 12** Altersverteilung zum Zeitpunkt T1 in den Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

zum Zeitpunkt T1  
SD Standardabweichung  
NF1 Neurofibromatose Typ 1  
AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

	NF1+AD(H)S (N = 26)	NF1-AD(H)S (N = 12)	AD(H)S (N = 25)	Gesamt (N = 63)
<b>Altersverteilung</b>				
<b>Altersspanne (Jahre)</b>	6 – 12	7 – 10	6 – 11	6 – 12
<b>Mittleres Alter (Jahre)</b>	8,92	8,17	8,48	8,60
<b>SD</b>	± 1,83	± 1,19	± 1,19	± 1,50

### 3.1.2.2 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung ist in Abbildung 4 und in Tabelle 13 dargestellt. Die Gesamtstichprobe bestand aus 59 % männlichen und 41 % weiblichen Studienteilnehmern.



**Abbildung 4** Geschlechterverteilung der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

NF1 *Neurofibromatose Typ 1*  
 AD(H)S *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

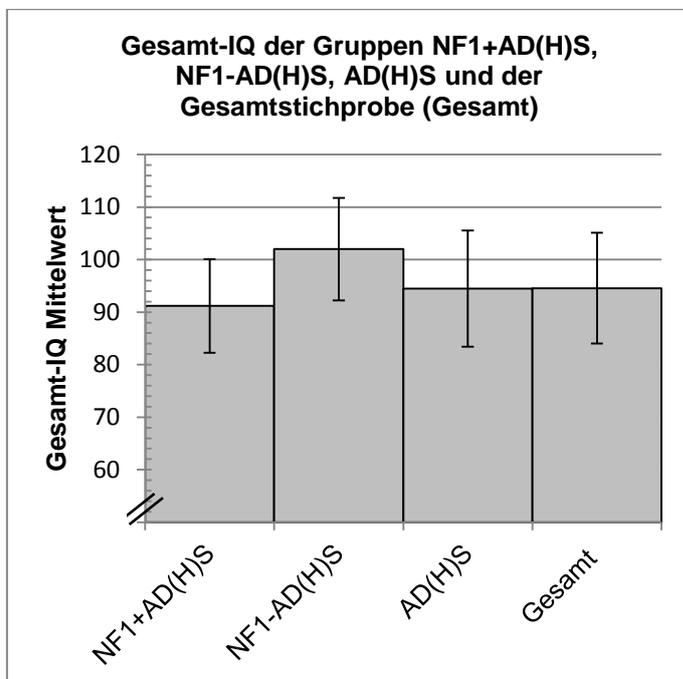
**Tabelle 13** Geschlechterverteilung der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

NF1 *Neurofibromatose Typ 1*  
 AD(H)S *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

	NF1+AD(H)S (N = 26)	NF1-AD(H)S (N = 12)	AD(H)S (N = 25)	Gesamt (N = 63)
<b>Geschlecht</b>				
<b>Männlich (m)</b>	13 (50 %)	5 (42 %)	19 (76 %)	37 (59 %)
<b>Weiblich (w)</b>	13 (50 %)	7 (58 %)	6 (24 %)	26 (41 %)
<b>Verhältnis (m:w)</b>	1:1	4:6	3:1	4:6

### 3.1.2.3 Intelligenz

Die Intelligenz der Gruppe wurde durch den Gesamt-IQ im HAWIK-IV beschrieben und ist in Abbildung 5 und Tabelle 14 dargestellt.



**Abbildung 5** Gesamt-IQ der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

Mittelwerte mit Standardabweichung

*IQ* Intelligenzquotient

*NF1* Neurofibromatose Typ 1

*AD(H)S* Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

**Tabelle 14** Gesamt-IQ der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

*SD* Standardabweichung

*IQ* Intelligenzquotient

*NF1* Neurofibromatose Typ 1

*AD(H)S* Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

	<b>NF1+AD(H)S</b>	<b>NF1-AD(H)S</b>	<b>AD(H)S</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Gesamt-IQ</b>	<b>(N = 26)</b>	<b>(N = 12)</b>	<b>(N = 25)</b>	<b>(N = 63)</b>
<b>Spannweite</b>	71 – 111	84 – 113	78 – 113	71 – 113
<b>Mittelwert</b>	91,19	102,00	94,48	94,56
<b>SD</b>	± 8,90	± 9,75	± 11,04	± 10,56

Der Mittelwert liegt in allen drei Gruppen im Normbereich.

### 3.1.2.4 Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

Die Verteilung der AD(H)S in den drei Gruppen ist in Tabelle 15 dargestellt. Die klinische Diagnose AD(H)S wurde auf der Basis des Conners 3<sup>®</sup>, einem Interview auf Basis des DISYPS-KJ, des T.O.V.A. und Verhaltensbeobachtungen gestellt.

In der Gruppe NF1+AD(H)S lag bei drei Studienteilnehmern im Alter von sechs und sieben Jahren eine subklinische Diagnose AD(H)S (11 %) vor. Diese drei Studienteilnehmer wurden trotzdem in die Gruppe NF1+AD(H)S aufgenommen, da die Symptomatik so ausgeprägt war, dass davon auszugehen war, dass beim Zeitpunkt T2 die Diagnose AD(H)S bestätigt wird und die subklinische AD(H)S-Diagnose dem jungen Alter geschuldet war.

**Tabelle 15 Klinische Diagnose AD(H)S**

Anzahl in den Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

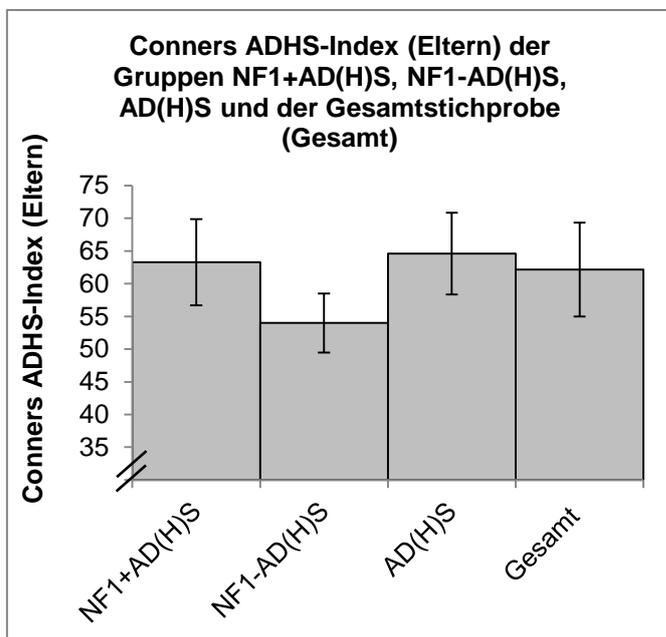
NF1            Neurofibromatose Typ 1  
 ADS            Aufmerksamkeitsdefizitstörung  
 ADHS          Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörung  
 \*                Klinische Diagnose AD(H)S auf der Basis des Conners 3<sup>®</sup>, einem Interview auf Basis des DISYPS-KJ, des T.O.V.A. und Verhaltensbeobachtungen

<i>Klinische Diagnose*</i>	<b>NF1+AD(H)S (N = 26)</b>	<b>NF1-AD(H)S (N = 12)</b>	<b>AD(H)S (N = 25)</b>	<b>Gesamt (N = 63)</b>
<b>ADS</b>	9	-	14	23
<b>ADHS</b>	14	-	11	25
<b>Subklinische AD(H)S</b>	3	-	-	3
<b>Keine AD(H)S</b>	-	12	-	12

### 3.1.2.5 Conners ADHS-Index (Eltern)

Da sowohl für einen Studienteilnehmer in der Gruppe NF1+AD(H)S als auch für einen Studienteilnehmer in der Gruppe NF1-AD(H)S keine Werte für den Conners 3<sup>®</sup> vorlagen, enthielten die Gruppe NF1+AD(H)S 25, die Gruppe NF1-AD(H)S 11 Studienteilnehmer und somit die gesamte Stichprobe 61 Studienteilnehmer.

In Abbildung 6 und in Tabelle 16 sind die Ergebnisse des Conners 3<sup>®</sup> in Form des Conners ADHS-Index (Eltern) dargestellt.



**Abbildung 6** Ergebnisse des Conners 3<sup>®</sup> in Form des Conners ADHS-Index (Eltern)

Mittelwerte mit Standardabweichung des T-Werts

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

**Tabelle 16** Ergebnisse des Conners ADHS-Index Eltern

der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

SD Standardabweichung

NF1 Neurofibromatose Typ 1

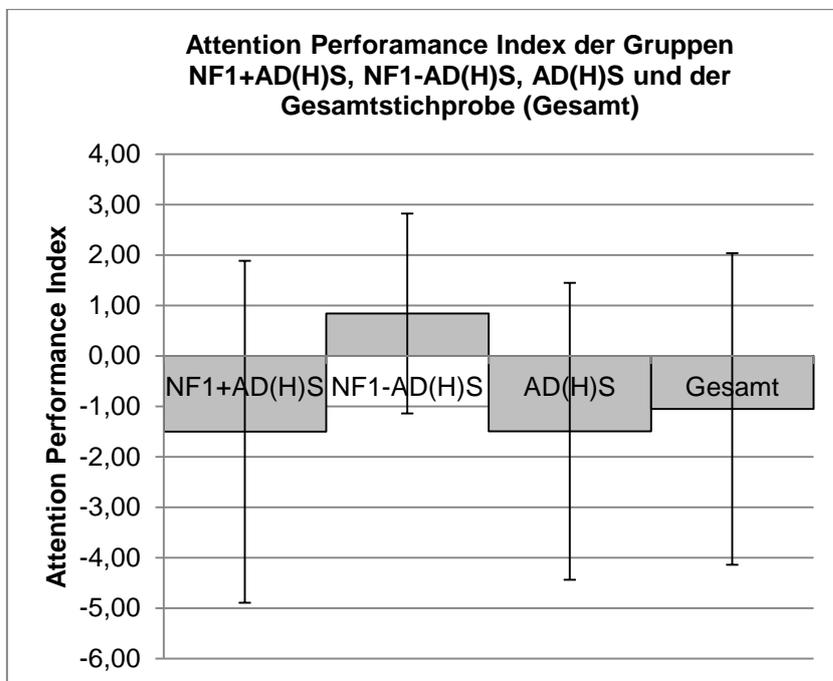
AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

<b>Conners ADHS-Index (Eltern)</b>	<b>NF1+AD(H)S (N = 25)</b>	<b>NF1-AD(H)S (N = 11)</b>	<b>AD(H)S (N = 25)</b>	<b>Gesamt (N = 61)</b>
<b>Spannweite</b>	48 – 73	50 – 64	51 – 73	48 – 73
<b>Mittelwert</b>	63,28	54,00	64,60	62,15
<b>SD</b>	± 6,58	± 4,52	± 6,25	± 7,18

In den Gruppen NF1+AD(H)S und AD(H)S lag der jeweilige Mittelwert im auffälligen Bereich. In der Gruppe NF1-AD(H)S lag der Mittelwert nicht im auffälligen Bereich.

### 3.1.2.6 Attention Performance Index

In Abbildung 7 und Tabelle 17 sind die Ergebnisse des T.O.V.A. in Form des Attention Performance Index dargestellt.



**Abbildung 7** Ergebnisse des T.O.V.A. in Form des Attention Performance Index

Mittelwerte mit Standardabweichung

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

**Tabelle 17** Ergebnisse des T.O.V.A. in Form des Attention Performance Index

der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

SD Standardabweichung

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

<b>Attention Performance Index</b>	<b>NF1+AD(H)S (N = 26)</b>	<b>NF1-AD(H)S (N = 12)</b>	<b>AD(H)S (N = 25)</b>	<b>Gesamt (N = 63)</b>
<b>Spannweite</b>	-7,27 – 6,45	-2,44 – 3,59	-10,26 – 2,46	-10,26 – 6,45
<b>Mittelwert</b>	-1,50	0,84	-1,49	-1,05
<b>SD</b>	± 3,39	± 1,98	± 2,94	± 3,09

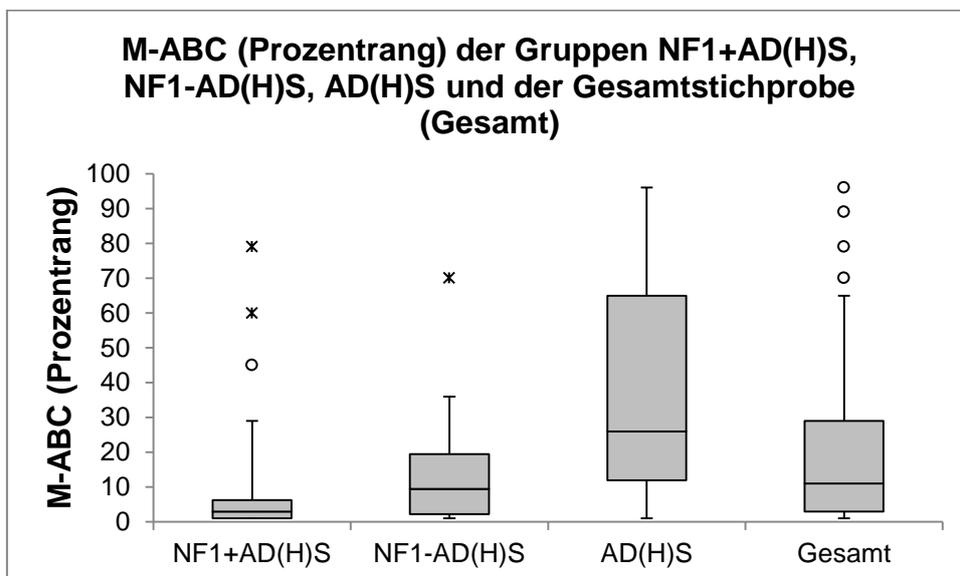
In den Gruppen NF1+AD(H)S und AD(H)S wurde jeweils ein auffälliger Mittelwert festgestellt. In der Gruppe NF1-AD(H)S lag der Mittelwert im Normbereich.

### 3.1.3 Abhängige Variablen

Für diese Arbeit wurden die Ergebnisse der M-ABC untersucht.

Mit dem M-ABC Prozentrang konnte eine erste Einschätzung der Motorik in den verschiedenen Gruppen vorgenommen werden. Folgende Gesamtergebnisse in Bezug auf die Gesamtheit wurden erhalten; je höher der Prozentrang ist, desto besser ist das Ergebnis.

In Abbildung 8 und Tabelle 18 sind die Ergebnisse des M-ABC Prozentrangs dargestellt.



