

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

Einfluss des COMT-Polymorphismus auf das sensorische Gating bei
erwachsenen ADHS-Patienten und gesunden Kontrollen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Torsten Daubitz
aus Bamberg

Würzburg, November 2014



Referent: Herr Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter

Koreferent: Herr Prof. Dr. med. M. Romanos

Dekan: Herr Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2014

Der Promovend ist Arzt

*For the unknown scientist,
who did some very important groundwork...*

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	1
1.1.1	Prävalenz	1
1.1.2	Klinisches Erscheinungsbild	2
1.1.3	Diagnostik	3
1.1.4	Ätiologie und Pathophysiologie	4
1.1.5	Therapeutische Ansätze	5
1.2	ADHS-genetische Untersuchungen	6
1.2.1	Die Catechol-O-Methyltransferase und ihr Stoffwechsel	6
1.2.2	Der Val/Met-Single-Nucleotid-Polymorphismus	7
1.2.3	Präfrontales Defizit	13
1.2.3.1	Testpsychologische Befunde	13
1.2.3.2	Neurophysiologische Befunde (fMRI, NIRS, EEG)	16
1.2.4	Das Endophänotypenmodell	23
1.2.5	COMT und Schizophrenie	25
1.2.6	COMT und ADHS	29
1.3	Evozierte Potenziale und Sensorisches Gating	34
1.3.1	Sensorisches Gating	34
1.3.2	Evozierte Potentiale	35
1.3.3	Die P50	36
1.3.4	Anatomische Korrelate des Sensorisches Gatings	38
1.3.5	Defiziente Gatingmechanismen	40
1.3.6	Sensorisches Gating, Medikation und Nikotineinfluss	44
1.4	Hypothesen und Zielsetzung der Arbeit	50
2.	Material und Methoden	52
2.1	Neuropsychologische Tests u. diagnostische Instrumente	52
2.1.1	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)	52
2.1.2	Adult-Self-Report-Scale (ASRS)	53
2.1.3	Wender-Utah-Rating-Scale (WURS)	53
2.1.4	Wender-Utah-Rating-Scale Kurzversion (WURS-K)	54
2.1.5	Edinburgh Handedness Inventory	55
2.1.6	Fragebogen zu Vigilanz, Nikotin-, Koffein-, u. Alkoholkonsum	56

2.2	Methodik der neurophysiologischen Untersuchung	56
2.2.1	Untersuchungsbedingungen	56
2.2.2	P50-Doppelklick-Paradigma	57
2.2.3	EEG-Ableitung nach der 10/20-Methode	58
2.2.4	EEG-Auswertung	60
2.2.5	Analyse der P50-Welle	61
2.2.6	Quellenlokalisierung mit LORETA	62
2.2.7	Statistische Analyse	63
2.3	Stichprobenbeschreibung	64
2.3.1	Alter, Geschlecht und Ausschlusskriterien	64
2.3.2	Resultate der neuropsychologischen Tests	66
2.3.3	Allelverteilung des COMT-Gens	69
3.	Ergebnisse	71
3.1	P50-Paarstimulus-Paradigma	71
3.1.1	in der gesunden Kontrollgruppe	71
3.1.2	in der ADHS-Patientengruppe	72
3.2	Sensorisches Gating und Diagnose	72
3.3	Sensorisches Gating und COMT-Genotyp	73
3.4	Quellenlokalisierung mittels LORETA	76
4.	Diskussion	78
4.1	Fragestellung 1: Unterscheiden sich erwachsene ADHS-Patienten hinsichtlich des sensorischen Gatings von gesunden Kontrollen?	79
4.2	Fragestellung 2: Welchen Einfluss besitzt der COMT-Polymorphismus auf das sensorische Gating?	86
4.3	Fragestellung 3: Zeigt sich der vorhandene Einfluss des COMT-Polymorphismus in einem unterschiedlichen Ausmaß für ADHS-Patienten und Kontrollen?	92
5.	Zusammenfassung	97
6.	Literaturverzeichnis	99
7.	Anhang	122
8.	Danksagung	137
9.	Lebenslauf	138

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-3	(schematische) Einteilung des menschlichen Gehirns	8/9
Abb. 4	U-förmiger Zusammenhang zw. allgemeinem Dopaminlevel und präfrontaler Hirnfunktion	12
Abb. 5-6	Brodman-Areale des menschlichen Gehirns	14
Abb. 7	Teilgebiete der Großhirnrinde	15
Abb. 8-9	Schema des P50-Paarstimulus-Paradigmas	37/58
Abb. 10	EEG im internationalen 10/20-System (Seitenansicht)	59
Abb. 11	EEG im internationalen 10/20-System (Aufsicht)	60
Abb. 12	Darstellung der P50-Amplituden-Ermittlung A(kS) und A(tS) in der gesunden Kontrollgruppe	62
Abb. 13	Altersunterschied ADHS-Patienten vs. Normen	65
Abb. 14	Übersicht wöchentlicher Alkoholkonsum/Normgruppe	68
Abb. 15	Übersicht wöchentlicher Alkoholkonsum/Patientengruppe	68
Abb. 16	Vergleich der Mittelwerte Müdigkeit	69
Abb. 17	Allelhäufigkeiten und Normalverteilung/Normgruppe	70
Abb. 18	Allelhäufigkeiten und Normalverteilung/Patientengruppe	70
Abb. 19	Boxplotdiagramm für A(kS) u. A(tS) i. d. Normgruppe	71
Abb. 20	Boxplotdiagramm für A(kS) u. A(tS) i. d. Patientengruppe	72
Abb. 21	Diagramm Gatingquotient vs. Diagnose	73
Abb. 22	Diagramm Gatingquotient vs. Genotyp/Gesamtgruppe	74
Abb. 23	Diagramm Gatingquotient vs. Genotyp/Normgruppe	75
Abb. 24	Diagramm Gatingquotient vs. Genotyp/Patientengruppe	76
Abb. 25	Quellenlokalisierung LORETA/Normgruppe	77
Abb. 26	Einverständniserklärung	122/123
Abb. 27	Adult-Self-Report-Scale (ASRS)	124
Abb. 28	Edinburgh Handedness Inventory	125
Abb. 29	Fragebogen zu Vigilanz, Nikotin-, Koffein-, u. Alkoholkonsum	126
Abb. 30	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)	127/128
Abb. 31	Wender-Utah-Rating-Scale (WURS)	129-131
Abb. 32	Wender-Utah-Rating-Scale Kurzversion (WURS-K)	132/133

Abb. 33	Diagramm Gatingquotient vs. Raucherstatus/Patientengruppe	135
Abb. 34	Diagramm Gatingquotient vs. Geschlecht/Normgruppe	135
Abb. 35	Diagramm Gatingquotient vs. Geschlecht/Patientengruppe	136

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Ergebnisübersicht Normgruppe	134
Tab. 2	Ergebnisübersicht Patientengruppe	134

Abkürzungsverzeichnis

A	Amplitude
ACh	Acetylcholin
ADHD	(engl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (engl. Attention Deficit Hyperactivity Syndrome)
AEP	Akustisch evoziertes Potential
ANOVA	Varianzanalyse (engl. Analysis of Variance)
APA	(engl. American Psychiatric Association)
ASRS	(engl. Adult-Self-Report-Scale)
BA	Brodman-Areal
Bit	Binäre Informationseinheit
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomographie
dB	Dezibel
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex (engl. Dorsolateral Prefrontal Cortex)
DSM	(engl. Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders)
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EOG	Elektrookulogramm
ERP	(engl. Event Related Potential)
E(V)P	Evoziertes Potential
FAEP	frühes akustisch evoziertes Potential
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fMRI	(engl. Functional Magnet Resonance Imaging)
HHb	Deoxy-Hämoglobin
HKS	Hyperkinetisches Syndrom
Hz	Hertz

ICD	(engl. International Classification of Diseases)
IQ	Intelligenzquotient
ISI	Interstimulusintervall
kHz	Kilo-Hertz
kΩ	Kilo-Ohm
kS, S1	konditionierender Stimulus, Stimulus S1
LORETA	(engl. Low Resolution Electromagnetic Tomography)
M	Mittelwert
MAEP	mittleres akustisch evoziertes Potential
MAOA	Monoaminoxidase A
Met	Methionin
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MPH	Methylphenidat
MRT	Magnetresonanztomographie
msec	Millisekunden
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
n	Anzahl
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie (engl. Near-Infrared Spectroscopy)
μV	Mikro-Volt
O ₂ Hb	Oxy-Hämoglobin
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Cortex (engl. Prefrontal Cortex)
PPI	Präpulsinhibition (engl. Prepulse Pnhibition)
Q	Gatingquotient
SAEP	spätes akustisch evoziertes Potential
SD	Standardabweichung (engl. Standard Deviation)
sec	Sekunde
SEP	Somatosensorisch-evoziertes Potential
SG	Sensorisches Gating (engl. Sensory Gating)
SNP	(engl. Single Nucleotide Polymorphism)

SPSS	(engl. Statistical Package for the Social Sciences)
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl. Serotonin-Specific Reuptake Inhibitor)
tS, S2	Teststimulus, Stimulus S2
Val	Valin
Voxel	kleinste dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WHO	World Health Organization
WURS	Wender Utah Rating Scale
WURS-K	Wender Utah Rating Scale Kurzversion

In der vorliegenden Arbeit werden des Weiteren die im deutschen Sprachraum üblichen allgemein gültigen Abkürzungen und/oder Maßeinheiten verwendet. Nur einmalig auftauchende Abkürzungen sind im Fließtext erläutert und nicht eigens im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Sofern nicht anders angegeben, repräsentieren die Fehlerbalken der in der Arbeit abgedruckten Diagramme die Standardabweichung des Mittelwerts.

1. Einleitung

1.1 Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung

1.1.1 Prävalenz

*„Ob der Philipp heute still
Wohl bei Tische sitzen will?“
Also sprach in ernstem Ton
Der Vater zu seinem Sohn,
Und die Mutter blickte stumm
Auf dem ganzen Tisch herum.
Doch der Philipp hörte nicht,
Was zu ihm der Vater spricht.
Er gaukelt
Und schaukelt
Er trappelt
Und zappelt
Auf dem Stuhl hin und her.
„Philipp, das missfällt mir sehr!“*

(Hoffmann 2007)

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), auch als Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom oder kurz hyperkinetische Störung (HKS) bezeichnet, ist bereits seit dem 19. Jahrhundert bekannt. Dr. Heinrich Hoffmann, ein Frankfurter Nervenarzt der damaligen Zeit, beschrieb in seinem weltbekannten Buch *Der Struwwelpeter* bereits die Hauptsymptome des sog. ‚Zappel-Philipp-Syndroms‘ äußerst präzise.

Zur Prävalenz der Erkrankung werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht, die teils erheblich schwanken. Man geht heute aber davon aus, dass etwa 3 Prozent aller Kinder im Grundschulalter aufmerksamkeitsgestört und/oder hyperaktiv sind. Die Prävalenzraten der einfachen HKS liegen bei ca. 1-3%, für ADHS bei ca. 4-8% der Schulkinder im Alter von 6 bis 14 Jahren. Jungen sind etwa zwei- bis viermal häufiger betroffen (Remschmidt 2008). Ergebnisse einer Arbeit von Polanczyk und Rohde aus dem Jahr 2007 gehen von ca. 5,3% betroffenen Kindern und Jugendlichen und 4,4% erkrankten Erwachsenen aus.

1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Die ADHS ist eine psychische Störung, die im Kindesalter beginnt. Sie ist eine der häufigsten kinderpsychiatrischen Störungen überhaupt (Knölker 2003). Dabei ist das klinische Erscheinungsbild gekennzeichnet durch eine typische Trias aus Hyperkinesie (Übermaß an Bewegungsdrang), einer Störung der Aufmerksamkeit, sowie einer gesteigerten Impulsivität mit teilweise aufbrausendem Verhalten (Knölker 2003; Steinhausen 2006; 2010; Remschmidt 2008). Weitere Begleitsymptome der Erkrankung sind Lernstörungen bedingt durch leichte Ablenkbarkeit und geringes Durchhaltevermögen, Verhaltensauffälligkeiten, Störungen des Selbstwertgefühls, emotionale Labilität und psychosomatische Symptome (Knölker 2003; Steinhausen 2006; 2010; Remschmidt 2008). Je nach Ausprägung der Symptomatik unterscheidet man zwischen drei Untergruppen: dem vorwiegend unaufmerksamen Typ, dem überwiegend hyperaktiv/impulsiven Typ, sowie einem Mischbild der Erkrankung, in welchem beide Anteile zu finden sind. Im Folgenden sollen die verschiedenen Unterformen der Erkrankung gesammelt unter dem Begriff der ADHS zusammengefasst werden.

Interessanterweise besteht eine Verbindung zwischen ADHS und Beziehungsinstabilitäten, einer hohen Rate an Beziehungsproblemen und Unfallereignissen (Biederman 2005). Vergesellschaftet finden sich häufig umschriebene Entwicklungsstörungen im sprachlichen und schriftsprachlichen Bereich. Mit zunehmendem Alter können Angstsymptome und dissoziales Verhalten auftreten (Knölker 2003).

Entgegen der früher vertretenen Ansicht, hyperkinetische Störungen würden sich mit Beginn der Pubertät und dem Eintritt in das Erwachsenenalter ‚auswachsen‘, geht man heute davon aus, dass bei einer Vielzahl (ca. 60%) der Patienten die Symptome auch im Erwachsenenalter fortbestehen. Man spricht dann von der sog. adulten Form oder adultem ADHS. Mögliche Problemfelder sind dann vor allem Schule, Ausbildung und Beruf, sowie Familie und innerfamiliäre Auseinandersetzungen (Faraone et al. 2000; Krause and Krause

2009). Besonders gefährdet sind diejenigen mit einem großen Maß an aggressivem Verhalten, einem geringen IQ und niedrigem sozioökonomischem Status. Im Vergleich zur Altersgruppe zeigen sich bei diesem Kollektiv höhere Auffälligkeitsraten im Bereich von Sucht und Delinquenz (Remschmidt 2008).

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung der ADHS bereitet aufgrund der Vielzahl der Symptome, der großen Heterogenität des Krankheitsbildes und dem Fehlen jeglicher Labordiagnostik große Schwierigkeiten. Die Diagnostik sollte gerade deshalb verschiedene Dimensionen erfassen, breit aufgestellt sein und sich auf verschiedene Untersuchungsverfahren stützen (Remschmidt 2008). Zur Erfassung der klinischen Symptomatik im Kindesalter dienen die klinische Exploration des Kindes/Jugendlichen selbst, sowie die der Eltern. Hinzu kommen weiterführende Informationen von Betreuungspersonen (Lehrern oder Erziehern). Genutzt werden können sog. Diagnosechecklisten und Fragebögen, welche die Diagnostik der Erkrankung vereinfachen sollen und die Symptome entsprechend der International Classification of Diseases (ICD-10) und dem diagnostischen und statistischen Manual (DSM-IV) überprüfen. Gemäß DSM-IV nach der American Psychiatric Association (APA) müssen die Kriterien der Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität situationsübergreifend auftreten, mindestens sechs Monate andauern, im Kindesalter beginnen und zu schwerwiegenden Problemen im Alltag des Patienten führen. Neben dem amerikanischen DSM-IV existiert in Europa auch eine gültige Einteilung nach ICD-10, ein von der Weltgesundheitsorganisation (WHO 1990) aufgestellter Kriterienkatalog. Die Unterschiede zwischen beiden Katalogen sind geringfügig, allerdings sind die Kriterien nach ICD-10 strenger gefasst (vgl. Lauer 2010).

Vor der definitiven Diagnose einer ADHS sollten organische Störungen unbedingt mittels internistischer und neurologischer Untersuchung ausgeschlossen werden. Apparative Untersuchungen wie EEG, bildgebende Verfahren (Computer- und/oder Kernspintomographie des Kopfes), sowie laborchemische Untersuchungen des Blutes sollten in der definitiven Abklärung

der Erkrankung nicht fehlen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen psychischen oder komorbiden Störungen (z.B. affektiven Störungen, Angst- oder spezifischen Lernstörungen) erfolgt mittels strukturiertem Interview bestehend aus Fragen zu sozialem Umfeld, den Familienverhältnissen (z.B. Konflikten, Trennung der Eltern, Misshandlung), aber auch nach Substanzmissbrauch (z.B. Alkohol, Medikamente und Drogen) (Knölker 2003; Steinhausen 2006; 2010; Remschmidt 2008). Wichtig für die Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter sind u.a. die Beantwortung retrospektiver Frage- und Selbstauskunftsbögen, wie bspw. der Adult Self Report Scale (ASRS) oder der Wender Utah Rating Scale (WURS) (vgl. Kapitel 2.1.2 und 2.1.3) (Krause and Krause 2009).

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass die Diagnose der ADHS häufig rein symptomatisch aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes (s.o.) anhand der Kriterienkataloge (ICD-10, DSM-IV) gestellt wird. Die Unterteilung in Subtypen ist sinnvoll, da die klinische Symptomatik bei jedem Betroffenen unterschiedlich starke Ausprägung findet. Eine in der Kindheit gestellte Diagnose kann bis in das Erwachsenenalter fortbestehen; die späte Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter wird durch retrospektive Fragebögen und Ausschluss anderer Störungen möglich (Knölker 2003; Steinhausen 2006; 2010; Remschmidt 2008; Krause and Krause 2009).

1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Eine einheitliche Ursache für die Entstehung der ADHS ist nicht bekannt, allerdings existieren zahlreiche Hypothesen zur deren Ätiologie. Hierzu zählen hirnorganische Faktoren (prä-, peri- und postnatale Risikofaktoren; entzündliche, toxische z.B. Alkohol, Nikotin, etc. oder traumatische Noxen) (Mick et al. 2002; Thapar et al. 2003a), neurophysiologische bzw. biochemische Funktionsstörungen des Gehirns (insb. Störungen der Neurotransmittersysteme), eine zerebrale Dysfunktion in frontalen Anteilen des Gehirns, genetische Faktoren (gehäuftes Auftreten hyperkinetischer Störungen in betroffenen Familien), sowie Nahrungsmittelallergene (Knölker 2003; Thapar

et al. 2003b; Tölle et al. 2005; Remschmidt 2008; Steinhausen 2010). Zwillings- und Adoptionsstudien stützen die These der genetischen Komponente und weisen auf eine hohe Erbllichkeit der Erkrankung hin: Levy et al. (1997) beschreiben Konkordanzraten von 66% für monozygote und 28% für heterozygote Zwillinge. Der Schweregrad, die Begleitsymptomatik sowie der langfristige Verlauf scheinen in engem Zusammenhang mit Umwelt- und Familieneinflüssen zu stehen (Remschmidt et al. 2004; Faraone et al. 2005; Remschmidt 2008; Steinhausen 2010).

In den folgenden Kapiteln zur Genetik (vgl. Kapitel 1.2 ff.) soll insbesondere die Rolle der Catechol-O-Methyltransferase und deren Val/Met-Polymorphismus, sowie dessen Einfluss auf die Krankheitsentstehung näher erläutert werden. Die genetische Bestimmung des COMT-Val/Met-Polymorphismus ist wesentlicher Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

1.1.5 Therapeutische Ansätze

Die breite diagnostische Vorgehensweise lässt darauf schließen, dass ebenfalls die Therapie multimodal gewählt werden sollte, wenn es einer therapeutischen Intervention bedarf. Einzig aus der Diagnosestellung einer ADHS leitet sich noch keine unbedingte Behandlungsnotwendigkeit ab. Vielmehr ist der Ausprägungsgrad der Symptome mit den daraus entstehenden psychosozialen Beeinträchtigungen vor dem Hintergrund vorhandener Fähigkeiten mit zu berücksichtigen.

Eine alleinige Therapiemaßnahme in der Behandlung gibt es nicht, es finden vielmehr ganze Therapieprogramme Anwendung (Remschmidt 2008; Steinhausen 2010). Sprechen psychoedukative und psychotherapeutische Interventionsmaßnahmen nur ungenügend an, ist ein weiterer Baustein die medikamentöse Therapie. Psychostimulanzien gelten als Mittel der ersten Wahl. Dabei ist deren Wirksamkeit, insbesondere auf die Kernsymptome der Erkrankung, in Studien sehr gut belegt (Remschmidt et al. 2004). Die eingesetzten Medikamente führen zu einer verbesserten Aufmerksamkeitsleistung und zu einer Minderung der Hyperaktivität. Impuls-

Kontrollstörungen und aggressives Verhalten bessern sich unter Medikation (Steinhausen 2010). Die meisten Erfahrungen liegen zu dem Pharmakon Methylphenidat (MPH) vor, dessen Wirkung in einer Wiederaufnahmehemmung der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin in das präsynaptische Neuron besteht. Dies resultiert in erhöhten Spiegelkonzentrationen der genannten Botenstoffe. Das typische Nebenwirkungsprofil ist gekennzeichnet durch Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden und verstärkte Reizbarkeit. Abhängigkeiten wurden bislang nicht beschrieben. Des Weiteren gibt es hinreichend Belege für die gute Wirksamkeit von Amphetaminen und Atomoxetin, einem selektiven Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer (NARI). Amphetamine wirken ebenfalls wie Methylphenidat dopamin-agonistisch. Stimulanzien unterliegen der Betäubungsmittel-Verordnung (BtMVV) (Knölker 2003; Thapar et al. 2003b; Tölle et al. 2005; Steinhausen 2006; 2010; Remschmidt 2008).

1.2 Die Genetik der ADHS

1.2.1 Dopaminerges System und die Catechol-O-Methyltransferase

Aufgrund der erfolgreichen medikamentösen Therapieoptionen der ADHS geht man von einer neurobiologischen Komponente in der Genese der ADHS aus. Untersuchungen von möglicherweise an der Entstehung der Krankheit beteiligten Genen (sog. Kandidatengenen) sprechen für das Zusammenwirken vieler verschiedener Gene mit jeweils kleinen Effekten (Caspi et al. 2003; Doyle et al. 2005a; Faraone et al. 2005). Die Mehrzahl der untersuchten Gene und deren Genprodukte sind dabei dem dopaminergen, noradrenergen und dem serotonergen System zuzuordnen, wobei v.a. das dopaminerge System immer wieder Beachtung in Studien fand. Untersucht wurden u.a. die genetischen Polymorphismen von Dopaminrezeptoren (DRD1 bis DRD5), des Dopamintransporters (DAT1), aber auch von Dopamin relevanten Enzymen wie z.B. der Tyrosin-Hydroxylase (TH), der Dopamin-beta-Hydroxylase (D β H), der Monoaminoxidase A (MAOA) sowie der Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Molekulargenetische Kopplungsuntersuchungen erbrachten bislang

keine konsistenten Ergebnisse, so dass einheitliche Resultate bis dato fehlen. Allerdings scheint eine Beteiligung von Dopaminrezeptoren (insb. DRD4), des Dopamintransporters (DAT1) sowie der Monoaminoxidase (MAOA) und deren kodierenden Genen in der Genese der ADHS möglich (Comings et al. 2000a; 2000b; 2001; Maher et al. 2002; Smith et al. 2003; Lowe et al. 2004; Bobb et al. 2005; Brookes et al. 2006; Khan and Faraone 2006; Waldman and Gizer 2006; Friedel et al. 2007; Gizer et al. 2009; Genro et al. 2012).

Körpereigene Katecholamine entstehen aus der Aminosäure Tyrosin. Über die Vorstufe Dopa wird zunächst Dopamin gebildet, dann Noradrenalin und schließlich Adrenalin. Im menschlichen Körper wirken Katecholamine auf zwei Arten: als Neurotransmitter und Hormone. Für die Beendigung der raschen Katecholaminwirkung sorgt unter anderem das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Ein weiteres Enzym, die Monoaminoxidase A (MAOA), sowie das Dopamintransportersystem sind ebenfalls am Abbau der Neurotransmitter beteiligt (Löffler 2003).

Die Ergebnisse der Assoziationsstudien, die speziell den Zusammenhang von Genvarianten der COMT und ADHS untersuchten, bieten ein unausgeglichenes Bild. Waldman & Gizer (2006) weisen in einem Übersichtsartikel zwei positive und fünf negative Zusammenhänge mit der Aufmerksamkeitsstörung nach. Ein Übersichtsartikel von Hosák (2007) liefert ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse mit dem Nachweis zweier positiver und dreier negativer Assoziationen. Eine genauere Betrachtung der Zusammenhänge zwischen ADHS und der Catechol-O-Methyltransferase liefert Kapitel 1.2.6.

1.2.2 Der Val/Met-Single-Nucleotid-Polymorphismus

Beim Menschen findet sich im Gen der COMT ein funktioneller Polymorphismus. Polymorphismen kodieren für bestimmte Varianten eines Gens, bzw. deren zugrunde liegenden Allele in einer Population. Da jedes Individuum nur eine bestimmte Allel-Kombination in sich tragen kann, handelt

es sich demnach um natürlich vorkommende genetische Variationen (Goldberg and Weinberger 2004).

Mehrere unterschiedliche 'Phänotypen' des Enzyms sind die Folge. Das Enzym existiert prinzipiell in zwei verschiedenen Formen: der löslichen zytosolischen Form S (*soluble*)-COMT in Leber, Nieren und Blut, sowie der membrangebundenen Form MB (*membrane bound*)-COMT in Neuronen des Gehirns. Das Interesse richtet sich im Folgenden auf die membrangebundene Enzymform. Aufgrund eines Basenaustauschs von Guanin durch Adenosin wird an Stelle der Aminosäure Valin (Val) die Aminosäure Methionin (Met) in das Enzym eingebaut. Bei der löslichen Enzymform S-COMT geschieht dies in Codon 108, bei der membrangebundenen Form in Codon 158. Ergebnis sind drei verschiedene Genotypen, die homozygoten Val/Val und Met/Met, sowie der heterozygote Genotyp Val/Met (Lotta et al. 1995; Lachman et al. 1996a; 1996b; Chen et al. 2004). Resultat des Polymorphismus ist eine Abnahme der katalytischen Aktivität und Thermostabilität der Met-Variante des Enzyms mit der Folge eines drei- bis viermal langsameren Abbaus von Dopamin (Egan et al. 2001; Tunbridge et al. 2006; 2007). Homozygote Met/Met-Allel-Träger besitzen demnach die höchsten, heterozygote Val/Met-Allel-Träger mittlere, und homozygote Val/Val-Allel-Träger die niedrigsten Dopaminkonzentrationen. Ergebnisse von Chen et al. (2004) zeigen, dass die Enzymaktivität der COMT-Val im Gehirngewebe von nur wenigen Stunden verstorbenen Menschen um 40% höher ist, als die der COMT-Met. Die Folge ist ein relativer Mangel an Dopamin, besonders in Bereichen des Gehirns, in denen das Enzym vermehrt für die Elimination des Neurotransmitters Dopamin verantwortlich ist. So zum Beispiel in Bereichen des Frontalhirns, bzw. des „präfrontalen Cortex“ (PFC): Der hochaffine Dopamintransporter ist hier in geringerer Weise exprimiert als in anderen Gehirnbereichen (Sesack et al. 1998; Lewis et al. 2001). Der Dopaminstoffwechsel im PFC ist - neben anderen Dopamin-abbauenden Enzymen - somit offensichtlich verstärkt abhängig vom COMT-Enzym.

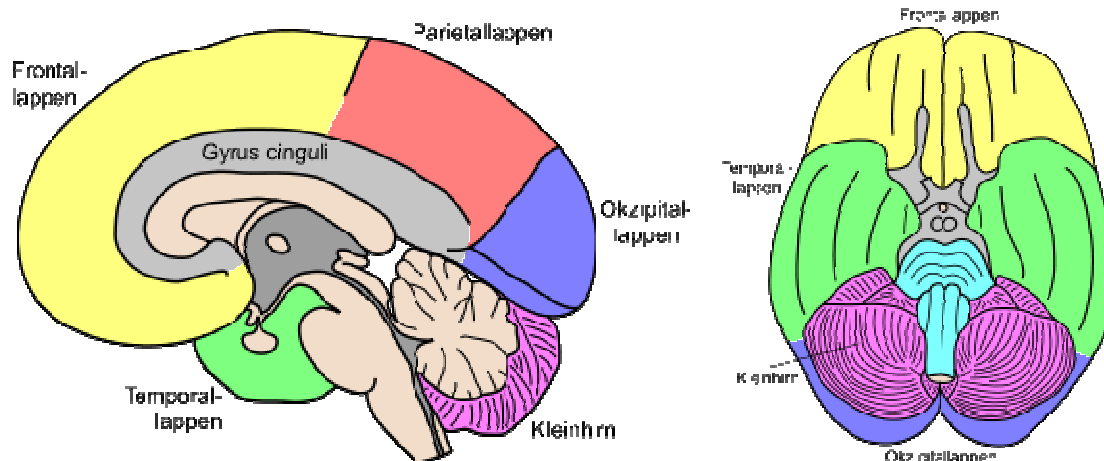


Abb. 1-2: (schematische) Einteilung des menschlichen Gehirns (Lobi in der Seitenansicht, von unten, Schnittflächen ocker dargestellt, http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Gehirn,_medial_-_Lobi_deu.svg&filetimestamp=20070830155657 und http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Gehirn,_basal_-_Lobi_deu.svg&filetimestamp=20070831140516)

Der Begriff des ‚präfrontalen Cortex‘ ist dabei nicht genau definiert. Laut Benninghoff (2004) ist hierunter der gesamte Lobus frontalis (Abb. 1 bis 3) außer den motorischen und prämotorischen Arealen zu sehen, während andere Autoren damit nur Bereiche der Gyri frontales inferior et medius bezeichnen.

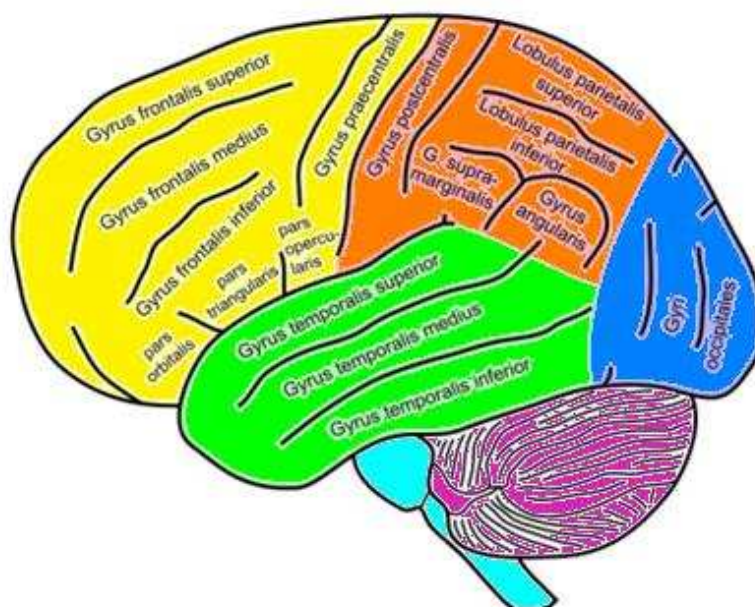


Abb. 3: (schematische) Einteilung des menschlichen Gehirns (Gyri et Sulci in der Seitenansicht; http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Gehirn,_lateral_-_Lobi_%2B_Stammhirn_%2B_Cerebellum_deu.svg&filetimestamp=20070830000812)

Verschiedene Studien, bspw. zu Inhibitoren der COMT oder Untersuchungen anhand von Knock-Out-Tiermodellen, lassen eine spezifische Wirkung des COMT-Enzyms auf die Dopaminverfügbarkeit innerhalb des präfrontalen Kortex annehmen (Tunbridge et al. 2006; Winterer et al. 2006). Neuropsychologische als auch bildgebende Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zwischen (prä-)frontaler kognitiver Funktion und COMT-Ausprägung (Tunbridge et al. 2006; 2013). Allgemeines Resümee ist ein ‚Leistungsabfall‘ homozygoter Val-Allel-Träger gegenüber homozygoten Met-Allel-Trägern (Tunbridge et al. 2006; 2013). An dieser Stelle sei auf die folgenden Kapitel 1.2.5 und 1.2.6 verwiesen, in denen die für die vorliegende Arbeit relevanten Studienergebnisse vorgestellt werden.

Die gängige Interpretation dieses ‚Leistungsabfalls‘ ist eine durch niedrigere Dopaminlevel verursachte ungenügende bzw. unzureichende Frontalhirnfunktion der Val-Allel-Träger (Heinz and Smolka 2006; Tunbridge et al. 2006; Farrell et al. 2012). Beobachten lässt sich dieser Zusammenhang z.B. bei Dopamin vermittelten Prozessen des (prä-)frontalen Kortex, insb. bei Aufgaben zu exekutiven Funktionen und selektiver Aufmerksamkeit (Heinz and Smolka 2006; Tunbridge et al. 2006; Farrell et al. 2012). Die Bearbeitung solcher Aufgaben wird durch den COMT-Polymorphismus beeinflusst, da sie unter Beteiligung präfrontaler Hirnareale ablaufen. Wie groß dieser Einfluss ist, hängt allerdings u.a. von der Aufgabenart ab (Bilder et al. 2004; Tunbridge et al. 2006). So beschreiben Bilder und Kollegen (2004) Vorteile für Met-Allel-Träger in Arbeitsgedächtnisaufgaben zur Aufrechterhaltung von Information; Träger des Val-Allels scheinen hingegen von Aufgaben zu profitieren, in denen eher die Aktualisierung kognitiver Zustände verlangt wird (Bilder et al. 2004). Auch das allgemeine Dopaminniveau scheint neben der Aufgabenart Einfluss auf den COMT-Polymorphismus zu nehmen. So beschreiben Ehlis et al. (2007) positive Korrelationen zwischen COMT-Genotyp und Schizophrenie in einer kontrollierten EEG-Studie an Schizophreniepatienten in der Untersuchung der sog. NoGo-Anteriorisierung (NGA). Hierbei handelt es sich um einen elektrophysiologischen Marker der (prä-)frontalen Gehirnfunktion. Ehlis und Kollegen beschrieben einen starken Einfluss des Val/Met-Polymorphismus auf

die NoGo-Anteriorisierung: Val-Allel Träger fielen durch eine nahezu absente (frontale) Verlagerung elektrischer Hirnaktivität (Anteriorisierung) in der NoGo-Bedingung auf. Gerade die NoGo-Bedingung verlangt normalerweise ein erhöhtes Maß an Aufmerksamkeit und kognitiver Antwortkontrolle. Auch ein Gen-Dosis-Effekt wurde berichtet: homozygote Met-Allel-Träger wiesen die größte Ausprägung der Anteriorisierung im NoGo-Trial auf, heterozygote Val/Met-Allel-Träger lagen mit ihren Resultaten dazwischen. Die Folgerung lautete, dass die nahezu absente NGA in der Gruppe der Val-Homozygoten Ausdruck einer reduzierten Aktivität (prä-)frontaler Hirnregionen ist (Ehlis et al. 2007). Klassische COMT-Effekte wurden von Mattay et al. (2003) in einer N-Back-fMRT Publikation beschrieben: Die Gabe von Dopaminagonisten (Amphetamin) führte zu einer verminderten Aktivierung frontaler Gehirnbereiche der für das Val-Allel homozygoten Testkandidaten in allen Untersuchungsbedingungen. In der schwierigsten 3-Back Bedingung erhöhte sich hingegen die Aktivierung frontaler Hirnstrukturen bei Trägern des Met-Allels. Eine mögliche Erklärung bietet die Annahme eines umgekehrt u-förmigen Zusammenhangs zwischen allgemeinem Dopaminniveau (kortikalem Dopamin) und Frontalhirnfunktion (Mattay et al. 2003; Tunbridge et al. 2006; Cools and D'Esposito 2011). Befindet sich die Dopaminkonzentration eher in einem mittleren ausgeglichenen Bereich, ist von einer optimalen Funktion des frontalen Kortex auszugehen. Liegt hingegen die Konzentration des Neurotransmitters entweder zu niedrig oder zu hoch, verringert sich die Leistungsfähigkeit frontaler Hirnstrukturen (Tunbridge et al. 2006; Cools and D'Esposito 2011). Das Wissen um diesen Zusammenhang legt die Vermutung nahe, dass der COMT-Polymorphismus somit wohl linksseitig auf dieser umgekehrten Verteilungskurve zu finden ist. Homozygote Met-Allel-Träger liegen in Bereichen eines ausgeglichenen Dopaminniveaus mittig auf der Verteilungskurve, während homozygote Val-Träger mit niedrigen Dopaminleveln weiter links auf der Kurve anzutreffen sind. Heterozygote Allel-Träger nehmen eine Zwischenposition ein (siehe Abb. 4). Die Gabe von Medikamenten mit Dopamin-agonistischer Wirkung führt zu einer Rechtsverschiebung dieser Kurve mit Verschlechterung der Testleistungen bei

Met-Allel-Trägern und einer Leistungsverbesserung bei Val-Allel-Trägern (Mattay et al. 2003; Tunbridge et al. 2006; vgl. Schecklmann 2009; Farrell et al. 2012).