**Abbildung 8 Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children (Prozentrang)**

*Median, unterstes und oberstes Quartil*

*M-ABC Movement Assessment Battery for Children*

*◦ Ausreißer*

*\* extremer Ausreißer*

*NF1 Neurofibromatose Typ 1*

*AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

**Tabelle 18 Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children (Prozentrang)**

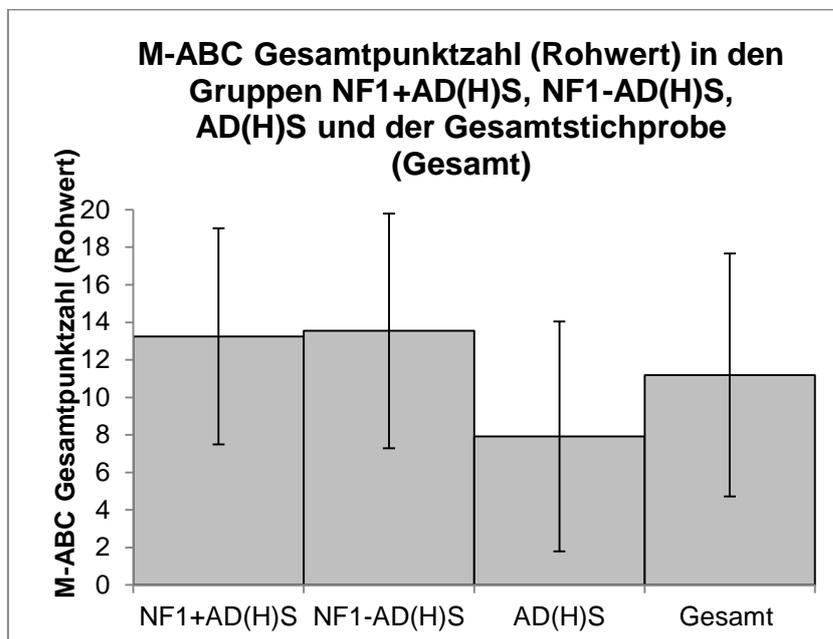
der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

M-ABC Movement Assessment Battery for Children  
 NF1 Neurofibromatose Typ 1  
 AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

<b>M-ABC (Prozentrang)</b>	<b>NF1+AD(H)S (N = 26)</b>	<b>NF1-AD(H)S (N = 12)</b>	<b>AD(H)S (N = 25)</b>	<b>Gesamt (N = 63)</b>
<b>Streubreite</b>	1 – 29	1 – 36	1 – 96	1 – 65
<b>Ausreißer</b>	45, 60, 79	70	- 70, 79, 84, 89, 96	
<b>Median</b>	7,50	9,50	26,00	11,00

Um eine bessere Beurteilung vornehmen zu können und die Gruppen besser zu vergleichen, wurden in allen Teilbereichen die Rohwerte betrachtet, für die keine Normwerte verfügbar sind. Hier gilt, je niedriger der Wert, desto besser ist das Ergebnis.

In Abbildung 9 und Tabelle 19 sind zunächst die Ergebnisse der M-ABC als Gesamtpunktzahl in Rohwerten dargestellt.



**Abbildung 9 Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Gesamtpunktzahl (Rohwert)**

Mittelwerte mit Standardabweichung  
 M-ABC Movement Assessment Battery for Children  
 NF1 Neurofibromatose Typ 1  
 AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

**Tabelle 19 Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children  
Gesamtpunktzahl (Rohwert)**

der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

SD Standardabweichung

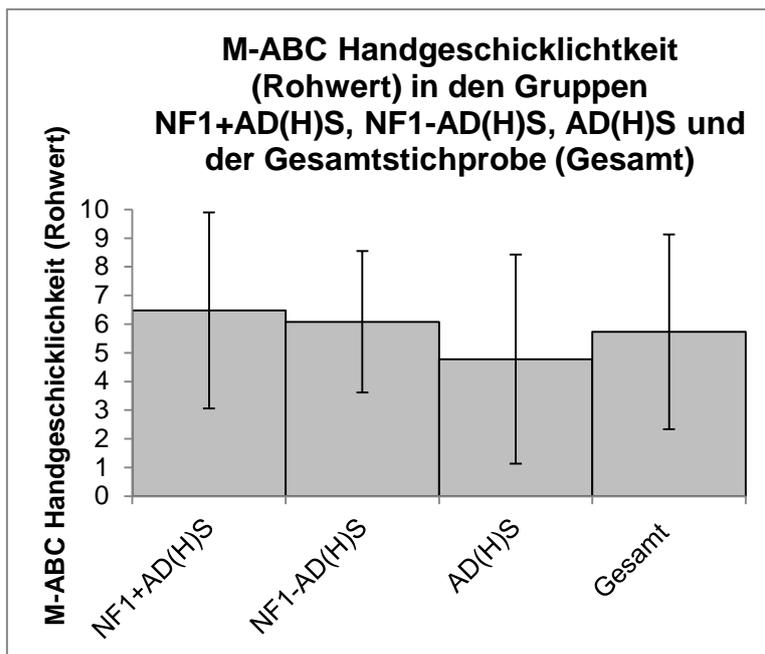
NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

<b>Gesamtpunktzahl</b>	<b>NF1+AD(H)S</b>	<b>NF1-AD(H)S</b>	<b>AD(H)S</b>	<b>Gesamt</b>
<b>M-ABC</b>	<b>(N = 26)</b>	<b>(N = 12)</b>	<b>(N = 25)</b>	<b>(N = 63)</b>
<b>Spannweite</b>	2 – 26	2,5 – 23	0 – 15,5	0 – 26
<b>Mittelwert</b>	13,25	13,54	7,92	11,19
<b>SD</b>	± 5,76	± 6,26	± 6,12	± 6,48

Um die einzelnen Bereiche der Motorik getrennt beurteilen zu können, wurden die drei Teilbereiche der M-ABC Handgeschicklichkeit (Feinmotorik), Ballfertigkeiten (Zusammenspiel von Fein- und Grobmotorik) und Balance (komplexere Bewegungsabläufe) getrennt voneinander betrachtet.

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 10 – 12 und den Tabellen 20 – 22 dargestellt.



**Abbildung 10** Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Handgeschicklichkeit (Rohwert)

Mittelwerte mit Standardabweichung

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

**Tabelle 20** Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Handgeschicklichkeit (Rohwert)

der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

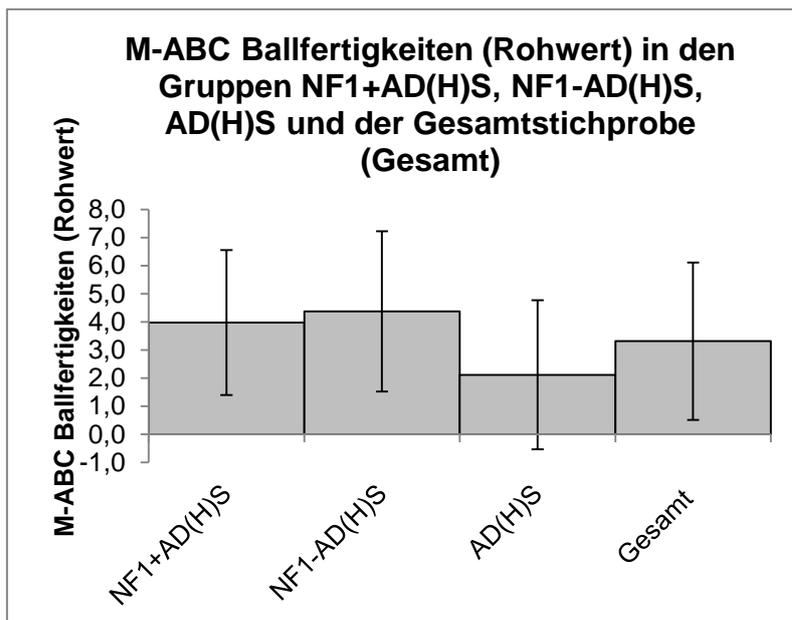
M-ABC Movement Assessment Battery for Children

SD Standardabweichung

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

Hand- geschicklichkeit (Rohwert) M-ABC	NF1+AD(H)S (N = 26)	NF1-AD(H)S (N = 12)	AD(H)S (N = 25)	Gesamt (N = 63)
<b>Spannweite</b>	0,00-13,50	1,00-9,00	0,00-14,00	0,00-14,00
<b>Mittelwert</b>	6,48	6,08	4,78	5,73
<b>SD</b>	± 3,42	± 2,47	± 3,64	± 3,40



**Abbildung 11** Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Ballfertigkeiten (Rohwert)

Mittelwerte mit Standardabweichung

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

**Tabelle 21** Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Ballfertigkeiten (Rohwert)

der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

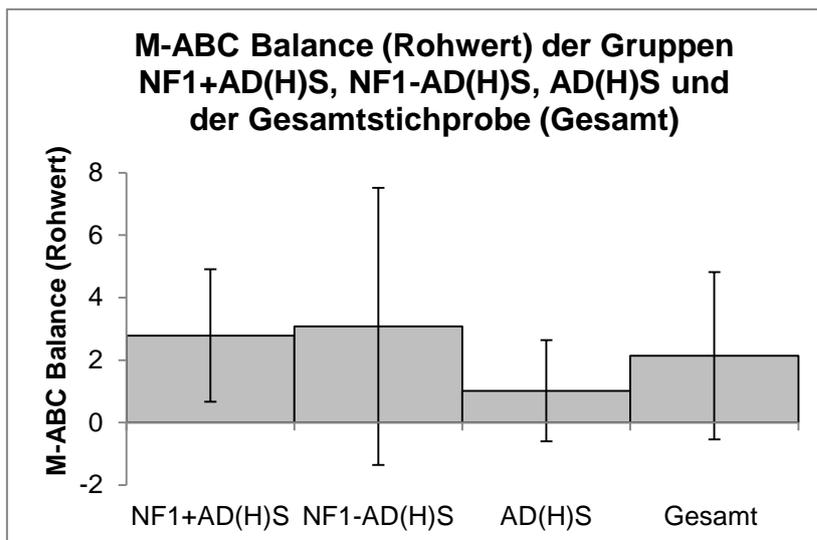
M-ABC Movement Assessment Battery for Children

SD Standardabweichung

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

<b>Ballfertigkeiten (Rohwert) M-ABC</b>	<b>NF1+AD(H)S (N = 26)</b>	<b>NF1-AD(H)S (N = 12)</b>	<b>AD(H)S (N = 25)</b>	<b>Gesamt (N = 63)</b>
<b>Spannweite</b>	0,00 – 9,00	0,00 – 9,00	0,00 – 8,00	0,00 – 9,00
<b>Mittelwert</b>	3,98	4,38	2,12	3,32
<b>SD</b>	± 2,58	± 2,85	± 2,65	± 2,80



**Abbildung 12** Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Balance (Rohwert)

Mittelwerte mit Standardabweichung

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

**Tabelle 22** Ergebnisse der Movement Assessment Battery for Children Balance (Rohwert)

der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

SD Standardabweichung

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

<b>Balance (Rohwert) M-ABC</b>	<b>NF1+AD(H)S (N = 26)</b>	<b>NF1-AD(H)S (N = 12)</b>	<b>AD(H)S (N = 25)</b>	<b>Gesamt (N = 63)</b>
<b>Spannweite</b>	0,00 – 7,50	0,00 – 15,00	0,00 – 6,50	0,00 – 15,00
<b>Mittelwert</b>	2,79	3,08	1,02	2,14
<b>SD</b>	± 2,12	± 4,44	± 1,62	± 2,68

## 3.2 Ergebnisse der Analysen

### 3.2.1 Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf die Kovariaten

Die verschiedenen Gruppen wurden hinsichtlich der möglichen Kovariaten Alter, Geschlecht, Gesamt-IQ, Conners ADHS-Index (Eltern) und Attention Performance Index verglichen. Ziel war es festzustellen, ob die Kovariaten einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen aufzeigen, der möglicherweise den Haupteffekt beeinflusst.

Das Signifikanzniveau betrug  $p \leq 0,05$ .

#### 3.2.1.1 Alter

Im Hinblick auf das Alter der Gruppen beim Zeitpunkt T1 wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben untersucht, ob ein Unterschied zwischen den drei Gruppen vorlag. Die Voraussetzungen (Intervallskalierung, Normalverteilung und Homogenität der Varianzen) für den t-Test wurden überprüft.

Es lagen intervallskalierte Daten vor, da die Einheit in Jahren dargestellt war. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft und die Hypothese  $H_0 =$  „Die Daten sind normalverteilt“ in den Gruppen NF1+AD(H)S ( $W(26) = 0,94$ ,  $p = 0,158$ ) und AD(H)S ( $W(25) = 0,92$ ,  $p = 0,054$ ) bestätigt. In der Gruppe NF1-AD(H)S ( $W(12) = 0,83$ ,  $p = 0,023$ ) lag keine Normalverteilung vor. Da der t-Test robust gegenüber Verletzungen der Voraussetzungen ist, wurde dennoch der t-Test durchgeführt. Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test der Varianzgleichheit in SPSS automatisch beim t-Test bestimmt und angenommen bzw. bei der Testung der Gruppen NF1+AD(H)S und AD(H)S ( $p = 0,036$ ) korrigiert. Es wurde im t-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und NF1-AD(H)S ( $t(36) = 1,30$ ;  $p = 0,201$ ), den Gruppen NF1+AD(H)S und AD(H)S ( $t(43) = 1,03$ ;  $p = 0,310$ ) und den Gruppen NF1-AD(H)S und AD(H)S ( $t(35) = 0,75$ ;  $p = 0,460$ ) festgestellt.

#### 3.2.1.2 Geschlecht

Die Gruppen wurden bezüglich des Geschlechts mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Es wurde kein signifikanter Unterschied ( $\chi^2(2, N = 63) = 5,34$ ,  $p = 0,069$ ) zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt.

### **3.2.1.3 Gesamt-IQ**

Die Kovariate Gesamt-IQ wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben betrachtet. Die Voraussetzungen für den t-Test wurden überprüft. Es lagen intervallskalierte Daten vor. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft und die Hypothese  $H_0 =$  „Die Daten sind normalverteilt“ in den Gruppen NF1+AD(H)S ( $W(26) = 0,98$ ,  $p = 0,845$ ) und AD(H)S ( $W(25) = 0,93$ ,  $p = 0,071$ ) bestätigt. In der Gruppe NF1-AD(H)S ( $W(12) = 0,86$ ,  $p = 0,045$ ) lag keine Normalverteilung vor. Da der t-Test robust gegenüber Verletzungen der Voraussetzungen ist, wurde dennoch der t-Test durchgeführt. Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test der Varianzgleichheit in SPSS automatisch beim t-Test bestimmt und angenommen. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und AD(H)S ( $t(49) = -1,17$ ;  $p = 0,246$ ) und den Gruppen NF1-AD(H)S und AD(H)S ( $t(35) = -2,01$ ;  $p = 0,052$ ) festgestellt. Zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und NF1-AD(H)S ( $t(36) = -3,38$ ;  $p = 0,002$ ) bestand ein signifikanter Unterschied. Dies zeigte, dass dies ein möglicher Einflussfaktor auf den Haupteffekt sein könnte.

### **3.2.1.4 Conners ADHS-Index (Eltern)**

Bei der Kovariate Conners ADHS-Index (Eltern) wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Die Voraussetzungen für den t-Test wurden überprüft. Es lagen intervallskalierte Daten vor. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft und die Hypothese  $H_0 =$  „Die Daten sind normalverteilt“ in den Gruppen NF1+AD(H)S ( $W(25) = 0,96$ ,  $p = 0,498$ ) und AD(H)S ( $W(25) = 0,93$ ,  $p = 0,104$ ) bestätigt. In der Gruppe NF1-AD(H)S ( $W(11) = 0,85$ ,  $p = 0,044$ ) lag keine Normalverteilung vor. Da der t-Test robust gegenüber Verletzungen der Voraussetzungen ist, wurde dennoch der t-Test durchgeführt. Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test der Varianzgleichheit in SPSS automatisch beim t-Test bestimmt und angenommen. Erwartungsgemäß zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und AD(H)S ( $t(48) = -0,73$ ;  $p = 0,471$ ), aber signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und NF1-AD(H)S ( $t(34) = 4,24$ ;  $p < 0,0001$ ) und zwischen den Gruppen NF1-AD(H)S und AD(H)S ( $t(34) = 5,06$ ;  $p < 0,0001$ ).