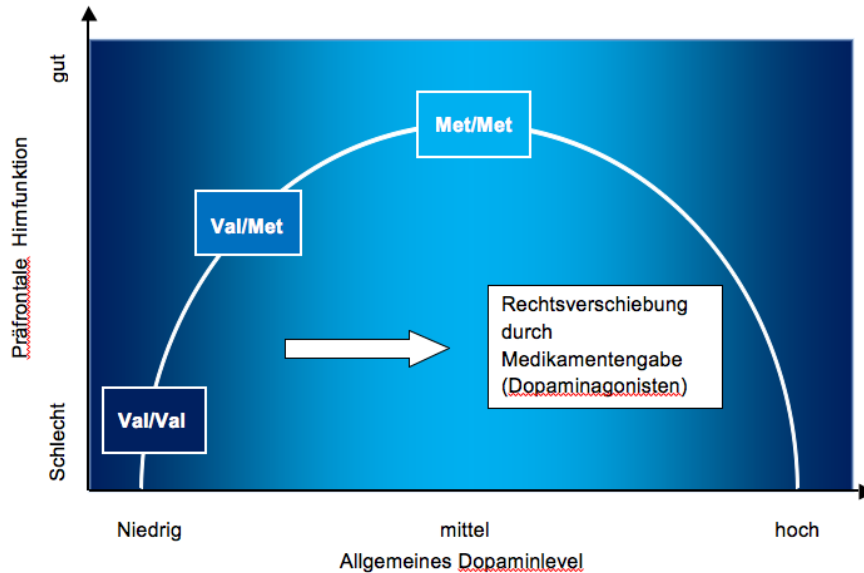


Abb. 4: umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen allgemeinem Dopaminlevel (kortikales Dopamin) und präfrontaler Hirnfunktion (vgl. Tunbridge et al. 2006 und Schecklmann 2009)

Eine aktuelle Doppelblindstudie von Farrell et al. (2012) an gesunden Probanden (n=67) bestätigt diesen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang in der Durchführung des N-Back-Paradigmas sowie einer ‚Glücksspiel-Aufgabe‘ (Setzen und Gewinn von Geldbeträgen; n=60) zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnis. In der Placebo-Gruppe übertrafen die Leistungen der Met/Met-Probanden die der Val/Val-Probanden in der 2- und 3-Back-Bedingung signifikant. Des Weiteren zeigten homozygote Met-Allel-Träger ein risikoarmes Verhalten unter Einsatz kleinerer Geldbeträge in der zusätzlich gestellten ‚Glücksspiel‘-Aufgabe. Die einmalige orale Gabe des COMT-Inhibitors Tolcapone (Dopamin-agonistische Wirkung) kehrte die Beobachtungen gegensinnig um. Medikamentös behandelte homozygote Val-Allel-Träger zeigten eine bessere Testleistung im N-Back-Paradigma als die mit Tolcapone behandelten Met-Allel-Träger. Im Rahmen der ‚Glücksspiel-Aufgabe‘ trafen Träger des Met-Allels nach der Einnahme des COMT-Inhibitors riskantere Entscheidungen unter Einsatz größerer Geldbeträge als homozygote Val-Allel-Träger. Damit wiesen Farrell und Kollegen einen starken Einfluss des

Dopaminniveaus auf den zu Grunde liegenden Genotyp mit und ohne Gabe des COMT-Inhibitors Tolcapone nach. Zum anderen ließ sich eine direkte Beeinflussung der Medikamentenwirkung durch einen genetischen Polymorphismus zeigen (Farrell et al. 2012).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass der COMT-Polymorphismus maßgeblichen Einfluss auf die (prä-)frontale Hirnfunktion nimmt. Dabei ist das Ausmaß des Einflusses von mehreren Faktoren, wie z.B. dem zu bearbeitenden Aufgabentyp oder dem allgemeinen Dopaminniveau abhängig. Findet sich in der genetischen Analyse das katalytisch aktivere Val/Val-Allel, steht Dopamin durch dessen beschleunigten Abbau für kognitive Prozesse im frontalen Kortex in einem weitaus geringeren Maße zur Verfügung. Die Folge ist ein ‚präfrontales Defizit‘, welches in einer Minderfunktion des Arbeitsgedächtnis resultiert. Gerade aber für Funktionen des Arbeitsgedächtnis ist der PFC als neurobiologisches (anatomisches) Korrelat von entscheidender Bedeutung (Levy et al. 2000; Marie and Defer 2003; Blumenfeld and Raganath 2006; Hillary et al. 2006), ebenso wie für die Funktion des Sensorischen Gatings, auf welches in Kapitel 1.3.1 näher eingegangen werden soll. In der vorliegenden Dissertation werden ADHS-Patienten und gesunde Kontrollen hinsichtlich ihres Sensorischen Gatings untersucht. Naheliegender scheint also eine Betrachtung des Sensorischen Gatings in Abhängigkeit des COMT-Polymorphismus.

1.2.3 Präfrontales Defizit

1.2.3.1 Testpsychologische Befunde

Anatomisch gesehen ist der präfrontale Cortex (PFC) von besonderer Bedeutung für die Leistung des Arbeitsgedächtnisses (Levy et al. 2000; Marie and Defer 2003; Blumenfeld and Raganath 2006; Hillary et al. 2006). Es besteht eine Korrelation zwischen der Leistungsfähigkeit bei Aufmerksamkeitsaufgaben und dem Arbeitsgedächtnis bzw. dessen Funktion im Frontalhirn (Daneman and Merikle 1996; Süß et al. 2002; Oberauer et al. 2005). Ergebnisse einer Studie von Malhotra et al. (2002) zeigen: Träger des COMT-Val Allels mit insgesamt

niedrigeren Dopaminleveln machen signifikant mehr Fehler im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) als Probanden der Met-Allel Ausprägung. Der Wisconsin Card Sorting Test (Sortierung von Karten mit unterschiedlichen Symbolen, verschieden in Form, Farbe und Anzahl) gilt gemeinhin als anerkannter neuropsychologischer Test der Frontalhirn- und Arbeitsgedächtnisfunktion.

Dem frontalen Cortex des menschlichen Gehirns entsprechen anatomisch die Gehirnabschnitte des Lobus frontalis. Diese liegen rostral der prämotorischen Areale. In der Einteilung nach Brodman finden sich dort die Anteile 9 bis 12 sowie 46 und 47. Brodman, ein deutscher Neuroanatom und Psychiater, teilte die Großhirnrinde 1909 nach histologischen Kriterien in 52 Areale (sog. Brodman-Areale; BA), die später tatsächlich bestimmten Gehirnfunktionen und Aufgabenbereichen zugeordnet werden konnten.

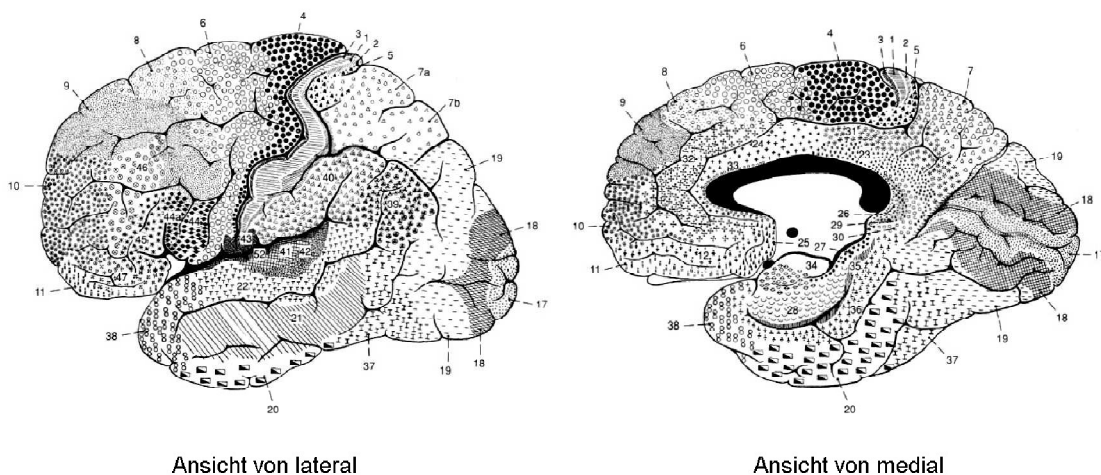


Abb. 5-6: Brodman-Areale des menschlichen Gehirns (Putz 2007)

Man untergliedert den PFC nach Putz (2007) im Wesentlichen in drei Hauptbereiche: den dorso-lateralen, den ventro-lateralen, sowie den medio-präfrontalen Cortex.

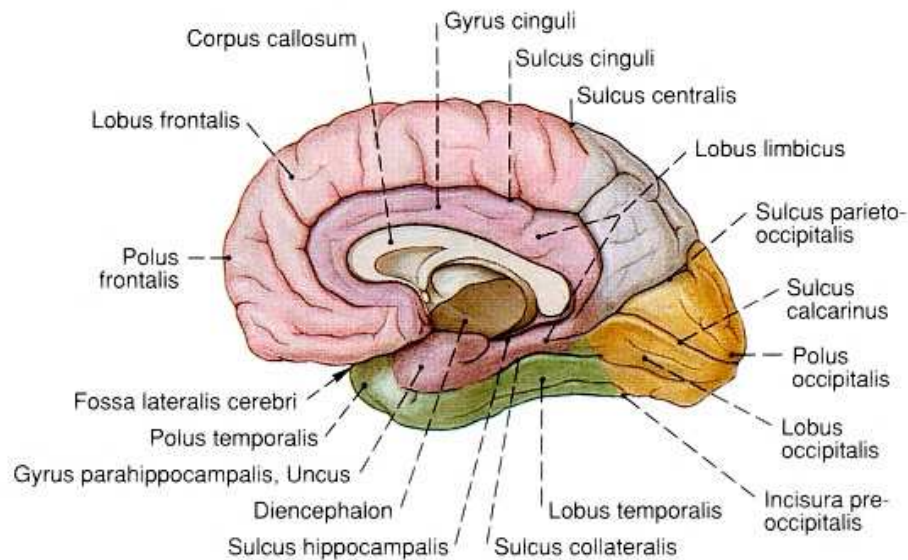


Abb. 7: Teilgebiete der Großhirnrinde (Putz 2007)

Der Begriff ‚Arbeitsgedächtnis‘ bezeichnet ein System, welches fähig ist, mehrere verschiedene Einzelheiten einer Information im Kurzzeitgedächtnis zu speichern, während diese oder andere Informationen gleichzeitig bearbeitet werden (Salthouse 1990; Just and Carpenter 1992; Baddeley 2001b; Baddeley et al. 2001a). Die unbeeinträchtigte Funktion des Arbeitsgedächtnisses ist abhängig von der Unversehrtheit des PFC (Cabeza and Nyberg 2000).

Des Weiteren ist das Arbeitsgedächtnis für die Bearbeitung, die Beibehaltung und die Beendigung von Aufgaben unter Beteiligung präfrontaler Hirnareale essentiell (Egan et al. 2001; Farrell et al. 2012). Marie und Defer (2003) fassen Untersuchungsergebnisse zu dopaminerg wirkenden Substanzen an Menschen und Primaten zusammen. Dabei resümieren sie eine Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin in Abläufen des Arbeitsgedächtnisses. Homozygote Val-Allel-Träger zeigten im Vergleich zu homozygoten Met-Allel-Trägern schlechtere Testleistungen in Aufmerksamkeitsaufgaben bei gleichzeitig erhöhter präfrontaler Hirnaktivität (Marie and Defer 2003). Zahlreiche Autoren interpretieren die Erhöhung präfrontaler Hirnaktivität bei gleichermaßen vorliegenden niedrigen Dopaminspiegeln als Ausdruck einer ineffizienten Frontalhirnfunktion (Egan et al. 2001; Heinz and Smolka 2006; Tunbridge et al. 2006; 2013). Augenscheinlich werden die Zusammenhänge bei Dopamin vermittelten Prozessen des PFC, insb. aber bei Aufgaben zu

exekutiven Funktionen und selektiver Aufmerksamkeit (Heinz and Smolka 2006; Tunbridge et al. 2006; Farrell et al. 2012). Williams (1995) und Yang (1996) konnten eine starke Beeinflussung der elektrisch-neuronalen Aktivität durch Dopamin nachweisen. Durch Blockade von Dopaminrezeptoren oder die Verringerung des gesamten Dopaminniveaus im PFC zeigten sich Defizite bei Aufgaben, zu deren Bewältigung das Arbeitsgedächtnis vonnöten ist (Diamond et al. 1989). Die Beobachtungen sind vereinbar mit älteren Ergebnissen von Brozoski (1979): Personen, denen der gesamte dorsolaterale präfrontale Cortex entfernt werden musste (z.B. bei Tumor- oder Krampfleiden), fielen durch schlechtere Testergebnisse bei Arbeitsgedächtnisaufgaben auf als die normale Kontrollgruppe. Eine lokale Injektion von selektiven Dopamin (D1)-Antagonisten innerhalb des PFC verschlechterte die Leistung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben in einer dosisabhängigen Art und Weise (Sawaguchi et al. 1994; Seamans et al. 1998).

1.2.3.2 Neurophysiologische Befunde (fMRI, NIRS, EEG)

Die Grundlage einer eingeschränkten Funktion des Arbeitsgedächtnisses ist heutiger Ansicht nach auf das Vorliegen eines ‚präfrontalen Defizits‘ zurückzuführen (Daneman and Merikle 1996; Süß et al. 2002; Oberauer et al. 2005). Dieses Defizit ist - wie im vorangegangenen Kapitel erläutert - nicht nur anhand neuropsychologischer Testverfahren nachweisbar. In den Fokus der Forschung rückte vielmehr der Versuch, die beeinträchtigten neuronalen Regelkreise mittels bildgebender Verfahren ausfindig zu machen und diese bildmorphologisch darzustellen.

Gemäß Filipek et al. (1997) bestehen bei ADHS-Patienten Entwicklungsanomalien verschiedener Gehirnbereiche, so im rechten präfrontalen wie frontalen Cortex, als auch in posterior-parietalen Gehirnabschnitten. Fünfzehn strukturell volumetrische MRI Aufnahmen von Kindern mit ADHS wurden mit Bilddaten einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Hierbei zeigten sich signifikant kleinere Gehirnvolumina in

präfrontalen und frontalen Bereichen bei Kindern mit ADHS, trotz eines insgesamt vergleichbaren Gesamthirnvolumens. Filipek (1997) gelang somit zum ersten Mal der Nachweis unterschiedlicher Gehirnmorphologien analog der bereits postulierten theoretischen Modelle anormaler fronto-striataler und parietaler Hirnfunktionen. Vaidya et al. (1998) wiesen den zentralen Einfluss des dopaminergen Systems auf das Arbeitsgedächtnis in fMRI-Studien anhand zweier Go/NoGo Aufgaben mit und ohne Einfluss Methylphenidats nach. In der Stimulus-kontrollierten Aufgabe zeigten die fMRI-Daten eine erhöhte striatale Aktivierung bei Jungen mit ADHS, sowie eine verringerte striatale Aktivierung in der gesunden Kontrollgruppe unter MPH. Ferner stellte sich eine verstärkte Aktivierung frontaler Regelkreise in beiden Gruppen unter Medikation dar, welche als Beeinträchtigung des Dopaminsystems interpretiert wurde. Die Mehr-Aktivierungen frontaler Gehirnstrukturen in der ADHS-Gruppe waren auch in der Antwort-kontrollierten Aufgabe zu sehen (Vaidya et al. 1998). Ernst et al. (1998) wiesen im gleichen Jahr anhand einer Positronenemissionstomographie (PET) mit [F-18] Dopa bei ADHS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine verminderte Dopa-Decarboxylase-Aktivität im präfrontalen Cortex nach. Interpretiert wurde dies als sekundärer Effekt des primären subkortikalen dopaminergen Defizits (Ernst et al. 1998). Tamm et al. (2004) untersuchten ebenfalls anhand einer Go/NoGo-Aufgabe ein kontrolliertes Kollektiv jugendlicher ADHS-Patienten. Die fMRI-Daten zeigten eine Minderaktivierung in frontalen Hirnregionen der ADHS-Gruppe. Die Einschränkung antwort-/und aufgabenbezogener Fähigkeiten von ADHS-Patienten spiegeln sich laut Tamm et al. (2004) in dieser frontalen Minderaktivierung wider. Schneider et al. (2010) wiesen mittels fMRI-Untersuchung und Durchführung des Continuous Performance Tests (CPT) an einem Kollektiv erwachsener ADHS-Patienten während der NoGo-Bedingung eine umfassende Minderfunktion in Regionen des Gehirns nach, die zentralen Anteil an der Verarbeitung kognitiver Prozesse innehaben (frontaler u. parietaler Cortex, Striatum). Auch Cherkasova et al. (2009) sowie Fernández-Mayoralas et al. (2010) bestätigen mit ihren Übersichtsartikeln zu Studien mittels bildgebender Untersuchungsverfahren (MRI, fMRI und PET) eine fronto-

striatale Dysfunktion. Cherkasova et al. (2009) finden aber auch außerhalb fronto-striataler Regelkreise gelegene funktionell-strukturelle Veränderungen, so z.B. in Bereichen des Kleinhirns und des Parietallappens. Fernández-Mayorales et al. (2010) ermitteln als pathophysiologische Grundlage der ADHS eine Dysfunktionen fronto-striataler Strukturen unter Beteiligung basaler, thalamischer und cerebellärer Kerne. Mögliche Erklärungen des bisher limitierten diagnostischen Aussagegewerts des fMRI-Neuroimaging bei ADHS sind laut Fernández-Mayoralas et al. (2010) zum einen die klinische, genetische und pathophysiologische Komplexizität der ADHS-Erkrankung, zum anderen das Fehlen eines klar definierten und spezifischen ADHS-Markers. Ein Übersichtsartikel von Cortese et al. (2012) zu insgesamt 55 fMRI-Arbeiten (39 im Kindesalter, 16 im Erwachsenenalter) beschreibt Beeinträchtigungen multipler ‚neuronaler Netzwerke‘ im Rahmen der ADHS. Die Aussagen stützen sich dabei auf die Einteilung der insgesamt ‚sieben neuronalen Netzwerke‘ nach Yeo et al. (2011). Betroffen sind insb. neuronale Strukturen höherer kognitiver Funktionen, aber auch sensomotorischer Prozesse. Bei Kindern finden sich so während der Bearbeitung neuropsychologischer Tests (bspw. Stroop-Test, Continuous-Performance-Test, Go/NoGo-Tasks, etc.) Minderaktivierungen des frontoparietalen und des ventralen Aufmerksamkeits-Netzwerks, bei Erwachsenen insb. des fronto-parietalen Netzwerks (Cortese et al. 2012). Auch Mehraktivierungen sind beschrieben: so z.B. im ventralen Aufmerksamkeits- und dem somatomotorischen Netzwerk bei Kindern, sowie dem visuellen und dem dorsalen Aufmerksamkeits-Netzwerk bei Erwachsenen (Cortese et al. 2012). Folglich ist die pathophysiologische Vorstellung der Beeinträchtigung fronto-striataler Regelkreise bei Patienten mit ADHS, um die bei höheren kognitiven Leistungen und sensomotorischen Prozessen beteiligten neuronalen Netzwerke zu erweitern (Cortese et al. 2012).

Neben fMRI-basierten Studien wurden weitere Versuche unternommen um das postulierte präfrontale Defizit ‚sichtbar‘ zu machen. Dieser Nachweis gelang mittels Nahinfrarotspektroskopie/Near Infrared Spectroscopy (NIRS). Hierunter ist eine nichtinvasive optische Methode zur Messung der regionalen

Oxygenierung von Hirngewebe in vivo zu verstehen. Dies ermöglicht nicht nur ausgedehnte schwere Durchblutungsstörungen (z.B. bei neurologischen Erkrankungen) zu messen, sondern auch aufgabenspezifische Hirnaktivierungsmuster bei den untersuchten Probanden zu detektieren (Fallgatter et al. 2004a). Die Durchführung der N-Back-Aufgabe - einem Paradigma zur Untersuchung der Arbeitsgedächtnisfunktion - zeigte bei einem Kollektiv erwachsener ADHS-Patienten geringere O₂Hb-Anstiege im ventrolateralen präfrontalen Cortex gegenüber gesunden Kontrollen. Besonders stark ausgeprägt fand sich dies in der schwierigeren 2-Back-Bedingung, für deren Bearbeitung ein besonders hohes Maß an selektiver Aufmerksamkeit erforderlich ist. Begleitend sah man in der 2-Back-Bedingung einen statistischen Trend hin zu mehr Omissions-Fehlern (die geforderte Reaktion auf die Zielsequenz bleibt aus) in der Patientengruppe. Interpretiert wurden die Resultate als Beleg einer frontalen Dysfunktion bei ADHS-Patienten sowie einer Funktionsstörung des Arbeitsgedächtnisses (Ehlis et al. 2008). Negoro et al. (2010) führten eine kontrollierte 24-Kanal-NIRS-Messung bei Kindern mit ADHS während der Durchführung einer Stroop Farb-Wort Aufgabe durch. Hierbei wurden innerhalb der gesunden Kontrollgruppe signifikant größere Oxy-Hämoglobin (O₂Hb) Veränderungen im Bereich des inferioren präfrontalen Cortex nachgewiesen. Bei Kindern mit ADHS konnten diese Veränderungen nicht gemessen werden – laut Negoro ein möglicher Erklärungsansatz einer präfrontalen Dysfunktion (Negoro et al. 2010). Gemäß Weber et al. (2005) besteht ein Ungleichgewicht zwischen oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin während der Bearbeitung von Aufgaben zur kurz und lang anhaltenden Aufmerksamkeit bei ADHS-Patienten. Weber et al. (2005) beobachteten in der gesunden Kontrollgruppe bei einer Aufgabe zur lang anhaltenden Aufmerksamkeit einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch im linken präfrontalen Cortex. In der ADHS-Kohorte wurde dieser vermehrte Sauerstoffverbrauch nicht auffällig (Weber et al. 2005). Schecklmann et al. (2010) untersuchte an einem kontrollierten Kollektiv 19 jugendlicher ADHS-Patienten im Alter von 8 bis 15 Jahren die präfrontale Hirnaktivierung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben zur visuell objekt-bezogenen (object working

memory/OMW) und der visuell räumlichen (spatial working memory/SMW) Wahrnehmung. Die NIRS-Ergebnisse zeigten eine differente Aktivierung des präfrontalen Cortex in beiden Gruppen, mit der höchsten Aktivierung während der Bearbeitung von Aufgaben zur objekt-bezogenen Wahrnehmung. Hingegen waren präfrontale Gehirnbereiche bei Aufgaben zur visuell räumlichen Wahrnehmung weniger aktiv, wobei Gruppenunterschiede (ADHS vs. Kontrollen) insgesamt nicht aufgezeigt werden konnten. Inoue et al. (2012) wiesen in einer kontrollierten NIRS-Studie die hämodynamischen Veränderungen während der Bearbeitung einer Go/NoGo-Aufgabe an Kindern mit ADHS nach. Verglichen mit gesunden Probanden zeigten Kinder mit ADHS signifikant verringerte Aktivierungsmuster in frontalen Gehirnbereichen während der NoGo-Bedingung. In der Go-Bedingung fanden sich keine Gruppenunterschiede. Interpretiert wurde dies als Ausdruck einer veränderten neuronalen Hämodynamik bei ADHS-Patienten während der Antworthemmung (response inhibition), die weitere Untersuchungen hierzu sinnvoll erscheinen lassen (Inoue et al. 2012). Schecklmann et al. (2013) führten eine ähnliche NIRS-Studie an erwachsenen ADHS-Patienten und Kontrollen durch, deren Bestandteile die Bearbeitung eines N-Back-Paradigmas sowie einer Stopp-Signal-Aufgabe waren. Zwar fanden sich kortikale Minderaktivierungen während der Bearbeitung beider Aufgaben in der ADHS-Patientengruppe, eine signifikante Korrelation zwischen präfrontaler Oxygenierung und Antworthemmung (response inhibition) oder Arbeitsgedächtnis i.S. eines stabilen ADHS-Phänotypen ließ sich hingegen nicht zeigen (Schecklmann et al. 2013). Eine weitere aktuelle NIRS-Studie von Yasumura et al. (2013) untersuchte drei Gruppen anhand des Stroop-Paradigmas: Kinder mit ADHS, autistischer Störung und eine gesunde Kontrollgruppe. Dabei zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede während des reversen Stroop-Tests (das Lesen des Farbnamens wird beeinträchtigt durch die Wortfarbe), nicht jedoch in der Bearbeitung des normalen Stroop-Tests (verzögerte Farbnennung durch inkongruente Information Farbe/Wort). Kinder mit ADHS wiesen größere Defizite in der korrekten Benennung auf als gesunde Kinder. Zusätzlich fand sich eine negative Korrelation zwischen neuronaler Aktivität des rechten

präfrontalen Kortex und des Schweregrades der Aufmerksamkeitsstörung (Yasumura et al. 2013).

Die Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG) ist eine einfache und geeignete Methode um unterschiedliche Level der elektrischen Hirnaktivierung sichtbar zu machen. Die Hirnströme werden mittels auf der Kopfhaut sitzender Elektroden abgeleitet und aufgezeichnet; die exakte Methode der EEG-Ableitung wird in Kapitel 2.3.3 ausführlich erläutert.

Hughes et al. (2000) zeigten in einer großen Kohorte 176 Jugendlicher mit ADHS unterschiedliche, teils epileptogene EEG-Veränderungen, teils EEG-Verlangsamungen, die in ihrer Ausprägung zu einer Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit führen können. Ein Review-Artikel von Barry et al. (2003a) kommt zu dem Schluss, dass sowohl eine erhöhte Theta-Band Aktivität, als auch eine Verringerung der Alpha- und Beta-Band-Aktivitäten in EEG-Aufzeichnungen unter Ruhebedingungen wohl am häufigsten mit der ADHS assoziiert sind. Gemäß Barry et al. (2003a) kann des Weiteren die Theta/Alpha- sowie die Theta/Beta-Ratio zur Unterscheidung klinischer Subtypen der ADHS herangezogen werden. Eine Metaanalyse von Snyder et al. (2006) beschreibt eine Erhöhung der Theta/Beta-Ratio als wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen ADHS-Patienten und normalen Kontrollen. Jugendliche ADHS-Patienten im Alter von 14 bis 17 Jahren wiesen gemäß Hobbs et al. (2007) eine größere Delta- und Theta-Band-Aktivität, sowie eine höhere Theta/Beta-Ratio auf als gesunde Probanden. Die EEG-Veränderungen gehen laut Hobbs et al. (2007) mit einer erhöhten ADHS-Erkrankungswahrscheinlichkeit einher. Ähnliche Ergebnisse präsentieren Barry et al. aus dem Jahr 2010: Kinder mit ADHS zeigen eine erhöhte Delta/Theta- und eine verringerte Beta/Gamma-Aktivität unter Ruhebedingungen. Zusätzlich besteht eine reduzierte (absolute) Gamma-Band-Aktivität, die mit der generell veränderten Reizverarbeitung bei ADHS korreliert. Diese veränderte Reizverarbeitung kann die Art des Verhaltens beeinflussen, so die These (Barry et al. 2010). Koehler et al. (2009) beschreiben im Gegensatz zu Hobbs et al. (2007) eine gesteigerte EEG-Aktivität in den Alpha- und Thetabanden des EEGs unter Ruhebedingungen in

der erwachsenen ADHS-Gruppe. Unterschiede im Beta-Bereich ergaben sich nicht. Damit könnte gemäß Koehler die Alpha- und Theta-Band-Aktivität ein relevantes Unterscheidungsmerkmal zwischen gesunden Kontrollen und ADHS-Patienten im Erwachsenenalter sein. Eine aktuelle Übersicht bestätigt den Nachweis einer vermehrten frontozentralen Theta-Band-Aktivität sowie einer erhöhten Theta/Beta-Ratio unter Ruhebedingungen bei ADHS-Patienten (Loo et al. 2012).

Eine weitere Möglichkeit der elektrophysiologischen Untersuchung ist die Messung sog. event-related-potentials (ERPs) oder Ereignis korrelierter Potentiale (EKPs). Hierunter versteht man definitionsgemäß die Veränderung elektrischer Gehirnaktivitäten, die durch neuronale Prozesse der Informationsverarbeitung ausgelöst werden. ERPs sind demnach elektrophysiologisch messbare Antworten des menschlichen Gehirns auf Reize von innen und außen (Stöhr et al. 2005). Barry et al. (2003b) und Johnstone et al. (2013) berichten in ihren Übersichtsartikeln insb. von Beeinträchtigungen inhibitorischer Regelkreise, vor allem bei der Untersuchung des auditiven und visuellen Systems. Eine ausführliche Darstellung Ereignis korrelierter Potentiale im Allgemeinen sowie der P50 im Speziellen findet sich ab Kapitel 1.3 ff.

Fasst man die Ergebnisse der zahlreichen neurophysiologischen Studien zusammen, gelangt man zu einem eher uneinheitlichen Bild. Dennoch bleibt festzuhalten, dass die mittels fMRI, NIRS und EEG gewonnen Erkenntnisse für einen veränderten Ablauf kognitiver Prozesse bei ADHS-Patienten sprechen. Diese veränderten Abläufe sind insbesondere in präfrontalen und frontalen Bereichen des Gehirns zu finden; Regionen des Gehirns also, die maßgeblichen Anteil an der Verarbeitung, Bewertung und Weitergabe von Information (interne wie externe Stimuli) inne haben. Ein einheitliches morphologisches und/oder messbares Korrelat fehlt jedoch, was den Wert der einzelnen diagnostischen Instrumente (noch) limitiert. Ein möglicher Grund hierfür ist in der klinischen, genetischen und pathophysiologischen Heterogenität der ADHS zu sehen (Bush et al. 2005).

1.2.4 Das Endophänotypenmodell

Oftmals bereitet der Versuch, eine direkte Verbindung zwischen Phänotyp (Symptom eines psychiatrischen Krankheitsbildes) und den zugrunde liegenden genetischen Veränderungen (Suszeptibilitätsgenen) zu knüpfen, große Schwierigkeiten. Eindeutig signifikante Korrelationen sind nur selten aufzudecken, hingegen sind Trends zu möglichen Assoziationen von Gen und Erkrankung häufiger zu beobachten. Die Erforschung krankheitsverursachender Gene bei der ADHS und der Schizophrenie lieferte bisher uneinheitliche Resultate (vgl. Kapitel 1.2.5 und 1.2.6). Ein Grund dieser uneinheitlichen Ergebnisse ist die oftmals nur geringe statistische Aussagekraft, um Gene mit kleinen Effekten bei gleichzeitig großer Heterogenität der untersuchten Erkrankung zu detektieren. Gottesman & Gould (2003) postulierten aufgrund dieser Problematik das sog. Endophänotypen-Modell. Unter Endophänotypen oder intermediären Phänotypen versteht man laut Gottesman & Gould (2003) durch psychische Erkrankungen verursachte (körperliche) Veränderungen des Organismus, die zwischen Genotyp (Suszeptibilitätsgen) und Phänotyp (Symptom der Erkrankung) liegen. Die wichtigste Voraussetzung um als Endophänotyp in Frage zu kommen, ist dessen Messbarkeit in Art und Form (Zobel and Maier 2004). Dabei stellen Methoden aus den Bereichen der Neurophysiologie, Neuropsychologie oder der Einsatz moderner bildgebender Verfahren Möglichkeiten dieser geforderten Messbarkeit dar (Gottesman and Gould 2003). Für einen objektiven, reliablen und validen Endophänotyp sollen und müssen allerdings weitere bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Neben der Messbarkeit zählen hierzu die Stabilität des gemessenen Parameters über die Zeit, die zwingende Notwendigkeit einer Assoziation des Endophänotyps mit der untersuchten Erkrankung sowie das Vorliegen einer genetischen Komponente (Gottesman and Gould 2003; Zobel and Maier 2004; vgl. Schecklmann 2009).

Wissenschaftliche Arbeiten zu komplexen Themengebieten und Fragestellungen (z.B. ADHS oder Schizophrenie) bedienen sich häufig des Endophänotypen-Modells, um genetische Effekte nachzuweisen. Als mögliche

intermediäre Phänotypen der ADHS werden exekutive Gehirnfunktionen, z.T. auch exekutive Teilleistungen wie die Funktion des Arbeitsgedächtnisses, die Anwerthemmung oder Zeitverarbeitung diskutiert (Castellanos et al. 2002; Doyle et al. 2005a; 2005b) (vgl. Kapitel 1.2.3 u.f.).

Als mögliche Endophänotypen der Schizophrenie gelten eine veränderte präfrontale Kognition und Physiologie, bedingt durch den beschleunigten Metabolismus des Botenstoffes Dopamin. Beeinflusst werden die kognitiven Leistungen in den Teilbereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiver Funktion direkt durch die unterschiedliche Verfügbarkeit des Neurotransmitters. Dopamin spielt eine bedeutende Rolle in der Modulation präfrontaler neuronaler Strukturen während der Durchführung verschiedener Aufgaben zur Überprüfung dieser Teilbereiche, wie z.B. des Arbeitsgedächtnisses mittels Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Egan et al. 2001; Weinberger et al. 2001) (vgl. Kapitel 1.2.3.1). Der Endophänotyp dieser veränderten Kognition dient somit als Bindeglied zwischen genetischer Ursache des beschleunigten Dopaminabbaus (COMT-Val/Met-Polymorphismus) und dessen klinischem Erscheinungsbild (Ausprägungsgrad der Schizophrenie). Zu berücksichtigen bleibt jedoch stets, dass das klinische Gesamtbild einer psychiatrischen Erkrankung (bspw. der Schizophrenie) durch zahlreiche weitere Umweltfaktoren und der Interaktion mit weiteren Genen beeinflusst wird (Gottesman and Gould 2003; Zobel and Maier 2004; vgl. Schecklmann 2009).

Wichtiger Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Sensorischen Gatings mittels EEG-Ableitung sowie die Messung des Ereignis korrelierten Potentials P50 in Abhängigkeit des zugrunde liegenden COMT-Val/Met-Polymorphismus (vgl. 1.3.1 u.f.). Erklärtes Ziel dieser Untersuchung ist daher u.a. die Klärung der Frage, ob das Sensorische Gating als möglicher Endophänotyp der ADHS herangezogen werden kann?

1.2.5 COMT und Schizophrenie

Die Catechol-O-Methyltransferase wurde 1958 durch Axelrod und Tomchick entdeckt. Nach Entschlüsselung der Enzymfunktion (Abbau des Neurotransmitters Dopamin im Neurotransmitterstoffwechsel) sowie nach der späteren Entdeckung des Val/Met-Polymorphismus (vgl. Kapitel 1.2.1 f.) galten diese beiden Umstände immer wieder als interessante Ansatzpunkte für Untersuchungen psychiatrischer Störungsbilder und deren genetischer Ursachen. Hierdurch wurde versucht die genetisch zugrunde liegenden Pathomechanismen genauer zu verstehen. Erste Ergebnisse von COMT-Genotypstudien wurden auf dem Gebiet der Schizophrenieforschung erzielt, gefolgt von weiteren psychiatrischen Krankheitsentitäten (z.B. ADHS, vgl. Kapitel 1.2.6).

Eine veränderte präfrontale Kognition gilt als wesentliches Krankheitsmerkmal der Schizophrenie, die auch als Endophänotyp der Erkrankung aufgefasst wird (Weinberger et al. 2001). In der Folge wurde deshalb die These formuliert, dass genetische Polymorphismen an dieser veränderten präfrontalen Informationsverarbeitung und -weitergabe ursächlich beteiligt sind und somit das Risiko für die Entstehung der Erkrankung erhöhen. Tatsächlich fanden Weinberger et al. (2001) in familienbasierten Untersuchungen gehäufte Übertragungsraten des Val-Allels bei Schizophreniepatienten. Durch die raschere Verstoffwechslung und den schnelleren Abbau des Neurotransmitters kommt es zu einer Erniedrigung der Dopaminspiegel im Frontalhirnbereich und damit letztlich zu einer Beeinträchtigung der Frontalhirnfunktion (Weinberger et al. 2001). Auch Bilder et al. (2002) stützen diese Beobachtung. In der durchgeführten Testbatterie verschiedener neurokognitiver Tests schnitten Träger des Met-Allels besser ab. Die Folgerung lautete, dass der COMT-Polymorphismus die Funktion und Arbeitsweise des präfrontalen Dopamins in einer bestimmten Art und Weise moduliert (Bilder et al. 2002). Diaz-Asper et al. (2007) untermauern diese Beobachtung, indem Sie einen noch stärkeren Einfluss der COMT durch die Kombination verschiedener Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNPs) innerhalb

des Gens mit noch größeren Effekten für möglich halten. Allerdings gilt der COMT-Polymorphismus nicht allein als entscheidender Faktor für die Ausprägung der Schizophrenie. Durch sein Vorhandensein per se kommt es vielmehr zu einer veränderten Arbeitsweise neuronaler Strukturen. Konsequenz dieser veränderten neuronalen Strukturen ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Erkrankung (Egan et al. 2001; Bray et al. 2003; Nolan et al. 2004; Zinkstok et al. 2007).

Die Hypothese, der Val/Met-Polymorphismus des COMT-Gens sei ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung der Schizophrenie, wurde bisher in zahlreichen Studien untersucht. Separate Metaanalysen von familienbasierten als auch von Fall-Kontroll-Studien belegen einen kleinen aber reliablen Einfluss des Val-Allels als möglichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie bei Menschen mit europäischer Abstammung. Die Ergebnisse der Metaanalysen zu familienbasierten und Fall-Kontroll-Studien bei asiatischen Sub-Populationen zeigen sich hingegen uneinheitlich, so dass hier - wenn überhaupt - ein nur geringer Einfluss zu bestehen scheint (Glatt et al. 2003). Fan et al. (2005) beschreiben das Val-Allel zwar als möglichen Suszeptibilitätsfaktor der Schizophrenie - sowohl in europäischen als auch asiatischen Sub-Populationen - wobei aber der Nachweis auf Signifikanzniveau ausbleibt.

Positive Korrelationen zwischen COMT-Genotyp und Schizophrenie finden sich in einer kontrollierten EEG-Studie an Schizophreniepatienten (Ehlis et al. 2007). Bestandteile der Untersuchung waren die Messung des Ereignis-korrelierten Potentials P300, die sog. NoGo-Anteriorisierung (NGA; ein elektrophysiologischer Marker (prä-)frontaler Gehirnfunktion), sowie die Durchführung verschiedener neuropsychologischer Tests (u.a. Stroop-Test). Die Untersuchung zeigte den starken Einfluss des Val/Met-Polymorphismus auf die NoGo-Anteriorisierung: Val-Allel Träger fielen durch eine nahezu absente (frontale) Verlagerung elektrischer Hirnaktivität (Anteriorisierung) während der NoGo-Bedingung auf. Zusätzlich wurde ein Gen-Dosis-Effekt beschrieben: homozygote Met-Allel-Träger wiesen die größte Ausprägung der Anteriorisierung im NoGo-Trial, sowie eine tendenziell bessere Leistung im

Stroop-Test auf. Die Folgerung lautete, dass eine nahezu absente NGA in der Gruppe der Val-Homozygoten Ausdruck einer reduzierten Aktivität präfrontaler Hirnregionen ist. Und weiter, dass dies insb. unter Bedingungen der Fall ist (NoGo-Trial), die normalerweise ein erhöhtes Maß an Aufmerksamkeit und kognitiver Antwortkontrolle verlangen. Das Resultat gilt als möglicher Beleg für den starken Einfluss des COMT-Genotyps auf die Frontalhirnfunktion und die Willkürkontrolle bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (Ehlig et al. 2007).