### **3.2.1.5 Attention Performance Index**

Bei der Kovariaten Attention Performance Index wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Die Voraussetzungen für den t-Test wurden überprüft. Es lagen intervallskalierte Daten vor. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft und die Hypothese  $H_0 =$  „Die Daten sind normalverteilt“ in den Gruppen NF1+AD(H)S ( $W(26) = 0,96$ ,  $p = 0,517$ ), NF1-AD(H)S ( $W(12) = 0,95$ ,  $p = 0,668$ ) und AD(H)S ( $W(25) = 0,93$ ,  $p = 0,074$ ) bestätigt. Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test der Varianzgleichheit in SPSS automatisch beim t-Test bestimmt und angenommen. Erwartungsgemäß zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und AD(H)S ( $t(49) = -0,01$ ;  $p = 0,996$ ), aber signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und NF1-AD(H)S ( $t(36) = -2,21$ ;  $p = 0,033$ ) und zwischen den Gruppen NF1-AD(H)S und AD(H)S ( $t(35) = -2,48$ ;  $p = 0,018$ ).

### **3.2.2 Einfaktorielle Kovarianzanalyse**

Mit der einfaktoriellen ANCOVA ohne Messwiederholungen wurde überprüft, ob die Gruppenzugehörigkeit (NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S) einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtpunktzahl und die Teilbereiche Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeiten und Balance in der M-ABC hat.

Das Signifikanzniveau betrug  $p \leq 0,05$ .

Es wurde der Einfluss der Kovariaten Alter, Geschlecht, Gesamt-IQ, Conners ADHS-Index (Eltern) und Attention Performance Index auf den Haupteffekt mitgeprüft.

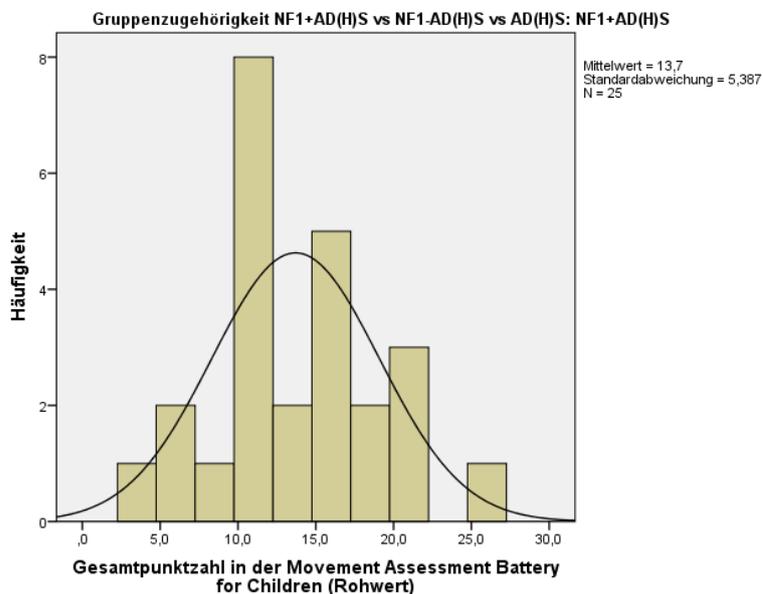
Um eine einfaktorielle ANCOVA durchführen zu können, musste eine Normalverteilung, eine Homogenität der Varianzen und eine Intervallskalierung der Variablen vorliegen.

Da für einen Studienteilnehmer der Gruppe NF1+AD(H)S sowie für einen Studienteilnehmer der Gruppe NF1-AD(H)S kein Conners ADHS-Index (Eltern) vorlag, betrug die Stichprobengröße für die ANCOVA in der Gruppe NF1+AD(H)S  $N = 25$ , NF1-AD(H)S  $N = 11$  und für die Gesamtgruppe  $N = 61$ .

### 3.2.2.1 Normalverteilung

Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurde die Hypothese  $H_0 =$  „Die Daten sind normalverteilt“ in den Gruppen (NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S) bezüglich der vier abhängigen Variablen Gesamtpunktzahl, Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeiten und Balance untersucht.

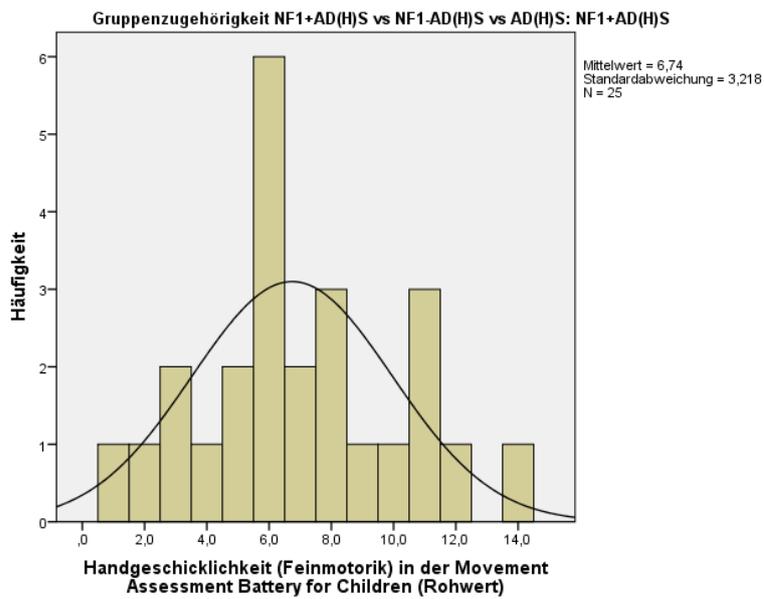
In der Gruppe NF1+AD(H)S lag bei den abhängigen Variablen Gesamtpunktzahl ( $W(25) = 0,98$ ,  $p = 0,861$ ), Handgeschicklichkeit ( $W(25) = 0,98$ ,  $p = 0,796$ ), Ballfertigkeiten ( $W(25) = 0,96$ ,  $p = 0,355$ ) und Balance ( $W(25) = 0,94$ ,  $p = 0,141$ ) eine Normalverteilung der Daten vor (Abbildung 13 – 16).



**Abbildung 13** Normalverteilung der M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert) der Gruppe NF1+AD(H)S

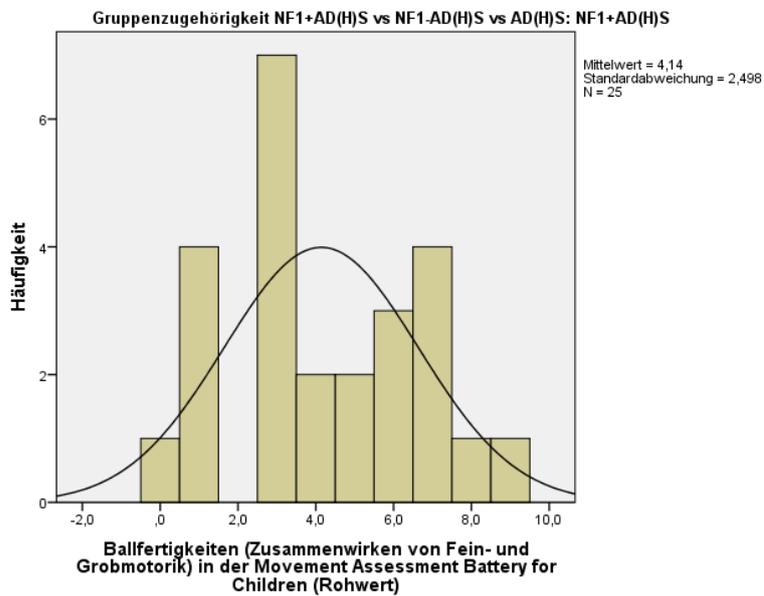
M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
 NF1                *Neurofibromatose Typ 1*  
 AD(H)S           *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

## ERGEBNISSE



**Abbildung 14** Normalverteilung der M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert) der Gruppe NF1+AD(H)S

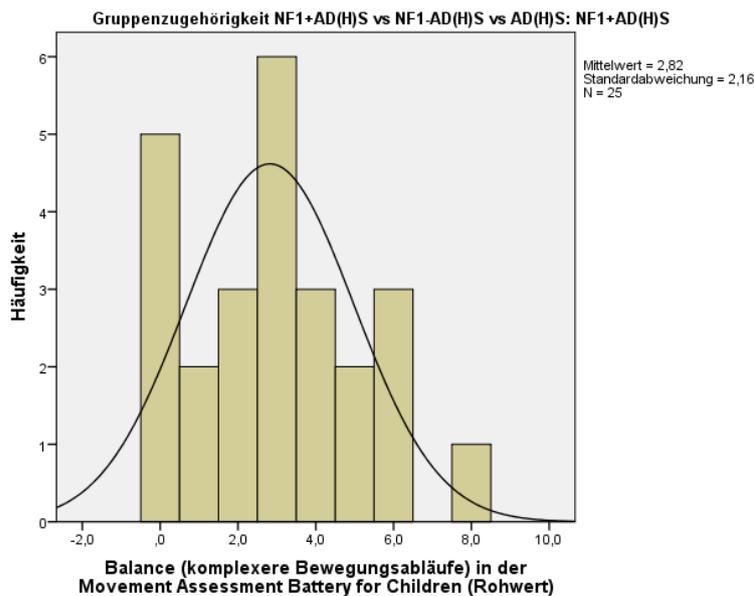
M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1                *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S           *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*



**Abbildung 15** Normalverteilung der M-ABC Ballfertigkeiten (Rohwert) der Gruppe NF1+AD(H)S

M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1                *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S           *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

## ERGEBNISSE

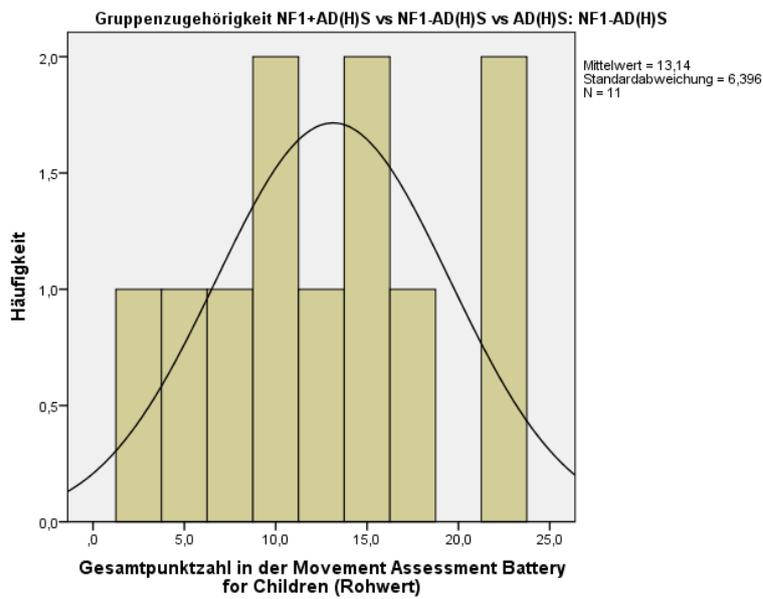


**Abbildung 16** Normalverteilung der M-ABC Balance (Rohwert) der Gruppe NF1+AD(H)S

M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1                *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S            *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

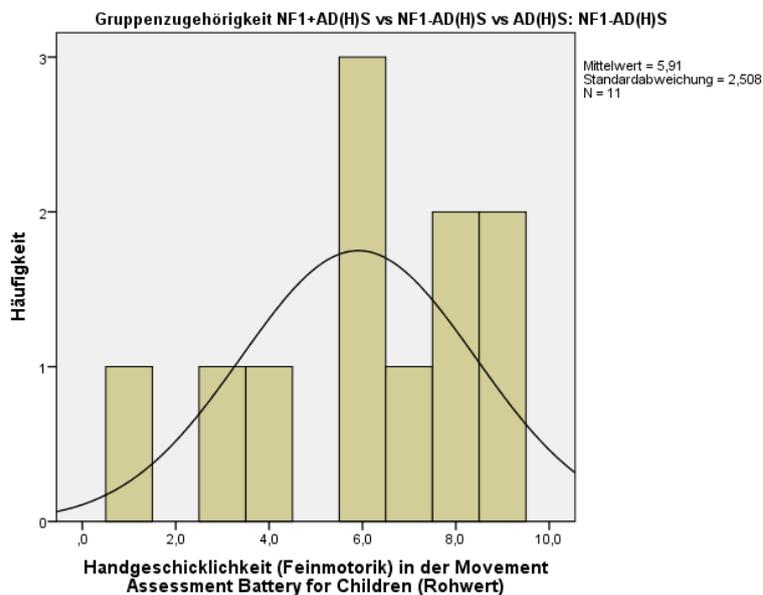
In der Gruppe NF1-AD(H)S lag bei den abhängigen Variablen Gesamtpunktzahl ( $W(11) = 0,97$ ,  $p = 0,876$ ), Handgeschicklichkeit ( $W(11) = 0,94$ ,  $p = 0,466$ ) und Ballfertigkeiten ( $W(11) = 0,96$ ,  $p = 0,808$ ) eine Normalverteilung der Daten vor. Bei der abhängigen Variable Balance ( $W(11) = 0,74$ ,  $p = 0,002$ ) lag keine Normalverteilung der Daten vor, so dass bei Fehlen der Varianzhomogenität für die abhängige Variable Balance nicht eine ANCOVA, sondern der Kruskal-Wallis-Test angewendet werden sollte (Abbildung 17 – 20).

## ERGEBNISSE



**Abbildung 17** Normalverteilung der M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert) der Gruppe NF1-AD(H)S

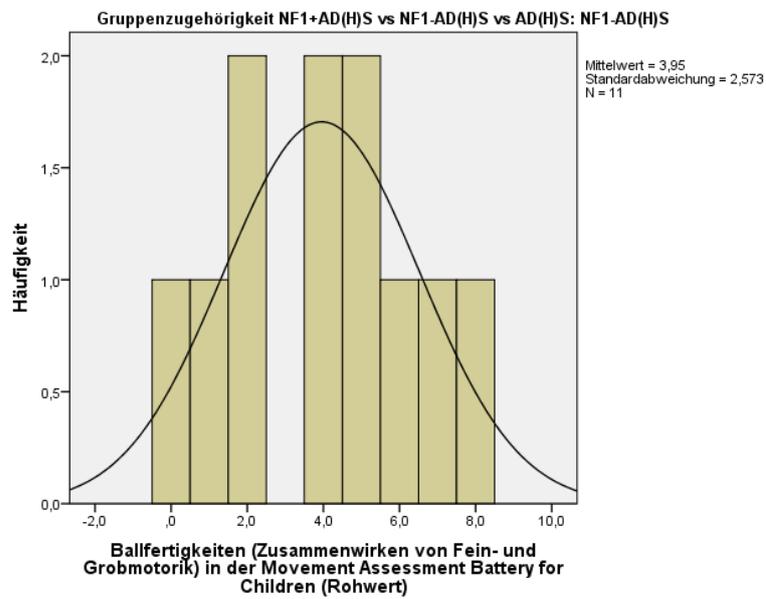
M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1                *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S           *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*



**Abbildung 18** Normalverteilung der M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert) der Gruppe NF1-AD(H)S

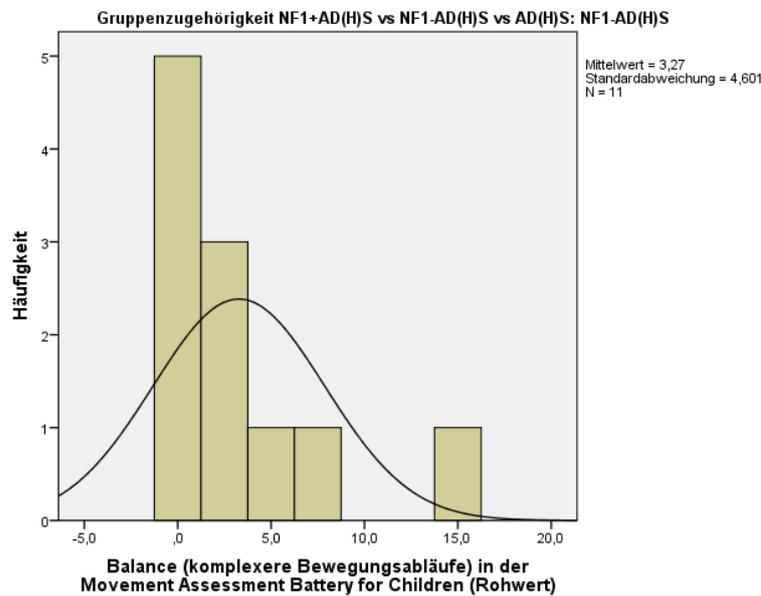
M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1                *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S           *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