Eine Metaanalyse verschiedener funktioneller Bildgebungsstudien von Mier et al. (2010) gelangt zu dem Schluss einer signifikanten Assoziation zwischen COMT-Genotyp und präfrontaler Hirnaktivierung. In der Auswertung erfolgte die getrennte Betrachtung der verschiedenen Studienergebnisse anhand der Paradigmen zur Untersuchung des exekutiv-kognitiven sowie des emotionalen Verhaltens. Starke Effekte fanden sich sowohl bei Met-Allel-Trägern in der Bearbeitung exekutiv-kognitiver Paradigmen, als auch bei Val-Allel-Trägern in der Bearbeitung von Aufgaben zur Überprüfung des emotionalen Verhaltens. Laut Mier et al. (2010) ist damit zum einen der Beweis eines neuronalen Korrelats für die pleiotropen Effekte des COMT-Polymorphismus auf das Verhalten erbracht; zum anderen scheint das Endophänotypen-Modell nach Mier et al. eine geeignete und valide Methode zu sein, genetische Grundlagen und deren Einflüsse auf das menschliche Verhalten sinnvoll miteinander zu verknüpfen (Mier et al. 2010). Ein Review-Artikel von Ira et al. (2013) untersuchte Zusammenhänge zwischen neuropsychologischer Hirnfunktion, Gehirnmorphologie und COMT-Val/Met-Polymorphismus bei Patienten mit Schizophrenie, deren Verwandten und gesunden Probanden. Als mögliche Endophänotypen wurden sowohl schlechtere Testresultate der Val-Allel tragenden Schizophreniepatienten und deren Verwandten im N-Back und Continuous-Performance-Test (CPT) als auch kleinere Gehirnvolumina im medialen-temporalen (Val/Val, Val/Met) und präfrontalen Kortex (Val/Val) isoliert (Ira et al. 2013).

Nicht alle Ergebnisse weisen in die gleiche Richtung. Neben positiven Assoziationsstudien gelang in ebenso vielen Fällen dieser Nachweis nicht.

Norton et al. (2002) verglichen in einer groß angelegten Kohortenanalyse die Allelhäufigkeiten der Enzyme MAOA (Monoaminoxidase A) und COMT. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Allel-Häufigkeiten zwischen Gesunden und Schizophreniepatienten. Auch Daniels et al. (1996) wiesen keine Unterschiede der COMT-Verteilung zwischen der Gruppe der Erkrankten und der gesunden Kontrollgruppe nach. Ein Review von Barnett et al. (2007) fasst die Ergebnisse von insgesamt zwölf Studien zusammen, die jeweils als wesentliche Beurteilungsgrundlage der Frontalhirnfunktion den Wisconsin Card Sorting Test (WCST) heranzogen. Lediglich für die Kontrollgruppe der gesunden Probanden wurden bessere Testresultate der Met-Allel-Träger im WCST gezeigt. Ein Unterschied in den Ergebnissen bei Schizophreniepatienten nach Genotyp war nicht zu sehen (Barnett et al. 2007). Strous et al. (2006) sowie Williams et al. (2005) scheiterten an dem Versuch eine Assoziation zwischen COMT-Polymorphismus und Schizophrenie aufzudecken. Die Untersuchung eines mexikanischen Kollektivs von insgesamt 186 Schizophreniepatienten und 247 gesunden Kontrollen kann weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem COMT-Val/Met-Polymorphismus und der Schizophrenie, noch zwischen COMT und der klinischen Symptomatik der Erkrankung liefern (Tovilla-Zarate et al. 2013).

Wie sollen die uneinheitlichen Ergebnisse am Ende zusammenfassend bewertet werden? Gibt es eine Beteiligung des COMT-Polymorphismus in der Genese der Schizophrenie? Erhöht das Val-Allel durch die Beeinträchtigung der Frontalhirnfunktion das Erkrankungsrisiko? Die teils kontrollierten Studien mit weltweit tausenden von Patienten erbrachten bisher uneinheitliche positive wie negative Resultate. Die Heterogenität der untersuchten Populationen, aber auch die Vielgestaltigkeit der Erkrankung tragen unzweifelhaft zu diesem Umstand bei (Sagud et al. 2010). Eine überwiegende Mehrheit der Untersucher geht heute aber letztlich davon aus, dass präfrontale Hirnfunktionen durch das Vorliegen verschiedener Genausprägungen in einer bestimmten Art und Weise moduliert werden. Diese Modulationen und Veränderungen der Frontalhirnfunktion können am Ende die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten

der Schizophrenie erhöhen. Somit gilt der COMT-Val/Met-Polymorphismus weder als definitiver kausaler Faktor in der Pathogenese der Schizophrenie, noch erhöht der Polymorphismus das Erkrankungsrisiko nur für die Schizophrenie allein. Der biologische Effekt des COMT-Polymorphismus auf die Funktion des präfrontalen Cortex und die zentrale Rolle desselben in der Entstehung (neuro-) psychiatrischer Krankheitsbilder ist dennoch unbestritten. Greift man die Veränderungen der kognitiven Hirnfunktionen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiver Funktion im Kontext des Endophänotypenmodells auf (vgl. Kapitel 1.2.4), so bietet sich dem Untersucher die Möglichkeit die Krankheitsentstehung der Schizophrenie zu erklären (vgl. Hosak et al. 2012a; 2012b; 2013). Es scheint sicher, dass der Val/Met-Polymorphismus ein vielversprechendes Ziel künftiger Forschung bleiben wird; sei es durch dessen Interaktion mit anderen Genen und Umweltfaktoren oder durch den unzweifelhaft vorhandenen Einfluss auf kognitive Hirnfunktionen (Sagud et al. 2010; Kim et al. 2011).

1.2.6 COMT und ADHS

Im vorangegangenen Kapitel wurde deutlich, dass das COMT-Enzym eine wichtige Rolle in der Modulation (prä-)frontaler neuronaler Strukturen spielt. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen COMT und Schizophrenie konnte allerdings bislang aufgrund der heterogenen Studienresultate nicht nachgewiesen werden. Die Bestimmung der P50 in Abhängigkeit des COMT-Val/Met-Polymorphismus ist in der vorliegenden Dissertation von wesentlicher Bedeutung, weshalb den erhobenen Daten die Betrachtung bisheriger Ergebnisse genetischer Assoziationsstudien zwischen COMT und ADHS vorangestellt sein sollte.

Eine Studie von DeYoung et al. (2010) weist einen komplexen Einfluss des COMT-Polymorphismus auf Verhaltensstörungen bzw. ADHS nach. An einem Kollektiv 174 inhaftierter russischer Delinquenten konnte eine positive Assoziation zwischen dem Met-Allel und ADHS Symptomen sowie dem Val-

Allele und Verhaltensstörungen aufgedeckt werden. Eisenberg et al. (1999) weisen in einem älteren Artikel einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem verstärkt am Dopaminabbau beteiligten Val-Allel der COMT und dem impulsiv-hyperaktiven Typ der ADHS-Störung bei insgesamt 48 Patienten jüdischen Ursprungs nach. Eisenberg et al. (1999) zeigten, dass eine hohe COMT-Enzymaktivität zu erniedrigten Spiegeln der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin in den Bereichen frontaler Synapsen führte. Das Resultat erscheint im Hinblick auf Untersuchungen aus dem Jahre 1985 von Zametkin et al. stimmig: Die Gabe von Inhibitoren der Monoaminoxidase führte bei Kindern mit ADHS zu einer Konzentrationserhöhung der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin.

Eine chinesische Fall-Kontroll-Studie von Qian et al. (2003) untersuchte in über 200 Familien insgesamt 340 an ADHS erkrankte Kinder sowie 226 gesunde Kontrollen. Dokumentiert wurde eine Häufung des metabolisch weniger aktiven Met-Allels bei Jungen, nicht jedoch bei Mädchen mit ADHS. Mädchen mit diagnostizierter Aufmerksamkeitsstörung waren dagegen signifikant häufiger Trägerinnen des metabolisch aktiveren Val-Allels als Mädchen der gesunden Kontrollgruppe (Qian et al. 2003). Eine weitere Untersuchung von Qian et al. (2009) beschreibt eine Assoziation zwischen COMT und ADHS bei gleichzeitiger Komorbidität mit der Störung eines oppositionellen Trotzverhaltens (oppositional defiant disorder - ODD). Bei Kindern mit ADHS und komorbider ODD fand sich eine signifikante Häufung des metabolisch aktiveren Val/Val-Allels. Der überwiegend unaufmerksame Subtyp der ADHS war häufiger mit dem weniger aktiven Met/Met-Allel vergesellschaftet (Qian et al. 2009). Eine Studie von Sengupta et al. (2008) belegt den Einfluss des Val/Met-Polymorphismus auf das aufgabenbezogene Verhalten von ADHS-Patienten; Kinder der Genotypen Met/Met und Val/Met zeigten ein zielorientierteres Verhalten während der Bearbeitung mathematischer Aufgaben sowie weniger motorische Auffälligkeiten (bspw. Zappeln mit Armen und Beinen, Kippen mit dem Stuhl, Aufstehen, aufgabenunabhängige Vokalisation etc.) gegenüber Kindern des homozygoten Genotyps Val/Val. Nach der Gabe von Methylphenidat fanden sich insgesamt

bessere Testresultate und signifikant weniger motorische Auffälligkeiten bei den untersuchten Probanden. Eine Interaktion zwischen Genotyp und Medikation wurde nicht beschrieben. Die Folgerung lautete, dass der COMT-Val/Met-Polymorphismus aufgabenbezogenes Verhalten zwar moduliert, nicht aber die Antwort dieses Verhaltens auf eine medikamentöse Behandlung mit Methylphenidat (Sengupta et al. 2008). Thapar et al. (2005) beschreiben den Einfluss des Val/Met-Polymorphismus auf antisoziales Verhalten bei Patienten mit ADHS. Homozygote Val-Allel-Träger niedrigen Geburtsgewichts sind für das frühe Auftreten antisozialen Verhaltens laut Thapar wesentlich anfälliger als andere Betroffene. Somit scheint der Polymorphismus antisoziales Verhalten stärker zu beeinflussen als die Erkrankung an ADHS an sich (Thapar et al. 2005). Eine familienbasierte Untersuchung von Bellgrove et al. (2005) beschreibt signifikant schlechtere Resultate in Tests zur Untersuchung der lang anhaltenden Aufmerksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit mindestens einem Met-Allel verglichen zu den Val-Allel-Trägern. Konträr den Erwartungen scheint sich demnach bei ADHS-Patienten eine langsamere Verstoffwechslung kortikalen Dopamins der Met-Allel-Träger unvorteilhaft auf deren kognitive Leistung auszuwirken (Bellgrove et al. 2005). Albaugh et al. (2010) beschreiben in einer an 149 Kindern und Jugendlichen durchgeführten Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen homozygoten Met-Allel-Trägern und aggressivem Verhalten. Diese waren im Vergleich zu homozygoten Val-Allel-Trägern deutlich aggressiver. Die hypothetisch angenommenen vermehrten Aufmerksamkeitsprobleme bei homozygoten Val-Allel-Trägern erreichten keine Signifikanz (Albaugh et al. 2010). Eine kontrollierte Studie von Halleland et al. (2009) untersuchte verschiedene Haplotypen (Variante einer Nukleotidsequenz auf ein und demselben Chromosom) innerhalb des Val/Met-Polymorphismus und deren Einfluss auf Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität bei erwachsenen ADHS-Patienten. Bei den über 400 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte eine signifikante Assoziation der verschiedenen Haplotyp-Varianten (gering, mittel und stark metabolisch aktiv) mit der Hyperaktivitäts- und Impulsivitätsskala nachgewiesen werden. Wobei sich eine schrittweise Reduktion der Punktwerte auf der Hyperaktivitäts-Skala

bei Vorliegen der mittel- bis schwach metabolisch aktiven Haplotypen zeigte (Halleland et al. 2009).

Trotz positiver Nachweise blieben die Ergebnisse divergent: Barr et al. (1999) scheiterten in ihrer Studie mit insgesamt 77 Probanden an dem Versuch, eine positive Assoziation zwischen COMT und ADHS im Allgemeinen bzw. ihrer Subtypen nachzuweisen. Ein Review von Di Maio et al. (2002) beschrieb zwar zunächst den wesentlichen Einfluss des dopaminergen Systems auf die ADHS-Erkrankung. Allerdings ließen die molekulargenetischen Untersuchungen eher stark auf die Beteiligung des Dopamin-Rezeptors (DRD4) sowie eines Polymorphismus im Dopamin-Transporter-Gen (SLC6A3) in der Genese der ADHS schließen. Eine eindeutig positive Korrelation zwischen COMT und ADHS wurde nicht beschrieben (Di Maio et al. 2002). Eine Metaanalyse von Cheuk et al. (2006) fasste die Ergebnisse von insgesamt 11 familienbasierten und zweier Fall-Kontrollstudien zusammen. Signifikante Zusammenhänge zwischen dem COMT-Val/Met-Polymorphismus und ADHS ließen sich nicht bestätigen, auch nicht nach getrennter Betrachtung für Geschlecht und ADHS-Subtyp (Cheuk et al. 2006). Unterstützt wurden die Schlussfolgerungen Cheuks durch Ergebnisse des sog. ‚Imaging-Projects‘, einer groß angelegten Genom-Studie mit je über 700 untersuchten Erkrankten und deren Verwandten aus insgesamt acht Ländern. Auch hier konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen ADHS und COMT-Polymorphismus nachgewiesen werden (Brookes et al. 2006). Zahlreiche weitere Studien führten ebenso keinen positiven Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs zwischen COMT-Allelhäufigkeiten und ADHS (Hawi et al. 2000; Manor et al. 2000; Tahir et al. 2000; Payton et al. 2001; Turic et al. 2005; Song et al. 2009; Yatsuga et al. 2013). Ein Übersichtsartikel von Hosák (2007) fasste Ergebnisse von COMT-Polymorphismus-Untersuchungen zu verschiedenen psychiatrischen Krankheitsentitäten, u.a. zu ADHS, Schizophrenie, Anorexia nervosa, Substanzabhängigkeit und bipolarer Störung zusammen, ohne dabei signifikante Allelhäufigkeiten zu belegen. Eine Gesamtübersicht der molekulargenetischen positiven wie negativen Untersuchungen – nicht nur zu

Genen des dopaminergen, sondern auch des serotonergen und noradrenergen Systems – liefern Banaschewski et al. (2010).

In der Zusammenschau lassen die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchungen vermuten, dass der COMT-Polymorphismus allein wohl keine entscheidende Rolle in der Genese psychiatrischer Störungen bzw. der ADHS spielt. Dabei sind kleine Gen-Effekte allerdings nicht mit Sicherheit auszuschließen. Sollten diese minimalen Einflüsse in Zukunft näher untersucht werden, sind hierfür vor allem größere Studienpopulationen notwendig. Geht man von einer modulierenden Funktion des Polymorphismus bei einigen Krankheitsbildern aus (das Risiko für die Entstehung klinischer Subtypen der Erkrankung wird dadurch erhöht), scheint es ein sinnvoller Ansatz der Zukunft zu sein, die untersuchten Studienpopulationen gemäß ihrer klinischen Subtypen einzuteilen (Hosak 2007). Die Untersuchung von Endophänotypen (vgl. Kapitel 1.2.4 ff.) bietet eine weitere Option zur Entschlüsselung genetischer Einflüsse. Ein Problem der bisher gewonnenen Erkenntnisse könnten die verschiedenen ethnischen Zugehörigkeiten der Studienpopulationen sein. Palmatier et al. (1999) bestimmten in einer global angelegten Studie die COMT-Allelhäufigkeiten von über 1300 Menschen aus insgesamt 30 Populationen. Das Auftreten von Heterozygoten war in Europa signifikant häufiger zu beobachten, als in anderen geographischen Regionen der Welt.

Das Resümee von Hosák (2007) lautet, dass der COMT-Polymorphismus die Gesamtwahrscheinlichkeit für das Auftreten psychiatrischer Störungen zwar möglicherweise erhöht, aber andere Mechanismen (seien sie nun genetisch oder umweltbezogen) eine für die untersuchte Erkrankung spezifischere Rolle spielen. Klar ist, dass der COMT-Polymorphismus pleiotrope Effekte auf das menschliche Verhalten zu haben scheint. Das COMT-Gen ist demnach nicht *das* Gen für eine bestimmte Gesundheitsstörung in der herkömmlichen Art der Klassifizierungssysteme. Der Satz *„A gene for...“* oder *„Das Gen für...“* scheint schlichtweg ungeeignet für psychiatrische Krankheitsentitäten (Kendler 2005). Zahlreiche Gene, welche das Risiko für die Entstehung einer Krankheit erhöhen, sind diagnostisch nicht spezifisch in ihrem Effekt. Die Verbindungen zwischen ‚individuellen‘ Genen

und psychiatrischen Erkrankungen sind allenfalls klein (Hosak 2007). Es erscheint also zweifelhaft, dass ein Gen alleine für die oftmals stark variierenden Symptome der ADHS verantwortlich ist bzw. das weite Spektrum der Krankheitsmanifestationen alleine beeinflussen kann. Eine plausiblere Erklärung scheint vielmehr, dass Allelvarianten einer Vielzahl verschiedener Gene mit jeweils kleinen Effekten in engem Zusammenspiel zum Gesamtausprägungsgrad der ADHS führen (Di Maio et al. 2002).

1.3 Evozierte Potenziale und Sensorisches Gating

1.3.1 Sensorisches Gating

Jeden Tag erreichen den Menschen über seine Sinnesorgane und die dazugehörigen Leitungsbahnen eine ungeheure Vielzahl an Informationen (10^9 Bit), die im Gehirn verarbeitet werden. Bewusst wird dem Menschen nur ein verschwindend geringer Anteil (10^2 Bit) dieser enormen Datenmenge. Dies geschieht hauptsächlich über eine selektive Reduktion der ankommenden Stimuli: Wichtige Informationen werden anhand eines Filterprozesses für das Bewusstsein wahrnehmbar, wohingegen irrelevante Sinnesreize unterdrückt werden (vgl. Ringel 2001). Die neuronalen Abläufe unterscheiden sich in den verschiedenen Sinnessystemen, laufen aber in allen Sinnessystemen (visuell, taktil, gustatorisch, olfaktorisch) gleichermaßen auf einer unbewussten Ebene ab. So finden sich beispielsweise im auditorischen System des Menschen ca. 30.000 Sensoren mit ungefähr 20.000 afferent leitenden Nerven, deren maximale Leitungskapazität bei 10^5 Bit/sec liegt. Die bewusste Wahrnehmung (psychophysische Kapazität) akustischer Reize hingegen ist nur bis zu einem Informationsfluss von max. 30 Bit/sec. möglich, so dass eine Reizreduktion erfolgen muss (Schmidt et al. 2000).

Der selektiven Wahrnehmung liegt ein Filtermechanismus zu Grunde, den man als *Gating* oder *Sensorisches Gating* bezeichnet. Man versteht hierunter die Fähigkeit des menschlichen Gehirns lediglich Anteile ankommender Informationen in das Bewusstsein weiterzuleiten. Irrelevante Stimuli werden ausgefiltert und unterdrückt (Freedman et al. 1991). Das Gating

ist als neuronaler Schutzmechanismus zu verstehen, welches den Menschen vor einem Informationsüberfluss bewahren soll. Jedoch gibt es eine situative Anpassung des Gating-Phänomens. In angstbesetzten Situationen (z.B. Gefahren- oder Ausnahmesituationen) wird ein hoher Anteil der wahrnehmbaren äußeren Sinneseindrücke weitergeleitet, was einem geringem Maß an sensorischem Gating gleichkommt. Gefahrensituationen bedürfen der gleichzeitigen Verarbeitung besonders vieler Informationen unterschiedlicher Sinnesqualität um zu adäquaten Bewertungen und schließlich sinnvollen Entscheidungen zu gelangen.

Umgekehrt spricht man von einem hohen Maß sensorischen Gatings, wenn Reize und Sinneseindrücke einer starken Filterung unterliegen (Freedman et al. 1987). Ein geringes Maß an Sensorischem Gating unter Normal- oder Alltagsbedingungen ist mit einer geringen Filteraktivität gleichzusetzen, wodurch es zur Weiterleitung zahlreicher (ggf. unbedeutender) Stimuli kommt. Ist das Sensorische Gating in seiner Funktion beeinträchtigt, kommt es aufgrund des defizitären Filterungsprozesses zu einer Störung der Informationsverarbeitung. Folglich dringen unter normalen Umweltbedingungen zu viele irrelevante Außenreize in das menschliche Bewusstsein (Freedman et al. 1987; 1991; vgl. Ringel 2001).

1.3.2 Evozierte Potentiale

Eine Methode zum Nachweis von Gating-Phänomenen ist die Messung sog. evozierter Potentiale (vgl. Kapitel 1.2.3.2) mittels EEG-Ableitung. Diese werden als sog. ‚Ereigniskorrelierte-Potentiale‘ (EKPs) oder wie im Englischen Sprachgebrauch üblich, als ‚Event-Related-Potentials‘ (ERPs) bezeichnet. Per definitionem gelten sie als Veränderungen der elektrischen Gehirnaktivität ausgelöst durch Vorgänge der neuronalen Informationsverarbeitung (Stöhr et al. 2005). Damit sind ERPs Spiegelbild der elektrophysiologischen Reaktion des Gehirns auf äußere und innere Reize. Eine exakte anatomische Zuordnung der Potentiale ist nicht eindeutig möglich, dennoch lassen sich durch differenzierte Ableitung Hinweise für deren Lokalisation auf verschiedenen Ebenen finden.

Für die Auswertung der EKPs ist aufgrund der geringen Amplitude eine Mittelung der vielen gemessenen Einzelpotentiale notwendig. Nur so erhält der Untersucher eine aussagekräftige EEG-Kurve. Gemäß ihres zeitlichen Verlaufs werden die gemittelten EEG-Kurven in verschiedene Segmente gegliedert, die je nach Potenzialvorzeichen und der nach dem Stimulus vergangenen Zeit gekennzeichnet werden. Beispielsweise wird ein positiver Ausschlag nach 300 msec dementsprechend mit P300 benannt. Auf akustische Reize hin können sowohl beim Menschen als auch bei verschiedenen Tierspezies ca. 25 bis 30 elektrophysiologisch messbare Komponenten abgeleitet werden, die sich entsprechend ihrer Latenz nach dem akustischen Stimulus in frühe (FAEP, 1-8 msec), mittlere (MAEP, 8-50 msec) und späte (SAEP, Latenz > 50 msec) akustisch evozierte Potentiale einteilen lassen (Buchner and Noth 2005; Maurer et al. 2005; Stöhr et al. 2005). Bei der wiederholten Präsentation der akustischen Stimuli findet eine Modulation im Sinne einer Abschwächung der gemessenen elektrophysiologischen Reizantwort auf den nachfolgenden Stimulus statt. Es erfolgt eine Suppression der Reizantwort auf den zweiten Reiz hin (Freedman et al. 1991).

1.3.3 Die P50

Die P50 ist eine positive Komponente zwischen 40 und 80 msec nach Präsentation eines akustischen Stimulus und zählt somit zu den MAEPs. Sie ist eine reizkorrelierte Welle und nicht aufgabenbezogen. Das heißt, sie entsteht auf den Reiz hin, ohne dass von dem Probanden eine Entscheidung oder eine Konzentrationsleistung notwendig wäre. Die Motivation des Versuchsteilnehmers spielt für die Entstehung der P50 keine Rolle. Um die P50 zu generieren reicht ein einfacher Klick (akustischer Rechteckimpuls) (Maurer et al. 2005; Stöhr et al. 2005).

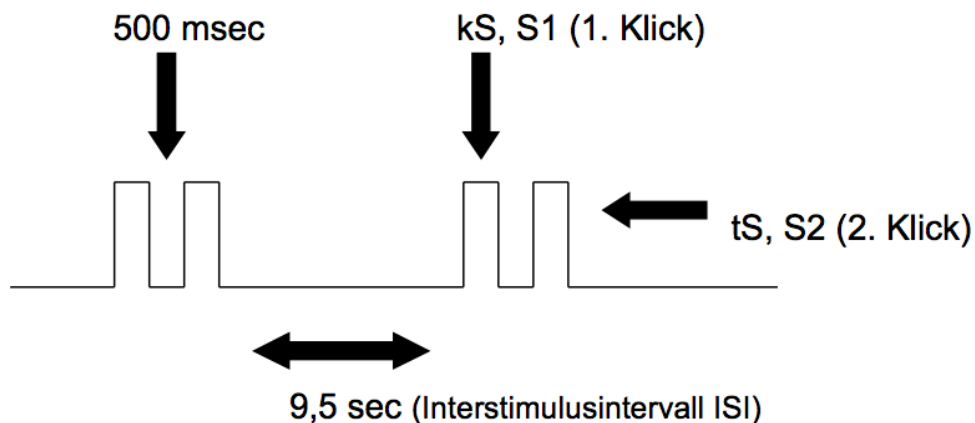


Abb. 8: Schema des P50-Paarstimulus-Paradigmas

Die erste Versuchsanordnung zur Messung der P50 entwickelte Adler (1982). Dabei sollte die Messung der P50 dem Phänomen des Sensorischen Gatings näher kommen und dessen Untersuchung ermöglichen. Die Versuchsanordnung wurde wesentliche Grundlage für fast alle weiteren Untersuchungen des P50-Paarstimulus-Paradigmas.

Während der P50 Untersuchung werden dem Probanden zwei akustische Klicktöne in rascher Abfolge (500 msec) mittels Kopfhörern in Intervallen von 9,5 Sekunden dargeboten. Der erste Klickton stellt dabei den konditionierenden Stimulus (kS oder S1) dar. Dieser erste Ton ist zunächst ein neutraler Reiz für das Gehirn. Nach ungefähr 50 msec erzeugt der Stimulus ein charakteristisches evoziertes Potential, die so genannte P50-Welle mit der zugehörigen Amplitude $A(kS)$. Nach einer kurzen Latenz (500 msec), dem Interstimulusintervall (ISI), wird der zweite Stimulus in identischer Form als zweiter Klick dargeboten. Auch dieser zweite Stimulus oder Teststimulus (tS oder S2) führt nach ca. 50 msec zu einem akustisch evozierten Potential mit der zugehörigen Amplitude $A(tS)$. Der konditionierende Stimulus führt zu einer Aktivierung des inhibitorischen Systems, welches die neuronale Antwort auf den Teststimulus (tS) reduziert. Eine Amplitudenreduktion von $A(kS)$ zu $A(tS)$ um 50% stellt beim Gesunden die Norm dar (Freedman et al. 1991). Bildet man den Quotienten Q der Amplituden aus Teststimulus durch konditionierenden Stimulus $Q = A(tS) / A(kS)$ – der Quotient wird auch als sog. ‚Gatingquotient‘

bezeichnet - erhält man ein quantitatives Maß zur Beurteilung des Sensorischen Gatings. Kleinere Gatingquotienten stehen demzufolge für effizientere Gating Mechanismen (Freedman et al. 1996). Verkleinert sich die gemessene Amplitude nach Teststimulus (tS) im Vergleich zum konditionierenden Stimulus (kS) nur ungenügend, so spricht dies für ein eingeschränktes (mangelhaftes) sensorisches Gating. Zum Ausdruck kommt dies durch eine Erhöhung des Gating-Quotienten.

Eine Variation der Länge des Interstimulusintervalls sowie der Vergleich der Reizantworten zeigte, dass das ideale Intervall zur Messung des Sensorischen Gatings bei 500 msec liegt (Adler et al. 1982; Nagamoto et al. 1989; 1991). Da bei einer Intervalldauer größer 6,0 Sekunden bei Gesunden keinerlei Inhibition mehr nachweisbar ist, wird für das freie Intervall (FI) zwischen jeweils zwei Klickpaaren eine Dauer von 9,5 Sekunden empfohlen. Hierdurch gelingt es einen Gatingeffekt aus dem vorhergehenden Stimuluspaar auszuschließen (Adler et al. 1982; Nagamoto et al. 1989; 1991; vgl. Ringel 2001).

1.3.4 Anatomische Korrelate des Sensorisches Gatings

Die anatomischen Korrelate des Sensorischen Gatings sind trotz intensiver Forschung (noch) nicht genau bekannt. Grunwald et al. (2003) unternahmen den Versuch diese anatomischen Korrelate anhand eines Patientenkollektivs an Epilepsiepatienten mittels intrakranieller EEG-Ableitung ausfindig zu machen. Die evozierten Potentiale der P50 konnten dabei im Wesentlichen in zwei Gehirnregionen nachgewiesen werden: Zum einen in den Brodman-Arealen 22 und 2 der temporo-parietalen Region des auditorischen Cortex, zum anderen in den Brodman-Arealen 6 und 24 des (prä-)frontalen Cortex. Beweise für eine frühe Beteiligung des Hippocampus an der P50 konnten nicht erbracht werden, allerdings spricht vieles für dessen Beteiligung in einem späteren Zeitfenster (ca. 250 ms). Grunwald et al. (2003) schlussfolgern, dass es sich bei dem Sensorischen Gating um einen mehrstufigen Prozess handelt, bei dem in der Frühphase zunächst temporale wie präfrontale neuronale Strukturen durchlaufen werden, gefolgt von hippocampalen Anteilen in der Spätphase.

Neben Grunwald lokalisierten zahlreiche andere Autoren die neuronal ablaufenden Prozesse während des P50-Paradigmas ebenfalls im primär auditorischen Cortex (Heschl'sche Querwindung bzw. Gyrus temporalis superior) (Godey et al. 2001; Edgar et al. 2003; Thoma et al. 2003). In einer Untersuchung von Weisser et al. (2001) finden sich zusätzlich Belege für eine Beteiligung des auditorischen sowie des frontalen Cortex an den Abläufen der P50. Ein Grundproblem aber bleibt: Die Studien identifizierten zwar die neuroanatomischen Strukturen, welche die P50 vermutlich generieren, zeigen aber damit nicht notwendigerweise die neuronalen Netzwerke und Regelkreise auf, die an den komplexen Gating-Mechanismen beteiligt sind und in der Modulation der P50 eine Rolle spielen. Weitere Informationen über die involvierten neuroanatomischen Strukturen könnten sog. ‚Läsions-Studien‘ liefern: Knight et al. (1999) berichten von einem beeinträchtigten Sensorischen Gating bei Patienten mit unilateralen Schädigungen des frontalen Cortex. Die Vermutung lautete, dass die frontale Hirnschädigung zu einer Unterbrechung inhibitorischer Regelkreise auf die primär sensorischen Cortices und damit zu einer schlechteren Gating-Leistung führte. Eine Arbeit von Tregellas et al. (2007) untersucht die am auditorischen Gating der P50 beteiligten neuroanatomischen Strukturen anhand einer Kombination aus fMRI- und EEG-EKP-Messungen an einem kleinen kontrollierten Kollektiv von Schizophreniepatienten. Die Patientengruppe zeigte eine reduzierte P50-Suppression gegenüber der gesunden Kontrollgruppe, die mit der hämodynamischen Antwort der fMRI-Messungen positiv korrelierte. Im Vergleich zu den gesunden Probanden fanden sich bei den Patienten im fMRI verstärkte Aktivierungsmuster im Hippocampus, Thalamus sowie im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Ein Gruppenunterschied in den Bereichen des superioren temporalen Gyrus wurde nicht beobachtet. Tregellas et al. (2007) gehen somit davon aus, dass die fMRI-Mehraktivierungen in den beschriebenen Gehirnbereichen als Beweis für verminderte inhibitorische Funktionen im Rahmen der Schizophrenieerkrankung gelten können. Ehlis et al. (2009) bedienen sich der simultanen Aufzeichnung von EEG- (Messung der Ereignis korrelierten Potentiale, EKPs) und NIRS-Daten, um differenziertere

Aussagen zu den anatomischen Korrelaten des Sensorischen Gatings treffen zu können. Bei einem gesteigerten Maß an Sensorischem Gating wurde mittels NIRS eine hohe Aktivität in den frontalen und temporo-parietalen Cortices gemessen. Des Weiteren fand sich gemäß Ehlis et al. (2009) eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Sensorischen Gatings und der Stärke der hämodynamischen Antwort im linken (prä-)frontalen und temporalen Cortex während des P50-Doppelklick-Paradigmas. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den bisher veröffentlichten Studien und belegen den möglicherweise inhibierenden Einfluss des frontalen Cortex auf den primär auditorischen Cortex unter Ablauf des P50-Doppelklick-Paradigmas.

1.3.5 Defiziente Gatingmechanismen

Eine Minderfunktion des Sensorischen Gatings gilt vielfach als mögliche Komponente in der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen. In diesem Zusammenhang wurden bislang die bipolar affektive Störung, die Manie, die Schizophrenie sowie die Alzheimer'sche Erkrankung genannt. Vergleichbar dem COMT-Polymorphismus untersuchte man verstärkt insb. in den späten 80er und frühen 90er Jahren das Sensorische Gating als Ausdruck eines möglichen Endophänotyps bei den verschiedensten psychiatrischen Krankheitsbildern, um mehr über deren Pathogenese in Erfahrung zu bringen. Vielversprechende Ergebnisse lieferten Studien zu Sensorischem Gating und Schizophrenie. Der Erste, der Sensorisches Gating an Schizophreniepatienten untersuchte, war Lawrence E. Adler (1982). Dabei bediente er sich des P50-Paarstimulus-Paradigmas (vgl. Kapitel 1.3.3). Die akustischen ‚Klicks‘ wurden den Probanden während der Untersuchung in verschiedenen Intervallen dargeboten. Für das 500 msec-Intervall konnte Adler nachweisen, dass gesunde Kontrollpersonen eine über 90%-ige Reduktion der Amplitude $A(tS)$ auf den Teststimulus hin zeigten. Die Amplitudenreduktion der Schizophreniepatienten auf den Teststimulus hingegen betrug lediglich 15% des Ausgangswertes. Auch die Ergebnisse der 2-Sekunden-Intervalle wiesen auf ein mangelhaftes Gating bei Erkrankten hin. Eine Vielzahl von Studien

konnten Adlers Ergebnisse bis heute replizieren und die beeinträchtigte Funktion des Sensorischen Gatings als Endophänotyp der Schizophrenie bestätigen (Freedman et al. 1987; Nagamoto et al. 1989; Boutros et al. 1991; Waldo et al. 1992; Ward et al. 1996; Cadenhead et al. 2000; Chen et al. 2005; Sánchez-Morla et al. 2008; Santos et al. 2010; Hall et al. 2011; Li et al. 2013). Zumindest teilweise Bestätigung finden die Ergebnisse durch Ringel et al. (2004): Patienten mit vorrangig Negativ-Symptomen bzw. dem hebephrenen Subtyp der Schizophrenie zeigten eine schlechtere P50-Performance als die gesunde Kontrollgruppe. Patienten mit akuter, transienter oder zyklischer Psychose unterschieden sich im Hinblick auf die P50-Suppression nicht von Gesunden. Darüber hinaus konnte kein Hinweis auf Einflüsse des Geschlechts, des Alters, der Dauer der Erkrankung und der aktuellen Medikation erbracht werden. Die Ergebnisse von Ringel (2004) belegen zwar Gatingdefizite bei einem Teil der schizophrenen Patienten, nicht aber bei allen. Auch Jansen et al. (2010) zeigen eine Beeinträchtigung der gemessenen akustisch evozierten Potenziale (AEPs). Dabei fanden sich bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu der Normgruppe der gesunden Erwachsenen schlechtere Gating-Leistungen für alle drei gemessenen AEPs (P50, N100 und P300). Im Wesentlichen sei dies auf zwei grundlegende Mechanismen zurückzuführen, so die Autoren. Erstens auf die geringere Beständigkeit der neuronalen Antworten auf den konditionierenden Stimulus (kS) von Patienten gegenüber Gesunden; und zweitens auf die geringere Suppression der Amplituden auf den Teststimulus (tS) hin (Jansen et al. 2010). Kathmann et al. (1990) scheiterten an dem Versuch die P50-Suppression bei Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen zu reproduzieren.

Den Einfluss des COMT-Val/Met-Polymorphismus auf den P50-Endophänotyp der Schizophrenie wiesen Lu et al. (2007) in einer kontrollierten Studie an Schizophreniepatienten (n=42) und gesunden Kontrollen (n=25) nach. Grundlegende Annahme der Untersuchung: Der Neurotransmitter Dopamin spielt eine wichtige Rolle in kortikalen Informationsfilterprozessen. In der Studie zeigte sich der COMT-Polymorphismus in 10% der Gesamtgruppe verantwortlich für die Gating-Varianz, nachdem die Ko-Variablen Diagnose,

Raucherstatus und Einnahme antipsychotischer Medikation nicht Eingang in die Auswertung fanden. Homozygote Val-Allel-Träger wiesen die schlechtesten Gatingresultate auf. Die Schlussfolgerung lautete, dass die Regelkreise des sensorischen Gatings homozygoter Val-Allel-Träger mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit negativ beeinflusst werden. Dies ist gemäß Lu et al. (2007) als Beleg für den genetischen Einfluss des COMT-Gens auf das Sensorische Gating und den P50-Endophänotyp zu werten und unterstreicht gleichermaßen die Rolle des präfrontalen Dopamins in auditorischen Filterprozessen.

Verschiedene Studien untersuchten das Sensorische Gating anhand des P50-Paarstimulus-Paradigmas ebenso bei Patienten mit bipolarer Störung. So bestätigten Sánchez-Morla et al. (2008) zunächst einen P50-Gatingdefekt als neurobiologischen Marker der Schizophrenie. Des Weiteren gelang der Nachweis eines beeinträchtigten Gatings bei Patienten mit bipolarer (affektiver) Störung. In der spanischen Studie fanden sich jeweils signifikante Gating-Defizite in den zwei untersuchten Patientenkollektiven (81 Patienten mit bipolarer Störung und 92 Schizophreniepatienten) verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe (n=67). Auch Lijffijt et al. (2009) kommen zu dem Schluss gestörter Gating-Regelkreise bei Patienten mit bipolarer Störung. Im Rahmen der Studie wurden neben der P50 auch die akustisch evozierten Potentiale N100 und P200 gemessen. Patienten hatten gegenüber gesunden Kontrollen sowohl höhere P50-, N100- und P200-Gating-Quotienten als auch niedrigere Differenz-Werte ($S1[\text{Amplitude}] - S2[\text{Amplitude}]$). Die Ergebnisse sprechen somit für eine verminderte Funktion der untersuchten Gating-Regelkreise bei Patienten mit bipolarer Störung über das AEP der P50 hinaus (Lijffijt et al. 2009). Cabranes et al. (2013) untermauern die Ergebnisse mit einer kontrollierten Untersuchung an über 120 Patienten mit bipolarer Störung. Es findet sich ein signifikantes Gating-Defizit bei Patienten mit bipolarer Störung aller Subgruppen, wobei die Gating-Resultate gemessen an der Schwere der Erkrankung variierten (Cabranes et al. 2013).

Auch in der Erforschung der Alzheimer-Erkrankung fand das P50-Paarstimulus-Paradigma Eingang in die Literatur. Zu berücksichtigen ist dabei, dass klinisch bereits sehr früh von einer Beeinträchtigung inhibitorischer

Regelkreise bei Alzheimerpatienten ausgegangen wurde. Die Unterdrückung redundanter Informationen gilt als wesentliche Grundvoraussetzung für eine effiziente Verarbeitung kognitiver Prozesse. Hauptsächlich geschieht dies durch präfrontale neuronale Netzwerke, die in diesem Zusammenhang eine modulierende Funktion wahrnehmen (Thomas et al. 2010). So beschreiben Jessen et al. (2001) ein signifikantes Gating-Defizit bei einer kleinen Gruppe von Alzheimerpatienten (n=17) gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe (n=17). Als mögliche Ursache wird eine cholinerge Dysfunktion diskutiert, bedingt durch die geringere Expression von nikotinischen $\alpha 7$ -Acetylcholin-Rezeptoren bei Alzheimerpatienten. Eine Arbeit von Cancelli et al. (2006) untersuchte das P50-Paradigma bei einem kleinen kontrollierten Kollektiv (n=18) von Alzheimerpatienten vor dem Start einer Therapie mit dem Antidementivum Donepezil (reversible Hemmung der Acetylcholinesterase), sowie ein und 3 Monate nach Therapiebeginn. Im Rahmen der ersten Messung fand sich bereits ein eingeschränktes Gating bei Alzheimerpatienten gegenüber gesunden Kontrollen (n=15). Eine Korrelation zu neuropsychiatrischen Symptomen bestand nicht. Auch in den Folgemessungen führte die medikamentöse Therapie zu keiner Verbesserung der Gating-Leistungen, reduzierte allerdings die P50-Amplituden – möglicherweise bedingt durch eine beschleunigte Dopaminfreisetzung durch Donepezil, die bereits in vitro gezeigt wurde (Cancelli et al. 2006).

Thomas et al. (2010) berichten ähnliche Ergebnisse: Bei Alzheimerpatienten waren im Vergleich zu den untersuchten Kontrollkollektiven - bestehend aus jungen sowie alten Gesunden - schlechtere Gating-Resultate zu beobachten. Diese Defizite korrelierten mit der Leistung in den zusätzlich vorgelegten neuropsychologischen Tests (Mini-Mental-Status-Test, Trail-Marking-Test, Wortflüssigkeitstest, etc.). Je schlechter das sensorische Gating bei den Probanden ausfiel, desto schlechter schnitten die Versuchspersonen auch in den vorgelegten Tests ab (Thomas et al. 2010).

Neben den vielfach reproduzierten Ergebnissen eines verminderten Sensorischen Gatings bei Schizophreniepatienten im Sinne eines stabilen Endophänotypen, konnte auch in Studien zur Alzheimer'schen-Erkrankung und

der bipolaren Störung eine Dysfunktion des Sensorischen Gatings nachgewiesen werden. Große Bedeutung für die normale Funktion des Gatings erlangen intakte inhibitorische Regelkreise, die redundante Informationen unterdrücken können. Als Sitz dieser inhibitorischen Regelkreise gilt vor allem der präfrontale Cortex mit seinen neuronalen Strukturen. Möglich scheint zudem ein Einfluss des COMT-Val/Met-Polymorphismus sowie des Neurotransmitters Dopamin auf das Phänomen des Gatings. Welche Störgrößen das Gating darüber hinaus beeinflussen können, soll im Folgenden dargestellt werden.

1.3.6 Sensorisches Gating, Nikotineinfluss und Medikation

Sensorisches Gating gilt als neurobiologischer Marker verschiedener psychiatrischer Erkrankungen (vgl. Kapitel 1.3.5). Interessant scheint in diesem Zusammenhang deshalb die Frage, in wie weit Gating-Phänomene von ‚außen‘ beeinflussbar sind? Handelt es sich um einen stabilen Parameter oder verändert sich Sensorisches Gating durch Nikotin bei positivem Raucherstatus oder durch die Einnahme von Psychopharmaka? Zahlreiche Studien untersuchten derlei Zusammenhänge mit teils differenten Ergebnissen.

Lawrence E. Adler erweiterte in den 90er Jahren zunächst seine Forschungen auf dem Gebiet des Sensorischen Gatings (vgl. Kapitel 1.3.3). So konnte er beispielsweise früh zeigen, dass die Gabe von Nikotin eine vorübergehende Normalisierung des P50-Gatings bei Probanden mit positiver Familienanamnese für Schizophrenie (Kauen eines nikotinhaltigen Kaugummi; Verwandte ersten oder zweiten Grades waren erkrankt) (Adler et al. 1992), als auch bei Schizophreniepatienten (Rauchen von Zigaretten) selbst zur Folge hatte (Adler et al. 1993). Die Art der Nikotinzufuhr (Kaugummi vs. Tabakrauch) spielte für das Ergebnis offensichtlich keine wesentliche Rolle. Zu berücksichtigen bleibt die Tatsache, dass es sich allerdings jeweils um die Untersuchung sehr kleiner Kollektive handelte. Mögliche Erklärung für die vorübergehende Normalisierung des Gatings ist laut Adler der Einfluss von Nikotin auf nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren. Vorübergehend deshalb, da

die Rezeptoren unter Einwirkung des Agonisten Nikotin rasch desensibilisieren. Die Ergebnisse stützen damit die Vermutung der möglichen Beteiligung einer nikotinisch-cholinergen Synapse am P50-Gating (Adler et al. 1992). Bekräftigt wird die Vermutung Adlers durch Ergebnisse von Freedman et al. (1994) und Leonard et al. (1996). Leonard beschrieb den Rezeptor exakter und ging – gestützt durch Untersuchungen am Tiermodell – von einer Beteiligung des nikotinischen $\alpha 7$ -Acetylcholin (ACh)-Rezeptors an inhibitorischen Regelkreisen der P50 aus. Auch Adler nahm in Rückgriff auf seine ersten Ergebnisse nun eine wesentliche Rolle des $\alpha 7$ -Acetylcholin-Rezeptors in der Pathogenese der Schizophrenie durch dessen Beteiligung im Gating-Prozess an (Adler et al. 1998). Weitere Studien zu Sensorischem Gating, dem Einfluss von Nikotin auf den $\alpha 7$ -Acetylcholin (ACh)-Rezeptor und die P50-Regelkreise untermauern die bisherigen Vermutungen: durch die Applikation von Nikotin (inhalativ, transdermal oder oral) konnte jeweils eine kurzfristige Verbesserung des Sensorischen Gatings vorwiegend bei Schizophreniepatienten, deren Verwandten aber auch Gesunden erreicht werden (Martin et al. 2007; Leonard et al. 2007; Knott et al. 2010b; Chen et al. 2011, Turetsky et al. 2012). In einem weiteren Schritt betrachtete man die Zusammenhänge zwischen Nikotineinfluss, Dopaminhaushalt und Sensorischem Gating. So untersuchten Knott et al. (2010a) zunächst in einer doppelblinden Studie die akute Nikotinwirkung auf das P50-Gating bei Nichtrauchern (n=24) mit unterschiedlicher Dopamin-D2-Rezeptor-Allelausprägung. In der Placebogruppe unterschieden sich die A1(+)-Allel-Träger [Genotypen A1/A1 und A1/A2; reduzierte Rezeptordichte] im Vergleich zu den A1(-)-Allel-Trägern [Genotyp A2/A2; hohe Rezeptordichte] hinsichtlich der P50-Amplituden und des Gatings. Nikotin führte zu einer verminderten kS/S1-Amplitude bei A1(+)-Trägern; bei A1(-)-Trägern erhöhte sich zwar die tS/S2-Amplitude, verbesserte jedoch die Gatingleistung (Knott et al. 2010a). In einer zweiten Studie überprüften Millar et al. (2011) die Hypothese, dass Unterschiede im striatalen Dopaminlevel zu Veränderungen des auditorischen Gatings und dessen Modulation durch Nikotin führen. Die Unterschiede im striatalen Dopaminlevel ergaben sich durch differente genetische Ausprägungen des Dopamin-

Transporter-Gens (DAT1). Bei Trägern der metabolisch geringer aktiven Allelausprägung und damit höheren striatalen Dopaminleveln reduzierte sich die Gating-Leistung im P50-Paradigma unter akutem Nikotineinfluss im Vergleich zu den Ergebnissen ohne Nikotineinwirkung. Das Ergebnis scheint somit gut zu der Annahme eines umgekehrt u-förmigen Zusammenhangs zwischen Dopaminniveau und Frontalhirnfunktion bzw. Medikamentenwirkung zu passen (Millar et al. 2011). De la Salle et al. (2013) veröffentlichten Ergebnisse einer Studie, welche die Effekte des COMT-Val/Met-Polymorphismus auf das Sensorische Gating und dessen Modulation durch Nikotin untersuchte. Dabei konnten die Resultate im Wesentlichen die vorab formulierte Hypothese bestätigen: erhöhte Dopaminlevel (bedingt durch Nikotinstimulation oder Met-Allel-Trägerstatus) wirkten sich positiv auf zuvor eingeschränkte Gatingleistungen und negativ auf zuvor gute Gatingleistungen aus (De la Salle et al. 2013).

Die Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse kommt klar zu dem Fazit einer deutlichen Überrepräsentation von Rauchern unter Schizophreniepatienten. Mehr als 80% der Patienten sind Raucher, verglichen mit ca. 25% in der Normalbevölkerung (Leonard et al. 2007). Hierbei handelt es sich um eine Art Selbstmedikation. Durch die intensive Nikotinzufuhr wird der Versuch unternommen, die pathologisch veränderten neuronalen Abläufe – seien diese nun bedingt durch defiziente nikotinsche Acetylcholin-Rezeptoren oder eine Dysfunktion im Zusammenspiel mit dem Dopaminstoffwechsel – zu korrigieren.

Weitere Studien untersuchten mögliche Interaktionen zwischen Sensorischem Gating und der Einnahme von Medikamenten. Nagamoto et al. (1996) beschrieben eine Verbesserung der P50-Leistung bei Schizophreniepatienten unter Clozapin-Therapie (n=9). Sechs Patienten, die klinisch auf eine Clozapin-Therapie ansprachen, zeigten einen signifikanten Abfall der P50-Ratio im Vergleich zu deren eigenen P50-Ergebnissen vor Therapiebeginn. Der Effekt beruhte am ehesten auf einer Erhöhung der S1-Amplitude. Die drei Patienten, die nicht auf die Clozapin-Therapie reagierten, zeigten keine Veränderung der

P50-Ratio (Nagamoto et al. 1996). Light et al. (1999) wiesen bei einer kleinen Gruppe gesunder Probanden den Einfluss von Dextro-Amphetamin auf die P50 nach. Zunächst fand sich bei den mit Amphetamin behandelten Probanden eine signifikante Reduktion der Gating-Leistung im Vergleich zu den Ausgangsmessungen ohne Medikamenteneinfluss. Darüber hinaus fanden sich signifikant schlechtere Gating-Leistungen in der Amphetamin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Somit scheint Dextro-Amphetamin durch eine Störung der Gating-Regelkreise einen negativen Einfluss auf die P50-Suppression bei Gesunden zu nehmen (Light et al. 1999). Eine weitere Arbeit von Light et al. (2000) analysierte den Einfluss von typischen und atypischen Neuroleptika auf das Sensorische Gating bei Schizophreniepatienten. Die mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten (n=13) wiesen eine normale P50-Suppression auf. Patienten, die mit einem typischen Neuroleptikum (n=13) therapiert wurden, zeigten ein deutlich schlechteres Gatingverhalten. Adler et al. (2004) konnten die Ergebnisse in einem wesentlich größeren Kollektiv zum Teil replizieren. Gegenübergestellt wurden die P50-Gating-Resultate von gesunden Kontrollen (1), Schizophreniepatienten die mittels typischen Neuroleptikum (2) behandelt wurden und Schizophreniepatienten, die atypische Neuroleptika (3) (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin) erhielten. Gesunde Probanden zeigten eine signifikant stärkere P50-Suppression als Patienten der Gruppe (2) [typische Neuroleptika]. Patienten der Gruppe (3) [atypische Neuroleptika] reihten sich mit ihren P50-Gating-Quotienten dazwischen ein. Ein interner Gruppenvergleich aller mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten zeigte eine Normalisierung des Gating-Quotienten (S2-Reduktion > 50%) lediglich für die Clozapin-Untergruppe (Adler et al. 2004). Allerdings sind die Resultate mit vorsichtig zu bewerten: Potter et al. (2006) führten die unter Clozapin verbesserte P50-Suppression auf eine Überhöhung der k(S)-Amplitude zurück. Becker et al. (2004) verglichen 25 gesunde Probanden (A) mit je 25 Schizophreniepatienten unter Medikation mit Clozapin (B) bzw. einem typischen Neuroleptikum (C) hinsichtlich ihres P50-Gatings. Die mit einem typischen Neuroleptikum behandelten Patienten (C) wiesen die höheren Gating-Quotienten sowohl gegenüber Patienten der Gruppe (B), als

auch gegenüber gesunden Probanden (A) auf. Ein Unterschied hinsichtlich des Gatings zwischen gesunden Probanden und den mit Clozapin behandelten Patienten trat nicht auf. Somit verbesserte das atypische Neuroleptikum Clozapin das P50-Gating gegenüber konventionell behandelten Patienten (Becker et al. 2004). Eine Arbeit von Oranje et al. (2013a) belegte eine Verbesserung der Gating-Leistungen nach 6-monatiger Einnahme des atypischen Neuroleptikums Quetiapin bei Schizophreniepatienten. Arango et al. (2003) verglichen die Effekte von Haloperidol und Olanzapin auf die P50 bei Schizophreniepatienten. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der gemessenen P50-Ratios. Eine Verbesserung des Gatings war weder unter Haloperidol noch unter Olanzapin zu verzeichnen (Arango et al. 2003). Yee et al. (1998) fanden ebenso keine Unterschiede in den P50-Ratios zwischen Patienten, die mit Risperidon (n=17) und Patienten, die mit Fluphenazin (n=5) behandelt wurden. Allerdings fand sich eine signifikante Erhöhung der S2-Amplitude in der Fluphenazin-Gruppe. Auch Sánchez-Morla et al. (2009) maßen in einer kontrollierten Studie die P50 bei medikamentös behandelten Schizophreniepatienten (typische vs. atypische Neuroleptika). Bei allen Patienten fand sich ein signifikant schlechteres Gating als bei gesunden Versuchsteilnehmern. Eine Unterscheidung hinsichtlich des Gatings zwischen den unterschiedlich behandelten Patienten war nicht zu sehen. Ähnliche Ergebnisse präsentierten Hong et al. (2009): Schizophreniepatienten, die noch nie eine medikamentöse Therapie mit Psychopharmaka erhalten hatten, zeigten keine Veränderung ihres Gatings nach der Behandlung mit typischen oder atypischen Neuroleptika. Auch andere Medikamentenklassen wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die P50 untersucht. So zeigten Adler et al. (2005) nach Gabe von Ondansetron – einem 5HT₃-(Serotonin)-Antagonisten – eine signifikante Verbesserung des P50-Gatings bei Schizophreniepatienten unter antipsychotischer Medikation. Eine mögliche Erklärung hierfür schien die Tatsache, dass die Gabe eines 5HT₃-Antagonisten im Tiermodell zunächst zu einer vermehrten Freisetzung von Acetylcholin führte. Über Acetylcholin, dessen Interaktion mit dem nikotinergen $\alpha 7$ -Acetylcholin-Rezeptor und dessen Einfluss auf den Dopaminhaushalt konnte schließlich eine Verbesserung der

P50-Antwort erreicht werden. Mit Ondansetron schien demnach eine medikamentöse Möglichkeit gegeben, die cholinerge Transmission auf Rezeptorebene zu beschleunigen (Adler et al. 2005). Eine Verbesserung des P50-Gatings zeigte sich auch nach dem einmaligen Einsatz des α 2-Blockers Clonidin bei Schizophreniepatienten unter stabiler neuroleptischer Medikation. Die Gating-Quotienten besserten sich nicht nur, sie normalisierten sich sogar (Oranje et al. 2013b).

Die Ergebnisse zum Einfluss insb. neuroleptischer Medikation auf Sensorisches Gating und die P50 zeigten sich bislang uneinheitlich. Dennoch scheint es eine Tendenz in Richtung einer (subtilen) Interaktion zu geben. Die Identifikation aller am Gating-Prozess beteiligten Strukturen, Rezeptoren und Neurotransmitter scheint deshalb ein wichtiger und sinnvoller Ansatz künftiger Forschung zu sein, um ggf. neue medikamentöse Behandlungskonzepte zu entwickeln. Um akute Einflüsse von Nikotin oder einer evtl. bestehenden Medikation auf die P50 auszuschließen, wurden die in dieser Arbeit untersuchten Probanden gebeten mind. zwei Stunden vor Untersuchungsbeginn nicht mehr zu rauchen. Sofern eine regelmäßige Medikamenteneinnahme notwendig war, sollte diese für mind. 48 Stunden pausiert werden.

1.4 Hypothesen und Zielsetzung der Arbeit

Die Ergebnisse neuropsychologischer Tests sowie neurophysiologischer Untersuchungsverfahren (fMRI, NIRS, EEG) zeigen das Vorliegen eines sog. präfrontalen Defizits bei ADHS-Erkrankten. Der Neurotransmitter Dopamin gilt als wichtiger und zentraler Botenstoff in fronto-striatalen Regelkreisen und ist im Rahmen verschiedener Arbeitsgedächtnisprozesse des (prä-)frontalen Cortex von entscheidender Bedeutung. Die Idee des präfrontalen Defizits scheint insbesondere vor dem Hintergrund der postulierten Dopaminmangelhypothese stimmig. Die Hypothese stützt sich dabei auf den bereits vorgestellten genetischen Val/Met-Polymorphismus: Patienten mit der stoffwechselaktiveren Enzymform weisen durch den schnelleren Neurotransmitterabbau niedrigere Dopaminspiegel auf. Die Folge ist eine Beeinträchtigung neuronaler Prozesse. Darüber hinaus spricht vieles für eine Beteiligung präfrontaler Strukturen sowie des Botenstoffs Dopamin an Prozessen des sensorischen Gatings. Daraus ergeben sich für die vorliegende Arbeit folgende Hypothesen und Fragestellungen:

- 1.) Unterscheiden sich erwachsene ADHS-Patienten hinsichtlich des sensorischen Gatings von gesunden Kontrollen?

Hypothese: ADHS-Patienten weisen durch das vorliegende präfrontale Defizit ein schlechteres Sensorisches Gating (SG) als gesunde Kontrollen auf. Das eingeschränkte SG sollte sich sowohl in den Ereignis korrelierten Potentialen (EKPs) als auch in der Quellenlokalisation LORETA zeigen. Dabei dient die Rückrechnung der EEG-Daten über LORETA dem bildmorphologischen Nachweis des frontalen Defizits.

2.) Welchen Einfluss hat der COMT-Polymorphismus auf das sensorische Gating?

Hypothese: Je weniger Dopamin zur Verfügung steht, desto schlechter das Sensorische Gating. Val/Val-Allel-Träger mit den niedrigsten Dopaminspiegeln weisen ein schlechteres SG auf als Val/Met-Träger. Das homozygote Met/Met-Allel kodiert für den langsamsten Dopaminabbau und resultiert damit in den besten Gating-Ergebnissen.

3.) Zeigt sich der vorhandene Einfluss des COMT-Polymorphismus in einem unterschiedlichen Ausmaß für ADHS-Patienten und Kontrollen?

Hypothese: Der COMT-Einfluss unterscheidet sich zwischen den Diagnosegruppen. Möglicher Erklärungsansatz könnte das bei ADHS-Patienten generell bestehende frontale Defizit sein, welches modulierende Effekte des Polymorphismus überdeckt.

2. Material und Methoden

2.1 Neuropsychologische Tests und diagnostische Instrumente

Vor Durchführung der P50-Messung unter Ableitung eines EEGs wurden mithilfe neuropsychologischer Tests und diagnostischer Instrumente das Intelligenzniveau, die Symptomausprägung der ADHS im Kindesalter, die Händigkeit, sowie das Verhalten hinsichtlich des Alkohol-, Koffein- und/oder Nikotinkonsums inkl. aktueller Vigilanz ermittelt. Die gesamte Durchführung der Tests dauerte ca. 30 Minuten. Die im Folgenden genannten Fragebögen fanden dabei Verwendung.

- 1) Mehrfachwahl- Wortschatz- Test (MWT-B)
- 2) Adult Self Report Scale (ASRS)
- 3) Wender- Utah- Rating- Scale (WURS)
- 4) Wender Utah Rating Scale Kurzversion (WURS-K)
- 5) Edinburgh Handedness Inventory
- 6) Fragebogen zu Vigilanz, Koffein-, Nikotin-, und Alkoholkonsum

2.1.1 Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)

Zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus dient der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B) (Lehrl et al. 1974). Auf dem Fragebogen befinden sich 37 Wortzeilen mit je einem richtig anzukreuzenden Wort und vier sinnlosen Neologismen/Distraktoren. Die Aufgabe der Probanden besteht darin, das richtige Wort unter den vier falschen Wörtern zu erkennen. Die gesuchten Begriffe entstammen der Umgangss-, Bildungs-, oder Wissenschaftssprache (z.B. Tinxur – Kukutur – Fraktan – *Tinktur* – Rimsuhr). Die Summe der als richtig markierten Wörter ergibt den Gesamtpunktwert und variiert von 0 bis 37 Punkten. Dieser Gesamtpunktwert kann anhand einer Normentabelle in Prozentrangwerte, Standardwerte sowie Intelligenzquotient-Werte umgerechnet werden. Der MWT-B wurde bereits 1952 an einer repräsentativen Stichprobe von Personen im Alter zwischen 20 und 64 Jahren der Bundesrepublik

Deutschland standardisiert. Der Test kann bei Einzelpersonen oder Personengruppen angewendet werden. Es zeigen sich keine Lerneffekte, womit der MWT-B mehrmals von ein und derselben Person bearbeitet werden kann. Der Test ist robust gegenüber Störeinflüssen wie z.B. situativen Belastungen, Krankheit, Bettlägerigkeit usw. und zeigt sich über das Alter stabil (Lehrl et al. 1995). Die robuste Intelligenz, die an Fertigkeiten, Wissen und größtenteils an Sprache gebunden ist, wird kristalline oder kristalisierte Intelligenz genannt (Horn and Cattell 1967).

2.1.2 Adult ADHS Self Report Scale (ASRS)

Die Adult ADHS Self Report Scale (ASRS) ist ein von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelter Selbstbeurteilungsbogen, der die Ausprägungen der ADHS im Erwachsenenalter erfasst (Kessler et al. 2005; Adler et al. 2006). In der vorliegenden Dissertation wurde die deutsche Version der ASRS von Reuter und Kirsch (2006) verwendet. Auf dem ASRS sind insgesamt 18 Items aufgelistet, welche auf einer fünfstufigen Skala von 0 (nie) bis 4 (sehr oft) von dem Probanden einzuschätzen sind. Der Gesamtwert variiert von 0 bis 72, wobei eine Untergliederung in die zwei Subskalen der Unaufmerksamkeit (A) und der Hyperaktivität/Impulsivität (B) zu beachten ist. Die ersten neun Items bilden die Subskala der Unaufmerksamkeit (A) ab, die übrigen Items überprüfen die Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität (B). Der Cut-Off-Wert liegt bei 17 Punkten. Werte zwischen 17 bis 23 gelten als Indikator für das wahrscheinliche Vorliegen einer ADHS. Werte ab ≥ 24 werden als sehr wahrscheinlich für das Vorliegen einer ADHS angesehen (Kessler et al. 2005).

2.1.3 Wender-Utah-Rating-Scale (WURS)

Die Wender-Utah-Rating-Scale (WURS) ist ein retrospektiver Selbstauskunftsbogen und dient der Erfassung von ADHS-Symptomen (Ward et al. 1993). Mittels 25 verschiedener Items werden retrospektiv die Symptome

der Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität sowie der emotionalen Labilität im Alter von 6 bis 10 Jahren beschrieben. Die Probanden sollen die Ausprägung der Symptome anhand einer fünfstufigen Skala von 0 (trifft nicht zu) bis 4 (stark ausgeprägt) einschätzen, wobei der Gesamtsummenwert zwischen 0 und 100 variiert. Ward et al. (1993) erstellten die WURS zuerst mit 61 Items, die der ‚*Monographie Minimal Brain Dysfunction in Children*‘ von Wender (1971) entstammte. Davon wurden diejenigen Items ausgewählt, welche Patienten mit ADHS und gesunde Probanden am besten differenzierten. Nach Ward et al. (1993) zeigten die Gesamtscores zwischen erwachsenen ADHS-Patienten (n=81), unipolar depressiven Patienten (n=70) und gesunden Probanden (n =100) signifikante Unterschiede. Die ADHS-Patienten erreichten demnach durchschnittlich 62.2, die Gruppe der Depressiven 31.7 und die Gruppe der Gesunden 16.1 Gesamtpunkte. Der Punkt-Mittelwert der Patienten mit Depression lag zwischen den Mittelwerten der ADHS-Patienten (höchster Mittelwert) und gesunder Probanden (niedrigster Mittelwert).

2.1.4 Wender Utah Rating Scale Kurzversion (WURS-K)

Die Wender Utah Rating Scale Kurzversion (WURS-K) ist – ebenso wie die WURS - ein Selbstbeurteilungsverfahren, welches den Ausprägungsgrad einer HKS bzw. einer ADHS im Kindesalter bei Erwachsenen retrospektiv erfasst (Retz-Junginger et al. 2002). Von den 61 Items der Wender Utah Rating Scale selektierte Retz-Junginger (2002) 25 Items unter Berücksichtigung der mittleren Antwortausprägungen, der Trennschärfen sowie der inhaltlichen Aspekte der einzelnen Fragen. Probanden, die die WURS-K bearbeiten, werden zunächst aufgefordert sich an ihre Kindheit und speziell an das Alter zwischen 8 und 10 Jahren zurückzuerinnern. Für den Probanden gilt es abzuschätzen, in welcher Ausprägung die aufgeführten Eigenschaften (ADHS-Symptomatik) in der Kindheit zutrafen. Für diese Einschätzung stehen dem Probanden fünf Antwortalternativen von 0 (nicht oder ganz gering ausgeprägt) bis 4 (deutlich oder sehr stark ausgeprägt) zur Verfügung. Von den 25 Items der WURS-K finden sich 17 Items der WURS und vier Kontrollfragen wieder, wobei die

Punkte der Kontrollfragen nicht in den Gesamtpunktwert mit eingerechnet werden (21 von 25). Daraus ergibt sich ein möglicher Gesamtpunktwert in einem Bereich von 0 bis 84 Punkten. Retz- Junginger (2003) untersuchten das Ausfüllverhalten anhand der in den Fragebogen aufgenommenen Kontrollitems. Der Gesamt- und Kontrollscore der WURS-K zeigte eine signifikant negative Korrelation, was auf die zuverlässige Beantwortung des Fragebogens schließen ließ. Ein Punktwert von ≥ 36 Punkten spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer ADHS. Bei Personen mit depressiven Symptomen liegt der Cut-Off-Wert bei ≥ 46 Punkten (Ward et al. 1993; Retz-Junginger et al. 2002; Hill et al. 2009).

2.1.5 Edinburgh Handedness Inventory

Der Edinburgh Fragebogen zur Händigkeit differenziert 10 plus 2 Items zur Bestimmung der vorwiegend genutzten Hand. Die ersten 10 Items beziehen sich dabei ausschließlich auf die Benutzung der Hand beim Schreiben, Zeichnen, Werfen usw., wobei Item 11 auf die Benutzung des Fußes (Mit welchem Fuß treten Sie einen Ball?) und Item 12 auf die Nutzung des dominanten Auges abzielen (Welches Auge benutzen Sie beim einäugigen Sehen?). Der Proband wird gebeten seiner Neigung entsprechend zu antworten. Bevorzugt dieser bei der aufgeführten Tätigkeit eine bestimmte Hand, ist ein Plus-Symbol (+) in die Spalte entsprechend der rechten oder linken Hand einzusetzen. Ist die Präferenz so stark ausgeprägt, dass von sich aus niemals die andere Hand benutzt würde, wird ein Doppel-Plus (++) markiert. Ist eine eindeutige Entscheidung nicht möglich, sollen beide Spalten mit einem Plus markiert werden. Bei einigen der abgefragten Aktivitäten werden beide Hände benötigt. In diesen Fällen ist exakt der Anteil benannt, für den die Händigkeit erfragt werden soll (z.B. Kehren mit dem Besen – obere Hand) (Oldfield 1971).

2.1.6 Fragebogen zu Vigilanz, Koffein-, Nikotin- und Alkoholkonsum

Bezüglich des Konsums von Nikotin, Koffein und Alkohol wurde von den Probanden vorab ein detaillierter Fragebogen ausgefüllt. Anzugeben waren der generelle Gebrauch (ja/nein), die Art des Getränks (Kaffee, Wein, Bier, Schnaps, etc.), die Menge der konsumierten Genussmittel (Zigaretten pro Tag, Tassen bzw. Gläser pro Tag) sowie der letztmalige Genuss (Uhrzeit/Datum).

2.2 Methoden der neurophysiologischen Untersuchung

2.2.1 Untersuchungsbedingungen

Die neurophysiologischen Untersuchungen fanden nachmittags im Zeitraum von November 2006 bis Dezember 2008 im Labor für Klinische Neurophysiologie der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Würzburg (damalige Leitung Prof. Dr. med. A. Fallgatter) in einem verdunkelbaren Raum in ruhiger Umgebung statt. Die zu untersuchende Person saß bequem auf einem Stuhl und fixierte mit beiden Augen ein 30 cm hohes und 15 cm breites schwarzes Kreuz in ca. 80 cm Entfernung bei eingeschalteter Raumbelichtung. Dabei lagen die Unterarme entspannt auf einem davor befindlichen Tisch. Im Rahmen der Testung durchliefen die Probanden zusätzlich ein Ruhe-EEG (zunächst 3 min bei geschlossenen, dann 3 min bei geöffneten Augen) sowie ein Paradigma zur Aufmerksamkeitskontrolle, dessen Ergebnisse nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind. Die Reihenfolge der Paradigmen bestand zunächst aus der Ableitung eines Ruhe-EEGs. Der weitere Ablauf der Messungen (P50-Paarstimulus-Paradigma vs. Aufmerksamkeitskontrolle) wurde zufällig entschieden. Im Untersuchungsraum befanden sich neben dem Probanden der Untersuchungsleiter und zwei Kontrollbildschirme. Sowohl Untersuchungsleiter als auch die Monitore waren durch einen Sichtschutz (mit Stoff überzogene Stellwand) von der Versuchsperson getrennt. Vor Ableitung des EEGs beantworteten die Probanden die in den Kapiteln 2.1.1 bis 2.1.6 vorgestellten Fragebögen. Nach Einwilligung in die Untersuchung und Unterzeichnung der

Einverständniserklärung wurde den Versuchsteilnehmern Venenblut zur genetischen Diagnostik unter sterilen Kautelen abgenommen. Hierzu wurde zunächst ein Stauschlauch - wahlweise am rechten oder linken Oberarm - angebracht und festgezogen. Nach Aufsuchen einer gut zu punktierenden Vene wurde die Entnahmestelle sorgfältig mehrmals mit Desinfektionsmittel (CutaSept®) und unter Verwendung von Tupfern nach ausreichend langer Einwirkzeit (20-30 sec) desinfiziert. Es erfolgte die Punktion der Vene mit anschließender Aspiration von 8-10 ml peripherem Venenblut; danach Lösen des Stauschlauchs, Rückzug der Kanüle, kurzfristige Kompression mittels Tupfer und Wundversorgung mittels Hautpflaster.

2.2.2 P50-Doppelklick-Paradigma

Vor dem Beginn der eigentlichen Messungen wurden jeder Testperson zunächst probeweise wenige Klicks mittels In-Ohr-Kopfhörern vorgespielt, um sicherzustellen, dass diese eindeutig von den Probanden zu hören waren. Die Klickdauer betrug wenige Millisekunden (0.05 msec) und zeigte dabei keinerlei An- oder Abschwellzeit. Während der Untersuchung wurden den Probanden 90 identische Klickpaare über insgesamt 15 Minuten dargeboten. Hierbei erfolgte die EEG-Ableitung, wobei die einzelnen Klicks in der EEG-Aufzeichnung markiert wurden. Der Zeitpunkt Null definierte sich durch den ersten hörbaren Klick (kS). Der Abstand zwischen den Klicks (kS und tS) betrug 500 Millisekunden (1 Trial), das Interstimulusintervall (ISI) 9.5 Sekunden. Während des P50-Paarstimulus-Paradigmas hatten die Probanden die Augen geöffnet. Traten während der EEG-Ableitung starke Muskelartefakte bspw. durch Anspannung der Kiefermuskulatur oder starke Augenbewegungen auf, wurden die Probanden vom Untersuchungsleiter erneut aufgefordert, die Gesichtsmuskulatur zu entspannen und ggf. den Mund leicht zu öffnen. Das schwarze Kreuz sollte nochmals fixiert werden. War eine ausreichende Messung (z.B. starke Überlagerung durch Artefakte, etc.) nicht auf Anhieb möglich, wurde das P50-Paarstimulus-Paradigma in einem zweiten Versuch wiederholt.

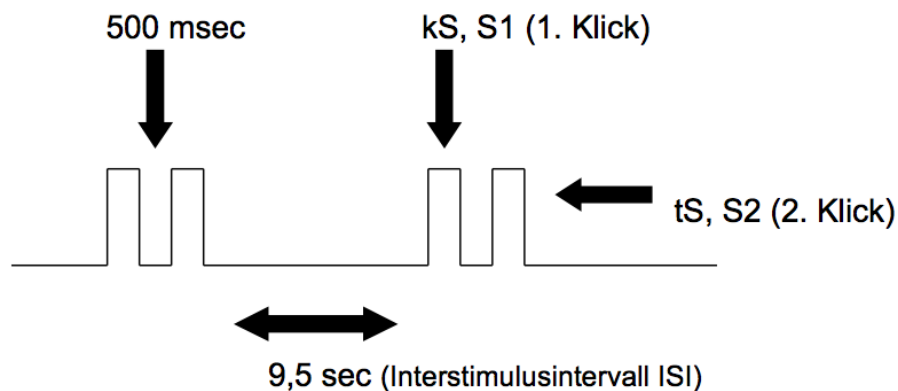


Abb. 9: Schema des P50-Paarstimulus-Paradigmas

2.2.3 EEG-Ableitung nach der 10/20-Methode

Die EEG-Ableitung erfolgte mittels 21-Kanal-EEG. Die Elektroden wurden nach dem erweiterten internationalen 10/20-System angebracht. Herbert Jasper entwickelte bereits 1958 das sog. 10/20-System, welches bis heute in der Ableitung von Elektroenzephalogrammen zur Anwendung kommt. Als Standardmethode ist das 10/20-System in Klinik und Forschung fest etabliert. Am Kopf des Probanden wurden zunächst die wichtigen Landmarken Nasion (tiefste Stelle zwischen Nasenwurzel und Stirnbein), Inion (prominenter Knochenvorsprung des Os occipitale) sowie die beiden paraaurikulären Punkte markiert. Die abgenommenen Strecken (in Zentimetern) zwischen den Punkten wurden als Prozentwerte definiert. Durch die Umrechnung über 10% und 20%-Schritte ließen sich alle weiteren relevanten Elektrodenpositionen ermitteln. Durch die prozentuale Berechnung der Elektrodenpunkte ist es dem Untersucher möglich, unterschiedlich große und verschiedenartig geformte Schädel in ein relatives Verhältnis zueinander zu setzen. Bezeichnet werden die Elektroden im 10/20-System wie folgt: Fp=frontopolar, F=frontal, T=temporal, C=zentral, P=parietal, O=okzipital, A=aurikulär und G=Erdung. Die Elektroden der linken Kopfseite sind durch ungerade Ziffern gekennzeichnet, Elektroden der rechten Seite durch gerade Ziffern. Zur Korrektur der Augenartefakte wurden zusätzlich zu den 21 Kopfelektroden drei weitere

Elektroden angebracht: Jeweils eine Elektrode lateral des rechten (EOGR) bzw. linken Auges (EOGL) sowie eine dritte Elektrode unterhalb des rechten Auges (EOGRU). Die Referenzelektrode wurde zwischen Fz und Cz platziert, die Erdungselektrode saß zwischen Fpz und Fz. Die insgesamt 26 Elektroden (Silver-EEG-Cup-Electrode, 10 mm Durchmesser, Nicolet Biomedical) wurden nach exakter Vermessung mittels Maßband und anschließender Übertragung der Punkte auf die Kopfhaut (Markierungsstift) durch eine selbstklebende und elektrisch leitfähige Paste (Elektrodenpaste von Medi-Trace, Graphic Controls, Buffalo) auf dem Kopf fixiert. Vor dem Anbringen der Elektroden wurde die Kopfhaut an den entsprechenden Elektrodenpositionen gereinigt und entfettet (EVERY Abrasive-Skin-Cleaning-Paste). Hierdurch sollte ein möglichst (elektrisch) störungsfreier Kontakt zwischen Kopfhaut und Elektrode ermöglicht werden. Die Impedanzen lagen stets unterhalb 5 k Ω .