## ERGEBNISSE



**Abbildung 19** Normalverteilung der M-ABC Ballfertigkeiten (Rohwert) der Gruppe NF1-AD(H)S

M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1                *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S            *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

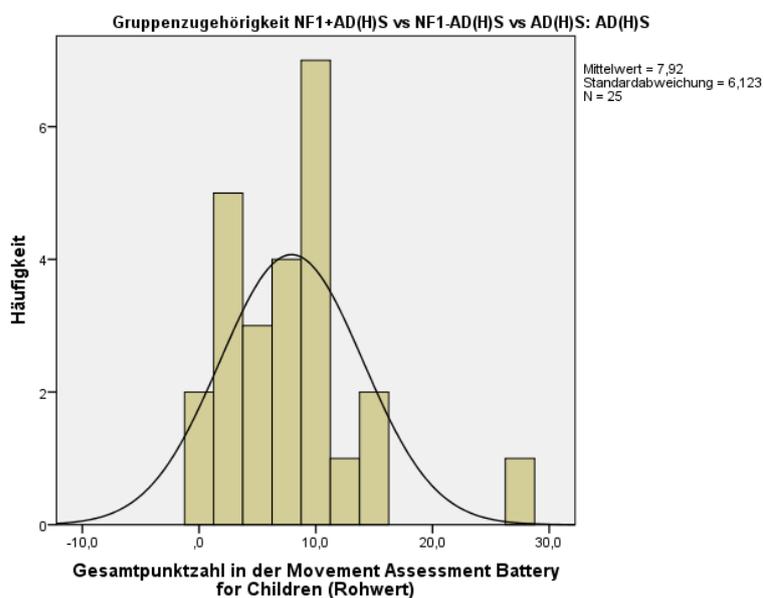


**Abbildung 20** Keine Normalverteilung der M-ABC Balance (Rohwert) der Gruppe NF1-AD(H)S

M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1                *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S            *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

## ERGEBNISSE

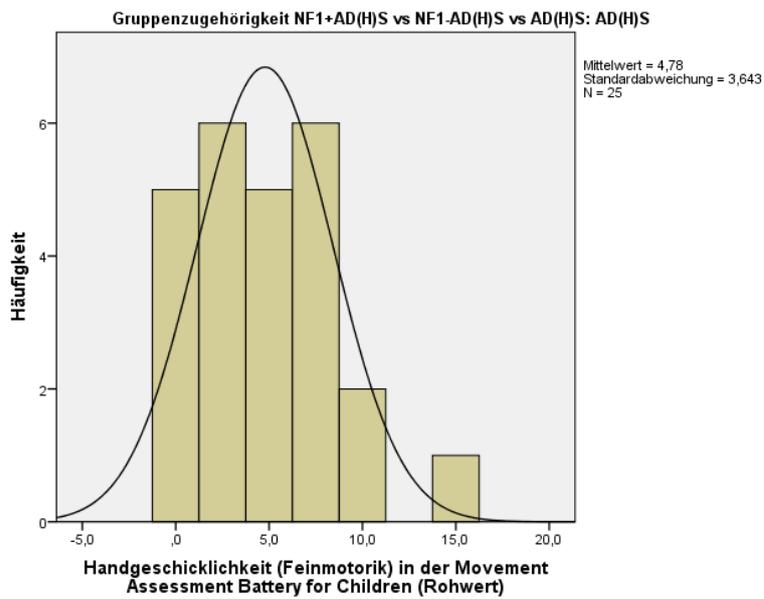
In der Gruppe AD(H)S lag bei der abhängigen Variablen Handgeschicklichkeit ( $W(25) = 0,95$ ,  $p = 0,225$ ) eine Normalverteilung der Daten vor. Bei den abhängigen Variablen Gesamtpunktzahl ( $W(25) = 0,88$ ,  $p = 0,006$ ), Ballfertigkeiten ( $W(25) = 0,75$ ,  $p < 0,0001$ ) und Balance ( $W(25) = 0,70$ ,  $p < 0,0001$ ) lag keine Normalverteilung vor. Somit sollte für die abhängigen Variablen Gesamtpunktzahl, Ballfertigkeiten und Balance bei Fehlen der Varianzhomogenität nicht eine ANCOVA, sondern der Kruskal-Wallis-Test angewendet werden (Abbildung 21 – 24).



**Abbildung 21 Keine Normalverteilung der M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert) der Gruppe AD(H)S**

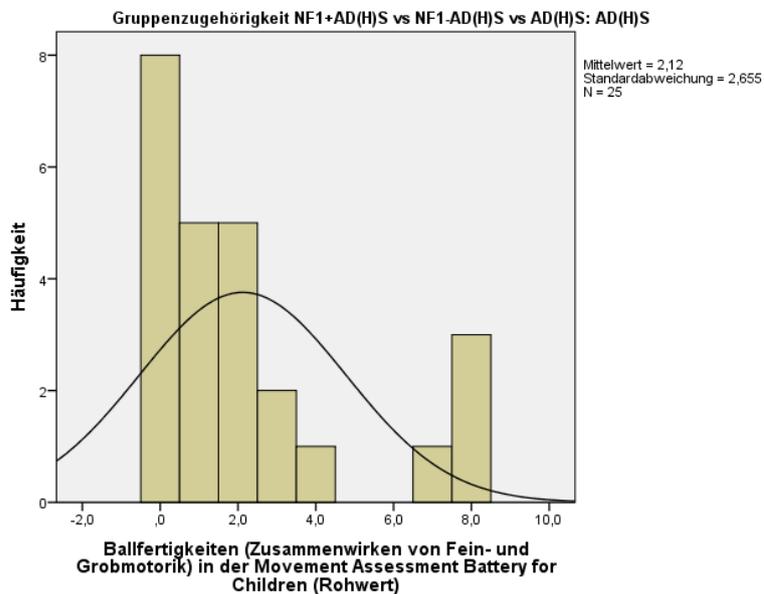
M-ABC      *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1        *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S    *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

## ERGEBNISSE



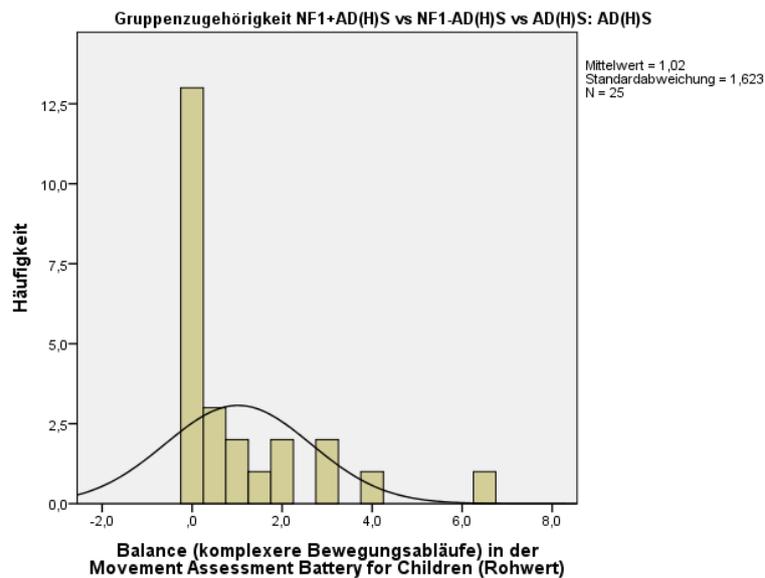
**Abbildung 22** Normalverteilung der M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert) der Gruppe AD(H)S

M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1              *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S         *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*



**Abbildung 23** Keine Normalverteilung der M-ABC Ballfertigkeiten (Rohwert) der Gruppe AD(H)S

M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
NF1              *Neurofibromatose Typ 1*  
AD(H)S         *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*



**Abbildung 24 Keine Normalverteilung der M-ABC Balance (Rohwert) der Gruppe AD(H)S**

M-ABC            *Movement Assessment Battery for Children*  
 NF1                *Neurofibromatose Typ 1*  
 AD(H)S           *Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

### 3.2.2.2 Homogenität der Varianzen

Die Prüfung der Homogenität der Varianzen wurde in SPSS automatisch bei der Varianzanalyse mit dem Levene-Test durchgeführt und wurde bei den abhängigen Variablen Gesamtpunktzahl ( $F(2,58) = 0,36$ ,  $p = 0,698$ ), Handgeschicklichkeit ( $F(2,58) = 1,25$ ,  $p = 0,294$ ) und Ballfertigkeiten ( $F(2,58) = 0,770$ ,  $p = 0,460$ ) angenommen. Bei der abhängigen Variablen Balance ( $F(2,58) = 7,901$ ,  $p = 0,001$ ) wurde keine Varianzhomogenität angenommen.

### 3.2.2.3 Intervallskalierung der Variablen

Die Intervallskalierung der Variablen lag vor, da mit den Rohwerten gearbeitet wurde.

### **3.2.2.4 Durchführung und Ergebnisse der einfaktoriellen Kovarianzanalyse**

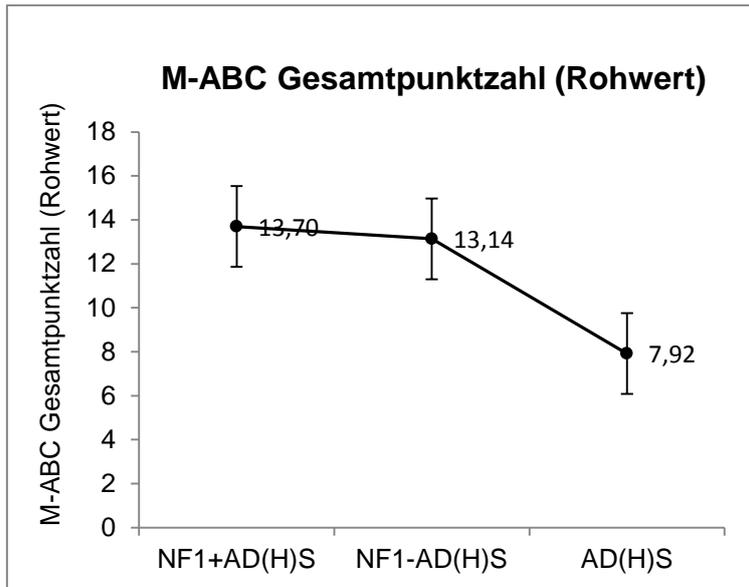
Da die ANCOVA relativ robust gegenüber Verletzungen der Voraussetzungen ist, wurde nun bei den abhängigen Variablen Gesamtpunktzahl und Handgeschicklichkeit eine ANCOVA durchgeführt, da min. zwei der Voraussetzungen zutrafen und die Normalverteilung nicht mit  $p < 0,0001$  beim Shapiro-Wilk-Test ausgeschlossen wurde.

Die ANCOVA wurde mit den Kovariaten Alter, Geschlecht, Gesamt-IQ, Conners ADHS-Index (Eltern) und Attention Performance Index durchgeführt.

#### 3.2.2.4.1 Gesamtpunktzahl

Die Kovariate Gesamt-IQ hatte einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtpunktzahl in der M-ABC (Rohwert;  $F(1,53) = 5,40$ , partielles  $\eta^2 = 0,093$ ,  $p = 0,024$ ). Die übrigen Kovariaten zeigten keine signifikanten Effekte. Nach Korrektur für die Kovariaten ergab sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Gesamtpunktzahl in der M-ABC (Rohwert;  $F(2,53) = 6,56$ , partielles  $\eta^2 = 0,199$ ,  $p = 0,003$ ).

Im paarweisen Vergleich mit dem Post-hoc-Test nach Scheffé stellte sich heraus, dass der Unterschied vor allem zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S ( $M = 13,70$ ) und AD(H)S ( $M = 7,92$ ,  $p = 0,004$ ) vorliegt. Dies ist in Abbildung 25 dargestellt.



**Abbildung 25 M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert)**

*Paarweiser Vergleich mit dem Post-hoc-Test nach Scheffé der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S*

*Mittelwerte mit Standardfehler*

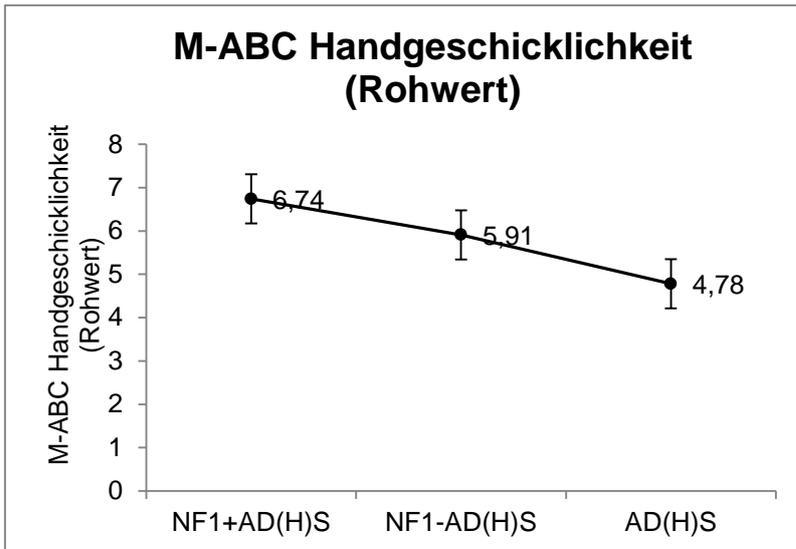
*M-ABC Movement Assessment Battery for Children*

*NF1 Neurofibromatose Typ 1*

*AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

### 3.2.2.4.2 Handgeschicklichkeit (Feinmotorik)

Die Kovariate Attention Performance Index hatte einen signifikanten Einfluss auf die Handgeschicklichkeit in der M-ABC (Rohwert;  $F(1,53) = 6,26$ , partielles  $\eta^2 = 0,106$ ,  $p = 0,015$ ). Die übrigen Kovariaten zeigten keine signifikanten Effekte. Nach Korrektur für die Kovariaten ergab sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Handgeschicklichkeit in der M-ABC (Rohwert;  $F(2,53) = 2,17$ , partielles  $\eta^2 = 0,076$ ,  $p = 0,124$ ) (Abbildung 26).



**Abbildung 26 M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert)**

*Mittelwerte mit Standardfehler der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S*

*M-ABC Movement Assessment Battery for Children*

*NF1 Neurofibromatose Typ 1*

*AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

### 3.2.2.4.3 Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse der einfaktoriellen Kovarianzanalyse

Die Ergebnisse der ANCOVA wurden in Tabelle 23 zusammengefasst.