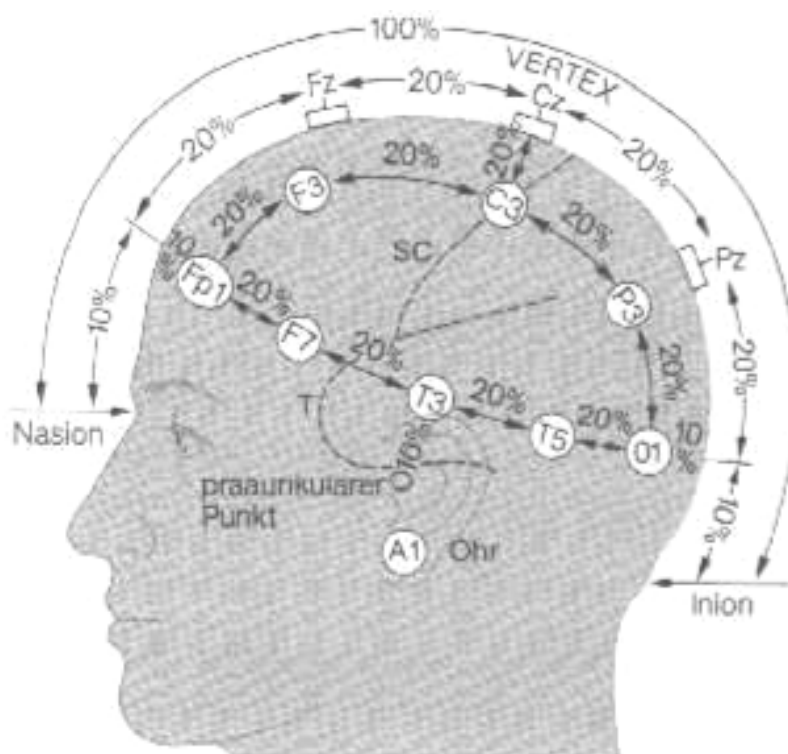


Abb. 10: EEG im internationalen 10/20-System (Seitenansicht, <http://neurologie.onlinehome.de/EEGSCH80.jpg/>)

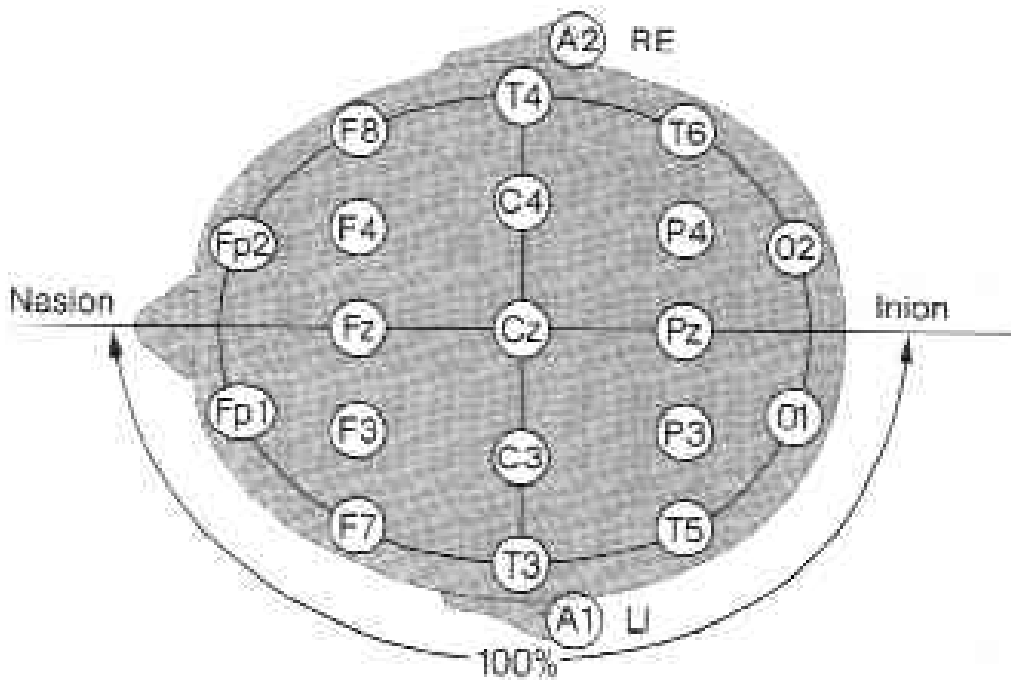


Abb. 11: EEG im internationalen 10/20-System (Aufsicht, <http://neurologie.onlinehome.de/EEGSCH80.jpg/>)

2.2.4 EEG-Auswertung

Die EEG-Daten wurden mit der Software Brain-Vision-Recorder (Brain Products GmbH, München, Deutschland) aufgezeichnet und mit dem Programm Brain-Vision-Analyzer (Brain Products GmbH, München, Deutschland) ausgewertet. Die Datensätze wurden zunächst mit einem Hochpass von 70 kHz und einem Tiefpass von 0.1 Hz gefiltert. Als Referenzelektroden dienten die Mastoiden (Elektroden TP 9 und 10). Durch die eigens angebrachten Ableitungen EOGL, EOGR und EOGRU erfolgte die Korrektur der aufgetretenen Augenartefakte. Die Software filterte die Augenartefakte aus den betroffenen EEG-Aufzeichnungen. Eine weitere Artefaktkorrektur erfolgte für die Ableitelektrode Cz. Kriterium für die Korrektur war eine Amplitudenschwankung über $\pm 70 \mu\text{V}$. Alle Segmente, die nach entsprechender Filterung und Re-Referenzierung die geforderten Kriterien nicht erfüllten, wurden aus der weiteren Datenanalyse

ausgeschlossen. Wies ein Proband nicht mindestens 40 artefaktfreie Epochen auf, wurden die Daten für die Auswertung nicht berücksichtigt. Alle artefaktfreien Epochen wurden gemittelt. Das Hauptaugenmerk der Auswertung galt der AEP-Komponente P50, einem positiven Maximum bei 40–80 msec. Analog der Bezeichnung P50 wird das Minimum unmittelbar vor Auftreten der P50-Welle als N50 (N=negativ) bezeichnet. Das folgende Kapitel beschreibt das Vorgehen zur Analyse der P50.

2.2.5 Analyse der P50-Welle

Die Bestimmung der P50-Amplituden nach konditionierendem Stimulus (kS oder S1) und Teststimulus (tS oder S2) erfolgte gemäß Nagamoto und Kollegen (1989) für jeden Probanden nach einem bestimmten festgelegten Algorithmus. Im Bereich von 40 bis 80 msec nach Präsentation des konditionierenden Stimulus wurde der höchste Punkt der EEG-Kurve (Peak) der gemittelten Potentiale aufgesucht. Ausgehend von diesem Peak konnte das vorhergehende Wellental identifiziert und markiert werden. Die Amplitudenberechnung der P50-Welle nach kS erfolgte mit der Formel $A(kS) = A(\text{Peak}) - A(\text{vorhergehendes Wellental})$. Der höchste Kurvenpunkt der Amplitude auf den Teststimulus (tS) wurde in einem Zeitfenster ± 10 msec um den Peak auf kS hin gesucht. Die Amplitude $A(tS)$ errechnete sich analog der Amplitude $A(kS)$. War auf den Stimulus tS im Intervall ± 10 msec kein Peak um den Kurvengipfel auf kS hin aufzufinden, wurde die Amplitude $A(tS)$ auf den Wert Null festgelegt. Die Einheit der berechneten Amplituden wurde in Mikrovolt (μV) angegeben. Der Gatingquotient Q errechnete sich nach Freedman et al. (1996) aus Amplitude (tS) geteilt durch Amplitude (kS) [$Q = A(tS) / A(kS)$]. Gemäß der Arbeit von Nagamoto et al. (1989) wurden Gatingquotienten von ≥ 2 auf exakt den Wert 2 festgelegt. Der Gatingquotient selbst ist dimensionslos (vgl. Ringel 2001).

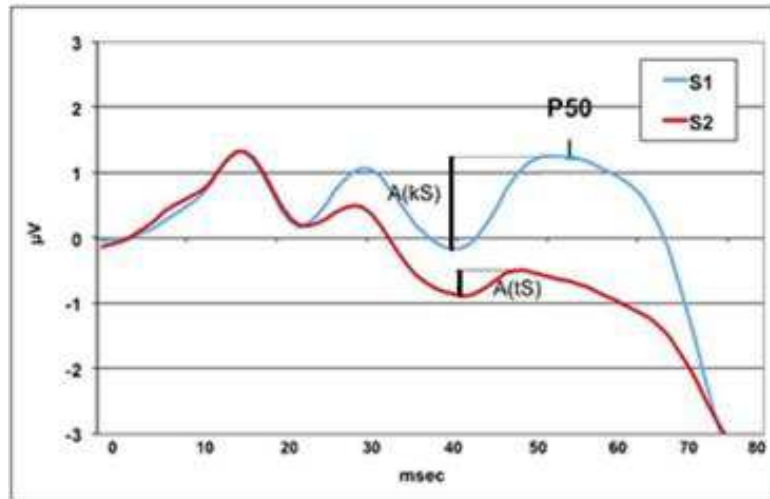


Abb. 12: Darstellung der P50-Amplituden-Ermittlung für $A(kS; S1)$ und $A(tS; S2)$ in der gesunden Kontrollgruppe; nach $kS/S1$ bzw. $tS/S2$ Aufsuchen des höchsten Punktes (Peak) im Bereich von 40 bis 80 msec, Markierung des vorhergehenden Wellentals; Die Berechnung erfolgt anhand der Formel $A(kS/tS) = A(\text{Peak}) - A(\text{vorhergehendes Wellental})$

2.2.6 Quellenlokalisierung mit LORETA

Die Quellenlokalisierung mittels LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) ermöglicht dem Untersucher eine dreidimensionale Darstellung der erhobenen Untersuchungsergebnisse. Hierzu werden die aufgezeichneten EEG-Potentiale zunächst zu zweidimensionalen Karten der Kopfoberfläche umgerechnet. Aus den ereigniskorrelierten EEG-Daten können dann mittels eines mathematischen Algorithmus Zuordnungen zu einzelnen Gehirnregionen errechnet werden. In diese Berechnung fließen anhand der gemessenen Spannungen der einzelnen Elektroden alle aktivierten Quellen zu einem gewissen Messzeitpunkt mit ein. Die dabei entstehenden Volumeneinheiten werden als sog. ‚Voxel‘ bezeichnet. Der zerebrale Cortex ist insgesamt in 2394 solcher Voxels aufgeteilt. Benachbarte Voxels sollen eine möglichst ähnliche Aktivität besitzen, um bildlich als Aktivierung bzw. als sog. Aktivierungsmuster dargestellt werden zu können. Insgesamt entspricht die Methode einer mathematischen Näherungslösung. Bei der Berechnung geht man davon aus, dass das Potential eines Voxels der Summe der Vektoren entspricht, die durch

die Lage der einzelnen Quellen und Elektroden definiert ist (Pascal-Marqui et al. 1994). Mathematisches Problem der Methode ist die fehlende Eindeutigkeit einer Rückrechnung zweidimensionaler Oberflächendaten in den dreidimensionalen Raum. Folge sind zahlreiche unterschiedliche potentielle Lösungsmöglichkeiten, die demnach nur näherungsweise berechnet werden können (Pacual-Marqui et al. 2002; vgl. Metzger 2004).

2.2.7 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen der Ergebnisse erfolgten mit der Statistik Software SPSS 13.0 (SPSS Inc.©, Chicago, 1989-2004). Es kamen dabei Tabellen zur Häufigkeitsverteilung, explorative Datenanalysen, die ein- sowie die multifaktorielle ANOVA (Analysis of Variance) bzw. Varianzanalyse und T-Tests bei unabhängigen Stichproben zur Anwendung. Die Auswahl der verschiedenen Tools zur Berechnung wurde den jeweiligen Messergebnissen, den differenten soziodemographischen Daten sowie den diagnostischen und genotypischen Subgruppen angepasst. Die durchgeführten Berechnungen führten zu keiner Verletzung des Hardy-Weinberg-Equilibriums. Die Rundung aller Ergebnisse legte man auf zwei Nachkommastellen fest, das Signifikanzniveau bei $p < .05$. Wurde das Signifikanzniveau bei der statistischen Auswertung nicht erreicht, so ist es im Folgenden ebenfalls auf zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

2.3 Stichprobenbeschreibung

2.3.1 Alter, Geschlecht und Ausschlusskriterien

An der Untersuchung nahmen sowohl ADHS-Patienten als auch gesunde Kontrollpersonen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren teil. In der gesunden Kontrollgruppe wurden insgesamt 25 Versuchspersonen (14 Frauen und 11 Männer) im Alter von 22 bis 27 Jahren untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 24.76 ± 1.13 Jahren. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte des Probanden, aktueller oder früherer Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch, regelmäßige Psychopharmaka- bzw. Medikamenteneinnahme oder psychiatrische Erkrankungen in der Familienanamnese.

In der Gruppe der Patienten befanden sich insgesamt 23 an ADHS erkrankte Personen (15 Frauen und 8 Männer) im Alter von 21 bis 35 Jahren, die sich ambulant in der Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Uniklinik Würzburg in Behandlung befanden oder kürzlich befunden hatten. Die Gruppe der ADHS-Patienten wurde nach den Kriterien der ICD-10 diagnostiziert. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe lag bei 27.87 ± 5.09 Jahren. Im Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen mittels T-Test bei unabhängigen Stichproben resultierte daraus ein Altersunterschied ($t(23.99) = -2.86, p < .05$) auf Signifikanzniveau. Die ADHS-Gruppe war zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als die Gruppe der Normen.

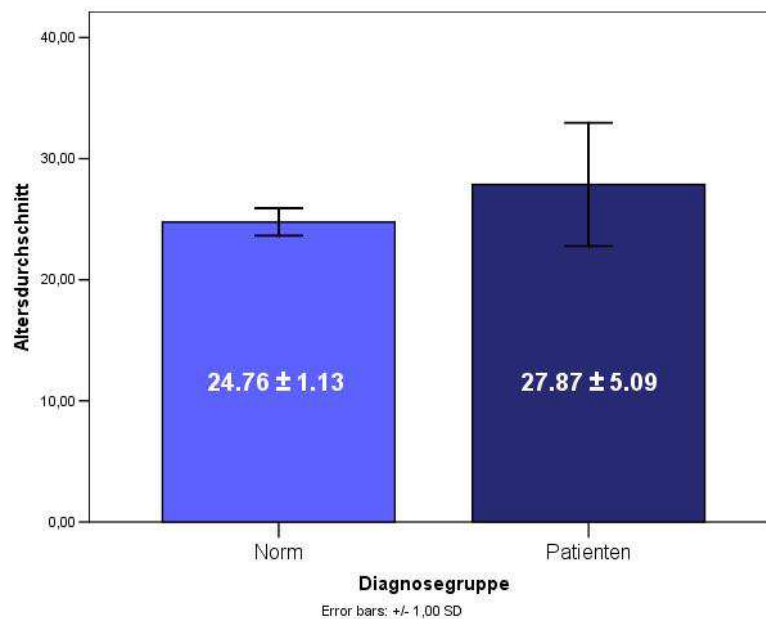


Abb. 13: Altersunterschied Normen vs. ADHS-Patienten (gesunde Kontrollen Alter = 24.76 ± 1.13 , ADHS-Patienten Alter = 27.87 ± 5.09 ; $t(23.99) = -2.86$, $p < .05$) (Sofern nicht anders angegeben, stellen die Fehlerbalken die Standardabweichung des Mittelwerts dar.)

Ausschlusskriterium bzgl. einer Studienteilnahme war eine aktuelle Stimulanzeneinnahme oder eine anderweitige medikamentöse Behandlung der ADHS zum Zeitpunkt der Untersuchung. War ein Patient medikamentös eingestellt, passte aber dennoch in das Studiendesign, so war das Absetzen der Medikation mindestens 48 Stunden vor Ableitung des EEGs erforderlich. Allen Probanden wurde der Versuchsablauf sowie das Procedere der Blutentnahme mündlich sowie schriftlich genau erläutert. Die COMT-Genotypen wurden anhand der entnommenen venösen Blutprobe im zugehörigen Labor der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik bestimmt. Die Blutprobe wurde unmittelbar vor Durchführung der Untersuchung unter sterilen Kautelen entnommen. Alle Versuchspersonen gaben ihr informiertes schriftliches Einverständnis zur Untersuchung. Die Ethikkommission der Universität Würzburg stimmte der Untersuchung zu, welche in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde.

2.3.2 Resultate der neuropsychologischen Tests

Die Ergebnisse der unmittelbar vor der Untersuchung durchgeführten neuropsychologischen Tests dienten einer genaueren Beschreibung der Stichproben bestehend aus ADHS-Patienten und gesunden Kontrollen. Hinsichtlich des Mehrfachwahl-Wortschatz-Tests (MWT-B) ergab sich in der Umrechnung des erzielten Gesamtpunktwertes der als richtig markierten Wörter auf Intelligenzquotient-Werte ein durchschnittlicher IQ innerhalb der gesunden Kontrollgruppe von 122.71 Punkten. Die Patientengruppe zeigte einen mittleren Intelligenzquotienten von 109.74 Punkten. Im Vergleich der Mittelwerte resultiert hieraus ein signifikanter Unterschied bzgl. des Faktors ‚Intelligenz‘ (MWT Normen = 122.71 ± 14.57 ; MWT Patienten 109.74 ± 10.34 ; $t(45.0) = 3.51$; $p < .05$).

Die Auswertungen der Adult Self Report Scale (ASRS) zeigten hinsichtlich des ASRS-Gesamtsummenwertes als auch der Subskalenniveaus signifikante Unterscheidungen der zwei untersuchten Kollektive: Der ASRS-Gesamtmittelwert der gesunden Kontrollgruppe lag bei 22.92 ± 6.60 Punkten, der der Patientengruppe bei 40.05 ± 8.89 ($t(42.0) = -7.34$; $p < .05$). Allerdings lagen von 4 Patienten keine auswertbaren ASRS Daten vor. In der Subskala der Unaufmerksamkeit (A) fand sich bei den Normen ein Mittelwert von 12.24 ± 3.56 , bei den Patienten ein Mittelwert von 21.42 ± 4.94 ($t(42.0) = -7.17$; $p < .05$). Die Subskala der Hyperaktivität/Impulsivität (B) erbrachte die folgenden Resultate: Normgruppe 10.68 ± 4.71 ; Patientengruppe 18.63 ± 6.21 ($t(42.0) = -4.84$; $p < .05$). Der Cut-Off des ASRS-Gesamtmittelwerts liegt bei 17 Punkten. Werte zwischen 17 bis 23 können als Indikator für das wahrscheinliche Vorliegen einer ADHS herangezogen werden. Werte ≥ 24 werden als sehr wahrscheinlich für das Vorliegen einer ADHS erachtet (Kessler, Adler et al. 2005), so dass inbs. die ASRS-Gesamtsummenwerte der Patientengruppe die Diagnose einer ADHS mit knapp 40 Punkten stark untermauern. Die ASRS-Resultate der gesunden Kontrollgruppe lagen allerdings mit knapp 23 Punkten ebenfalls relativ hoch.

Im Rahmen der Auswertung der Wender Utah Rating Scale Kurzversion (WURS-K) fand sich in der befragten Patientengruppe ein Gesamtscore von 55.52 ± 12.39 . Somit sprechen auch die Ergebnisse des WURS-K bei einem Cut-Off-Wert von ≥ 36 mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer ADHS in der Patientengruppe. Testergebnisse der gesunden Kontrollgruppe lagen nicht vor, so dass eine differenzierte Betrachtung hier leider nicht möglich war.

Hinsichtlich des Raucherstatus befanden sich in der gesunden Kontrollgruppe (n=25) 24 Nichtraucher und ein Raucher. In der Patientengruppe (n=23) bejahten 13 Probanden den regelmäßigen Nikotinkonsum (56.5%) bei insgesamt 10 Nichtrauchern (43.5%). Im Mittel wurde in der Gruppe der ADHS-Patienten der durchschnittliche Zigarettenkonsum mit 7.18 ± 9.03 Zigaretten/Tag (Minimum 0 (Gelegenheitsraucher); Maximum 25 Zigaretten/Tag entsprechend einer Schachtel/Tag) angegeben.

Der Blick auf den generellen Kaffeekonsum (Genuss von einer oder mehr Tassen Kaffee/Tag) zeigte in der gesunden Kontrollgruppe 17 regelmäßige Kaffeetrinker (68%) und 8 Nicht-Kaffeetrinker (32%). In der Gruppe der ADHS-Patienten tranken 15 Personen (65.2%) regelmäßig eine Tasse Kaffee oder mehr pro Tag, bei insgesamt 8 Nicht-Kaffeetrinkern (34.8%). Bezüglich des Alkoholkonsums wurde der generelle Konsum abgefragt: In der Normgruppe konsumierten 22 Personen (88%) regelmäßig Alkohol (> 1 Tag/Woche), 3 Personen tranken nie Alkohol (12%). In der Gruppe der ADHS Probanden fanden sich 15 Personen (65.2%) mit regelmäßigem Alkoholkonsum (> 1 Tag/Woche), bei 8 Anti-Alkoholikern (34.8%). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied im Trinkverhalten feststellen ($t(34.0) = -0.65$; $p = .52$).

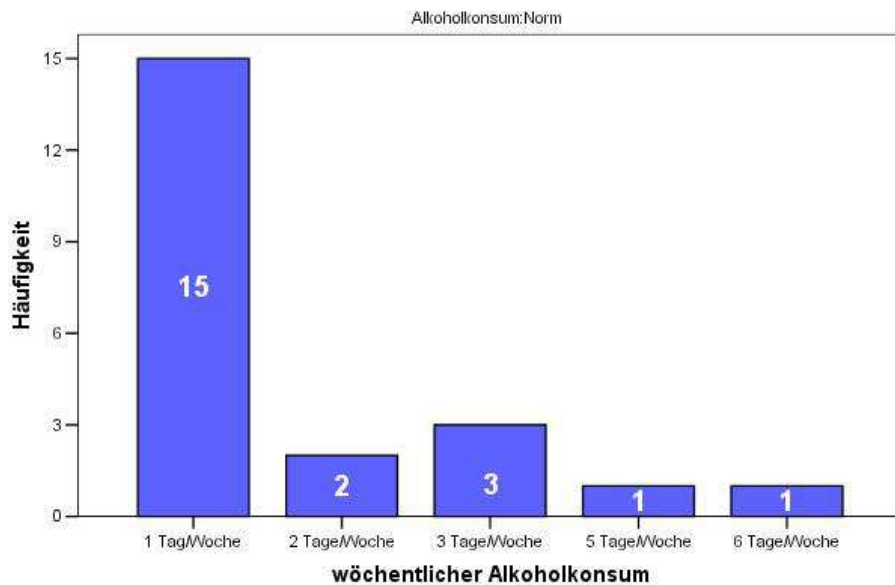


Abb. 14: Übersicht über den wöchentlichen Alkoholkonsum in der Normgruppe

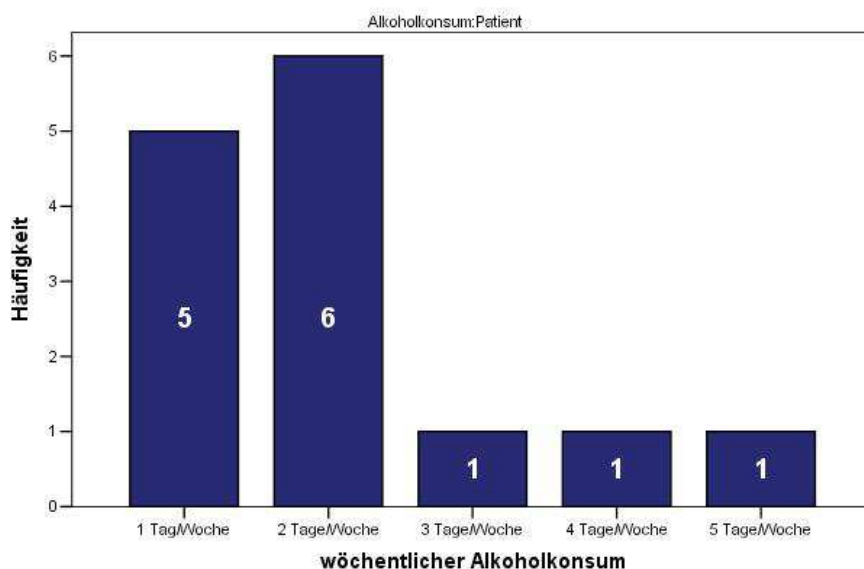


Abb. 15: Übersicht über den wöchentlichen Alkoholkonsum in der Patientengruppe

Unmittelbar vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden gebeten, ihre aktuelle Müdigkeit auf einer Skala von 0 (sehr müde) bis 100 (hellwach) einzuschätzen. Im Vergleich der Mittelwerte beider Kollektive zum Untersuchungszeitpunkt ließ sich ein deutlicher Unterschied feststellen. Die Kontrollgruppe war im Mittel mit 63.20 ± 18.09 Punkten (Minimum 28.00; Maximum 94.00) deutlich wacher als die Patientengruppe mit durchschnittlich

42.43 ± 16.95 Punkten (Minimum 14.00; Maximum 68.00). Damit ergibt sich eine mittlere Differenz von 20.77 auf Signifikanzniveau ($t(46.0) = 4,09$; $p < .05$).

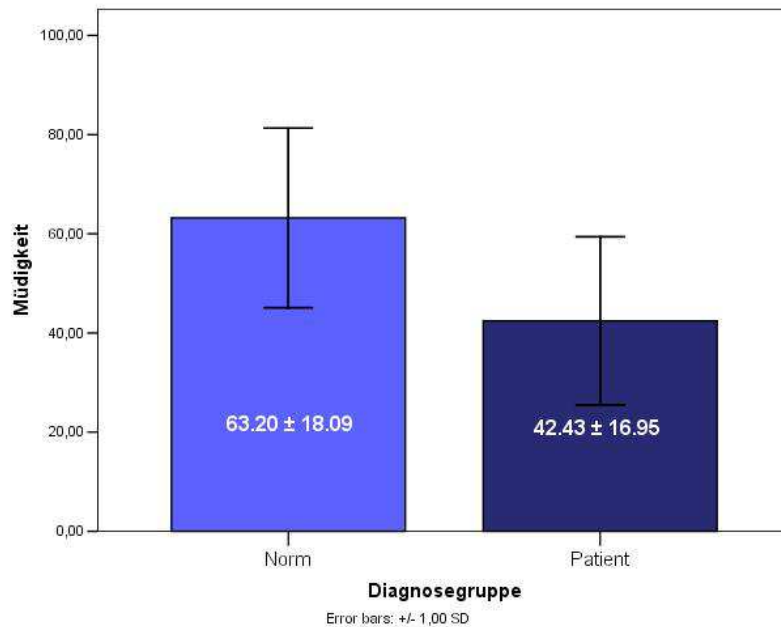


Abb. 16: Vergleich der Mittelwerte Müdigkeit (Müdigkeit Normen = 63.20 ± 18.09, Müdigkeit Patienten = 42.43 ± 16.95; $t(46.0) = 4,09$; $p < .05$) (Sofern nicht anders angegeben, stellen die Fehlerbalken die Standardabweichung des Mittelwerts dar.)

2.3.3 Allelverteilung des COMT-Gens

Bei der Analyse der Allelhäufigkeiten des COMT-Gens wurden zunächst beide Gruppen getrennt voneinander untersucht. In der gesunden Kontrollgruppe fand sich hinsichtlich des Val/Met-Polymorphismus die folgende Allelverteilung: Val/Val = 6 (24%), Val/Met = 12 (48%) und Met/Met = 7 (28%). In der Gesamtpopulation geht man von einer theoretischen Verteilungshäufigkeit der Allele von 1:2:1 (25:50:25%) aus. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die jeweiligen Häufigkeiten mit einer exemplarisch darüber gelegten Kurve der Gauß'schen-Normalverteilung. Die Allelverteilung entsprach in beiden Gruppen jeweils dem Hardy-Weinberg-Equilibrium.

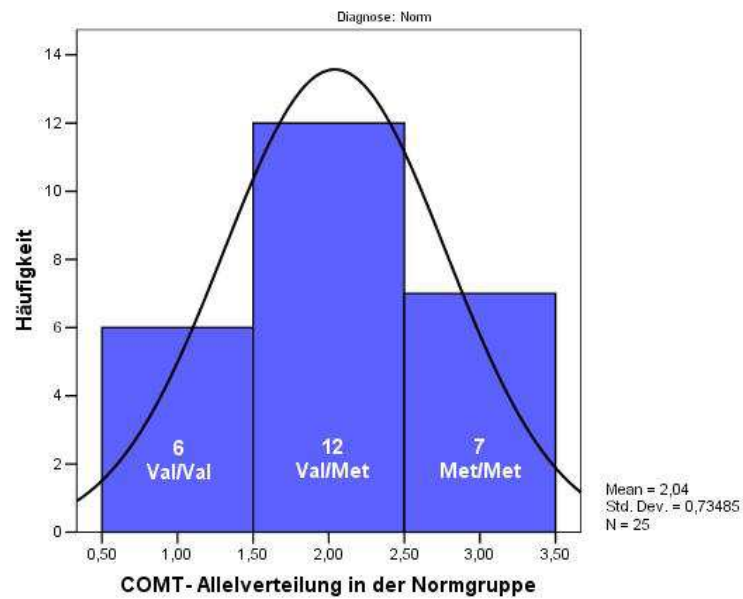


Abb. 17: Allelhäufigkeiten mit exemplarischer Normalverteilungskurve der Normgruppe (Val/Val = 24%, Val/Met = 48%, Met/Met = 28%)

Die Analyse der Allelhäufigkeiten des COMT-Gens in der Gruppe der ADHS-Patienten zeigte folgende Ergebnisse: Die Verteilung der Allele lag bei: Val/Val = 7 (30.4%), Val/Met = 13 (56.5%) und Met/Met = 3 (13%).

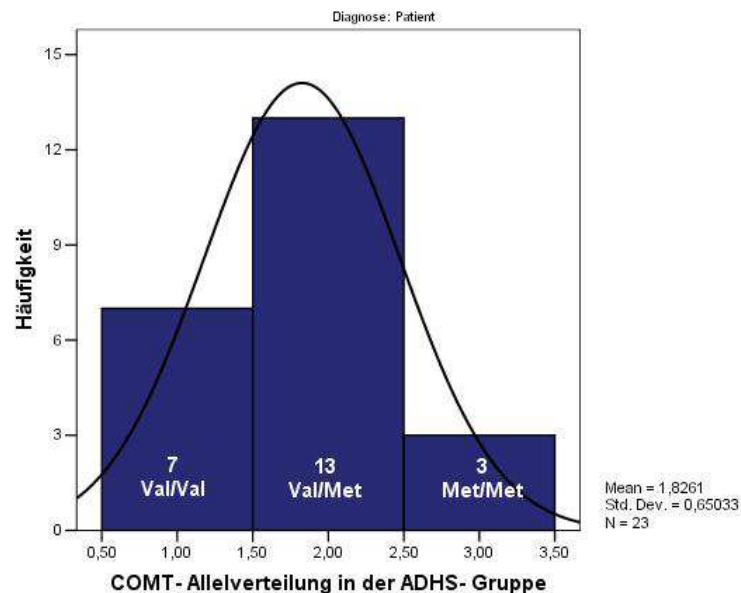


Abb. 18: Allelhäufigkeiten mit exemplarischer Normalverteilungskurve der Patientengruppe (Val/Val = 30.4%, Val/Met = 56.5%), Met/Met = 13%)

3. Ergebnisse

Im vorliegenden Ergebnisteil werden die Resultate beider untersuchter Gruppen getrennt dargestellt, falls dies zu einer besseren Übersicht notwendig ist.

3.1 P50-Paarstimulus-Paradigma

3.1.1 in der gesunden Kontrollgruppe

Zunächst werden die Ergebnisse hinsichtlich des P50-Paarstimulus-Paradigmas bzw. des sensorischen Gatings berichtet. Hinsichtlich der gemessenen Amplituden für die Stimuli k(S) und t(S) ergaben sich in der gesunden Kontrollgruppe die folgenden Ergebnisse: Die Mittelwerte plus den zugehörigen Standardabweichungen lagen für die Amplitude A(kS) bei $2.31 \pm 1.98 \mu\text{V}$, für die Amplitude A(tS) bei $0.95 \pm 0.78 \mu\text{V}$ und für den Gatingquotient Q (tS/kS) bei 0.37 ± 0.25 . Der T-Test der verbundenen Stichprobe zeigt bei dem Vergleich der Amplituden konditionierender Stimulus kS vs. Teststimulus tS eine signifikante Amplitudenreduktion von A(tS) auf A(kS) hin ($t(22) = 2.35$; $p < .05$).

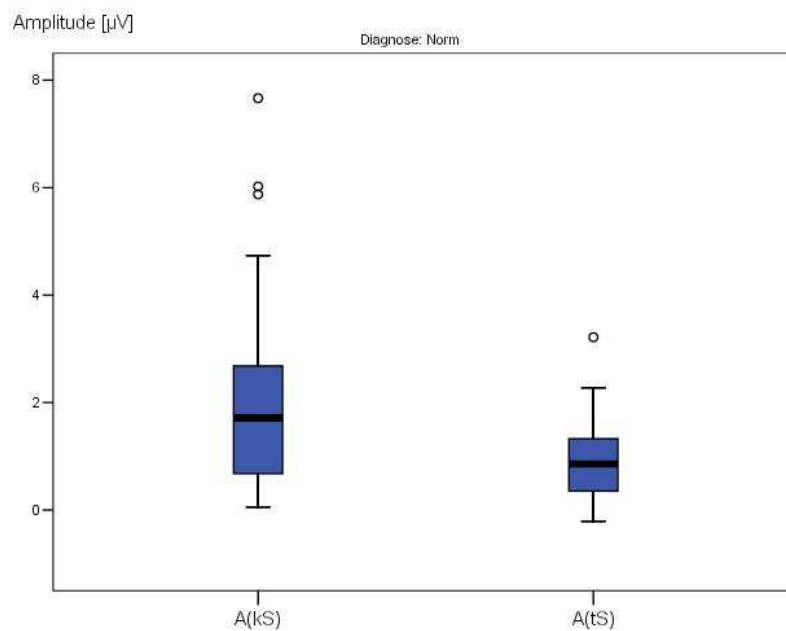


Abb.19: Boxplotdiagramm der Amplituden A(kS) und A(tS) der Normgruppe mit Median, Min/Max, SD, Maximalwerten und Ausreißern

3.1.2 in der ADHS-Patientengruppe

Die gemessenen Amplituden für die Stimuli k(S) und t(S) ergaben in der Gruppe der ADHS-Patienten die folgenden Werte: Die Amplitude A(kS) lag bei $2.01 \pm 1.45 \mu\text{V}$, die Amplitude A(tS) bei $1.28 \pm 0.86 \mu\text{V}$ und der Gatingquotient Q (tS/kS) bei 0.79 ± 0.65 . Im T-Test bei verbundenen Stichproben findet sich ebenfalls eine signifikante Reduktion von tS auf kS hin ($t(24.0) = 4.66$; $p < .05$).

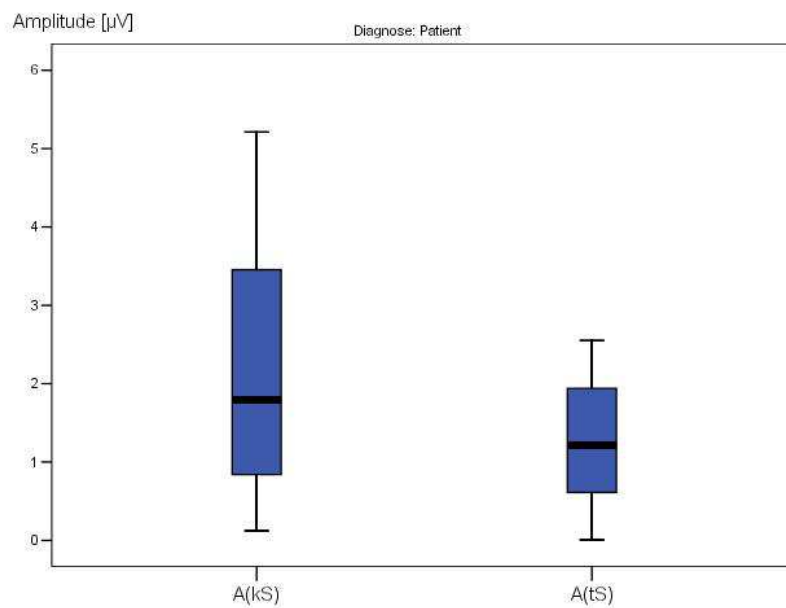


Abb. 20: Boxplotdiagramm der Amplituden A(kS) und A(tS) der Patientengruppe mit Median, Min/Max, SD, Maximalwerten und Ausreißern

3.2 Sensorisches Gating und Diagnose

Die univariate (einfaktorielle) Varianzanalyse mit der abhängigen Variable Gatingquotient sowie den unabhängigen Variablen Diagnose (ADHS vs. gesunde Kontrolle) und COMT-Genotyp (Val/Val, Met/Val und Met/Met) sowie der Kovariaten Alter ergab einen signifikanten Haupteffekt Diagnose ($F_1 = 5.583$, $p < .05$). Ebenso fand sich eine signifikante Interaktion Diagnose x COMT-Genotyp ($F_2 = 3.372$, $p < .05$). Die Verwendung der Kovariaten Alter

wurde aufgrund des Altersunterschiedes zwischen den Gruppen notwendig: Im T-Test bei unabhängigen Stichproben zeigte sich bereits ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen (siehe Stichprobenbeschreibung Punkt 2.3.1).

Generell wiesen ADHS-Patienten in der vorliegenden Untersuchung ein signifikant schlechteres sensorisches Gating als Probanden der gesunden Kontrollgruppe auf. Im T-Test bei unabhängigen Stichproben lag der Gatingquotient Q - gebildet aus $A(tS)/A(kS)$ - in der Gruppe der ADHS-Patienten bei 0.79 ± 0.65 . Der Gatingquotient Q der Normgruppe wurde auf 0.37 ± 0.25 berechnet ($t(27.8) = -2.873, p < .05$).

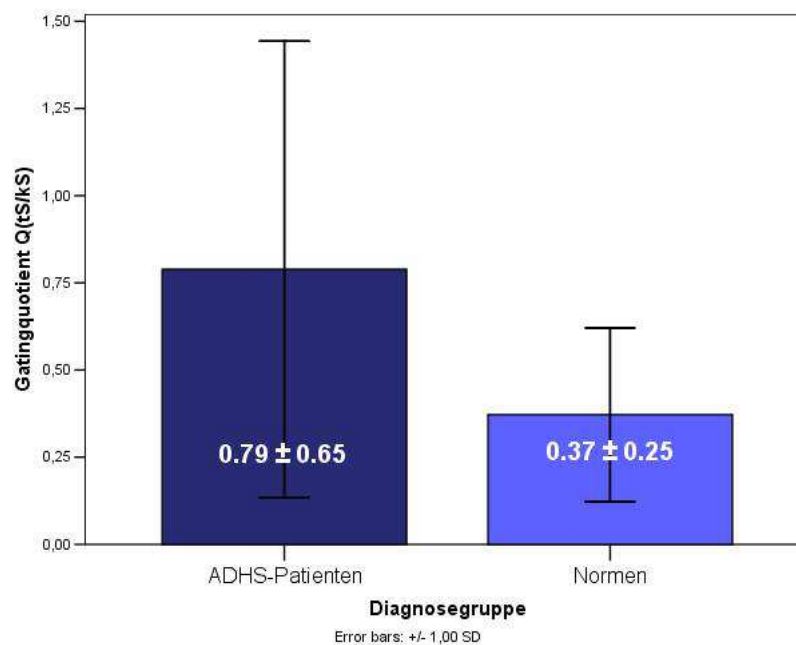


Abb. 21: Gatingquotient vs. Diagnose; ADHS-Patienten $Q(tS/kS) = 0.79 \pm 0.65$; Kontrollen $Q(tS/kS) = 0.37 \pm 0.25$; $t(27.8) = -2.873, p < .05$

3.3 Sensorisches Gating und COMT-Genotyp

In der Gesamtgruppe aller 48 untersuchten Probanden erbrachte die univariate Varianzanalyse mit der abhängigen Variablen Gatingquotient Q und der unabhängigen Variablen COMT-Genotyp (Val/Val, Met/Val und Met/Met) keinen

Nachweis einer signifikanten Unterscheidung hinsichtlich des Sensorischen Gatings in Relation zum Faktor COMT-Genotyp ($F_2 = 2.907$, $p = .07$). Kontrollen mit dem Val/Val-Allel zeigten kein schlechteres sensorisches Gating als gesunde Normpersonen mit dem Val/Met- ($t(34.57) = -0.31$; $p = .76$) oder dem Met/Met-Allel ($t(20.82) = 1.12$; $p = .27$). Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Val/Met oder dem Met/Met-Allel ließ sich ebenfalls nicht nachweisen ($t(32.67) = 1.36$; $p = .18$).

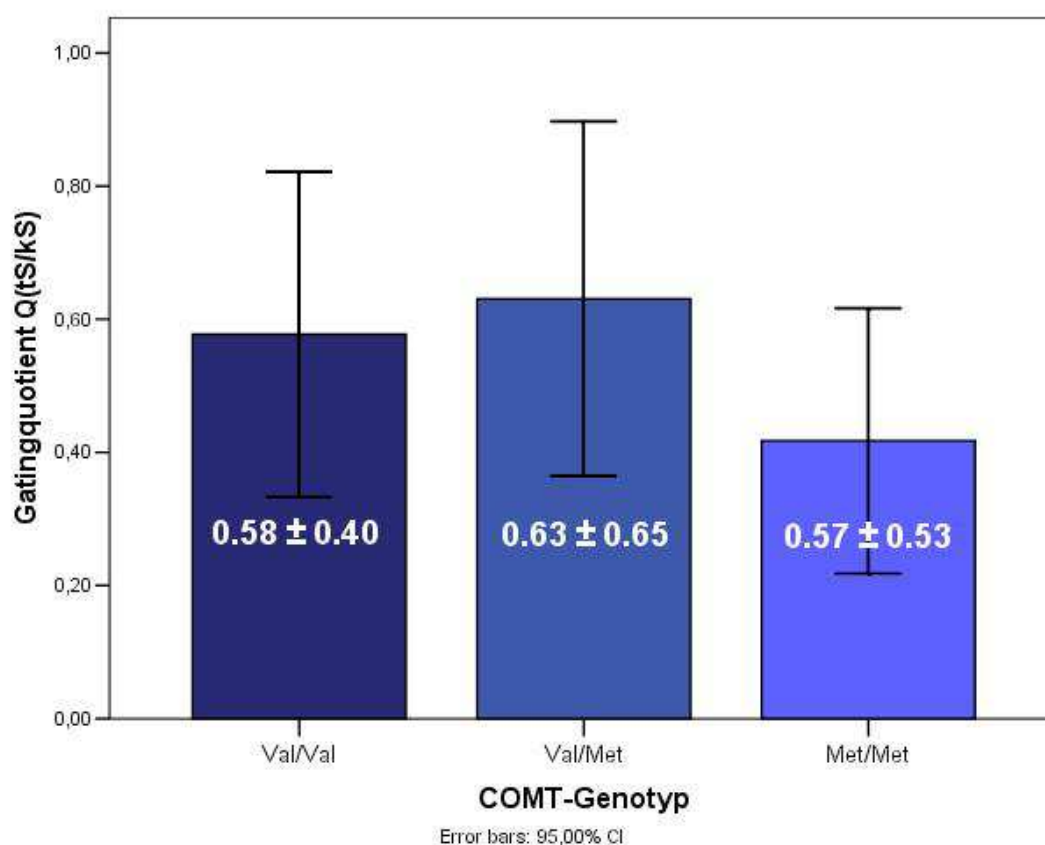


Abb. 22: Gatingquotient $Q(tS/kS)$ vs. Genotyp in der Gesamtgruppe ohne Nachweis einer Signifikanz zwischen den COMT-Genotypen (p -Werte zw. Val/Val, Val/Met und Met/Met s. Fließtext)

In der gesunden Kontrollgruppe erbrachte die univariate Varianzanalyse mit der abhängigen Variablen Gatingquotient Q und der unabhängigen Variablen COMT-Genotyp (Val/Val, Met/Val und Met/Met) den Nachweis einer signifikanten Unterscheidung hinsichtlich des Sensorischen Gatings in Relation zum Faktor COMT-Genotyp ($F_2 = 6.148$, $p < .05$). Kontrollen mit dem Val/Val-Allel zeigten ein schlechteres sensorisches Gating als Normpersonen mit dem

Val/Met- ($t(7.27) = 2.76$; $p < .05$) oder dem Met/Met-Allel ($t(7.57) = 2.38$; $p < .05$). Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Val/Met oder dem Met/Met-Allel ließ sich nicht nachweisen ($t(14.57) = -0.53$; $p = .60$).

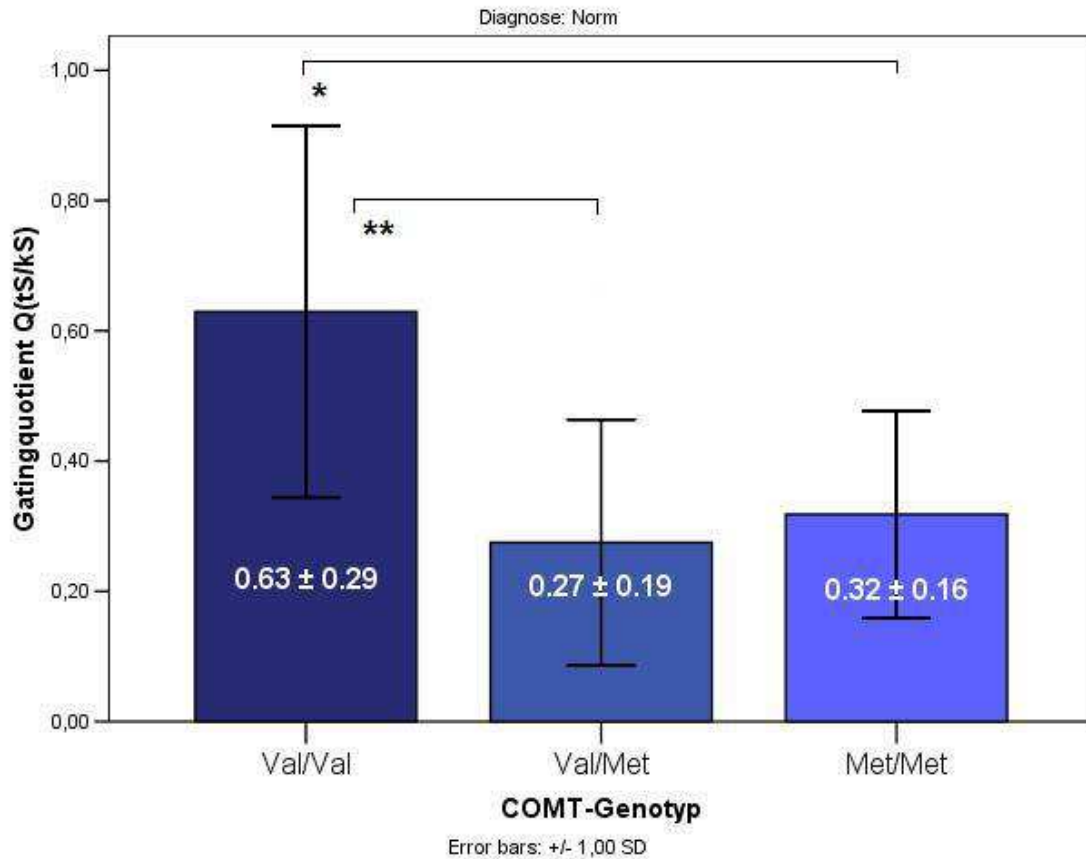


Abb. 23: Mittlerer Gatingquotient Q(tS/kS) vs. Genotyp in der gesunden Kontrollgruppe (* Val/Val vs. Val/Met $t(7.27) = 2.76$; $p < .05$; ** Val/Val vs. Met/Met $t(7.57) = 2.34$; $p < .05$);

In der Gruppe der Patienten führte die univariate Varianzanalyse mit der abhängigen Variablen Gatingquotient und der unabhängigen Variablen COMT-Genotyp (Val/Val, Met/Val und Met/Met) zu keinem signifikanten Ergebnis. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass sich der Gatingquotient hinsichtlich der verschiedenen Genotypen innerhalb der Patientengruppe signifikant unterscheidet ($F_2 = 1.049$, $p = .37$). Patienten mit dem Val/Val-Allel wiesen im Vergleich kein schlechteres sensorisches Gating als ADHS-Patienten mit dem Val/Met- ($t(16.84) = -1.52$; $p = .15$) oder dem Met/Met-Allel ($t(4.91) = -0.39$; $p = .71$) auf. Des Weiteren ergab sich keine signifikante Unterscheidung des

Gatingquotienten im Vergleich der Allele Val/Met und Met/Met ($t(5.93) = 1.00$; $p = .36$).

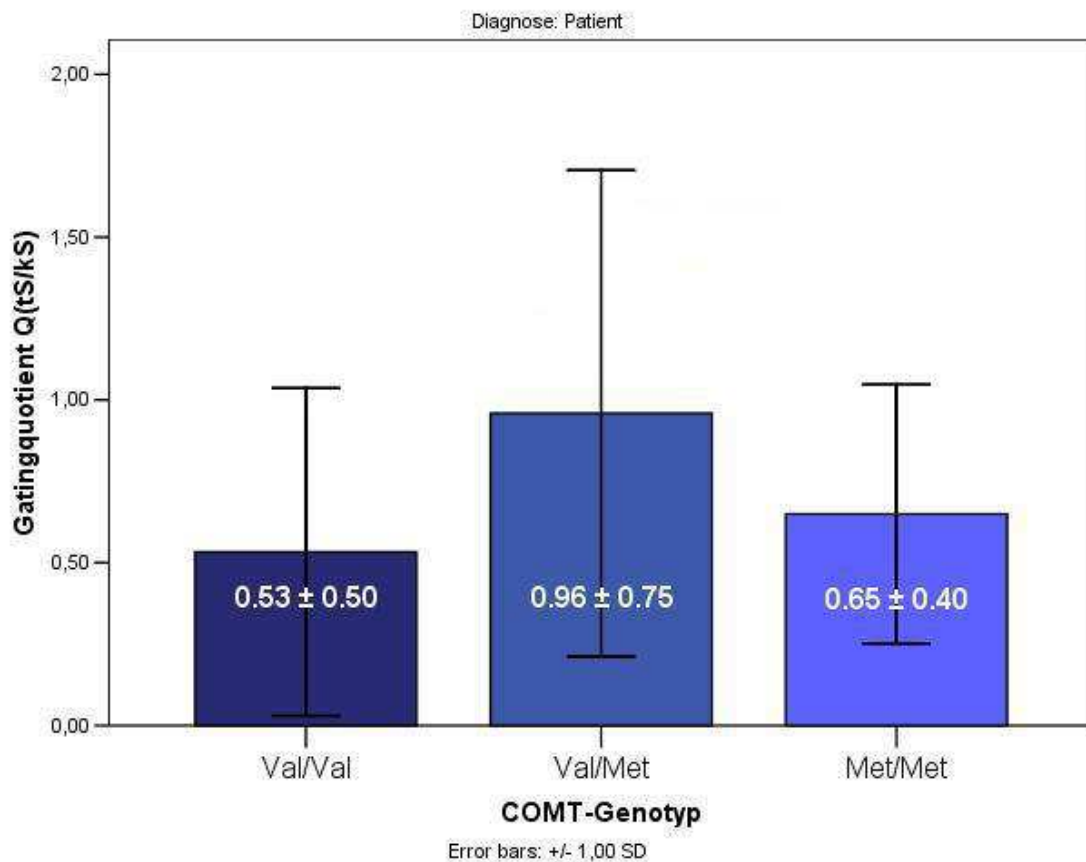


Abb 24: Gatingquotient $Q(tS/kS)$ vs. Genotyp der Patientengruppe ohne Nachweis einer Signifikanz zwischen den COMT-Genotypen (p -Werte zw. Val/Val, Val/Met und Met/Met s. Fließtext)

3.4 Quellenlokalisierung mittels LORETA

Anhand der aufgezeichneten EEG-Datensätze konnte in der gesunden Kontrollgruppe eine verstärkte frontale Hirnaktivierung zum Zeitpunkt des Teststimulus tS im superioren frontalen Cortex gemessen werden ($p < .05$). Die in der Grafik rot markierten Gehirnbereiche entsprechen dabei Regionen erhöhter elektrischer Aktivität. Blau markierte Gehirnabschnitte kennzeichnen weniger aktive Hirnregionen.

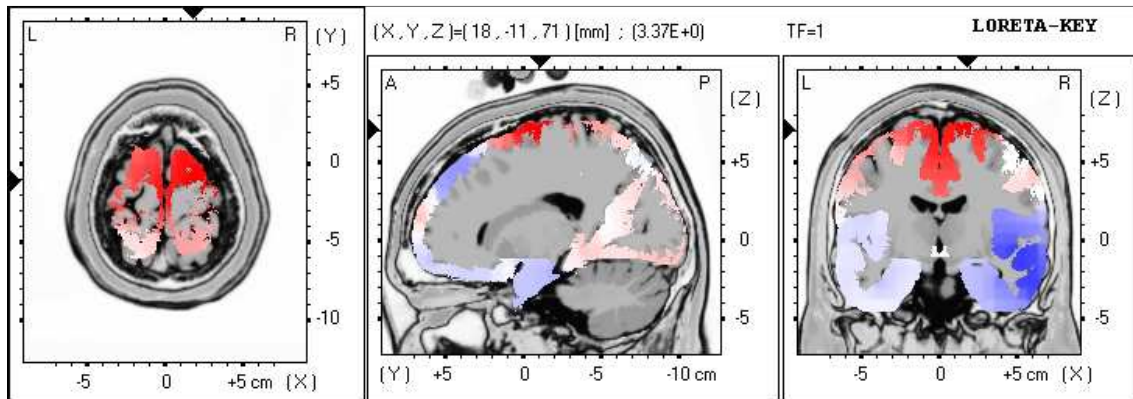


Abb. 25: Quellenlokalisierung mittels LORETA; rote Gehirnbereiche entsprechen starken Aktivierungen des superioren frontalen Cortex zum Zeitpunkt tS bzw. $S2$ in der gesunden Kontrollgruppe

In der Gruppe der ADHS-Patienten finden sich in der Darstellung mittels LORETA solche Aktivierungen des frontalen Cortex nicht, weshalb auf die Darstellung mittels Graphik verzichtet wird.

4. Diskussion

Im Fokus der vorliegenden Arbeit stand im Wesentlichen die Untersuchung des sensorischen Gatings anhand des P50-Paarstimulus-Paradigmas bei einer Gruppe von ADHS-Patienten (n=23) sowie einer vergleichbaren Gruppe junger gesunder Erwachsener (n=25) mittels EEG-Ableitung. Die Funktion des Sensorischen Gatings beruht auf einem physiologischen Filtermechanismus, der vor einer Reizüberflutung schützen soll. Adler et al. (1982) und Freedman et al. (1987) zeigten erfolgreich, dass Sensorisches Gating bei Schizophreniepatienten im Sinne einer gestörten Filterfunktion stark beeinträchtigt ist. Dieses Ergebnis wurde bis heute vielfach repliziert (Nagamoto et al. 1989; Boutros et al. 1991; Waldo et al. 1992; Ward et al. 1996; Cadenhead et al. 2000; Ringel et al. 2004; Chen et al. 2005; Sánchez-Morla et al. 2008; Hall et al. 2011; Li et al. 2013). Des Weiteren spricht vieles für defiziente Gatingmechanismen bei der Alzheimer'schen Erkrankung (Jessen et al. 2001; Cancelli et al. 2006; Thomas et al. 2010) und der bipolar (affektiven) Störung (Sánchez-Morla et al. 2008; Lijffijt et al. 2009; Cabranes et al. 2013). Gating-Untersuchungen bei ADHS-Patienten sind rar, die Ergebnisse bis dato uneinheitlich (Olincy et al. 2000; Durukan et al. 2011; Holstein et al. 2013). Besonderes Interesse galt deshalb der Klärung der Frage, ob sich erwachsene ADHS-Patienten hinsichtlich ihres Sensorischen Gatings von gesunden Kontrollen unterscheiden?

Die Ergebnisse testpsychologischer Befunde beschrieben den Einfluss unterschiedlicher Dopaminlevel auf die Frontalhirnfunktion (Egan et al. 2001; Malhotra et al. 2002; Heinz and Smolka 2006; Tunbridge et al. 2006; Farrell et al. 2012). Anhand neurophysiologischer Untersuchungen mittels Elektroenzephalographie (EEG) (Hughes et al. 2000; Barry et a. 2003a; Snyder et al. 2006; Hobbs et al. 2007; Koehler et al. 2009; Barry et al. 2010; Loo et al. 2012), Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) (Weber et al. 2005; Ehliis et al. 2008; Negoro et al. 2010; Schecklmann et al. 2010; 2013; Inoue et al. 2012; Yasumura et al. 2013) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) (Filipek et al. 1997; Ernst et al. 1998; Vaidya et al. 1998; Tamm et al. 2004;

Cherkasova et al. 2009; Fernández-Mayorales et al. 2010; Schneider et al. 2010; Cortese et al. 2012) konnte das Vorliegen eines präfrontalen Defizits bei ADHS-Patienten gezeigt werden. Dopamin gilt als wichtiger Neurotransmitter in fronto-striatalen Regelkreisen und ist im Rahmen verschiedener Arbeitsgedächtnisprozesse innerhalb des (prä-)frontalen Cortex von entscheidender Bedeutung (Egan et al. 2001; Marie and Defer 2003). Verschieden hohe Dopaminspiegel wirken sich in unterschiedlicher Art und Weise auf die Frontalhirnfunktion aus (Sesack et al. 1998; Lewis et al. 2001). Mehrere Enzyme sind am Abbau des Neurotransmitters Dopamin beteiligt, darunter auch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Bei der COMT findet sich ein funktioneller Polymorphismus mit der Folge einer unterschiedlichen Dopamin-Stoffwechselkinetik (Lotta et al. 1995; Lachman et al. 1996a; 1996b; Chen et al. 2004). Weiterer zentraler Inhalt der Arbeit war deshalb die Bestimmung des COMT-Val/Met-Polymorphismus und die Untersuchung dessen Einflusses auf das Sensorische Gating in beiden Diagnosegruppen. Zusätzlich zu den durchgeführten EEG-Messungen und der genetischen Analyse des COMT-Enzyms wurden den Probanden mehrere Fragebögen vorgelegt. Die Ergebnisse sollen – sofern für die Fragestellungen von Relevanz – Eingang in die Diskussion finden.

4.1 Fragestellung 1: Unterscheiden sich erwachsene ADHS-Patienten hinsichtlich des sensorischen Gatings von gesunden Kontrollen?

Menschliche Sinneseindrücke unterliegen einer selektiven Wahrnehmung, der ein Filtermechanismus zu Grunde liegt. Dieser Mechanismus schützt vor einer Reizüberflutung und wird mit dem Begriff des Sensorischen Gatings bezeichnet. Sensorisches Gating beschreibt somit die Fähigkeit des menschlichen Gehirns, wahrgenommene Sinneseindrücke gleich welcher Sinnesqualität nur anteilig in das Bewusstsein weiterzuleiten (vgl. Kapitel 1.3.1) (Freedman et al. 1987; 1991). Messbar wird Sensorisches Gating mithilfe ereigniskorrelierter Potentiale (EKPs) über die Ableitung eines EEGs, quantifizierbar anhand des sog. Gatingquotienten Q (tS/kS) (vgl. Kapitel 1.3.3). Effizientes Gating wird durch

kleine Gatingquotienten erfasst, hohe Gatingquotienten sprechen für eine Alteration der Gating-Funktionskreise (Freedman et al. 1996). Als wichtiger Bestandteil des neuronalen Gating-Netzwerks gilt der (prä-)frontale Cortex (Knight et al. 1999; Godey et al. 2001; Weisser et al. 2001; Edgar et al. 2003; Grunwald et al. 2003; Thoma et al. 2003; Tregellas et al. 2007; Ehlis et al. 2009). Beeinträchtigungen des Sensorischen Gatings konnten bisher bei einigen psychiatrischen Erkrankungen gezeigt werden (vgl. Kapitel 1.3.5). Die Betrachtung des P50-Paarstimulus-Paradigmas bei ADHS-Patienten erscheint deshalb – nicht zuletzt aufgrund des bei der ADHS postulierten frontalen Defizits (vgl. Kapitel 1.2.3 u. f.) – ein sinnvoller Untersuchungsansatz zu sein.

In beiden Gruppen ließ sich eine signifikante Reduktion der Amplitude A(tS; Teststimulus) gegenüber der Amplitude A(kS; konditionierender Stimulus) nachweisen. Im Vergleich der Gatingquotienten wiesen ADHS-Patienten die signifikant höheren Quotienten gegenüber gesunden Probanden auf; ADHS-Patienten zeigten ein schlechteres Sensorisches Gating als Gesunde.

Ergebnisse zu Untersuchungen des Sensorischen Gatings anhand des P50-Paarstimulus-Paradigmas bei ADHS-Patienten sind bis heute rar. Im Jahr 2000 führten Olincy et al. eine Vergleichsstudie an je 16 erwachsenen ADHS-, Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollen durch. Olincy bestätigte zunächst die Störung des Sensorischen Gatings bei Schizophreniepatienten, die gegenüber gesunden Probanden und ADHS-Patienten sowohl die höchsten Testamplituden A(tS) als auch die höchsten Gating-Quotienten aufwiesen. Der Nachweis einer verminderten Gating-Leistung bei ADHS-Patienten gelang nicht. Olincy et al. (2000) folgerten, dass die Mechanismen einer gestörten Aufmerksamkeit bei ADHS- und Schizophreniepatienten unterschiedlichen Ursprungs seien. Eine Arbeit von Durukan et al. (2011) gelangte bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS im Alter von 9 bis 14 Jahren zu ähnlichen Gating-Resultaten wie in dieser Arbeit: ADHS-Patienten (n=22) wiesen ein signifikant schlechteres Gating als gesunde Kontrollen (n=18) auf. Nach der Gabe des Stimulans Methylphenidat verbesserten sich die P50-Gating-Quotienten in der ADHS-Patientengruppe im Hinblick auf die vorhergehenden Messungen ohne Medikamenteneinfluss signifikant. Formuliert wurde deshalb ein

Zusammenhang zwischen der P50 und ADHS sowie eine mögliche medikamentöse Beeinflussung der Gating-Leistung durch Methylphenidat (Durukan et al. 2011). Die Ergebnisse Durukans kontrastieren Studienergebnisse von Feifel et al. (2009) und Hawk et al. (2003). Beide widmeten sich der Untersuchung des Phänomens der Präpulsinhibition oder Prepulse Inhibition (PPI) in ADHS-Kohorten. Bei der Präpulsinhibition handelt es sich um ein physiologisches Phänomen bei Schreckreaktionen. Auf Schreckreize erfolgt für gewöhnlich eine bestimmte Art der Schreckreaktion (z.B. Lidschlussreflex etc.). Wird vor den eigentlichen Schreckreiz ein schwächerer Reiz („Präpuls“) geschaltet, mildert sich die Schreckreaktion im Vergleich zum Versuchsaufbau ohne Präpuls deutlich ab. Die PPI gilt somit als physiologische Filterfunktion des Gehirns für sensomotorische Reize und ist dem Sensorischen Gating vergleichbar. Bei Schizophreniepatienten konnte eine Beeinträchtigung dieser Präpulsinhibition im Sinne einer gestörten Filterfunktion bereits vielfach gezeigt werden (Feifel et al. 2009; Kohl et al. 2013). In Feifels Studie unterschied sich die PPI adulter ADHS-Patienten (n=20) nicht von der gesunder Versuchsteilnehmer (n=17). Hawk et al. (2003) zeigten eine erniedrigte PPI in einer jugendlichen ADHS-Kohorte (n=17) gegenüber gesunden Kontrollen (n=14). Die Gabe von Methylphenidat führte bei den ADHS-Probanden zu einer signifikanten Verbesserung der PPI, vergleichbar dem Niveau gesunder Kontrollen. Die Ergebnisse unterstreichen die Hypothese, dass eine Verringerung selektiver Aufmerksamkeit eine wichtige Rolle im Rahmen der ADHS-Erkrankung spielt. Methylphenidat scheint durch die Abänderung früher Aufmerksamkeitsmechanismen die Symptome der ADHS zumindest zu einem Teil zu verbessern (Hawk et al. 2003). Holstein et al. (2013) analysierten das Phänomen des Gatings sowohl anhand der Präpulsinhibition (PPI) als auch des P50-Paarstimulus-Paradigmas bei je 26 erwachsenen ADHS-Patienten und gesunden Probanden. Zusätzlich wurden den Probanden beider Gruppen verschiedene neurokognitive Tests vorgelegt und die Testperformance beider Gruppen miteinander verglichen. ADHS-Patienten präsentierten gegenüber Gesunden eine reduzierte P50-Suppression bei gleichzeitig schlechteren Testergebnissen in der neurokognitiven

Testbatterie. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen fand sich bei ADHS-Patienten keine Veränderung der PPI (Holstein et al. 2013). Eine Zusammenfassung bisheriger Studienergebnisse zur Präpulsinhibition bei psychiatrischen Krankheitsentitäten bieten Kohl et al. (2013). So gilt eine Beeinträchtigung der PPI bei Schizophreniepatienten heute als gesichert. Dysfunktionen der PPI wurden des Weiteren bei der Zwangsstörung und dem Tourette-Syndrom beschrieben, bei der bipolaren Störung scheint die PPI eher vom aktuellen Wesenszustand des Patienten (manische vs. depressive Phase) abhängig zu sein. Studien zur PPI und Depression bzw. ADHS berichteten übereinstimmend keine signifikanten Zusammenhänge (Kohl et al. 2013).

Die Heterogenität der Studienergebnisse zur P50 und Sensorischem Gating bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS (Durukan et al. 2011), bei erwachsenen ADHS-Patienten (Olincy et al. 2000; Holstein et al. 2013) sowie die Untersuchungsergebnisse zur Präpulsinhibition (PPI) (Hawk et al. 2003; Feifel et al. 2009; Kohl et al. 2013) lassen einen möglichen Einfluss des Alters auf die P50-Regelkreise vermuten. So gehen einige Autoren davon aus, dass sich die P50-Performance mit zunehmendem Alter verbessert. Dieser Alterseffekt ist möglicherweise Spiegelbild einer ‚Ausreifung‘ inhibitorischer Regelkreise. Mit steigendem Alter scheint die Unterdrückung irrelevanter redundanter Informationen (z.B. auditorischer Stimuli) besser zu funktionieren (Freedman et al. 1987; Marshall et al. 2004; Davies et al. 2009). In Kapitel 1.3.4 wurde der (prä-)frontale Cortex als wesentliche, an den inhibitorischen P50-Regelkreisen beteiligte Gehirnstruktur beschrieben (Knight et al. 1999; Godey et al. 2001; Weisser et al. 2001; Edgar et al. 2003; Grunwald et al. 2003; Thoma et al. 2003; Tregellas et al. 2007; Ehli et al. 2009). Nach Shaw et al. (2007) bleibt die Entwicklung des cerebralen Cortex bei Kindern mit ADHS einige Jahre hinter der für das Kindesalter typischen Gehirnentwicklung gesunder Kinder zurück. Besonders von der Entwicklungsverzögerung betroffen sei hierbei der frontale Cortex, der als Sitz höherer exekutiver Funktionen und als anatomisches Korrelat des Arbeitsgedächtnisses gilt (vgl. Kapitel 1.2.1 bis 1.2.3). Freedman et al. (1987) gehen davon aus, dass endgültige bzw. definitive P50-Gating-

Ergebnisse erst mit dem Erreichen des späten Jugendalters zu erwarten sind. Und so könnten die unterschiedlichen P50-Resultate in den verschiedenen Altersgruppen am Ende durch einen verzögerten Ausreifungsprozess frontaler Gehirnstrukturen erklärbar sein.

Die aufgestellte Hypothese eines defizienten sensorischen Gatings von ADHS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Denkbar ist daher durchaus die Diskussion des Sensorischen Gatings bei ADHS-Patienten im Rahmen des Endophänotypenmodells (vgl. Kapitel 1.2.4). Die Messung der P50 stellt eine sinnvolle Möglichkeit dar, Zusammenhänge zwischen postuliertem (prä-)frontalen Defizit und klinischem Ausprägungsgrad der ADHS zu erkennen und diese zu beschreiben. Die Frage, in wie weit das Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt der P50 tatsächlich eine Rolle spielt und ob es eine Veränderung des Gatings über die Zeit gibt, kann hingegen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden. Zur Klärung dieser Frage scheint künftig insb. die Durchführung von Längsschnittstudien sinnvoll, anhand derer die Entwicklung des Gatings über das Alter hinweg in ein und demselben Patienten untersucht werden kann. Weitere Studien an größeren Kollektiven sind zwingend notwendig, um mehr Informationen über das Sensorische Gating bei ADHS-Patienten und dessen Entwicklung im alternden Patienten zu gewinnen.

Zusätzlich zu der statistischen Auswertung der Gating-Quotienten erfolgte eine Analyse der EEG-Daten mittels Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA). Bei LORETA handelt es sich um eine rechnerische Quellenlokalisation, anhand derer dem Untersucher die dreidimensionale Darstellung zweidimensionaler EEG-Datensätze möglich wird. Aufgrund der fehlenden Eindeutigkeit einer Rückrechnung zweidimensionaler Oberflächendaten in den dreidimensionalen Raum handelt es sich bei den Ergebnissen allerdings lediglich um mathematische Näherungslösungen (vgl. Kapitel 2.2.6) (Pascual-Marqui et al. 1994; 2002). Die LORETA-Analyse zeigte eine verstärkte frontale Hirnaktivierung zum Zeitpunkt des Teststimulus (tS) im superioren frontalen Cortex in der gesunden Kontrollgruppe, nicht jedoch in der

Gruppe der ADHS-Patienten. Da der frontale Cortex als wichtige, an den Abläufen des Sensorischen Gatings beteiligte neuroanatomische Struktur gilt (vgl. Kapitel 1.3.4), sprechen die verstärkten Aktivierungsmuster in diesen Gehirnbereichen für eine gute und normale Funktion der (inhibitorischen) Gating-Regelkreise bei gesunden Probanden. Minderaktivierungen oder gänzlich fehlende Aktivierungen des PFC weisen hingegen auf gestörte Abläufe innerhalb der Gating-Regelkreise bei ADHS-Patienten hin. So unterstützt die LORETA-Analyse dieser Arbeit die Hypothese eines Gatingdefizits bei ADHS-Patienten.

In den Kapiteln 1.2.3.1 und 1.2.3.2 wurde der Themenkomplex des (prä-)frontalen Defizits näher erörtert und die Studienlage hierzu vorgestellt. Viele Studiendaten belegen zunächst den Einfluss unterschiedlicher Dopaminlevel auf die Frontalhirnfunktion. Niedrige Dopaminlevel sprechen für eingeschränkte Testleistungen im Sinne eines (prä-)frontalen Defizits (Egan et al. 2001; Malhotra et al. 2002; Heinz and Smolka 2006; Tunbridge et al. 2006; Farrell et al. 2012). Anhand verschiedener Verfahren der Bildgebung (z.B. EEG, NIRS, fMRI, etc.) versuchte man dieses frontale Defizit ‚sichtbar‘ zu machen. Beispielsweise beschrieben Ehli et al. (2008) in einer NIRS-Untersuchung bei adulten ADHS-Patienten geringere O₂Hb-Anstiege im Bereich des ventrolateralen (prä-)frontalen Cortex unter Durchführung des N-Back-Paradigmas. Stark ausgeprägt zeigte sich dies insbesondere für die 2-Back-Bedingung, für deren Bearbeitung ein besonders hohes Maß an Aufmerksamkeit gefordert ist. Begleitet wurde diese Beobachtung durch den Nachweis eines statistischen Trends hin zu mehr Omissions-Fehlern (die geforderte Reaktion auf die Zielsequenz blieb aus) in der Patientengruppe. Die Resultate gelten als Beleg einer frontalen Dysfunktion bei ADHS-Patienten; eine Störung in Abläufen des Arbeitsgedächtnisses bei ADHS-Patienten erscheint wahrscheinlich (Ehli et al. 2008). Andere Arbeiten kommen zu ähnlichen Ergebnissen: anhand der Nah-Infrarot-Spektroskopie können teilweise Minderaktivierungen oder geringere Verschiebungen von Oxy- zu Deoxyhämoglobin in Bereichen des frontalen Cortex bei Patienten mit ADHS, häufig unter der Bearbeitung von Aufgaben zur

Überprüfung der Aufmerksamkeit, nachgewiesen werden. Nicht alle Ergebnisse erreichten dabei Signifikanzniveau (Weber et al. 2005; Negoro et al. 2010; Schecklmann et al. 2010; 2013; Inoue et al. 2012; Yasumura et al. 2013). Tamm et al. (2004) und Schneider et al. (2010) wiesen mit ihren fMRI-Daten frontale Minderaktivierungen bei ADHS-Patienten während der Durchführung des Continuous Performance Tests (CPT), insb. in der NoGo-Bedingung, nach. Weitere fMRI-Studien, darunter auch Zusammenfassungen bisheriger Ergebnisse, gehen von strukturellen oder funktionell bedingten fronto-striatalen Dysfunktionen bei ADHS-Patienten aus (Filipek et al. 1997; Cherkasova et al. 2009; Fernández-Mayorales et al. 2010; Cortese et al. 2012). Komplettiert wurden die neurophysiologischen Studienergebnisse durch EEG-Untersuchungen, mit denen der Nachweis einer gewissen ‚Hypofrontalität‘ bei ADHS-Patienten gelang (Hughes et al. 2000; Barry et al. 2003a; 2010; Snyder et al. 2006; Hobbs et al. 2007; Koehler et al. 2009). Pascual-Marqui et al. (1999) zeigten anhand einer LORETA-Datenanalyse bei einem kontrollierten Kollektiv schizophrener Patienten unter Ruhebedingungen eine Minderaktivierung (prä-)frontaler Hirnareale im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der frontalen Hirnaktivität ist die Messung der P300 in Go-/NoGo-Paradigmen (bspw. dem Continuous Performance Test, CPT). Die P300 ist eine positive Welle bei 300 msec und zählt wie die P50 zu den Ereignis korrelierten Potentialen (EKPs). Die P300 entsteht, wenn von den untersuchten Probanden eine bestimmte Aufmerksamkeitsleistung auf einen dargebotenen Zielreiz hin gefordert wird. Hohe P300-Amplituden über frontalen Gehirnbereichen unter NoGo-Bedingungen gelten übereinstimmend als Hinweis für die starke regionale Aktivität inhibitorischer Regelkreise (Karniski et al. 1989). So zeigten Fallgatter und Kollegen (2005) in einer kontrollierten Untersuchung bei erwachsenen ADHS-Patienten einen geringeren Anstieg fronto-zentraler P300-Amplituden in der NoGo-Bedingung als bei gesunden Probanden. ADHS-Patienten wiesen zusätzlich eine verringerte NoGo-Anteriorisierung (NGA) auf als Probanden der gesunden Kontrollgruppe. Auch die NGA gilt als elektrophysiologischer Marker der Frontalhirnfunktion. Die Folgerung lautete, dass die Psychopathologie von

ADHS-Patienten durch eine Dysfunktion (prä-)frontaler Strukturen bedingt ist. Die Abläufe im Rahmen der kognitiven Antwortkontrolle und Antworthemmung scheinen hiervon in besonderer Weise betroffen zu sein (Fallgatter et al. 2005). Ähnliche Ergebnisse wurden bereits 2004 von Fallgatter anhand eines CPT-Trials präsentiert: Kinder mit ADHS (n=16) zeigten signifikant niedrigere NoGo-P300-Amplituden als die gesunde Kontrollgruppe (n=19). Der Effekt wurde von einer ebenso signifikanten Minderaktivierung des anterioren-cingulären Cortex (ACC) in der NoGo-Bedingung begleitet, weshalb eine Dysfunktion des ACC bei ADHS-Patienten angenommen wurde (Fallgatter et al. 2004b).