**Tabelle 23** Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse der einfaktoriellen Kovarianzanalyse der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S, AD(H)S und der Gesamtstichprobe (Gesamt)

Alle Werte sind Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung)

df = 2

part. partielles

\* ANCOVA = einfaktorielle Kovarianzanalyse

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

	NF1+ AD(H)S	NF1- AD(H)S	AD(H)S	Gesamt	F(df)*	part. $\eta^{2*}$	p*
<b>M-ABC Gesamt- punktzahl</b>	13,70 ( $\pm$ 5,39)	13,14 ( $\pm$ 6,40)	7,92 ( $\pm$ 6,12)	11,23 ( $\pm$ 6,42)	6,56	0,199	0,003
<b>M-ABC Hand- geschick- lichkeit</b>	6,74 ( $\pm$ 3,22)	5,91 ( $\pm$ 2,51)	4,78 ( $\pm$ 3,64)	5,78 ( $\pm$ 3,36)	2,17	0,76	0,124

### 3.2.3 Kruskal-Wallis-Test

Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der nicht normalverteilten abhängigen Variablen Ballfertigkeiten ( $p < 0,0001$  beim Shapiro-Wilk-Test) und Balance ( $p < 0,0001$  beim Shapiro-Wilk-Test) wurden mit dem nonparametrischen Kruskal-Wallis-Test überprüft.

Das Signifikanzniveau betrug  $p \leq 0,05$ .

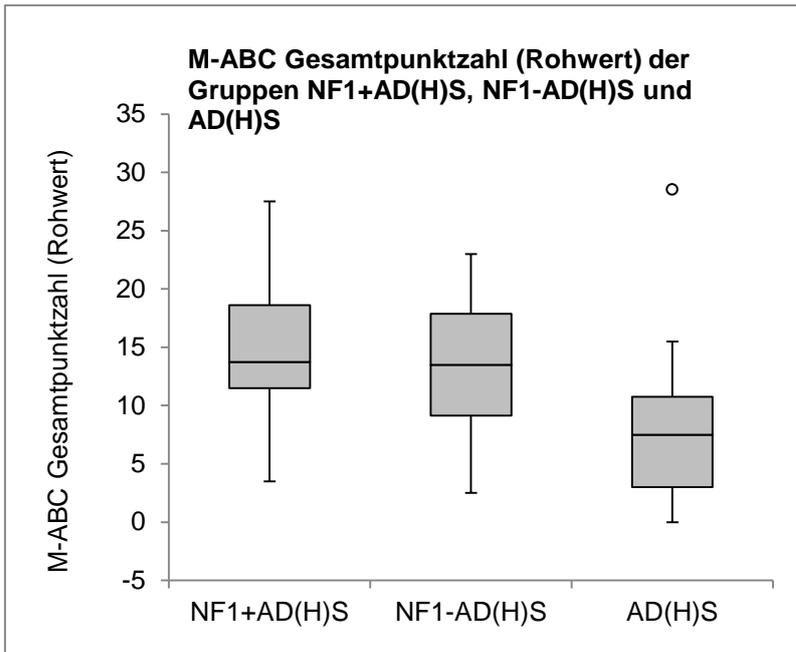
Zur besseren Vergleichbarkeit wurde mit  $N = 61$  gerechnet.

Aus dem gleichen Grund wurden die abhängigen Variablen Gesamtpunktzahl und Handgeschicklichkeit zusätzlich mit dem Kruskal-Wallis-Test überprüft.

#### 3.2.3.1 Gesamtpunktzahl

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Gesamtpunktzahl in der M-ABC (Rohwert;  $H(2, N = 61) = 14,33, p = 0,001$ ).

Im Vergleich der Mediane der einzelnen Gruppen zeigte sich, dass die Ergebnisse der Gruppen NF1+AD(H)S (*Median* = 12,50) und NF1-AD(H)S (*Median* = 12,00) näher beieinander liegen als das Ergebnis der Gruppe AD(H)S (*Median* = 7,50) (Abbildung 27).



**Abbildung 27 M-ABC Gesamtpunktzahl (Rohwert)**

Median, unterstes und oberstes Quartil der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S

° Ausreißer

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

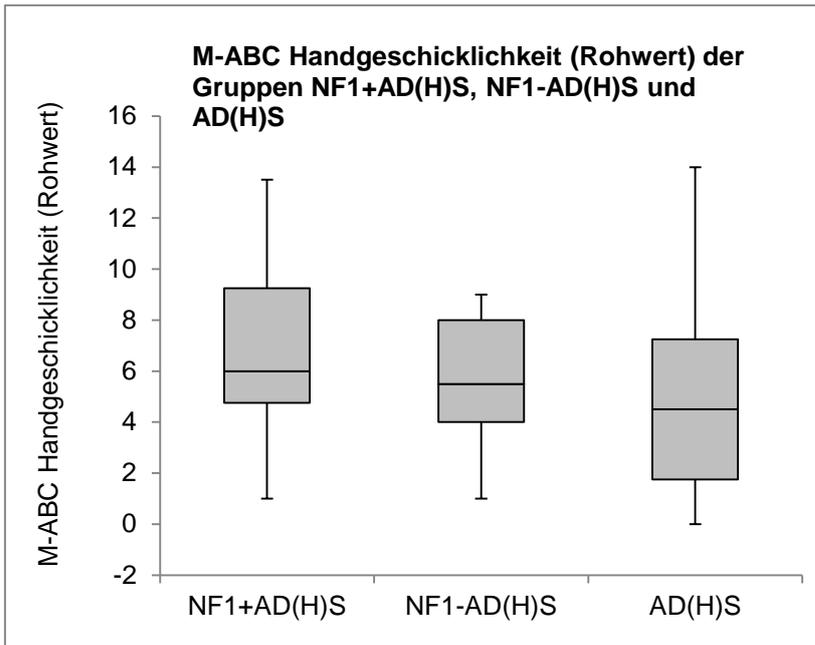
NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

### 3.2.3.2 Handgeschicklichkeit (Feinmotorik)

Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Handgeschicklichkeit in der M-ABC (Rohwert;  $H(2, N = 61) = 4,05, p = 0,132$ ).

Im Vergleich der Mediane der einzelnen Gruppen liegen die Ergebnisse der Gruppen NF1+AD(H)S (*Median* = 6,00) und NF1-AD(H)S (*Median* = 5,5) näher beieinander als das Ergebnis der Gruppe AD(H)S (*Median* = 4,5) (Abbildung 28).



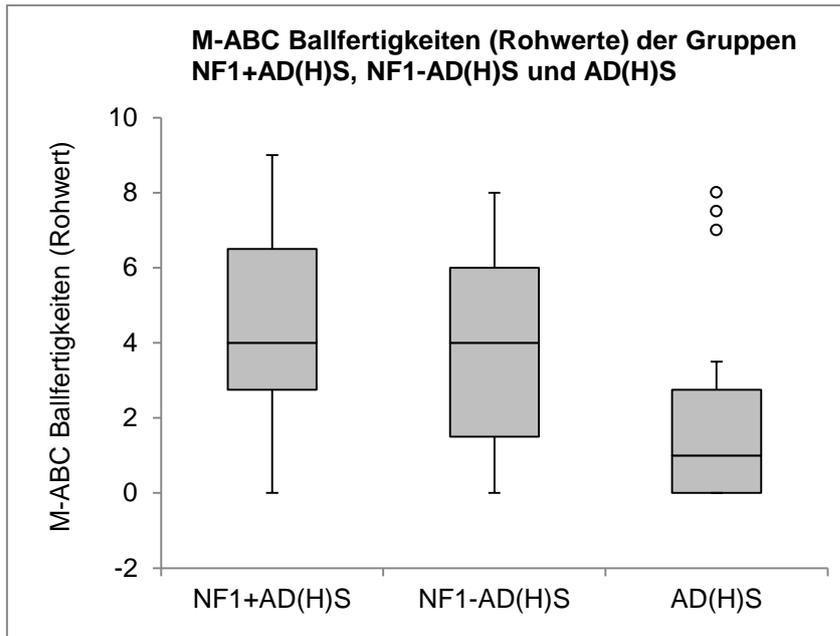
**Abbildung 28 M-ABC Handgeschicklichkeit (Rohwert)**

*Median, unterstes und oberstes Quartil der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S*  
*M-ABC Movement Assessment Battery for Children*  
*NF1 Neurofibromatose Typ 1*  
*AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung*

### **3.2.3.3 Ballfertigkeiten (Zusammenspiel von Fein- und Grobmotorik)**

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Ballfertigkeiten in der M-ABC (Rohwert;  $H(2, N = 61) = 9,52, p = 0,009$ ).

Im Vergleich der Mediane der einzelnen Gruppen zeigte sich, dass die Ergebnisse der Gruppen NF1+AD(H)S (*Median* = 4,00) und NF1-AD(H)S (*Median* = 4,00) näher beieinander liegen als das Ergebnis der Gruppe AD(H)S (*Median* = 1,00) (Abbildung 29).



**Abbildung 29 M-ABC Ballfertigkeiten (Rohwert)**

Median, unterstes und oberstes Quartil der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S

° Ausreißer

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

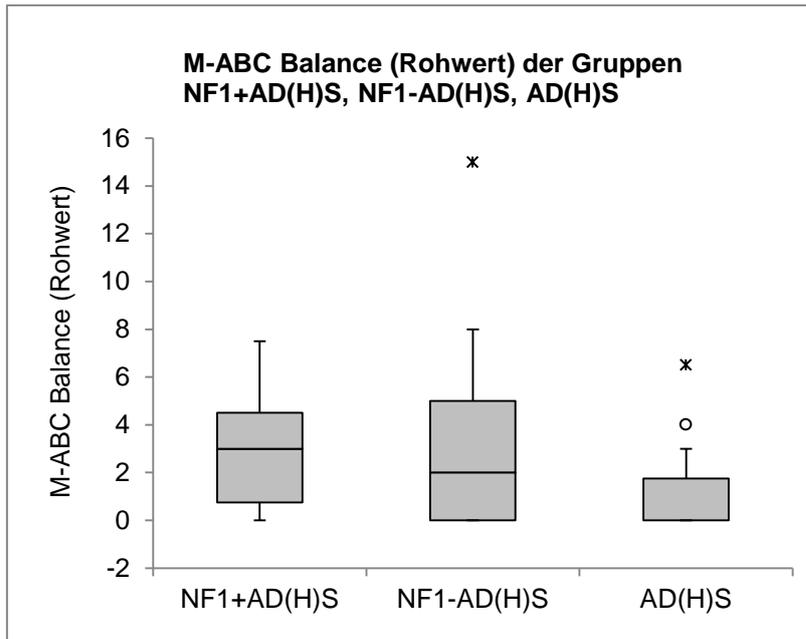
NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

### 3.2.3.4 Balance (komplexere Bewegungsabläufe)

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Balance in der M-ABC (Rohwert;  $H(2, N = 61) = 9,91, p = 0,007$ ).

Im Vergleich der Mediane der einzelnen Variablen zeigte sich, dass die Ergebnisse der Gruppen NF1+AD(H)S (*Median* = 3,00) und NF1-AD(H)S (*Median* = 2,00) näher beieinander liegen als das Ergebnis der Gruppe AD(H)S (*Median* = 0,00) (Abbildung 30).



**Abbildung 30 M-ABC Balance (Rohwert)**

Median, unterstes und oberstes Quartil der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S

◦ Ausreißer

\* extremer Ausreißer

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

### 3.2.3.5 Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests

Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests sind in Tabelle 24 dargestellt.

**Tabelle 24** Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests der Gruppen NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S

Alle Werte sind Mediane (mittlere Rangplätze)

df = 2

\* Kruskal-Wallis-Test

M-ABC Movement Assessment Battery for Children

NF1 Neurofibromatose Typ 1

AD(H)S Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung

	NF1+ AD(H)S	NF1- AD(H)S	AD(H)S	H(df)*	p*
<b>M-ABC Gesamtpunktzahl</b>	12,50 (38,74)	12,00 (36,77)	7,50 (20,72)	14,33	0,001
<b>M-ABC Hand- geschicklichkeit</b>	6,00 (35,70)	5,50 (32,32)	4,50 (25,72)	4,05	0,132
<b>M-ABC Ballfertigkeiten</b>	4,00 (37,16)	4,00 (36,00)	1,00 (22,64)	9,52	0,009
<b>M-ABC Balance</b>	3,00 (38,04)	2,00 (33,59)	0,00 (22,82)	9,91	0,007

## 4 Diskussion

Kinder mit NF1 können mit mehr oder weniger gravierenden motorischen Beeinträchtigungen auffallen. Diese können sehr variabel sein und sich z. B. durch eine schlechtere Haltungskontrolle (Johnson et al., 2014), eine generalisierte Muskelhypotonie (Soucy et al., 2015, Cornett et al., 2015) oder über eine beeinträchtigte Fein- und/oder Grobmotorik (Gilboa et al., 2014, Lorenzo et al., 2011) zeigen. Wird bei betroffenen Kindern die M-ABC oder die Neuauflage M-ABC 2 durchgeführt, weisen einige Kinder mit NF1 Ergebnisse unterhalb des Normbereichs auf (Debrabant et al., 2014, Payne et al., 2012, Casnar et al., 2014).

Ebenso können bei Kindern mit AD(H)S motorische Auffälligkeiten, z. B. Probleme in der Feinmotorik und Koordination, beobachtet werden. Allerdings finden sich die Leistungen dieser Kinder bei der M-ABC oder M-ABC 2 eher im unteren Normbereich (Fliers et al., 2008, Goulardins et al., 2013, Mao et al., 2014, Kaiser et al., 2014).

Aufgrund der Studienlage in der Literatur kann erwartet werden, dass bei Kindern mit NF1 und der Komorbidität AD(H)S ein zusätzlicher negativer Einfluss auf die motorische Leistung vorliegt.

Das Ziel dieser Studie war daher die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Komorbidität AD(H)S und der motorischen Beeinträchtigung bei Kindern mit NF1.

Dazu wurden drei verschiedene Gruppen (NF1+AD(H)S, NF1-AD(H)S und AD(H)S) mit der M-ABC untersucht und die Ergebnisse auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft.

Entgegen der ursprünglichen Erwartung zeigte eine AD(H)S keinen zusätzlichen negativen Einfluss auf die motorische Leistung der Kinder mit NF1.

#### 4.1 Motorische Fähigkeiten bei Patienten mit NF1 und AD(H)S

Werden die Prozentränge der für diese Teilstudie untersuchten Studienteilnehmer mit den Normen verglichen, ist zu erkennen, dass beide Gruppen mit NF1 im Mittel im auffälligen Bereich lagen. Die Gruppe AD(H)S lag im Mittel im Normbereich, allerdings deutlich unter dem Durchschnitt. Dies fügt sich in die vorliegende Literatur ein, die zeigt, dass Kinder mit NF1 bei motorischen Testverfahren im auffälligen Bereich (Payne et al., 2012, Debrabant et al., 2014, Casnar et al., 2014) und Kinder mit AD(H)S zwar nicht im auffälligen, aber im unteren Normbereich liegen (Fliers et al., 2008, Goulardins et al., 2013, Mao et al., 2014, Kaiser et al., 2014).

Für die Gesamtpunktzahl in der M-ABC (Rohwert) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen aufgezeigt. Im Gegensatz zur Hypothese  $H_1$  bestand dabei der Unterschied vor allem zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und NF1-AD(H)S und der Gruppe AD(H)S (Abbildungen 25 und 27).

Diese Ergebnisse bestätigen den Eindruck in der Literatur, dass Kinder mit NF1 motorische Beeinträchtigungen aufweisen und eher Ergebnisse unterhalb des Normbereichs erreichen (Debrabant et al., 2014). Der Einfluss der AD(H)S auf die Motorik scheint entgegen der Erwartung nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Dies ist insbesondere interessant, da Kinder mit NF1 häufiger eine AD(H)S vom vorwiegend unaufmerksamen oder kombinierten Subtyp haben (Payne et al., 2011, Sangster et al., 2011), welche eher mit motorischen Beeinträchtigungen assoziiert sind als der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Subtyp (Fliers et al., 2008).