Die Zusammenfassung der Ergebnisse legt eine Korrelation zwischen frontaler Hirnaktivität und Aufgaben zur Überprüfung der Frontalhirnfunktion nahe. Während der Untersuchung des Sensorischen Gatings spricht der bildmorphologische Nachweis einer erhöhten frontalen Hirnaktivität für funktionierende Gating-Regelkreise, normales Gating und damit eine gute P50-Suppression. Die Erklärung: für eine suffiziente P50-Suppression und normales Gating ist insb. zum Zeitpunkt des Teststimulus tS eine erhöhte neuronale Aktivität inhibitorischer Regelkreise des frontalen Cortex notwendig. Diese erhöhte frontale Aktivität findet sich zumindest mittels LORETA bei den untersuchten ADHS-Patienten in dieser Arbeit nicht (s.o.), konnte aber bei den gesunden Probanden gezeigt werden. Letztlich gelingt mit LORETA in der Analyse der erhobenen EEG-Daten somit die ‚bildliche‘ Bestätigung eines beeinträchtigten Gatings bei ADHS-Patienten.

4.2 Fragestellung 2: Welchen Einfluss besitzt der COMT-Polymorphismus auf das sensorische Gating?

Das menschliche Arbeitsgedächtnis ist funktionell-anatomisch im (prä-)frontalen Cortex lokalisiert (Daneman and Merikle 1996; Süß et al. 2002; Oberauer et al. 2005). Der Begriff ‚Arbeitsgedächtnis‘ beschreibt ein übergeordnetes neuronales System. Es steht für die Fähigkeit einer gleichzeitigen Verarbeitung mehrerer Einzelheiten einer Information und deren

Speicherung im Kurzzeitgedächtnis. Verschiedene Informationen können zeitgleich parallel ver- und bearbeitet werden (Salthouse et al. 1990; Just and Carpenter 1992; Baddeley 2001b; Baddeley et al. 2001a). Die Funktion des Arbeitsgedächtnisses ist im Wesentlichen abhängig vom Botenstoff Dopamin, der als wichtiger Neurotransmitter des frontalen Cortex gilt (Levy et al. 2000; Marie and Defer 2003; Blumenfeld and Raganath 2006; Hillary et al. 2006). Zahlreiche Enzyme sind am Dopaminabbau beteiligt, u.a. die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), bei der sich ein funktioneller Polymorphismus mit den homozygoten Genotypen Val/Val und Met/Met sowie dem heterozygoten Genotyp Val/Met findet. Sowohl Thermostabilität als auch katalytische Aktivität des COMT-Enzyms nehmen mit steigender Val-Allel-Anzahl zu, mit der Folge eines drei- bis viermal schnelleren Dopaminabbaus durch homozygote Val-Allel-Träger (Lotta et al. 1995; Lachman et al. 1996a; 1996b; Egan et al. 2001; Chen et al. 2004; Tunbridge et al. 2006; 2007).

Bereits in der Diskussion der Fragestellung 4.1 wurde klar, dass es eine Interaktion zwischen Frontalhirnaktivität und Sensorischem Gating gibt. Des Weiteren konnte bereits in den vorhergehenden Kapiteln gezeigt werden, dass der COMT-Polymorphismus wesentlichen Einfluss auf die Frontalhirnfunktion nimmt. Hypothetisch sollte sich also aufgrund der unterschiedlichen Dopaminlevel je nach vorliegender COMT-Allelausprägung eine direkte Auswirkung auf das Sensorische Gating zeigen - und zwar zunächst unabhängig von der Diagnose. Die Annahme: Niedrige Dopaminspiegel beeinträchtigen die Frontalhirnfunktion, so dass sich bei Trägern des katalytisch stark aktiven Val/Val-Allels die schlechtesten Gating-Resultate mit den höchsten Gatingquotienten finden. Träger des Met/Met-Allels, mit den aufgrund des deutlich langsameren Dopaminabbaus verbundenen (relativ) höchsten Dopaminspiegeln, weisen die niedrigsten Gatingquotienten und das effizienteste Sensorische Gating auf. Heterozygote Probanden (Val/Met-Allel-Träger) reihen sich entsprechend dem sog. Gen-Dosis-Effekt mit ihren Gating-Ergebnissen zwischen homozygoten Allelträgern ein.

Für die Beurteilung der Ergebnisse ist zunächst ein Blick auf die Verteilung der Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met notwendig. Diese entspricht in beiden Gruppen dem Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die Ergebnisse des sensorischen Gatings zeigen sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der ADHS-Patientengruppe hinsichtlich des ermittelten Gatingquotienten keine signifikanten Unterscheidungen: Val-Allel Träger weisen kein schlechteres Gating als Met-Allel Träger auf. Ebenso finden sich keine signifikanten Unterscheidungen zwischen dem hetero- (Val/Met) und dem homozygotem Genotyp (Met/Met). Allenfalls im Trend finden sich bei den Val/Met-Allel tragenden ADHS-Probanden und den heterozygoten Val/Met-Trägern der Gesamtgruppe die ‚schlechtesten‘ Gating-Resultate mit den größten Gatingquotienten. Dies widerspricht der aufgestellten Hypothese. Anders ist die Situation in der Gruppe der gesunden Kontrollen zu bewerten: Hier lässt sich ein signifikant beeinträchtigt Sensorisches Gating der Val/Val-Genotyp-Probanden, sowohl gegenüber den Val/Met- als auch den Met/Met-Allel-Trägern, nachweisen. Die Quotienten der Val/Met- und Met/Met-Genotypen liegen auf etwa gleichem Niveau und unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Es existieren insgesamt wenige Studien, die den konkreten Einfluss des COMT-Val/Met-Polymorphismus auf die P50 und das sensorische Gating untersuchten. Shaikh et al. (2011) stellten in einer groß angelegten Studie bei einem Kollektiv schizophrener Patienten, deren gesunden Verwandten und einer gesunden Kontrollgruppe keinen Einfluss des COMT-Val/Met-Polymorphismus auf das sensorische Gating fest. Sollte ein Zusammenhang bestehen, so ist dieser laut Shaikh allenfalls sehr gering ausgeprägt. Majic et al. (2011) untersuchten das P50- und N100-Paradigma an einer großen gesunden Kohorte (n=282). Ein Zusammenhang zwischen COMT und P50 wurde nicht beobachtet. Allerdings konnte ein Effekt des COMT-Polymorphismus auf die N100 gezeigt werden – wenn auch entgegengesetzt der in der vorliegenden Arbeit aufgestellten Hypothese: Met/Met-Allel Träger wiesen ein signifikant schlechteres N100-Gating im Vergleich zu Trägern des Val/Met- oder Val/Val-

Allels auf (Majic et al. 2011). Lu et al. (2007) belegten hingegen den Einfluss des COMT-Polymorphismus auf das Sensorische Gating im Rahmen einer kontrollierten Studie an Schizophreniepatienten (n=42) und gesunden Kontrollen (n=25): Der Polymorphismus zeigte sich für insgesamt 10% der Gatingvarianz über beide Gruppen hinweg verantwortlich, nachdem die Kovariablen Diagnose, Raucherstatus und antipsychotische Medikation keine Berücksichtigung fanden. Val/Val-Allel Träger hatten in der Gesamtgruppe die signifikant schlechtesten Gating-Resultate. Die Autoren folgerten daher einen starken genetischen Einfluss des Polymorphismus auf das Sensorische Gating. Des Weiteren wurde eine Rolle des frontalen Dopamins in auditorischen Filterprozessen angenommen (Lu et al. 2007). Einen Einfluss des COMT-Polymorphismus beschrieben auch Ancin et al. (2011) im Rahmen einer P50-Untersuchung bei Patienten mit bipolarer Störung und gesunden Probanden. Patienten mit nachgewiesenem Val/Val-Allel-Trägerstatus offenbarten ein Gating-Defizit, weshalb ein Zusammenhang zwischen COMT-Polymorphismus, bipolarer Störung und sensorischem Gating postuliert wurde (Ancin et al. 2011).

In der Diskussion der Fragestellung gilt es die bereits in Kapitel 1.2.2 vorgestellte These zum allgemeinen Dopaminniveau zu berücksichtigen. Gemäß Tunbridge und Kollegen (2006) ist bei Met-Allel-Trägern generell eine bessere Leistung während der Bearbeitung von Aufmerksamkeitsaufgaben zu erwarten. Bilder et al. (2004) differenzieren ihre Betrachtung: so zeigen sich Vorteile für Met-Allel-Träger in Arbeitsgedächtnisaufgaben zur Aufrechterhaltung von Information; Träger des Val-Allels scheinen von Aufgaben zu profitieren, in denen eine Aktualisierung kognitiver Zustände verlangt wird (Bilder et al. 2004). Ehlis et al. (2007) zeigten in einer kontrollierten EEG-Studie an schizophrenen Patienten Auswirkungen des COMT-Genotyps auf das Phänomen der sog. NoGo-Anteriorisierung (NGA), einem elektrophysiologischen Marker (prä-)frontaler Hirnfunktion. Homozygote Val-Allel-Träger fielen durch eine nahezu absente (frontale) Verlagerung elektrischer Hirnaktivität (Anteriorisierung) in der NoGo-Bedingung auf. Der Bedingung also, die normalerweise ein erhöhtes Maß an Aufmerksamkeit und

kognitiver Antwortkontrolle verlangt. Ehlis und Kollegen berichteten zusätzlich einen Gen-Dosis-Effekt: homozygote Met-Allel-Träger wiesen die größte Ausprägung der Anteriorisierung im NoGo-Trial auf, heterozygote Val/Met-Allel-Träger lagen mit ihren Resultaten dazwischen. Die Folgerung lautete, dass die nahezu absente NGA in der Gruppe der Val-Homozygoten Ausdruck einer reduzierten Aktivität (prä-)frontaler Hirnregionen ist (Ehlis et al. 2007). Auch Mattay et al. (2003) beschrieben die gängigen COMT-Effekte in einer fMRT-Arbeit zum N-Back-Paradigma. Die Gabe von Dopaminagonisten (Amphetamin) führte bei Val-Allel-Trägern zu einer Minderaktivierung frontaler Hirnregionen in allen Untersuchungsbedingungen. Homozygote Met-Allel-Träger dagegen zeigten eine Aktivitätssteigerung frontaler Hirnstrukturen bei der Bearbeitung der schwierigsten 3-Back Bedingung nach Amphetamingabe (Mattay et al. 2003). Farrell et al. (2012) untersuchten in einer doppelblinden Studie den Einfluss des COMT-Inhibitors Tolcapone (Dopamin-agonistische Wirkung) bei einer Gruppe gesunder Erwachsener (n=67) im Alter zwischen 18 und 50 Jahren auf das N-Back-Paradigma sowie auf eine zusätzlich gestellte ‚Glücksspiel-Aufgabe‘ (Setzen und Gewinn von Geldbeträgen; n=60). Die Ergebnisse der Arbeit untermauern die Annahme eines umgekehrt u-förmigen Zusammenhangs zwischen allgemeinem Dopaminlevel und Testperformance. So übertrafen die Leistungen homozygoter Met-Probanden in der Placebo-Gruppe die der Val/Val-Probanden in der 2-Back-Bedingung signifikant. Für die 3-Back Bedingung war dies in geringerer Ausprägung ebenso zu sehen. In der medikamentös behandelten Gruppe fand sich nach einmaliger oraler Gabe von Tolcapone eine bessere Testleistung homozygoter Val-Allel-Träger in der 2- und 3-Back-Bedingung gegenüber Met-Allel-Trägern. Auch für die Resultate der ‚Glücksspiel-Aufgabe‘ zeigte sich ein Effekt: homozygote Met-Allel-Träger der Placebo-Gruppe setzten kleinere Geldbeträge als Val-Träger und zeigten ein eher risikoarmes Entscheidungsverhalten. Die Medikation mit Tolcapone kehrte diese Tatsache um; Träger des Met-Allels trafen unter Medikation riskantere Entscheidungen und spielten um höhere Geldbeträge als homozygote Val-Allel-Träger. Damit konnte zum einen die Umkehrung der grundlegenden Genotypen-Unterschiede nach Gabe des COMT-Inhibitors Tolcapone gezeigt

werden; zum anderen ließ sich eine direkte Beeinflussung der Medikamentenwirkung durch den zu Grunde liegenden genetischen Polymorphismus beweisen (Farrell et al. 2012). Die Ergebnisse fügen sich passend in das Konzept der Annahme eines umgekehrt u-förmigen Zusammenhangs zwischen allgemeinem Dopaminniveau und Frontalhirnfunktion ein (vgl. Kapitel 1.2.2). Entsprechend dieser Hypothese ist bei ausgeglichenen Dopaminspiegeln auf mittlerem Niveau von einer optimalen Frontalhirnfunktion auszugehen. Starke Spiegelschwankungen mit entweder sehr hohen oder sehr niedrigen Konzentrationen des Neurotransmitters bedingen hingegen eine verringerte Leistungsfähigkeit frontaler Hirnstrukturen (Mattay et al. 2003; Tunbridge et al. 2006; Cools and d'Esposito 2011; Farrell et al. 2012).

Die Hypothese, homozygote Val-Allel-Träger würden aufgrund des niedrigeren Dopaminlevels ein schlechteres Sensorisches Gating aufweisen, konnte in der gesunden Kontrollgruppe bestätigt werden. Für die Gruppe der ADHS-Patienten gelang dies nicht. Fasst man die unterschiedlichen Studienergebnisse zusammen, so ist davon auszugehen, dass der COMT-Polymorphismus mit seinen unterschiedlichen Allelausprägungen dennoch Einfluss auf die Frontalhirnfunktion nimmt. Weitere Faktoren scheinen diesen Zusammenhang zusätzlich zu beeinflussen. Solche möglichen Einflussfaktoren stellen zum Beispiel allgemeines Dopaminniveau, Diagnosesubgruppen, Aufgabenart etc. dar. Allerdings bleibt zu berücksichtigen, dass der enzymatische Abbau des Neurotransmitters Dopamin im Gehirn nicht alleine vom COMT-Enzym, sondern vielmehr von zahlreichen anderen Enzymsystemen gleichermaßen bewerkstelligt wird. So sollte gerade vor diesem Hintergrund der Dopaminmangel stets als relativ bewertet werden. In wie weit die P50-Resultate durch eine Veränderung der Dopaminkonzentration beeinflusst werden, das muss künftigen Fragestellungen vorbehalten bleiben. Interessant wäre beispielsweise ein Vergleich der Gating-Quotienten zwischen medikamentös behandelten und unbehandelten Patienten.

4.3 Fragestellung 3: Zeigt sich der vorhandene Einfluss des COMT-Polymorphismus in einem unterschiedlichen Ausmaß für ADHS-Patienten und Kontrollen?

Wie der vorangegangenen Diskussion von Fragestellung 2 zu entnehmen, fand sich ein Einfluss des COMT-Polymorphismus auf das Sensorische Gating in der gesunden Kontrollgruppe: homozygote Val-Allel-Träger präsentierten die schlechtesten Gating-Leistungen mit den signifikant höchsten Gating-Quotienten gegenüber Val/Met- und Met/Met-Trägern. Eine Auswirkung des Polymorphismus bei ADHS-Patienten ließ sich nicht feststellen. Mögliche Ursachen hierfür wurden in Kapitel 4.2 erläutert.

Der große Anteil rauchender Probanden in der ADHS-Gruppe stellt allerdings einen möglichen Einflussfaktor auf das Ergebnis dieser Arbeit dar. Im Folgenden sollen daher die Zusammenhänge zwischen Nikotinkonsum und Sensorischem Gating diskutiert werden.

Adler und Kollegen (1993) zeigten bei je sehr kleinen Kollektiven von Schizophreniepatienten als auch Verwandten schizophrener Patienten (Adler et al. 1992) eine transiente Verbesserung des sensorischen Gatings nach der Administration von Nikotin. Dabei war die Art der Nikotingabe (Rauchen von Zigaretten vs. nikotinhaltiger Kaugummi) für das Ergebnis unerheblich. Die Ursache für die lediglich kurzzeitigen Gating-Verbesserungen sah Adler in der raschen Desensibilisierung nikotinerger Acetylcholin-Rezeptoren, denen er eine wichtige Rolle in Abläufen der P50 zusprach. Weitere Untersuchungen untermauerten die Annahme der Beteiligung einer nikotinerger Synapse an den inhibitorischen Regelkreisen der P50. Konkretisiert wurde dies durch die Identifikation des nikotinergeren $\alpha 7$ -Acetylcholin (ACh)-Rezeptors. Durch komplexe Interaktionen mit dem Dopaminstoffwechsel sowie der kurzfristigen Erhöhung des Dopaminspiegels unter Nikotineinfluss führt der Rezeptor zu einer Modulation und Stabilisierung der P50-Regelkreise (Adler et al. 1993; Freedman et al. 1994; Leonard et al. 1996). Die kurzzeitig positiven

Nikotineffekte auf die P50 wurden bis heute vielfach, vorwiegend bei Schizophreniepatienten aber auch Gesunden, repliziert (Martin et al. 2007; Leonard et al. 2007; Knott et al. 2010b; Turetsky et al. 2012). Da viele Studien vermehrt die akuten Nikotineinflüsse auf das Sensorische Gating untersuchten, widmete sich eine Arbeit von Chen und Kollegen (2011) insb. dem Phänomen des chronischen Nikotinkonsums und dessen Auswirkungen auf das Gating bei Schizophreniepatienten (n=65) und gesunden Kontrollen (n=41). Nach Einteilung der Gruppen in Raucher vs. Nichtraucher erfolgte die Untersuchung mittels P50-Paarstimulus-Paradigma. Die Nikotinkarenz lag bei mindestens einer Stunde vor Testbeginn. Bei Patienten fand sich zunächst eine generelle Erhöhung der tS/S2-Amplituden bei schlechteren Gatingleistungen, gemessen an höheren Gatingquotienten ($A(tS; S2) / A(kS; S1)$) und niedrigeren Differenzwerten ($A(kS; S1) - A(tS; S2)$). Raucher, egal ob Patient oder gesunder Proband, zeigten die höheren kS/S1-Amplituden bei besserem Gating. So bewiesen Chen (2011) erneut das Sensory Gating-Defizit bei schizophrenen Patienten und darüber hinaus einen positiven Effekt auf die P50 bei chronischem Raucherstatus. Die Autoren verstehen die Ergebnisse im Kontext einer Selbstmedikation durch Nikotin, die häufig bei schizophrenen Patienten beobachtet wird (Chen et al. 2011). In einem weiteren Schritt analysierte man die möglichen Interaktionen zwischen Acetylcholin-Rezeptoren, Dopaminhaushalt und Sensorischem Gating. Knott (2010a) fand anhand einer doppelblinden Studie bei Nichtrauchern (n=24) mit unterschiedlicher Dopamin-D2-Rezeptor-Allelausprägung eine Veränderung des Gatings nach Nikotingabe. Die Nikotinzufuhr erfolgte über das Kauen eines nikotinhaltigen Kaugummis (6 mg). Die mit Placebo (wirkstoffloser Kaugummi) behandelten Träger des A1(+)-Allels (reduzierte Rezeptordichte) unterschieden sich bzgl. ihres Gatings sowie der P50-Amplituden von Trägern des A1(-)-Allels (hohe Rezeptordichte). Die Gabe von Nikotin führte zu einer Verminderung der kS/S1-Amplitude bei A1(+)-Allel-Trägern; bei A1(-)-Allel-Trägern zeigte sich zwar eine Erhöhung der tS/S2-Amplitude, aber dennoch eine verbesserte Gatingleistung (Knott et al. 2010a). Millar (2011) untersuchte ebenfalls die Auswirkungen von Nikotin auf die P50 bei unterschiedlich hohen Dopaminleveln, bedingt durch verschiedenartige

Allelausprägungen des Dopamin-Transporter-Gens (DAT1), bei einer Kohorte von gesunden Nichtrauchern (n=24). Passend zu der Annahme eines umgekehrt u-förmigen Zusammenhangs zwischen Dopaminniveau und Frontalhirnfunktion bzw. Medikamentenwirkung zeigten Träger des metabolisch weniger aktiven Allels und den damit verbundenen höheren (striatalen) Dopaminspiegeln im Vergleich zu Trägern des stark aktiven Allels ein besseres Gating vor Nikotingabe. Die Gabe von Nikotin führte zu einer Verminderung der Gatingleistung bei Trägern des metabolisch gering aktiven Allels (Millar et al. 2011). Auch die Effekte des COMT-Polymorphismus auf das Sensorische Gating unterliegen vermutlich einem modulierendem Einfluss durch Nikotin, so die Ergebnisse einer Arbeit von De la Salle (2013). Hohe Dopaminspiegel – seien diese nun durch die akute Nikotinstimulation oder einen homozygoten Met-Allel-Trägerstatus bedingt – führten zu einer Verbesserung eines zuvor eingeschränkten Gatings und einer Verschlechterung zuvor guter Gatingleistungen (De la Salle et al. 2013). Crawford und Kollegen (2002) führten in ihrer Studie bei einem kleinen Kollektiv gesunder Probanden den Beweis eines positiven, eher chronischen Nikotineffekts auf die P50. Dreizehn Raucher (> 20 Stk./die) wurden sowohl nach nächtlicher Nikotinkarenz als auch direkt nach dem Rauchen untersucht; die dreizehn Nichtraucher der gesunden Vergleichsgruppe wurden zweimal getestet: Raucher zeigten eine bessere P50-Suppression bei verstärkter Aktivierung des frontalen Cortex. Die akute Nikotinzufuhr spielte dabei keine entscheidende Rolle. Eine mögliche Ursache des eher chronischen Effekts könnte die persistierende dopaminerge Aktivierung durch die bei Rauchern beschriebene Hemmung des Monoaminoxidase-Systems sein, so die Autoren (Crawford et al. 2002). Croft et al. (2004), die das P50-Paarstimulus-Paradigma an einer gesunden Gruppe (n=37) mäßiger und starker Raucher untersuchten, unterstützten im Wesentlichen die Ergebnisse Crawfords. Auch hier war ein besseres Gating in der Gruppe der Raucher zu erkennen. Akute Nikotineffekte wurden in beiden Studien aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Nikotins ausgeschlossen. Eine große deutsche Multi-Center-Studie mit der Untersuchung des P50-Paradigmas an insgesamt 907 Nichtrauchern (NR), 463 leichten Rauchern (LR) und 353

starken Rauchern (SR) der Allgemeinbevölkerung präsentierte ein umgekehrtes Bild: starke Raucher zeigten gegenüber Nichtrauchern und leichten Rauchern ein schlechteres Gating-Verhalten gemessen anhand der signifikant niedrigsten Differenzwerte für $kS/S1$ minus $tS/S2$ (Brinkmeyer et al. 2011). Ein Effekt zwischen leichten Rauchern und Nichtrauchern wurde nicht gezeigt. Zusätzlich fand eine Auswertung der Ergebnisse mittels LORETA statt. Hier war eine starke Aktivierung des medialen frontalen Cortex bei Nichtrauchern zum Zeitpunkt tS zu sehen. Auch ein Alterseffekt wurde beschrieben: in allen drei Gruppen fand sich ein Trend hin zu einem verbessertem Gating mit zunehmendem Alter, das Signifikanzniveau wurde allerdings lediglich in der Gruppe der starken Raucher erreicht. Aufgestellt wurde deshalb die These eines offensichtlich nachteiligen Nikotineffekts auf die Abläufe der P50 (Brinkmeyer et al. 2011).

Bei Patienten mit ADHS findet sich im Vergleich zur Normalbevölkerung ein überzufällig hoher Anteil an Rauchern im Sinne einer relevanten Komorbidität, wobei hier ähnlich den Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis von einer Art der Selbstmedikation ausgegangen werden kann (McClernon et al. 2008; Kollins et al. 2014). Im Kontext dieses Zusammenhangs, als auch im Hinblick auf die Studienlage, die größtenteils eine Verbesserung des Sensorischen Gatings unter Nikotineinfluss zeigen konnte, ist auch in dieser Arbeit von einer Verbesserung der Gating-Leistungen bei Probanden mit positivem Raucherstatus auszugehen. Sollte sich ein Einfluss zeigen, so ist dieser vor allem in der Gruppe der ADHS-Patienten zu erwarten.

Aufgrund der fehlenden Normalverteilung in der gesunden Kontrollgruppe (ein Raucher unter 25 Probanden) muss eine Einzelbetrachtung entfallen. In der Patientengruppe ($n=23$) fanden sich 13 Raucher und 10 Nichtraucher, allerdings schwankte der Zigarettenkonsum innerhalb der Raucher-Gruppe stark. Alle Probanden wurden gebeten, zwei Stunden vor Beginn der Untersuchung nicht mehr zu rauchen. Detaillierte Informationen über den tatsächlichen Zeitpunkt des letzten Nikotingenusses liegen genauso wenig vor,

wie die Anzahl und Stärke der gerauchten Zigaretten am Untersuchungstag. Innerhalb der ADHS-Patientengruppe fand sich in der Tendenz ein schlechteres Gating mit höheren Gating-Quotienten bei Rauchern als bei nicht rauchenden ADHS-Probanden. Ein Nachweis auf Signifikanzniveau blieb aus. Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen somit der Annahme einer positiven Beeinflussung des Gatings durch Nikotin entgegen. Eine abschließende Bewertung dieses Ergebnisses scheint allerdings nicht möglich. Einerseits, da die bislang publizierten Studien zu diesem Themenkomplex häufig Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis untersuchten und hier zu dem Ergebnis eines eher positiven Nikotineinflusses auf die P50 kamen. Andererseits fehlen konkrete Resultate zu Sensorischem Gating sowie Nikotin und dessen Einfluss bei ADHS-Patienten. Dennoch zeigt sich ein zur Hypothese umgekehrtes Bild mit im Trend schlechteren Gating-Leistungen bei Rauchern in der Patientengruppe. Mögliche Erklärungsansätze für dieses Ergebnis könnten die fehlende Einteilung der Probanden in häufige, mittlere und seltene Raucher (z.B. anhand des *Fagerström Test for Nicotine Dependence* – FTND), die große Schwankungsbreite des Nikotinkonsums in der ADHS-Gruppe sowie das Fehlen weiterer Informationen (z.B. exakter Zeitpunkt des letzten Nikotingenusses, Stärke der gerauchten Zigaretten, etc.) sein. Der wesentlichste Punkt der eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erschwert, dürfte allerdings die viel zu geringe Gruppengröße sein.

Insgesamt bleibt zu berücksichtigen, dass zahlreiche Faktoren das SG sowie den Dopaminhaushalt neben Nikotin beeinflussen können (vgl. Punkt 4.2). Vielversprechende Ansätze für künftige Studien an größeren Kollektiven könnten deshalb der Vergleich der P50-Gating-Ergebnisse in ein und demselben Probanden vor und nach der Gabe von Nikotin, oder aber die Untersuchung einer möglichen Interaktion zwischen Nikotinauswirkung und COMT-Polymorphismus sein.

5. Zusammenfassung

Der wesentliche Inhalt der vorliegenden Dissertation bestand in der EEG-Ableitung und EKP-Messung zur Untersuchung des sensorischen Gatings anhand des P50-Paarstimulus-Paradigmas bei einer Gruppe von ADHS-Patienten (n=23) sowie einer vergleichbaren Gruppe gesunder Erwachsener (n=25). Die Ableitung des EEGs erfolgte nach dem allgemein anerkannten internationalen 10/20-System, die Auswertung mit der Software Brain-Vision-Analyzer®. Bislang beschränkten sich viele Studien zur ADHS allein auf Untersuchungen im Kindesalter, da es sich bei der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) um eine der häufigsten psychiatrischen Störungen des Kindes- und Jugendalters überhaupt handelt. Da diese bei Betroffenen meist aber bis in das Erwachsenenalter fortbesteht, lag der Schwerpunkt dieser Arbeit speziell auf der Untersuchung erwachsener ADHS-Patienten. In der ADHS-Gruppe konnte zunächst ein beeinträchtigtes Sensorisches Gating mit höheren Gatingquotienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden.

Des Weiteren galt es, mögliche Einflüsse des COMT-Val/Met-Polymorphismus auf die P50 herauszuarbeiten. Hypothetisch sollten Probanden mit dem katalytisch aktiveren Val/Val-Allel und dem dadurch resultierenden relativen Dopaminmangel ein schlechteres Sensorisches Gating aufweisen als Probanden mit den Allelausprägungen Val/Met oder Met/Met. In der Patientengruppe fanden sich diesbezüglich keine signifikanten Unterscheidungen. Hingegen wiesen Träger des Val-Allels in der gesunden Normgruppe tatsächlich eine Beeinträchtigung des Gatings mit dem Nachweis der größten Gatingquotienten auf. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Allelen Val/Met und Met/Met wurden nicht gezeigt. Die Umrechnung der EEG-Datensätze mittels LORETA kam zu dem Ergebnis einer verstärkten frontalen Hirnaktivierung zum Zeitpunkt des Teststimulus (tS) im superioren frontalen Cortex in der gesunden Kontrollgruppe und gilt als Ausdruck normal funktionierender (inhibitorischer) Gating-Regelkreise. Diese verstärkte Aktivierung des frontalen Cortex findet sich bei ADHS-Patienten nicht und stützt

somit bildmorphologisch die Hypothese eines Gating-Defizits bei ADHS-Patienten bedingt durch ein präfrontales Defizit.

Ein positiver Einfluss von Nikotin auf die P50 konnte nicht gezeigt werden, wobei aufgrund der kleinen Studiengröße keine abschließende Beurteilung möglich scheint.

Ob die Messung der P50 nun nach der Beobachtung eines eingeschränkten Gatings bei ADHS-Patienten zukünftig als stabiler Endophänotyp der adulten ADHS-Erkrankung herangezogen werden kann, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen scheinen aber weitere Studien an größeren Kollektiven durchaus sinnvoll. Neben dem COMT-Polymorphismus ist künftig ggf. die Untersuchung von Polymorphismen weiterer Dopamin relevanter Enzyme und deren Einfluss auf das sensorische Gating denkbar.

6. Literaturverzeichnis

- Adler, G. and W. F. Gattaz (1993). "Auditory evoked potentials in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. Relationship to psychopathological state." European archives of psychiatry and clinical neuroscience **242**(6): 357-361.
- Adler, L. A., T. Spencer, et al. (2006). "Validity of pilot Adult ADHD Self- Report Scale (ASRS) to Rate Adult ADHD symptoms." Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists **18**(3): 145-148.
- Adler, L. E., E. M. Cawthra, et al. (2005). "Improved p50 auditory gating with ondansetron in medicated schizophrenia patients." The American journal of psychiatry **162**(2): 386-388.
- Adler, L. E., L. D. Hoffer, et al. (1993). "Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients." The American journal of psychiatry **150**(12): 1856-1861.
- Adler, L. E., L. J. Hoffer, et al. (1992). "Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics." Biological psychiatry **32**(7): 607-616.
- Adler, L. E., A. Olincy, et al. (2004). "Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients." The American journal of psychiatry **161**(10): 1822-1828.
- Adler, L. E., A. Olincy, et al. (1998). "Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors." Schizophrenia bulletin **24**(2): 189-202.
- Adler, L. E., E. Pachtman, et al. (1982). "Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia." Biological psychiatry **17**(6): 639-654.
- Albaugh, M. D., V. S. Harder, et al. (2010). "COMT Val158Met genotype as a risk factor for problem behaviors in youth." Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry **49**(8): 841-849.
- Ancin, I., J. A. Cabranes, et al. (2011). "Sensory gating deficit is associated with catechol-O-methyltransferase polymorphisms in bipolar disorder." The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry **12**(5): 376-384.
- Arango, C., A. Summerfelt, et al. (2003). "Olanzapine effects on auditory sensory gating in schizophrenia." The American journal of psychiatry **160**(11): 2066-2068.

- Axelrod, J. and R. Tomchick (1958). "Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols." The Journal of biological chemistry **233**(3): 702-705.
- Baddeley, A., D. Chincotta, et al. (2001a). "Working memory and the control of action: evidence from task switching." Journal of experimental psychology. General **130**(4): 641-657.
- Baddeley, A. D. (2001b). "Is working memory still working?" The American psychologist **56**(11): 851-864.
- Banaschewski, T., K. Becker, et al. (2010). "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview." European child & adolescent psychiatry **19**(3): 237-257.
- Barnett, J. H., P. B. Jones, et al. (2007). "Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls." Molecular psychiatry **12**(5): 502-509.
- Barr, C. L., K. Wigg, et al. (1999). "Linkage study of catechol-O-methyltransferase and attention-deficit hyperactivity disorder." American journal of medical genetics **88**(6): 710-713.
- Barry, R. J., A. R. Clarke, et al. (2010). "Resting-state EEG gamma activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **121**(11): 1871-1877.
- Barry, R. J., A. R. Clarke, et al. (2003a). "A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **114**(2): 171-183.
- Barry, R. J., S. J. Johnstone, et al. (2003b). "A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **114**(2): 184-198.
- Becker, J., I. Gomes, et al. (2004). "Clozapine, but not typical antipsychotics, correct P50 suppression deficit in patients with schizophrenia." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **115**(2): 396-401.
- Bellgrove, M. A., K. Domschke, et al. (2005). "The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD." Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale **163**(3): 352-360.

- Benninghoff, A. and D. Dreckhahn (2004). Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie, Histologie und Zellbiologie des Menschen - Band 1, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Biederman, J. (2005). "Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview." Biological psychiatry **57**(11): 1215-1220.
- Bilder, R. M., J. Volavka, et al. (2002). "Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia." Biological psychiatry **52**(7): 701-707.
- Bilder, R. M., J. Volavka, et al. (2004). "The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes." Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology **29**(11): 1943-1961.
- Blumenfeld, R. S. and C. Ranganath (2006). "Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization." The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience **26**(3): 916-925.
- Bobb, A. J., A. M. Addington, et al. (2005). "Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1." American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics **134B**(1): 67-72.
- Boutros, N. N., G. Zouridakis, et al. (1991). "Replication and extension of P50 findings in schizophrenia." Clinical EEG **22**(1): 40-45.
- Bray, N. J., P. R. Buckland, et al. (2003). "A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain." American journal of human genetics **73**(1): 152-161.
- Brinkmeyer, J., A. Mobascher, et al. (2011). "P50 sensory gating and smoking in the general population." Addiction biology **16**(3): 485-498.
- Brookes, K., X. Xu, et al. (2006). "The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes." Molecular psychiatry **11**(10): 934-953.
- Buchner, H. and J. Noth (2005). Evozierte Potentiale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendung, Georg Thieme Verlag.

- Bush, G., E. M. Valera, et al. (2005). "Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions." Biol Psychiatry **57**((11)): 1273-1284.
- Cabeza, R. and L. Nyberg (2000). "Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies." Journal of cognitive neuroscience **12**(1): 1-47.
- Cabranes, J. A., I. Ancin, et al. (2013). "P50 sensory gating is a trait marker of the bipolar spectrum." European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology **23**(7): 721-727.
- Cadenhead, K. S., G. A. Light, et al. (2000). "Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder." The American journal of psychiatry **157**(1): 55-59.
- Cancelli, I., I. P. Cadore, et al. (2006). "Sensory gating deficit assessed by P50/Pb middle latency event related potential in Alzheimer's disease." Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society **23**(5): 421-425.
- Caspi, A., K. Sugdon, et al. (2003). "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene." Science **18**(301): 5631.
- Castellanos, F. X. and R. Tannock (2002). "Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes." Nature reviews. Neuroscience **3**(8): 617-628.
- Chen, J., B. K. Lipska, et al. (2004). "Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain." American journal of human genetics **75**(5): 807-821.
- Chen, X. S., C. B. Li, et al. (2011). "Differential sensory gating functions between smokers and non-smokers among drug-naive first episode schizophrenic patients." Psychiatry research **188**(3): 327-333.
- Chen, X. S., M. D. Zhang, et al. (2005). "[Sensory gating of patients with first-episode schizophrenia]." Zhonghua yi xue za zhi **85**(49): 3457-3459.
- Cherkasova, M. V. and L. Hechtman (2009). "Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry." Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie **54**(10): 651-664.
- Cheuk, D. K. and V. Wong (2006). "Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder." Behavior genetics **36**(5): 651-659.