Die Ergebnisse zur Feinmotorik (Handgeschicklichkeit) zeigten dagegen überraschenderweise keine signifikanten Gruppenunterschiede auf. In den Abbildungen 26 und 28 kann allerdings ein Trend erkannt werden, der wie bei der Gesamtpunktzahl auf einen Unterschied insbesondere zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und NF1-AD(H)S und der Gruppe AD(H)S hinweist.

Krab und Kollegen formulierten den Verdacht, dass bei Kindern mit NF1 generell eine Entwicklungsverzögerung in der Feinmotorik vorliegt (Krab et al.,

2011).

Auch Gilboa und Kollegen fanden bei Kindern mit NF1 Beeinträchtigungen in der Feinmotorik, die vor allem in einem undeutlichen und unleserlichen Schriftbild widergespiegelt wurden (Gilboa et al., 2014).

Dass in der Feinmotorik kein signifikanter Unterschied zwischen NF1-Patienten mit und ohne AD(H)S auftrat, bestätigt die Studie von Casnar und Kollegen, die untersuchten, ob es bei Kindern mit NF1 zwischen vier und sechs Jahren einen Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Feinmotorik und von Eltern berichteten Aufmerksamkeitsproblemen bzw. Impulsivität gab. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Unabhängig von ihren Aufmerksamkeitsleistungen waren Kinder mit NF1 im Vergleich zu nicht betroffenen Kindern in komplexeren feinmotorischen Fähigkeiten signifikant beeinträchtigt. (Casnar et al., 2014)

Auch beim Zusammenwirken von Fein- und Grobmotorik (Ballfertigkeiten) trat entgegen der Erwartungen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen NF1+AD(H)S und NF1-AD(H)S und der Gruppe AD(H)S auf. Die Kinder mit NF1+/-AD(H)S schnitten signifikant schlechter ab als die Kinder, die nur von einer AD(H)S betroffen waren. In diesem Bereich wurde der Fokus auf eine besonders komplexe Fähigkeit gelegt, in der zu erwarten wäre, dass sich hier die Unterschiede zwischen den Gruppen am ehesten zeigen.

Die komplexeren Bewegungsabläufe (Balance) zeigten das gleiche Bild wie die Gesamtpunktzahl und die Ballfertigkeiten. Die Kinder mit NF1+/-AD(H)S wiesen eine signifikant größere Beeinträchtigung als die Kinder nur mit AD(H)S auf; dies spiegelte sich in schlechteren Rohwerten wider.

Die Leistungen der Kinder mit AD(H)S lagen im Normbereich. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit den Studien der Literatur. Johnson und Kollegen und Champion und Kollegen beschrieben bei Kindern mit NF1 bei komplexeren Bewegungsabläufen, Laufgeschwindigkeit und Wendigkeit oder auch der Haltungskontrolle einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne NF1 (Champion et al., 2014, Johnson et al., 2014).

In Bezug auf die AD(H)S fügen sich die Ergebnisse der komplexeren

Bewegungsabläufe in die Studie von Pitcher und Kollegen ein, die zeigte, dass Kinder mit AD(H)S in der M-ABC in der Balance keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe aufweisen (Pitcher et al., 2003).

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass die Ergebnisse signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit NF1 (NF1+/-AD(H)S) und Kindern mit AD(H)S bei den Gesamtergebnissen der M-ABC und in den Teilbereichen Zusammenwirken von Fein- und Grobmotorik und komplexeren Bewegungsabläufen zeigten. Im Teilbereich Feinmotorik zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Entgegen der Erwartung bestanden die signifikanten Unterschiede nicht zwischen den Gruppen NF1-AD(H)S und AD(H)S und der Gruppe NF1+AD(H)S, sondern zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und NF1-AD(H)S und der Gruppe AD(H)S. Im Vergleich zur Normalbevölkerung lagen die Ergebnisse in allen drei Gruppen im Mittel unter dem Durchschnitt.

Im Allgemeinen passen die Ergebnisse zu einigen Studien, die als Ursache für motorische Beeinträchtigungen bei Menschen mit NF1 nicht primär äußere Einflüsse oder Komorbiditäten, sondern eine beeinträchtigte Modulation der kortikalen Inhibition der Neurotransmitter bzw. eine kortikale GABA-Dysfunktion sehen (Zimmerman et al., 2015, Moutal et al., 2016). Summers und Kollegen fassten in ihrem Review weitere Studien zusammen, die untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen dem NF1-Gen Neurofibromin und den motorischen Beeinträchtigungen bei NF1 besteht. Sie fanden heraus, dass eine starke Beweislage für einen möglichen metabolischen Einfluss des Neurofibromins auf die Muskeln vorliegt, der allerdings noch näher untersucht werden sollte (Summers et al., 2015). Feldmann und Kollegen hingegen fanden heraus, dass ein Zusammenhang zwischen T2 gewichteten Hyperintensitäten in der MRT und feinmotorischen Auffälligkeiten besteht (Feldmann et al., 2003).

Diese Studien verstärken den auch in dieser Teilstudie herausgefunden Eindruck, dass die motorischen Beeinträchtigungen bei NF1 eher mit neurobiologischen Ursachen als mit vorhandenen Komorbiditäten zu begründen ist.

## 4.2 Mögliche Einflussfaktoren

Motorische Fähigkeiten entwickeln sich im Laufe des Lebens und scheinen verschiedenen Einflüssen zu unterliegen.

Vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter, aber auch während des Grundschulalters und der Adoleszenz, findet eine altersabhängige motorische Entwicklung statt. Je älter die Betroffenen sind, desto mehr scheinen auch das Geschlecht, die Intelligenz und Aufmerksamkeitsleistungen (siehe Effekte von AD(H)S auf die Motorik) Einfluss auf die motorische Entwicklung zu haben. (Ahnert and Schneider, 2007, Willimczik et al., 2015, Ghassabian et al., 2016)

In Bezug auf das Alter der Studienteilnehmer unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant. Da in der Altersspanne von sechs bis zwölf Jahren eine große kognitive und motorische Entwicklung stattfindet und die Testung in der M-ABC altersabhängig ist, wurde das Alter dennoch als Kovariate mit aufgenommen.

Die Gruppen NF1+AD(H)S und NF1-AD(H)S waren bezüglich der Geschlechteraufteilung ähnlich und ausgeglichen. Es war auffällig, dass die AD(H)S-Gruppe im Gegensatz dazu einen deutlich höheren männlichen Anteil (männlich : weiblich = 3:1) hatte als die Gruppen NF1+/-AD(H)S. Der Unterschied in der Gruppe AD(H)S war angesichts der aktuellen Studienlage zu erwarten (American-Psychiatric-Association, 2015, Döpfner, 2010, Gillberg, 2003). Eine mögliche Ursache könnte sein, dass Mädchen mit AD(H)S häufiger nicht oder falsch diagnostiziert werden, da sie eher vom vorwiegend unaufmerksamen Subtyp betroffen sind (Biederman et al., 2002, Gillberg, 2003) und dies nicht erkannt oder als Depression oder Angststörung diagnostiziert wird.

Der Gesamt-IQ unterschied sich signifikant zwischen den verschiedenen Gruppen. Während der mittlere Gesamt-IQ der Gruppe NF1-AD(H)S im Durchschnittsbereich lag, lagen die mittleren Gesamt-IQ der beiden anderen Gruppen im unteren Drittel des Normbereichs. Dass Kinder mit NF1+AD(H)S und Kinder mit AD(H)S im HAWIK mit einem schlechteren IQ als der Durchschnitt abschnitten, bestätigte die aktuelle Studienlage. Lidzba und

Kollegen haben gezeigt, dass die AD(H)S einen unspezifischen negativen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten bei Kindern mit NF1 haben kann (Lidzba et al., 2012). Cutting und Kollegen haben herausgefunden, dass die Gruppen mit NF1+/-AD(H)S signifikant schlechtere Gesamt-IQ Ergebnisse hatten als die gesunde Kontrollgruppe und dass die Gruppe NF1+AD(H)S schlechter abgeschnitten hat als die Gruppe NF1-AD(H)S (Cutting et al., 2002). Auch Kinder mit AD(H)S ohne NF1 schneiden in der Regel etwas schlechter in kognitiven Tests ab als gesunde Kontrollgruppen (Jascenoka et al., 2015).

Auffallend war das gute Abschneiden der Gruppe NF1-AD(H)S. Dies bestätigte die Ergebnisse der Studie von Koth und Kollegen. Dass die Gruppe NF1+AD(H)S signifikant schlechter abschneidet als die Gruppe NF1-AD(H)S (Koth et al., 2000) könnte allerdings auch der kleinen Gruppengröße geschuldet sein. Generell zeigt die aktuelle Studienlage, dass Kinder und Erwachsene mit NF1 im Vergleich zur Normalbevölkerung eher in der unteren Norm bezüglich des Gesamt-IQ liegen. (Uttner et al., 2003, Hyman et al., 2006, Lehtonen et al., 2013, Coutinho et al., 2016)

Der Conners ADHS-Index (Eltern) und der Attention Performance Index zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen NF1+AD(H)S und AD(H)S gegenüber der Gruppe NF1-AD(H)S. Dieser Unterschied war bedingt durch die Gruppeneinteilung und Fragestellung. Aus diesem Grund wurden sowohl der Conners ADHS-Index (Eltern) als auch der Attention Performance Index als Kovariaten aufgenommen.

### **4.3 Limitationen und methodische Einschränkungen**

Obwohl die Stichprobengröße mit insgesamt  $N = 63$  relativ groß war, wurden die statistischen Analysen durch die unterschiedlichen Gruppengrößen erschwert. Für eine aussagekräftigere Studie sollte ein größeres Kollektiv der Studienteilnehmer mit gleich oder ähnlich großen Untergruppen verwendet werden.

Für die M-ABC (Henderson and Sudgen, 1992) gibt es keine deutschen Normwerte, weshalb für die vorliegende Studie die US-amerikanischen Originalnormen verwendet wurden. Des Weiteren gibt es inzwischen eine neuere Version der M-ABC, die M-ABC 2. Da bei den Testverfahren mit den vorhandenen Materialien der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen gearbeitet wurde, wurde die Verwendung der älteren Version der M-ABC aus finanziellen und logistischen Gründen akzeptiert.

Da nur bei zwei der abhängigen Variablen die Voraussetzungen für die Anwendung parametrischer statistischer Verfahren gegeben waren, musste die statistische Analyse weitgehend über den nonparametrischen Kruskal-Wallis-Test erfolgen. Ein Nachteil des Kruskal-Wallis-Tests ist die fehlende Möglichkeit, Kovariaten wie Alter und IQ zu berücksichtigen. Daher wurden bei den normalverteilten abhängigen Variablen Ballfertigkeiten und Gesamtpunktzahl zusätzlich ANCOVAs gerechnet, deren Ergebnisse mit jenen der Kruskal-Wallis-Tests übereinstimmten. Infolgedessen ist davon auszugehen, dass die erhaltenen Ergebnisse richtungsweisend sind.

Eine weitere Möglichkeit den potentiellen Einfluss der AD(H)S auf die motorischen Beeinträchtigungen bei Kindern mit NF1 zu untersuchen, wäre die Aufteilung der Gruppe AD(H)S in die verschiedenen Subtypen, um zu sehen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen diesen gibt (Fliers et al., 2008, Goulardins et al., 2013, Kaiser et al., 2014).

#### **4.4 Schlussfolgerung und Ausblick**

Abschließend ist zu sagen, dass die Alternativhypothese abgelehnt wird, da eine komorbid vorliegende AD(H)S keinen Einfluss auf die motorischen Fähigkeiten von Patienten mit NF1 zu haben scheint. Ebenso bestätigen die Ergebnisse den bekannten Befund, dass bei Kindern mit NF1 und bei Kindern mit AD(H)S motorische Beeinträchtigungen vorliegen, deren Behandlung in den Therapieoptionen einen Platz finden sollte, um den Kindern eine bestmögliche therapeutische Versorgung und somit die bestmöglichen Voraussetzungen für ein erfolgreiches und weitestgehend unbeeinträchtigtes Leben zu ermöglichen.

In weiteren Studien könnte geprüft werden, ob sich die Behandlung der motorischen Beeinträchtigungen auf die schulische und berufliche Laufbahn sowie auf die Lebensqualität positiv auswirkt.

Zusätzlich könnten die neurobiologischen Ansätze, die als Ursache für die motorischen Beeinträchtigungen bei NF1 eher eine beeinträchtigte Modulation der kortikalen Inhibition der Neurotransmitter oder einen Zusammenhang zwischen dem NF1-Gen Neurofibromin und den motorischen Beeinträchtigungen sehen, weiter verfolgt werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) gehört zu den neurokutanen Syndromen und ist durch eine Reihe von körperlichen und neuropsychologischen Auffälligkeiten und mehreren Komorbiditäten wie z. B. der Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts-)störung (AD(H)S) gekennzeichnet. In der Literatur zeigt sich, dass unter anderem motorische Beeinträchtigungen zu Problemen und Einschränkungen im alltäglichen Leben führen können.

Die AD(H)S gehört zu einer heterogenen Gruppe von Störungsbildern, die vor allem durch die drei Kernsymptome Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und Impulsivität gekennzeichnet sind. Auch bei der AD(H)S wird in der Literatur über Beeinträchtigungen der motorischen Fähigkeiten berichtet.

Da AD(H)S eine häufige Komorbidität der NF1 ist, ergibt sich die Hypothese, dass es einen Zusammenhang zwischen der motorischen Beeinträchtigung bei NF1 und der Komorbidität AD(H)S gibt.

Getestet wurde eine Stichprobe von 63 Kindern, die in folgende drei Gruppen eingeteilt wurde: NF1 ohne AD(H)S (NF1-AD(H)S), NF1 und AD(H)S (NF1+AD(H)S) oder AD(H)S ohne NF1 (AD(H)S). Sie wurden bezüglich der Motorik mit der Movement Assessment Battery for Children (M-ABC) getestet. Es wurden weitere psychologische Verfahren durchgeführt um den Einfluss kognitiver Variablen auf die Motorik zu untersuchen.

Die Ergebnisse zeigten entgegen den Erwartungen, dass signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bestehen; diese sind allerdings nicht vom Vorhandensein einer AD(H)S sondern vom Vorhandensein der NF1 abhängig. Alle drei Gruppen zeigten unterdurchschnittliche motorische Leistungen. Die Gruppen mit NF1 (NF1+/-AD(H)S) schnitten signifikant schlechter ab, als die Gruppe AD(H)S. Dies unterstützt neue Studien, die davon ausgehen, dass die motorischen Beeinträchtigungen bei NF1 durch die neurobiologischen Veränderungen der NF1 zu begründen sind.

Betrachtet man die Teilbereiche der M-ABC einzeln, zeigten sich signifikante Unterschiede in der Gesamtpunktzahl, der Handgeschicklichkeit und der

## ZUSAMMENFASSUNG

Balance zwischen den Gruppen NF1+/-AD(H)S und der Gruppe AD(H)S. Im Teilbereich Ballfertigkeiten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl bei Kindern mit NF1 als auch bei Kindern mit AD(H)S motorische Auffälligkeiten vorliegen. Die Hypothese eines Einflusses von komorbider AD(H)S auf die motorischen Probleme bei NF1 bestätigte sich jedoch nicht.

## 6 Literaturverzeichnis

- AHNERT, J. & SCHNEIDER, W. 2007. Entwicklung und Stabilität motorischer Fähigkeiten vom Vorschul- bis ins frühe Erwachsenenalter – Befunde der Münchner Längsschnittstudie LOGIK. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie*, 39,1, 12-24.
- AMERICAN-PSYCHIATRIC-ASSOCIATION 1994. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV*, American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV, Washington, DC, 78-85.
- AMERICAN-PSYCHIATRIC-ASSOCIATION 2015. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®* Hogrefe Verlag, Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5® Göttingen, 59-65.
- AWMF, Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. DEUTSCHER ÄRZTE VERLAG, 3. überarbeitete Auflage 2007 - ISBN: 978-3-7691-0492-9, 239 - 254
- BARKLEY, R. A. 1997. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121, 65-94.
- BART, O., PODOLY, T. & BAR-HAIM, Y. 2010. A preliminary study on the effect of methylphenidate on motor performance in children with comorbid DCD and ADHD. *Res Dev Disabil*, 31, 1443-1447.
- BIEDERMAN, J. & FARAONE, S. V. 2005. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366, 237-248.
- BIEDERMAN, J., FARAONE, S. V., KEENAN, K., KNEE, D. & TSUANG, M. T. 1990. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29, 526-533.
- BIEDERMAN, J., MICK, E., FARAONE, S. V., BRAATEN, E., DOYLE, A., SPENCER, T., WILENS, T. E., FRAZIER, E. & JOHNSON, M. A. 2002. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*, 159, 36-42.
- BIEDERMAN, J., PETTY, C. R., CLARKE, A., LOMEDICO, A. & FARAONE, S. V. 2011. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res*, 45, 150-155.
- BROWN, J. A., EMNETT, R. J., WHITE, C. R., YUEDE, C. M., CONYERS, S. B., O'MALLEY, K. L., WOZNIAK, D. F. & GUTMANN, D. H. 2010.

- Reduced striatal dopamine underlies the attention system dysfunction in neurofibromatosis-1 mutant mice. *Hum Mol Genet*, 19, 4515-4528.
- CAREY, J. C., LAUB, J. M. & HALL, B. D. 1979. Penetrance and variability in neurofibromatosis: a genetic study of 60 families. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 15, 271-281.
- CASNAR, C. L., JANKE, K. M., VAN DER FLUIT, F., BREI, N. G. & KLEIN-TASMAN, B. P. 2014. Relations between fine motor skill and parental report of attention in young children with neurofibromatosis type 1. *J Clin Exp Neuropsychol*, 36, 930-943.
- CHAMPION, J. A., ROSE, K. J., PAYNE, J. M., BURNS, J. & NORTH, K. N. 2014. Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*, 56, 468-474.
- CORNETT, K. M., NORTH, K. N., ROSE, K. J. & BURNS, J. 2015. Muscle weakness in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*, 57, 733-736.
- CORTESE, S. 2012. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*, 16, 422-433.
- COSTA, R. M., FEDEROV, N. B., KOGAN, J. H., MURPHY, G. G., STERN, J., OHNO, M., KUCHERLAPATI, R., JACKS, T. & SILVA, A. J. 2002. Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Nature*, 415, 526-530.
- COUTINHO, V., KEMLIN, I., DORISON, N., BILLETTE DE VILLEMEUR, T., RODRIGUEZ, D. & DELLATOLAS, G. 2016. Neuropsychological evaluation and parental assessment of behavioral and motor difficulties in children with neurofibromatosis type 1. *Res Dev Disabil*, 48, 220-230.
- CUI, Y., COSTA, R. M., MURPHY, G. G., ELGERSMA, Y., ZHU, Y., GUTMANN, D. H., PARADA, L. F., MODY, I. & SILVA, A. J. 2008. Neurofibromin regulation of ERK signaling modulates GABA release and learning. *Cell*, 135, 549-560.
- CUTTING, L. E., COOPER, K. L., KOTH, C. W., MOSTOFSKY, S. H., KATES, W. R., DENCKLA, M. B. & KAUFMANN, W. E. 2002. Megalencephaly in NF1: predominantly white matter contribution and mitigation by ADHD. *Neurology*, 59, 1388-1394.
- DANEK, A., WAHLLÄNDER-DANEK, U., STENGLEIN-KRAPF, G. & UTTNER, I. 2001. [Type I neurofibromatosis. A model for the study of molecular principles of cognition]. *Nervenarzt*, 72, 963-967.

- DEBRABANT, J., PLASSCHAERT, E., CAEYENBERGHS, K., VINGERHOETS, G., LEGIUS, E., JANSSENS, S. & VAN WAELVELDE, H. 2014. Deficient motor timing in children with neurofibromatosis type 1. *Res Dev Disabil*, 35, 3131-3138.
- DÖPFNER, M. 2010. ADHS bei Schulkindern. *Pädiatrie*, 15. Jahrgang, Heft 2/2010, 4-10.
- DÖPFNER, M. & LEHMKUHL, G. 1998. *Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-KJ)*. 1. Auflage., Verlag Hans Huber, Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-KJ). 1. Auflage., Bern.
- DRECHSLER, R. & STEINHAUSEN, H. C. 2013. *Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen (BRIEF)*. Deutschsprachige Adaption des Behavior Rating inventory of Executive Function (BRIEF) von Gerard A. Gioia, Peter K. Isquith, Steven C. Guy und Lauren Kenworthy und der Self-Report Version (BRIEF-SR) von Steven C. Guy, Peter K. Isquith und Gerard A. Gioia, Verlag Hans Huber, Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen (BRIEF). Deutschsprachige Adaption des Behavior Rating inventory of Executive Function (BRIEF) von Gerard A. Gioia, Peter K. Isquith, Steven C. Guy und Lauren Kenworthy und der Self-Report Version (BRIEF-SR) von Steven C. Guy, Peter K. Isquith und Gerard A. Gioia, Bern.
- FARAONE, S. V., PERLIS, R. H., DOYLE, A. E., SMOLLER, J. W., GORALNICK, J. J., HOLMGREN, M. A. & SKLAR, P. 2005. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57, 1313-1323.
- FELDMANN, R., DENECKE, J., GRENZEBACH, M., SCHUIERER, G. & WEGLAGE, J. 2003. Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology*, 61, 1725-1728.
- FERNER, R. E. 2010. The neurofibromatoses. *Pract Neurol*, 10, 82-93.
- FERNER, R. E., HUSON, S. M., THOMAS, N., MOSS, C., WILLSHAW, H., EVANS, D. G., UPADHYAYA, M., TOWERS, R., GLEESON, M., STEIGER, C. & KIRBY, A. 2007. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*, 44, 81-88.
- FLIERS, E., ROMMELSE, N., VERMEULEN, S. H., ALTINK, M., BUSCHGENS, C. J., FARAONE, S. V., SERGEANT, J. A., FRANKE, B. & BUITELAAR, J. K. 2008. Motor coordination problems in children and adolescents with ADHD rated by parents and teachers: effects of age and gender. *J Neural Transm*, 115, 211-220.

- FRANKE, B., NEALE, B. M. & FARAONE, S. V. 2009. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*, 126, 13-50.
- FRIEDMAN, J. M., ARBISER, J., EPSTEIN, J. A., GUTMANN, D. H., HUOT, S. J., LIN, A. E., MCMANUS, B. & KORF, B. R. 2002. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med*, 4, 105-111.
- GAWRILOW, C., SCHMITT, K. & RAUCH, W. 2011. Kognitive Kontrolle und Selbstregulation bei Kindern mit ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 20, 41-48.
- GERLACH, M., DECKERT, J., ROTHENBERGER, A. & WARNKE, A. 2008. Pathogenesis and pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder: from childhood to adulthood. *J Neural Transm*, 115, 151-153.
- GHASSABIAN, A., SUNDARAM, R., BELL, E., BELLO, S. C., KUS, C. & YEUNG, E. 2016. Gross Motor Milestones and Subsequent Development. *Pediatrics*, 138.
- GILBOA, Y., JOSMAN, N., FATTAL-VALEVSKI, A., TOLEDANO-ALHADEF, H. & ROSENBLUM, S. 2014. Underlying mechanisms of writing difficulties among children with neurofibromatosis type 1. *Res Dev Disabil*, 35, 1310-1316.
- GILLBERG, C. 2003. Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Arch Dis Child*, 88, 904-910.
- GORTNER, L., MEYER, S., Sitzmann, F. C., 2012. *Pädiatrie: 4. Auflage, Buch*, Thieme, Pädiatrie: 304 Tabellen; [plus DVD mit Videofilmen], Stuttgart., 729.
- GOULARDINS, J. B., MARQUES, J. C., CASELLA, E. B., NASCIMENTO, R. O. & OLIVEIRA, J. A. 2013. Motor profile of children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type. *Res Dev Disabil*, 34, 40-45.
- GREENBERG, L. M., KINDSCHI, C. L., DUPUY, T. R. & HUGHES, S. J. 2013. *T.O.V.A. Test of variables of attention® Clinical Manual.*, The TOVA Company, T.O.V.A. Test of variables of attention®. Clinical Manual., Los Alamitos, CA, USA.
- GRIFFITHS, P. D., BLASER, S., MUKONOWESHURO, W., ARMSTRONG, D., MILO-MASON, G. & CHEUNG, S. 1999. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential? *Pediatrics*, 104, e49.
- HAAS-LUDE, K., HEIMGARTNER, M., WINTER, S., MAUTNER, V. F., KRAGELOH-MANN, I. & LIDZBA, K. 2018. Motor dysfunction in NF1: Mediated by attention deficit or inherent to the disorder? *Eur J Paediatr Neurol*, 22, 164-169.

- HELMSTAEDTER, C., LENDT, M. & LUX, S. 2001. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*, Beltz-Test GmbH, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Göttingen.
- HENDERSON, S. E. & SUDGEN, D. A. (eds.) 1992. *Movement Assessment Battery for Children*, London: The Psychological Corporation®.
- HUIJBREGTS, S. C. & DE SONNEVILLE, L. M. 2011. Does cognitive impairment explain behavioral and social problems of children with neurofibromatosis type 1? *Behav Genet*, 41, 430-436.
- HYMAN, S. L., ARTHUR SHORES, E. & NORTH, K. N. 2006. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*, 48, 973-977.
- HYMAN, S. L., GILL, D. S., SHORES, E. A., STEINBERG, A., JOY, P., GIBIKOTE, S. V. & NORTH, K. N. 2003. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology*, 60, 1139-1145.
- HYMAN, S. L., GILL, D. S., SHORES, E. A., STEINBERG, A. & NORTH, K. N. 2007. T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 1088-1091.
- IANNUZZI, S., ALBARET, J. M., CHIGNAC, C., FAURE-MARIE, N., BARRY, I., KARSENTY, C. & CHAIX, Y. 2016. Motor impairment in children with Neurofibromatosis type 1: Effect of the comorbidity with language disorders. *Brain Dev*, 38, 181-187.
- JASCENOKA, J., KORSCH, F., PETERMANN, F. & PETERMANN, U. 2015. Kognitive Leistungsprofile von Kindern mit motorischen Entwicklungsstörungen und ADHS im Vorschulalter. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*, 64, 117-134.
- JETT, K. & FRIEDMAN, J. M. 2010. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med*, 12, 1-11.
- JOHANNESSEN, C. M., RECZEK, E. E., JAMES, M. F., BREMS, H., LEGIUS, E. & CICHOWSKI, K. 2005. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 8573-8578.
- JOHNSON, B. A., MACWILLIAMS, B. A. & STEVENSON, D. A. 2014. Postural control in children with and without neurofibromatosis type 1. *Hum Mov Sci*, 34, 157-163.
- KAISER, M. L., SCHOEMAKER, M. M., ALBARET, J. M. & GEUZE, R. H. 2014. What is the evidence of impaired motor skills and motor control among

- children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? Systematic review of the literature. *Res Dev Disabil*, 36C, 338-357.
- KEHRER-SAWATZKI, H. & MAUTNER, V.-F. 2009. Klinik und Genetik der Neurofibromatose Typ 1. *Medizinische Genetik*, 4, 519-531.
- KOTH, C. W., CUTTING, L. E. & DENCKLA, M. B. 2000. The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol*, 6:3, 185-194.
- KRAB, L. C., DE GOEDE-BOLDER, A., AARSEN, F. K., MOLL, H. A., DE ZEEUW, C. I., ELGERSMA, Y. & VAN DER GEEST, J. N. 2011. Motor learning in children with neurofibromatosis type I. *Cerebellum*, 10, 14-21.
- KRAUSE, J. & KRAUSE, K.-H. 2009. *ADHS im Erwachsenenalter : die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen; mit 19 Tabellen*, Schattauer, ADHS im Erwachsenenalter: die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen; mit 19 Tabellen, Stuttgart; New York.
- LEGIUS, E., DESCHEEMAER, M. J., STEYAERT, J., SPAEPEN, A., VLIETINCK, R., CASAER, P., DEMAEREL, P. & FRYNS, J. P. 1995. Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 59, 638-640.
- LEHTONEN, A., HOWIE, E., TRUMP, D. & HUSON, S. M. 2013. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Med Child Neurol*, 55, 111-125.
- LIDZBA, K., CHRISTIANSEN, H. & DRECHSLER, R. 2013. *Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten - 3 (Conners 3<sup>®</sup>). Deutschsprachige Adaptation der Conners 3<sup>rd</sup> Edition<sup>®</sup> (Conners3<sup>®</sup>)*, Verlag Hans Huber, Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten - 3 (Conners 3<sup>®</sup>). Deutschsprachige Adaptation der Conners 3<sup>rd</sup> Edition<sup>®</sup> (Conners3<sup>®</sup>), Bern.
- LIDZBA, K., GRANSTROM, S., LINDENAU, J. & MAUTNER, V. F. 2012. The adverse influence of attention-deficit disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*, 54, 892-897.
- LISTERNICK, R., FERNER, R. E., LIU, G. T. & GUTMANN, D. H. 2007. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol*, 61, 189-198.
- LORENZO, J., BARTON, B., ACOSTA, M. T. & NORTH, K. 2011. Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*, 158, 660-665.

- MAO, H. Y., KUO, L. C., YANG, A. L. & SU, C. T. 2014. Balance in children with attention deficit hyperactivity disorder-combined type. *Res Dev Disabil*, 35, 1252-1258.
- MAUTNER, V. F., KLUWE, L., THAKKER, S. D. & LEARK, R. A. 2002. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*, 44, 164-170.
- MENTZEL, H. J., SEIDEL, J., FITZEK, C., EICHHORN, A., VOGT, S., REICHENBACH, J. R., ZINTL, F. & KAISER, W. A. 2005. Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type I. *Eur Radiol*, 15, 814-822.
- MOORE, B. D., SLOPIS, J. M., SCHOMER, D., JACKSON, E. F. & LEVY, B. M. 1996. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology*, 46, 1660-1668.
- MOUTAL, A., DUSTRUDE, E. T. & KHANNA, R. 2016. Sensitization of Ion Channels Contributes to Central and Peripheral Dysfunction in Neurofibromatosis Type 1. *Mol Neurobiol*.
- NIH 1988. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis*, 1, 172-178.
- PAYNE, J. M., ARNOLD, S. S., PRIDE, N. A. & NORTH, K. N. 2012. Does attention-deficit-hyperactivity disorder exacerbate executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1? *Dev Med Child Neurol*, 54, 898-904.
- PAYNE, J. M., HYMAN, S. L., SHORES, E. A. & NORTH, K. N. 2011. Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychol*, 17, 313-329.
- PAYNE, J. M., MOHARIR, M. D., WEBSTER, R. & NORTH, K. N. 2010. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 304-309.
- PETERMANN, F. & PETERMANN, U. (eds.) 2008. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder-IV: HAWIK-IV; Manual; Übersetzung und Adaption der WISC-IV von David Wechsler*, Bern; Göttingen [u.a.]: Huber.
- PETERMANN, F. & TOUSSAINT, A. 2009. Neuropsychologische Diagnostik bei Kindern mit ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 18, 83-94.
- PITCHER, T. M., PIEK, J. P. & HAY, D. A. 2003. Fine and gross motor ability in males with ADHD. *Dev Med Child Neurol*, 45, 525-535.

- RAININKO, R., THELIN, L. & EEG-OLOFSSON, O. 2001. Non-neoplastic brain abnormalities on MRI in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics*, 32, 225-230.
- RAVENS-SIEBERER, U. & BULLINGER, M. 2000. *KINDL® Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen, revidierte Form. Manual.*, *KINDL® Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen, revidierte Form. Manual.*
- ROMMELSE, N. N., ALTINK, M. E., OOSTERLAAN, J., BUSCHGENS, C. J., BUITELAAR, J., DE SONNEVILLE, L. M. & SERGEANT, J. A. 2007. Motor control in children with ADHD and non-affected siblings: deficits most pronounced using the left hand. *J Child Psychol Psychiatry*, 48, 1071-1079.
- SANGSTER, J., SHORES, E. A., WATT, S. & NORTH, K. N. 2011. The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychol*, 17, 1-16.
- SOUCY, E. A., WESSEL, L. E., GAO, F., ALBERS, A. C., GUTMANN, D. H. & DUNN, C. M. 2015. A pilot study for evaluation of hypotonia in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*, 30, 382-385.
- STEEN, R. G., TAYLOR, J. S., LANGSTON, J. W., GLASS, J. O., BREWER, V. R., REDDICK, W. E., MAGES, R. & PIVNICK, E. K. 2001. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22, 810-817.
- STEINHAUSEN, H. C. & WINKLER METZKE, C. 2011. *Handbuch: Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. Zürcher Ergebnisse zur Child Behavior Checklist (CBCL).*, Edition KJP Materialien, Handbuch: Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. Zürcher Ergebnisse zur Child Behavior Checklist (CBCL)., Zürich.
- SUMMERS, M. A., QUINLAN, K. G., PAYNE, J. M., LITTLE, D. G., NORTH, K. N. & SCHINDELER, A. 2015. Skeletal muscle and motor deficits in Neurofibromatosis Type 1. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 15, 161-170.
- TONSGARD, J. H. 2006. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol*, 13, 2-7.
- UTTNER, I., WAHLLÄNDER-DANEK, U. & DANNEK, A. 2003. [Cognitive impairment in adults with neurofibromatosis type 1]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 71, 157-162.

- VAN ES, S., NORTH, K. N., MCHUGH, K. & DE SILVA, M. 1996. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol*, 26, 478-487.
- WHO 2015. ICD-10-GM Version 2015 Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification -. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG).
- WILLIMCZIK, K., VOELCKER-REHAGE, C. & WIERTZ, O. 2015. Sportmotorische Entwicklung über die Lebensspanne. *Zeitschrift für Sportpsychologie*, 13, 10-22.
- WINKLER, J. & STOLZENBERG, H. 2009. *Adjustierung des Sozialen-Schicht-Index für die Anwendung im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)*, Hochsch., Fachbereich Wirtschaft, Adjustierung des Sozialen-Schicht-Index für die Anwendung im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS), Wismar.
- XU, G. F., LIN, B., TANAKA, K., DUNN, D., WOOD, D., GESTELAND, R., WHITE, R., WEISS, R. & TAMANOI, F. 1990. The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements ira mutants of *S. cerevisiae*. *Cell*, 63, 835-841.
- ZIMERMAN, M., WESSEL, M. J., TIMMERMANN, J. E., GRANSTROM, S., GERLOFF, C., MAUTNER, V. F. & HUMMEL, F. C. 2015. Impairment of Procedural Learning and Motor Intracortical Inhibition in Neurofibromatosis Type 1 Patients. *EBioMedicine*, 2, 1430-1437.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

### Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Frau Professor Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann, Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Karen Lidzba und Frau Dr. med. Karin Haas-Lude durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Karen Lidzba in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Karin Haas-Lude.

Die psychologischen Testverfahren wurden von Studierenden der Psychologie unter Supervision durch Frau Dipl.-Psych. Magdalena Heimgärtner durchgeführt. Die Movement Assessment Battery for Children wurde unter Supervision durch Frau Dipl.-Psych. Magdalena Heimgärtner selbständig von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Karen Lidzba durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch PD Dr. Dipl.-Psych. Karen Lidzba) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Karlsruhe, den 26.07.2017

Sarah Winter

## **8 Veröffentlichung**

Teile der Daten und Ergebnisse wurden in dem Zeitraum zwischen Einreichung und Disputation der Dissertation in dem Paper Motor dysfunction in NF1: Mediated by attention deficit or inherent to the disorder? (Haas-Lude et al., 2018) publiziert.

## 9 Anhang

### 9.1 A1 Abklärung Komorbiditäten (Fragebogen)

#### Abklärung Komorbiditäten

Pat.-Code:

Datum:

NF1: familiär

Gentest

#### Bewertung:

1= nicht vorhanden            2= unerschwerlich, gelegentlich

3= überschwerlich, deutlich häufiger/schwerer als zu erwarten/alterstypisch

- **Legasthenie**

Hat Ihr Kind Probleme beim Lesen oder Schreiben (z. B. ersichtlich bei Diktaten) oder hatte es Nachhilfe im Lesen oder Schreiben? Wurde bereits einmal die Diagnose Legasthenie gestellt?

- **Dyskalkulie**

Hat Ihr Kind Probleme mit Zahlen oder hatte es Nachhilfe in Mathematik? Wurde bereits einmal die Diagnose Dyskalkulie gestellt?

- **Sprachentwicklungsstörungen**

- Hat oder hatte Ihr Kind Sprech- oder Sprachprobleme?
- War der Spracherwerb verzögert?
- Hat Ihr Kind ein eingeschränktes Vokabular, gebraucht es weniger Worte als andere Kinder oder hat es Probleme grammatikalische Strukturen zu verstehen?
- Hatte Ihr Kind jemals ein sprachliches Fördertraining (Logopädie)?

- **Schädel-Hirn-Traumata**

Hatte Ihr Kind schon einmal eine Gehirnerschütterung mit Bewusstlosigkeit (bis zu 10 min) oder Übelkeit und Erbrechen? Hatte Ihr Kind jemals eine Kopfverletzung mit Schädel-Hirn-Trauma (Mit Hirnblutung, längerer Bewusstlosigkeit, Koma oder anderen Komplikationen)?

- **Depression**

- War Ihr Kind in letzter Zeit besonders traurig, unglücklich oder haben ihm Sachen, die es gerne macht, plötzlich keinen Spaß mehr gemacht? (Wann war das so (Situationen)? Wie oft und wie lange hielt das an?)
- War Ihr Kind in letzter Zeit häufig gereizt (genervt) und ist wegen Kleinigkeiten schnell wütend geworden? (Wann war das so (Situationen)? Wie oft und wie lange hielt das an?)
- Manche Kinder, die sich besonders schlecht fühlen, denken daran, dass es vielleicht besser wäre zu sterben, hatte Ihr Kind jemals Gedanken an den Tod? (wenn ja, Handlungen?)

- **Ängste**

- Panikstörung: Hatte Ihr Kind schon einmal Angstgefühle, die ganz plötzlich und ohne ersichtlichen Grund kamen? Hatte Ihr Kind schon einmal einen Angstanfall (mit Herzrasen, Zittern, Schwitzen, Schwindel, Taubheit, Erstickungsgefühl, Angst zu sterben)?
- Trennungsangst: Hat Ihr Kind sich schon mal Sorgen gemacht, dass ihm selbst oder Ihnen etwas zustoßen könnte?  
Hatte Ihr Kind schon einmal Angst alleine zuhause zu bleiben oder Angst in die Schule zu gehen (weg von den Eltern), oder woanders zu schlafen?
- Soziale Phobie: Ist Ihr Kind besonders schüchtern und fühlt sich unwohl mit Menschen, die nicht zur Familie gehören (z. B. Lehrer)?  
Findet Ihr Kind es schrecklich in der Schule Fragen zu beantworten, an der Tafel zu schreiben oder vor anderen Kindern zu essen?
- Agoraphobie: Gab es schon einmal eine Zeit, in der Ihr Kind panische Angst vor Menschenmengen hatte oder davor alleine rauszugehen,

oder vor Brücken, Busfahren, Zugfahren oder Autofahren?  
(Vermeidung?)

- Spezifische Phobien: Gab es einmal eine Zeit, in der Ihr Kind extreme Angst vor Hunden, Pferden, Insekten, großen Höhen, Aufzügen, Unterführungen oder Dunkelheit hatte? (Vermeidung?)

**9.2 A2 Schichtindex nach Winkler**

a) Operationalisierung von Bildung/Ausbildung für Mutter/Vater:

Variablen: E089M/V, E090M/V, (E091M/V = 6)

	<b>Bildung</b>		<b>Ausbildung</b>
educzm /v = 1	Noch kein Schulabschluss Haupt-/Volksschule Realschule/mittlere Reife Polytechnische Oberschule/10.Klasse Fachhochschulreife/Fachoberschule Anderer Schulabschluss Schule beendet ohne Abschluss	oder und	Anderer Berufsabschluss Keinen Berufsabschluss (Auszubildender)
educzm /v = 2	Haupt-/Volksschule Anderer Schulabschluss Schule beendet ohne Abschluss	und	Lehre, berufl.-betriebl. Ausbildung Berufsfachschule, Handelsschule, berufl.-schul. Ausbildung Fachschule Noch in berufl. Ausbildung
educzm /v = 3	Realschule/mittl. Reife	und	Lehre, berufl.-betriebl. Ausbildung Berufsfachschule, Handelsschule, berufl.-schul. Ausbildung Fachschule Noch in berufl. Ausbildung
educzm /v = 4	Polytechnische Oberschule/10.Klasse Fachhochschulreife/Fachoberschule	und	Lehre, berufl.-betriebl. Ausbildung Berufsfachschule, Handelsschule, berufl.-schul. Ausbildung Fachschule Noch in berufl. Ausbildung
educzm /v = 5	Abitur, erweiterte Oberschule, allgem. fachgeb. Hochschulreife	und	Lehre, berufl.-betriebl. Ausbildung Berufsfachschule, Handelsschule, berufl.-schul. Ausbildung Fachschule Anderer Berufsabschluss Keinen Berufsabschluss Noch in berufl. Ausbildung
educzm /v = 6			Fachhochschule, Ingenieursschule
educzm /v = 7			Universität, Hochschule

Quelle: (Winkler and Stolzenberg, 2009) S. 20

## ANHANG

### b) Operationalisierung von Haushaltsnetto-Einkommen:

Variable: E093

moneyz = 1	< 1250 €
moneyz = 2	1250 - < 1750 €
moneyz = 3	1750 - < 2250 €
moneyz = 4	2250 - < 3000 €
moneyz = 5	3000 - < 4000 €
moneyz = 6	4000 - < 5000 €
moneyz = 7	>= 5000 €

Quelle: (Winkler and Stolzenberg, 2009) S. 21

### c) Operationalisierung von beruflicher Stellung von Mutter/Vater:

Variablen: E092M/V

profm/v =1	Schüler, Student oder Auszubildender (z. B. In Lehre) Ungelernter Arbeiter Hausfrau/-mann
profm/v =2	Angelernter oder gelernter Arbeiter oder Facharbeiter Selbst. Landwirt/Genossenschaftsbauer
profm/v=3	Vorarbeiter, Meister, Polier usw. Angestellter mit einf. Tätigkeit Beamter einfacher Dienst Mithelfender Familienangehöriger
profm/v =4	Angestellter Industrie-/Werkmeister oder Angestellter mit qualifizierter Tätigkeit Beamter mittlerer Dienst
profm/v =5	Sonstiger Selbständiger mit bis zu 9 Mitarbeitern/Partnern
profm/v =6	Angestellter mit hochqualifizierter Tätigkeit oder Leitungsfunktion Beamter gehobener Dienst Freiberuflich, selbständiger Akademiker
profm/v =7	Angestellter mit umfassender Führungstätigkeit u. Entscheidungsbefugnissen Beamter höherer Dienst Sonstiger Selbständiger mit 10 und mehr Mitarbeitern/Partnern

Quelle: (Winkler and Stolzenberg, 2009) S. 21

d) Ermittlung des Indexscores und der Schichtkategorien:

(Winkler and Stolzenberg, 2009) S. 22

Die 1-7 Punkte umfassenden Teilscores werden jeweils addiert gemäß

$$\text{windexzm} = \text{educzm} + \text{moneyz} + \text{profm}$$

bzw.  $\text{windexzv} = \text{educzv} + \text{moneyz} + \text{profv}$

Zur Reduktion möglicher fehlender Werte wird aus zwei vorhandenen Teilscores der dritte geschätzt, z. B.

$$\text{IF (MISSING(moneyz)) windexzm} = \text{RND}((\text{educzm} + \text{profm})/2 * 3)$$

Der Winkler-Index kann die Werte 3..21 annehmen. Der Wertebereich 3..8 wird als Unterschicht bezeichnet; die Mittelschicht ist über den Wertebereich 9..14 definiert. Davon grenzt sich die Oberschicht ab, die Werte von 15..21 Punkte annimmt. Somit sind Indexwert und Schichtzugehörigkeit für Mutter/Vater bestimmt.

Erreicht die Mutter einen Indexwert der größer bzw. gleich dem des Vaters ist oder der Indexwert für den Vater kann nicht geschätzt werden, so ist der Indexwert = windexzm.

Ist der Indexwert für die Mutter kleiner als der des Vaters oder der Indexwert für die Mutter ist nicht zu schätzen, so ist der Indexwert= windexzv.

Der Index bzw. die Schichtzugehörigkeit des untersuchten Kindes wird indirekt über die jeweiligen Schätzwerte für die Eltern approximiert.

Lebt jedoch das Kind überwiegend nur bei der Mutter bzw. überwiegend nur beim Vater, dann wird unabhängig von der vorhergehenden Regel der Indexwert auf windexzm bzw. windexzv gesetzt.

Anmerkungen:

Ist bekannt bzw. wurde ermittelt, dass nur einer der drei Faktoren für den betrachteten Zusammenhang von Bedeutung ist, so sollte besser der jeweilige Teilscore (educz oder prof oder moneyz) zur Modellierung benutzt werden.

## **10 Danksagung**

Mein erster Dank gilt Karen Lidzba und Karin Haas-Lude. Vielen Dank für eure gute Erreichbarkeit (auch aus der Ferne), eure Motivation, eure konstruktive Kritik und eure gute Betreuung. Ihr habt mir Freude an dem Thema übermittelt und standet mir immer mit Rat und Tat zur Seite. Vielen Dank dafür!

Vielen Dank an Magdalena Heimgärtner, die führend die psychologischen Testverfahren verantwortet, mich darin angeleitet und mir immer wieder meine Fragen beantwortet hat.

Vielen Dank an Frau Professor Dr. Krägeloh-Mann für Ihre Unterstützung im Hintergrund.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Joachim Winter, Krista Winter und Florian Winter, die mir bezüglich Rechtschreibung, Grammatik und Inhaltsverständnis zur Seite standen.

Vielen Dank an meinen Mann Florian Winter, dass du mich immer ertragen und unterstützt hast, auch wenn ich in manchen Phasen der Dissertation fast verzweifelt bin.

Vielen Dank an meine Familie und meine Freunde, die immer hinter mir stehen, an mich glauben und mich motiviert haben weiter zu machen. Danke dafür!