- Comings, D. E. (2001). "Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders." Annals of the New York Academy of Sciences **931**: 50-83.
- Comings, D. E., R. Gade-Andavolu, et al. (2000b). "Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder." Clinical genetics **58**(1): 31-40.
- Comings, D. E., R. Gade-Andavolu, et al. (2000a). "Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes." Clinical genetics **57**(3): 178-196.
- Cools, R. and M. D'Esposito (2011). "Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control." Biological psychiatry **69**(12): e113-125.
- Cortese, S., C. Kelly, et al. (2012). "Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies." The American journal of psychiatry **169**(10): 1038-1055.
- Crawford, H. J., D. McClain-Furmanski, et al. (2002). "Enhancement of auditory sensory gating and stimulus-bound gamma band (40 Hz) oscillations in heavy tobacco smokers." Neuroscience Letters **317**(3): 151-155.
- Croft, R. J., A. Dimoska, et al. (2004). "Suppression of P50 evoked potential component, schizotypal beliefs and smoking." Psychiatry research **128**(1): 53-62.
- Daneman, M. and P. M. Merikle (1996). "Working memory and language comprehension: A meta-analysis." Psychonomic Bulletin & Review **3**(4): 422-433.
- Daniels, J. K., N. M. Williams, et al. (1996). "No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol O-methyltransferase activity." The American journal of psychiatry **153**(2): 268-270.
- Davies, P. L., W. P. Chang, et al. (2009). "Maturation of sensory gating performance in children with and without sensory processing disorders." International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology **72**(2): 187-197.
- de la Salle, S., D. Smith, et al. (2013). "Effects of COMT genotype on sensory gating and its modulation by nicotine: Differences in low and high P50 suppressors." Neuroscience **241**: 147-156.

- DeYoung, C. G., M. Getchell, et al. (2010). "Variation in the catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism associated with conduct disorder and ADHD symptoms, among adolescent male delinquents." Psychiatr Genet. **20**((1)): 20-24.
- Di Maio, S., N. Grizenko, et al. (2002). "Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review." J Psychiatry Neurosci **28**((1)): 27-38.
- Diamond, A. and P. S. Goldman-Rakic (1989). "Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex." Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale **74**(1): 24-40.
- Diaz-Asper, C. M., T. E. Goldberg, et al. (2007). "Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls." Biol Psychiatry **63**((1)): 72-79.
- Doyle, A. E., S. V. Faraone, et al. (2005a). "Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD?" Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines **46**(7): 774-803.
- Doyle, A. E., E. G. Willcutt, et al. (2005b). "Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes." Biological psychiatry **57**(11): 1324-1335.
- Durukan, I., M. Yucel, et al. (2011). "P50 Sensory Gating in Children and Adolescents with ADHD and Effects of Methylphenidate Administration on P50 Sensory Gating." Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology **21**(1): 42-48.
- Edgar, J. C., M. X. Huang, et al. (2003). "Interpreting abnormality: an EEG and MEG study of P50 and the auditory paired-stimulus paradigm." Biological psychology **65**(1): 1-20.
- Egan, M. F., T. E. Goldberg, et al. (2001). "Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **98**(12): 6917-6922.
- Ehlis, A. C., C. G. Bahne, et al. (2008). "Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study." Journal of psychiatric research **42**(13): 1060-1067.

- Ehlis, A. C., A. Reif, et al. (2007). "Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders." Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology **32**(1): 162-170.
- Ehlis, A. C., T. M. Ringel, et al. (2009). "Cortical correlates of auditory sensory gating: a simultaneous near-infrared spectroscopy event-related potential study." Neuroscience **159**(3): 1032-1043.
- Eisenberg, J., G. Mei-Tal, et al. (1999). "Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype." American journal of medical genetics **88**(5): 497-502.
- Ernst, M., A. J. Zametkin, et al. (1998). "DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study." The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience **18**(15): 5901-5907.
- Fallgatter, A. J., A. C. Ehlis, et al. (2005). "Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder." Psychiatry research **138**(2): 157-169.
- Fallgatter, A. J., A. C. Ehlis, et al. (2004b). "Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **115**(4): 973-981.
- Fallgatter, A. J., A. C. Ehlis, et al. (2004a). "Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie [Near-infrared spectroscopy in psychiatry] " Der Nervenarzt **75** (9): 911–916.
- Fan, J. B., C. S. Zhang, et al. (2005). "Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis." Biological psychiatry **57**(2): 139-144.
- Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (2000). "Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview." Biological psychiatry **48**(1): 9-20.
- Faraone, S. V., R. H. Perlis, et al. (2005). "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder." Biological psychiatry **57**(11): 1313-1323.
- Farrell, S. M., E. M. Tunbridge, et al. (2012). "COMT Val(158)Met genotype determines the direction of cognitive effects produced by catechol-O-methyltransferase inhibition." Biological psychiatry **71**(6): 538-544.

- Feifel, D., A. Minassian, et al. (2009). "Prepulse inhibition of startle in adults with ADHD." Journal of Psychiatric Research **43**(4): 484-489.
- Fernández-Mayoralas, D. M., A. Fernández-Jaén, et al. (2010). "Neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder " Rev Neurol **50**((Supl. 3)): 125-133.
- Filipek, P. A., M. Semrud-Clikeman, et al. (1997). "Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls." Neurology **48**(3): 589-601.
- Freedman, R., L. E. Adler, et al. (1994). "Schizophrenia and nicotinic receptors." Harvard review of psychiatry **2**(4): 179-192.
- Freedman, R., L. E. Adler, et al. (1987). "Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia." Schizophrenia bulletin **13**(4): 669-678.
- Freedman, R., L. E. Adler, et al. (1996). "Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model." Archives of general psychiatry **53**(12): 1114-1121.
- Freedman, R., M. Waldo, et al. (1991). "Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia." Schizophrenia research **4**(2): 233-243.
- Friedel, S., K. Saar, et al. (2007). "Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD." Molecular psychiatry **12**(10): 923-933.
- Genro, J. P., T. Roman, et al. (2012). "The Brazilian contribution to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder molecular genetics in children and adolescents." Genetics and molecular biology **35**(4 (suppl)): 932-938.
- Gizer, I. R., C. Ficks, et al. (2009). "Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review." Human genetics **126**(1): 51-90.
- Glatt, S. J., S. V. Faraone, et al. (2003). "Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies." The American journal of psychiatry **160**(3): 469-476.
- Godey, B., D. Schwartz, et al. (2001). "Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **112**(10): 1850-1859.

- Goldberg, T. E. and D. R. Weinberger (2004). "Genes and the parsing of cognitive processes." Trends in cognitive sciences **8**(7): 325-335.
- Gottesman, I. I. and T. D. Gould (2003). "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions." The American journal of psychiatry **160**(4): 636-645.
- Grunwald, T., N. N. Boutros, et al. (2003). "Neuronal substrates of sensory gating within the human brain." Biological psychiatry **53**(6): 511-519.
- Hall, M. H., G. Taylor, et al. (2011). "Sensory gating event-related potentials and oscillations in schizophrenia patients and their unaffected relatives." Schizophrenia bulletin **37**(6): 1187-1199.
- Halleland, H., A. J. Lundervold, et al. (2009). "Association between catechol O-methyltransferase (COMT) haplotypes and severity of hyperactivity symptoms in adults." American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics **150B**(3): 403-410.
- Hawi, Z., N. Millar, et al. (2000). "No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample." American journal of medical genetics **96**(3): 282-284.
- Hawk, L. W., A. R. Yartz, et al. (2003). "The effects of methylphenidate on prepulse inhibition during attended and ignored prestimuli among boys with attention-deficit hyperactivity disorder." Psychopharmacology **165**(2): 118-127.
- Heinz, A. and M. N. Smolka (2006). "The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks." Reviews in the neurosciences **17**(3): 359-367.
- Hill, B. D., R. D. Pella, et al. (2009). "The Wender Utah Rating Scale: Adult ADHD diagnostic tool or personality index?" Journal of attention disorders **13**(1): 87-94.
- Hillary, F. G., H. M. Genova, et al. (2006). "Prefrontal modulation of working memory performance in brain injury and disease." Human Brain Mapping **27**(11): 837-847.
- Hobbs, M. J., A. R. Clarke, et al. (2007). "EEG abnormalities in adolescent males with AD/HD." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **118**(2): 363-371.

- Hoffmann, H. (2007). Der Struwpeter (ungekürzte Fassung), Schwager & Steinlein Verlag.
- Holstein, D. H., F. X. Vollenweider, et al. (2013). "Sensory and sensorimotor gating in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)." Psychiatry research **205**(1-2): 117-126.
- Hong, X., R. C. Chan, et al. (2009). "Neuroleptic effects on P50 sensory gating in patients with first-episode never-medicated schizophrenia." Schizophrenia research **108**(1-3): 151-157.
- Horn, J. L. and R. B. Cattell (1967). "Age differences in fluid and crystallized intelligence." Acta psychologica **26**(2): 107-129.
- Hosak, L. (2007). "Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review." European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists **22**(5): 276-281.
- Hosak, L. (2013). "New findings in the genetics of schizophrenia." World journal of psychiatry **3**(3): 57-61.
- Hosak, L., P. Silhan, et al. (2012a). "Genomic copy number variations: A breakthrough in our knowledge on schizophrenia etiology?" Neuro endocrinology letters **33**(2): 183-190.
- Hosak, L., P. Silhan, et al. (2012b). "Genome-wide association studies in schizophrenia, and potential etiological and functional implications of their results." Acta medica **55**(1): 3-11.
- Hughes, J. R., A. J. DeLeo, et al. (2000). "The Electroencephalogram in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder: Emphasis on Epileptiform Discharges." Epilepsy Behav. **1**((4)): 271-277.
- Inoue, Y., K. Sakihara, et al. (2012). "Reduced prefrontal hemodynamic response in children with ADHD during the Go/NoGo task: a NIRS study." Neuroreport **23**(2): 55-60.
- Ira, E., M. Zanoni, et al. (2013). "COMT, neuropsychological function and brain structure in schizophrenia: a systematic review and neurobiological interpretation." Journal of psychiatry & neuroscience : JPN **38**(6): 366-380.
- Jansen, B. H., L. Hu, et al. (2010). "Auditory evoked potential variability in healthy and schizophrenia subjects." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **121**(8): 1233-1239.

- Jasper, H. H. (1958). "The ten-twenty electrode system of the International Federation." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology **10**: 371-375.
- Jessen, F., C. Kucharski, et al. (2001). "Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease." The American journal of psychiatry **158**(8): 1319-1321.
- Johnstone, S. J., R. J. Barry, et al. (2013). "Ten years on: a follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **124**(4): 644-657.
- Just, M. A. and P. A. Carpenter (1992). "A capacity theory of comprehension: individual differences in working memory." Psychological review **99**(1): 122-149.
- Karniski, W. and R. C. Blair (1989). "Topographical and temporal stability of the P300." Electroencephalography and clinical neurophysiology **72**(5): 373-383.
- Kathmann, N. and R. R. Engel (1990). "Sensory gating in normals and schizophrenics: a failure to find strong P50 suppression in normals." Biological psychiatry **27**(11): 1216-1226.
- Kendler, K. S. (2005). "'A gene for...': the nature of gene action in psychiatric disorders." The American journal of psychiatry **162**(7): 1243-1252.
- Kessler, R. C., L. Adler, et al. (2005). "The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population." Psychological medicine **35**(2): 245-256.
- Khan, S. A. and S. V. Faraone (2006). "The genetics of ADHD: a literature review of 2005." Current psychiatry reports **8**(5): 393-397.
- Kim, Y., S. Zerwas, et al. (2011). "Schizophrenia genetics: where next?" Schizophrenia bulletin **37**(3): 456-463.
- Knight, R. T., W. R. Staines, et al. (1999). "Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks." Acta psychologica **101**(2-3): 159-178.
- Knölker, U. (2003). Kinder- und Jugendpsychiatrie systematisch, Uni Med Verlag Bremen.

- Knott, V., A. Millar, et al. (2010a). "Effects of nicotine on the amplitude and gating of the auditory P50 and its influence by dopamine D2 receptor gene polymorphism." Neuroscience **166**(1): 145-156.
- Knott, V. J., D. J. Fisher, et al. (2010b). "Differential effects of nicotine on P50 amplitude, its gating, and their neural sources in low and high suppressors." Neuroscience **170**(3): 816-826.
- Koehler, S., P. Lauer, et al. (2009). "Increased EEG power density in alpha and theta bands in adult ADHD patients." Journal of neural transmission **116**(1): 97-104.
- Kohl, S., K. Heekeren, et al. (2013). "Prepulse inhibition in psychiatric disorders-apart from schizophrenia." Journal of psychiatric research **47**(4): 445-452.
- Kollins, S. H. and R. A. Adcock (2014). "ADHD, altered dopamine neurotransmission, and disrupted reinforcement processes: Implications for smoking and nicotine dependence." Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.
- Krause, J. and K.-H. Krause (2009). ADHS im Erwachsenenalter. Stuttgart, Verlag Schattauer.
- Lachman, H. M., B. Morrow, et al. (1996b). "Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome." American journal of medical genetics **67**(5): 468-472.
- Lachman, H. M., D. F. Papolos, et al. (1996a). "Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders." Pharmacogenetics **6**(3): 243-250.
- Lauer, P. (2010). Quantitative EEG- Analyse bei adulten ADHS Patienten. Medical doctor Medical doctor thesis, Julius- Maximilians- Universität Würzburg.
- Lehrl, S., J. Merz, et al. (1974). "Mwt-a - a Repeatable Short Intelligence-Test, Which Is Generally Independent of Mental and Spiritual Disturbances." Nervenarzt **45**(7): 364-369.
- Lehrl, S., G. Triebig, et al. (1995). "Multiple-Choice Vocabulary-Test Mwt as a Valid and Short Test to Estimate Premorbid Intelligence." Acta Neurologica Scandinavica **91**(5): 335-345.
- Leonard, S., C. Adams, et al. (1996). "Nicotinic receptor function in schizophrenia." Schizophrenia bulletin **22**(3): 431-445.

- Leonard, S., S. Mexal, et al. (2007). "Smoking, Genetics and Schizophrenia: Evidence for Self Medication." Journal of dual diagnosis **3**(3-4): 43-59.
- Levy, F., D. A. Hay, et al. (1997). "Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study." Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry **36**(6): 737-744.
- Levy, R. and P. S. Goldman-Rakic (2000). "Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex." Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale **133**(1): 23-32.
- Lewis, D. A., D. S. Melchitzky, et al. (2001). "Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: regional, laminar, and ultrastructural localization." The Journal of comparative neurology **432**(1): 119-136.
- Li, Z., B. Zheng, et al. (2013). "Multi-components of evoked-brain potentials in deficit and nondeficit schizophrenia." Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists **5**(2): 69-79.
- Light, G. A., M. A. Geyer, et al. (2000). "Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications." The American journal of psychiatry **157**(5): 767-771.
- Light, G. A., D. Malaspina, et al. (1999). "Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects." Biological psychiatry **46**(7): 990-996.
- Lijffijt, M., F. G. Moeller, et al. (2009). "Diminished P50, N100 and P200 auditory sensory gating in bipolar I disorder." Psychiatry research **167**(3): 191-201.
- Löffler, G. (2003). Basiswissen Biochemie. Heidelberg/Berlin, Springer Medizin Verlag.
- Loo, S. K. and S. Makeig (2012). "Clinical utility of EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder: a research update." Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics **9**(3): 569-587.
- Lotta, T., J. Vidgren, et al. (1995). "Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme." Biochemistry **34**(13): 4202-4210.

- Lowe, N., A. Kirley, et al. (2004). "Multiple marker analysis at the promoter region of the DRD4 gene and ADHD: evidence of linkage and association with the SNP -616." American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics **131B**(1): 33-37.
- Lu, B. Y., K. E. Martin, et al. (2007). "Effect of catechol O-methyltransferase val(158)met polymorphism on the p50 gating endophenotype in schizophrenia." Biological psychiatry **62**(7): 822-825.
- Maher, B. S., M. L. Marazita, et al. (2002). "Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta analysis." Psychiatry Genetics **12**(4): 207-215.
- Majic, T., J. Rentzsch, et al. (2011). "COMT Val108/158Met genotype modulates human sensory gating." NeuroImage **55**(2): 818-824.
- Malhotra, A. K., L. J. Kestler, et al. (2002). "A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition." The American journal of psychiatry **159**(4): 652-654.
- Manor, I., M. Kotler, et al. (2000). "Failure to replicate an association between the catechol-O-methyltransferase polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in a second, independently recruited Israeli cohort." American journal of medical genetics **96**(6): 858-860.
- Marie, R. M. and G. L. Defer (2003). "Working memory and dopamine: clinical and experimental clues." Current opinion in neurology **16 Suppl 2**: S29-35.
- Marshall, P. J., Y. Bar-Haim, et al. (2004). "The development of P50 suppression in the auditory event-related potential." International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology **51**(2): 135-141.
- Martin, L. F. and R. Freedman (2007). "Schizophrenia and the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor." International review of neurobiology **78**: 225-246.
- Mattay, V. S., T. E. Goldberg, et al. (2003). "Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **100**(10): 6186-6191.
- Maurer, K., N. Lang, et al. (2005). Praxis der evozierten Potentiale: SEP, AEP, MEP, VEP, Birkhäuser Verlag.

- McClernon, F. J. and S. H. Kollins (2008). "ADHD and smoking: from genes to brain to behavior." Annals of the New York Academy of Sciences **1141**: 131-147.
- Metzger, F. (2004). Bedeutung von Elektrodenzahl und anderer Parameter bei dreidimensionaler Quellenlokalisation (LORETA) in ereigniskorrelierten Potenzialen Medical Thesis.
- Mick, E., J. Biederman, et al. (2002). "Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy." Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry **41**(4): 378-385.
- Mier, D., P. Kirsch, et al. (2010). "Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis." Molecular psychiatry **15**(9): 918-927.
- Millar, A., D. Smith, et al. (2011). "The moderating role of the dopamine transporter 1 gene on P50 sensory gating and its modulation by nicotine." Neuroscience **180**: 148-156.
- Nagamoto, H. T., L. E. Adler, et al. (1996). "Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine." Biological psychiatry **40**(3): 181-188.
- Nagamoto, H. T., L. E. Adler, et al. (1989). "Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval." Biological psychiatry **25**(5): 549-561.
- Nagamoto, H. T., L. E. Adler, et al. (1991). "Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave." Schizophr Resear **4**((1)): 31-40.
- Negoro, H., M. Sawada, et al. (2010). "Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy." Child psychiatry and human development **41**(2): 193-203.
- Nolan, K. A., R. M. Bilder, et al. (2004). "Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility." The American journal of psychiatry **161**(2): 359-361.
- Norton, N., G. Kirov, et al. (2002). "Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: no evidence for association or epistasis." American journal of medical genetics **114**(5): 491-496.

- Oberauer, K., R. Schulze, et al. (2005). "Working memory and intelligence--their correlation and their relation: comment on Ackerman, Beier, and Boyle (2005)." Psychological bulletin **131**(1): 61-65; author reply 72-65.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.
- Olincy, A., R. G. Ross, et al. (2000). "The P50 auditory event-evoked potential in adult attention-deficit disorder: comparison with schizophrenia." Biological psychiatry **47**(11): 969-977.
- Oranje, B., B. Aggernaes, et al. (2013a). "P50 suppression and its neural generators in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia before and after 6 months of quetiapine treatment." Schizophrenia bulletin **39**(2): 472-480.
- Oranje, B. and B. Y. Glenthøj (2013b). "Clonidine Normalizes Levels of P50 Gating in Patients with Schizophrenia on Stable Medication." Schizophrenia bulletin.
- Palmatier, M. A., A. M. Kang, et al. (1999). "Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles." Biological psychiatry **46**(4): 557-567.
- Pascual-Marqui, R. D., M. Esslen, et al. (2002). "Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review." Methods and findings in experimental and clinical pharmacology **24 Suppl C**: 91-95.
- Pascual-Marqui, R. D., D. Lehmann, et al. (1999). "Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia." Psychiatry Research **90**(3): 169-179.
- Pascual-Marqui, R. D., C. M. Michel, et al. (1994). "Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain." International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology **18**(1): 49-65.
- Payton, A., J. Holmes, et al. (2001). "Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study." American journal of medical genetics **105**(5): 464-470.
- Polanczyk, G. and L. A. Rohde (2007). "Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan." Current opinion in psychiatry **20**(4): 386-392.

- Potter, D., A. Summerfelt, et al. (2006). "Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia." Schizophrenia bulletin **32**(4): 692-700.
- Putz, R. and R. Pabst (2007). Sobotta - Der komplette Atlas der Anatomie des Menschen in einem Band, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Qian, Q., Y. Wang, et al. (2003). "Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism." American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics **118B**(1): 103-109.
- Qian, Q. J., J. Liu, et al. (2009). "Attention Deficit Hyperactivity Disorder comorbid oppositional defiant disorder and its predominately inattentive type: evidence for an association with COMT but not MAOA in a Chinese sample." Behavioral and brain functions : BBF **5**: 8.
- Remschmidt, H. (2008). Kinder- und Jugendpsychiatrie – eine praktische Einführung. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Remschmidt, H. and P. Heiser (2004). Differenzierte Diagnostik und multimodale Therapie hyperkinetischer Störungen. Deutsches Ärzteblatt. **37**.
- Retz-Junginger, P., W. Retz, et al. (2003). "[Reliability and validity of the Wender-Utah-Rating-Scale short form. Retrospective assessment of symptoms for attention deficit/hyperactivity disorder]." Der Nervenarzt **74**(11): 987-993.
- Retz-Junginger, P., W. Retz, et al. (2002). "[Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]." Der Nervenarzt **73**(9): 830-838.
- Reuter, M., P. Kirsch, et al. (2006). "Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)." Journal of neural transmission **113**(7): 929-938.
- Ringel, T. M. (2001). Neurophysiologie des Sensory Gating bei endogenen Psychosen. Medical doctor Medical doctor thesis, Julius- Maximilians-Universität Würzburg.
- Ringel, T. M., A. Heidrich, et al. (2004). "Sensory gating deficit in a subtype of chronic schizophrenic patients." Psychiatry research **125**(3): 237-245.

- Sagud, M., D. Muck-Seler, et al. (2010). "Catechol-O-methyl transferase and schizophrenia." Psychiatria Danubina **22**(2): 270-274.
- Salthouse, T. A. (1990). "Working memory as a processing resource in cognitive aging." Developmental Review **10**: 101-124.
- Sánchez-Morla, E. M., M. A. García-Jiménez, et al. (2008). "Brief communication P50 sensory gating deficit is a common marker of vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia." Acta Psychiatrica Scandinavica **117**((4)): 313–318.
- Sanchez-Morla, E. M., J. L. Santos, et al. (2009). "Antipsychotic effects on auditory sensory gating in schizophrenia patients." European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology **19**(12): 905-909.
- Santos, J. L., E. M. Sanchez-Morla, et al. (2010). "P50 gating in deficit and nondeficit schizophrenia." Schizophrenia research **119**(1-3): 183-190.
- Sawaguchi, T. and P. S. Goldman-Rakic (1994). "The Role of D1-Dopamine Receptor in Working-Memory - Local Injections of Dopamine Antagonists into the Prefrontal Cortex of Rhesus-Monkeys Performing an Oculomotor Delayed-Response Task." Journal of Neurophysiology **71**(2): 515-528.
- Schecklmann, M. (2009). Behavioraler und hirnhysiologischer Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und Antworthemmung bei adulter Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Doctor of Psychology, Julius- Maximilians- Universität Würzburg.
- Schecklmann, M., A. C. Ehlis, et al. (2013). "Working memory and response inhibition as one integral phenotype of adult ADHD? A behavioral and imaging correlational investigation." Journal of attention disorders **17**(6): 470-482.
- Schecklmann, M., M. Romanos, et al. (2010). "Prefrontal oxygenation during working memory in ADHD." Journal of psychiatric research **44**(10): 621-628.
- Schmidt, R. F., G. Thews, et al. (2000). Physiologie des Menschen. Berlin/Heidelberg, Springer Verlag Berlin und Heidelberg GmbH.
- Schneider, M. F., C. M. Krick, et al. (2010). "Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults - a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study." Psychiatry research **183**(1): 75-84.

- Seamans, J. K., S. B. Floresco, et al. (1998). "D1 receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat." The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience **18**(4): 1613-1621.
- Sengupta, S., N. Grizenko, et al. (2008). "COMT Val108/158Met polymorphism and the modulation of task-oriented behavior in children with ADHD." Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology **33**(13): 3069-3077.
- Sesack, S. R., V. A. Hawrylak, et al. (1998). "Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex." Advances in pharmacology **42**: 171-174.
- Shaikh, M., M. H. Hall, et al. (2011). "Do COMT, BDNF and NRG1 polymorphisms influence P50 sensory gating in psychosis?" Psychological medicine **41**(2): 263-276.
- Shaw, P., K. Eckstrand, et al. (2007). "Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **104**(49): 19649-19654.
- Smith, K. M., M. Daly, et al. (2003). "Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **119**(177-85).
- Snyder, S. M. and J. R. Hall (2006). "A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder." Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society **23**(5): 440-455.
- Song, E. Y., K. C. Paik, et al. (2009). "Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Korean population." Genetic testing and molecular biomarkers **13**(2): 233-236.
- Steinhausen, H. C. (2006). Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen – Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie und – psychotherapie. München, Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH München.
- Steinhausen, H. C., A. Rothenberger, et al. (2010). Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätstörung. Stuttgart, Verlag W. Kohlhammer.

- Stöhr, M., J. Dichgans, et al. (2005). Evozierte Potentiale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP. Berlin, Springer Verlag Berlin.
- Strous, R. D., R. Lapidus, et al. (2006). "Analysis of an association between the COMT polymorphism and clinical symptomatology in schizophrenia." Neuroscience letters **393**(2-3): 170-173.
- Süß, H.-M., K. Oberauer, et al. (2002). "Working memory capacity explains reasoning ability and a little bit more." Intelligence **30**: 261-288.
- Tahir, E., S. Curran, et al. (2000). "No association between low- and high-activity catecholamine-methyl-transferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children." American journal of medical genetics **96**(3): 285-288.
- Tamm, L., V. Menon, et al. (2004). "Event-related FMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **43**((11)): 1430-1440.
- Thapar, A., T. Fowler, et al. (2003a). "Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring." The American journal of psychiatry **160**(11): 1985-1989.
- Thapar, A., K. Langley, et al. (2005). "Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." Archives of general psychiatry **62**(11): 1275-1278.
- Thapar, A. K. and A. Thapar (2003b). "Attention-deficit hyperactivity disorder." The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners **53**(488): 225-230.
- Thoma, R. J., F. M. Hanlon, et al. (2003). "Lateralization of auditory sensory gating and neuropsychological dysfunction in schizophrenia." The American journal of psychiatry **160**(9): 1595-1605.
- Thomas, C., I. vom Berg, et al. (2010). "P50 gating deficit in Alzheimer dementia correlates to frontal neuropsychological function." Neurobiology of aging **31**(3): 416-424.
- Tölle, R., K. Windgassen, et al. (2005). Psychiatrie. Heidelberg/Berlin, Springer Medizin Verlag.
- Tovilla-Zarate, C., B. C. Medellin, et al. (2013). "No association between catechol-o-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and schizophrenia or its clinical symptomatology in a Mexican population." Molecular biology reports **40**(2): 2053-2058.

- Tregellas, J. R., D. B. Davalos, et al. (2007). "Increased hemodynamic response in the hippocampus, thalamus and prefrontal cortex during abnormal sensory gating in schizophrenia." Schizophrenia research **92**(1-3): 262-272.
- Tunbridge, E. M., S. M. Farrell, et al. (2013). "Catechol-O-methyltransferase (COMT) influences the connectivity of the prefrontal cortex at rest." NeuroImage **68**: 49-54.
- Tunbridge, E. M., P. J. Harrison, et al. (2006). "Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond." Biological psychiatry **60**(2): 141-151.
- Tunbridge, E. M., C. S. Weickert, et al. (2007). "Catechol-o-methyltransferase enzyme activity and protein expression in human prefrontal cortex across the postnatal lifespan." Cerebral cortex **17**(5): 1206-1212.
- Turetsky, B. I., G. Dent, et al. (2012). "P50 amplitude reduction: a nicotinic receptor-mediated deficit in first-degree relatives of schizophrenia patients." Psychopharmacology **221**(1): 39-52.
- Turic, D., H. Williams, et al. (2005). "A family based study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)." American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics **133B**(1): 64-67.
- Vaidya, C. J., G. Austin, et al. (1998). "Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **95**(24): 14494-14499.
- Waldman, I. D. and I. R. Gizer (2006). "The genetics of attention deficit hyperactivity disorder." Clinical psychology review **26**(4): 396-432.
- Waldo, M., G. Gerhardt, et al. (1992). "Auditory sensory gating and catecholamine metabolism in schizophrenic and normal subjects." Psychiatry research **44**(1): 21-32.
- Ward, M. F., P. H. Wender, et al. (1993). "The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder." The American journal of psychiatry **150**(6): 885-890.
- Ward, P. B., L. D. Hoffer, et al. (1996). "Replication of a P50 auditory gating deficit in Australian patients with schizophrenia." Psychiatry research **64**(2): 121-135.

- Weber, P., J. Lutschg, et al. (2005). "Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy." Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP **26**(2): 105-111.
- Weinberger, D. R., M. F. Egan, et al. (2001). "Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia." Biological psychiatry **50**(11): 825-844.
- Weisser, R., M. Weisbrod, et al. (2001). "Is frontal lobe involved in the generation of auditory evoked P50?" Neuroreport **12**(15): 3303-3307.
- Wender, P. H. (1971). Minimal brain dysfunction in children. New York,, Wiley-Interscience.
- Williams, G. V. and P. S. Goldmanrakis (1995). "Modulation of Memory Fields by Dopamine D1 Receptors in Prefrontal Cortex." Nature **376**(6541): 572-575.
- Williams, H. J., B. Glaser, et al. (2005). "No association between schizophrenia and polymorphisms in COMT in two large samples." The American journal of psychiatry **162**(9): 1736-1738.
- Winterer, G., F. Musso, et al. (2006). "COMT genotype predicts BOLD signal and noise characteristics in prefrontal circuits." NeuroImage **32**(4): 1722-1732.
- Yang, C. R. and J. K. Seamans (1996). "Dopamine D1 receptor actions in layers V-VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal integration." The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience **16**(5): 1922-1935.
- Yasumura, A., N. Kokubo, et al. (2013). "Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." Brain & development.
- Yatsuga, C., D. Toyohisa, et al. (2013). "No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Japanese children." Brain & development.
- Yee, C. M., K. H. Nuechterlein, et al. (1998). "P50 suppression in recent-onset schizophrenia: clinical correlates and risperidone effects." Journal of abnormal psychology **107**(4): 691-698.
- Yeo, B. T., F. M. Krienen, et al. (2011). "The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity." Journal of neurophysiology **106**(3): 1125-1165.

Zametkin, A., J. L. Rapoport, et al. (1985). "Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors. I. Clinical efficacy." Archives of general psychiatry **42**(10): 962-966.

Zinkstok, J., L. V. Nimwegen, et al. (2007). "Catechol-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive symptoms in patients with recent-onset schizophrenia: Preliminary results." Psychiatry Research.

Zobel, A. and W. Maier (2004). "[Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]." Der Nervenarzt **75**(3): 205-214.

Links

http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Gehirn,_medial__Lobi_deu.svg&filetimestamp=20070830155657

http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Gehirn,_basal_Lobi_deu.svg&filetimestamp=20070831140516

http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Gehirn,_lateral_Lobi_%2B_Stammhirn_%2B_Cerebellum_deu.svg&filetimestamp=20070830000812

<http://neurologie.onlinehome.de/EEGSCH80.jpg/>

<http://neurologie.onlinehome.de/EEGSCH81.jpg/>

7. Anhang

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität



Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Fächleinstr. 15
97080 Würzburg,
Tel.: 0931/201-77100
Fax: 0931/201-77550

Elektrophysiologische Korrelate möglicher Endophänotypen des Aufmerksamkeits- Defizit / Hyperaktivitäts- Syndroms (ADHS)

Aufklärung und Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer Untersuchung der Hirnfunktion mit EEG (Patienten / Kontrollen)

Name: _____

Vorname: _____

Geb.- Dat.: _____

Welche Untersuchung soll durchgeführt werden?

Bei Ihnen soll die normale Hirnaktivität während bestimmter Aufmerksamkeitsaufgaben mit einem sog. EEG (Elektroenzephalogramm) untersucht werden. Mit dem EEG werden an der Kopfoberfläche die schwachen elektrischen Ströme gemessen, mit denen das Gehirn arbeitet. Hierfür werden Ihnen vorübergehend mittels einer elektrisch leitfähigen Paste Messelektroden auf die Kopfhaut ‚geklebt‘, wobei ein leichtes, nicht schmerzhaftes Kratzen verspürt werden kann. Von der Hirnstrommessung selbst merken Sie gar nichts. Die Paste lässt sich problemlos durch Haarewaschen wieder entfernen. Zur Durchführung der genetischen Analyse wird Ihnen vor der Untersuchung eine geringe Menge Blut entnommen.

Ist mit irgendwelchen Nebenwirkungen zu rechnen?

Nein. Die geplante Untersuchung ist nicht- invasiv, das heißt, es werden keinerlei Eingriffe am Körper vorgenommen. Für die geplante EEG- Untersuchung sind keinerlei Nebenwirkungen bekannt und nach dem heutigen Stand der Wissenschaft auch nicht zu erwarten.

Gibt es eine Aufwandsentschädigung?

Ja. Für die Teilnahme an der kompletten Untersuchung werden an den Probanden einmalig 10 Euro ausbezahlt. Im Falle eines vorzeitigen Testabbruchs kann diese Auszahlung aber nicht erfolgen.

Was sollen Sie während der Untersuchung tun?

Bestandteil der Untersuchung ist die Ableitung eines Ruhe- EEGs über 6 Minuten. Danach folgt wahlweise zunächst eine Konzentrationsaufgabe, bei der Ihnen verschiedene Pfeildarstellungen auf dem Bildschirm präsentiert werden. Sie sollen während der Aufgabe die Richtung der kleinen Pfeile auf dem Bildschirm mit der Tastatur angeben. In einem weiteren Versuchsteil

werden Ihnen über In- Ohr- Kopfhörer Klicktöne vorgespielt, denen Sie möglichst entspannt zuhören sollen. Sie bekommen im Laufe der Untersuchung alle Aufgaben genau erklärt und können entsprechende Übungsdurchgänge machen. Die EEG- Untersuchung findet im neurophysiologischen Labor der psychiatrischen Klinik statt und dauert insgesamt ca. 1,5 Stunden.

Ist die Teilnahme freiwillig? Kann ich Sie widerrufen?

Die Teilnahme an der Studie ist absolut freiwillig, Sie können ihre Zustimmung zur Teilnahme auch **jederzeit** während der Untersuchung widerrufen, ohne das Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Diese Informationen habe ich sorgfältig gelesen und verstanden. Die Studie wurde mir von der Testleitung erklärt, alle offenen Fragen wurden mir ausführlich und ausreichend beantwortet. Mit der Durchführung der Untersuchung, der Blutentnahme, einer Speicherung und evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte **in anonymisierter Form** (also ohne Angabe meines Namens) in wissenschaftlichen Fachzeitschriften bin ich einverstanden. Ich wurde darüber informiert, dass ich die Studie jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, abbrechen kann. Ich erkläre mich somit freiwillig bereit, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

_____	_____	_____
Datum	Teilnehmer/in	Testleitung

Abb. 26: Einverständniserklärung

Adult Self Report Scale (ASRS)

Code	Datum				
<i>Bitte beantworten Sie folgende Fragen, in dem Sie sich selbst auf der rechts abgebildeten Skala einschätzen. Zur Beantwortung der Fragen umkreisen Sie bitte die Nummer, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten 6 Monaten gefühlt und verhalten haben. Bitte geben Sie den beantworteten Fragebogen an die zuständige Person zurück, die ihn mit Ihnen bespricht.</i>	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Sehr oft
1. Wie oft unterlaufen Ihnen Flüchtigkeitsfehler, wenn Sie einer langweiligen oder schwierigen Tätigkeit nachgehen?	0	1	2	3	4
2. Wie oft haben Sie Probleme, Ihre Aufmerksamkeit aufrecht zu halten, wenn Sie einer langweiligen oder sich wiederholenden Tätigkeit nachgehen?	0	1	2	3	4
3. Wie oft haben Sie Schwierigkeiten, sich auf das zu konzentrieren, was andere sagen, selbst wenn diese Sie direkt ansprechen?	0	1	2	3	4
4. Wie oft haben Sie Schwierigkeiten, ein Projekt abzuschließen, wenn die interessanten Teile schon erledigt sind?	0	1	2	3	4
5. Wie oft haben Sie Schwierigkeiten, Tätigkeiten zu ordnen, wenn Sie eine Aufgabe zu erledigen haben, die Organisation erfordert?	0	1	2	3	4
6. Wenn Ihnen eine Aufgabe gestellt wird, die viel Nachdenken erfordert, wie oft vermeiden oder verzögern Sie es, damit zu beginnen?	0	1	2	3	4
7. Wie oft verlegen oder verlieren Sie Dinge zu Hause oder bei der Arbeit?	0	1	2	3	4
8. Wie oft werden Sie durch Aktivitäten oder Lärm um Sie herum abgelenkt?	0	1	2	3	4
9. Wie oft haben Sie Probleme, sich an Verabredungen oder Verpflichtungen zu erinnern?	0	1	2	3	4
10. Wie oft zappeln Sie mit ihren Händen oder Füßen oder winden sich, wenn Sie lange Zeit still sitzen müssen?	0	1	2	3	4
11. Wie oft haben Sie ihren Platz in Sitzungen oder Situationen verlassen, in denen von Ihnen erwartet wurde, still zu sitzen?	0	1	2	3	4
12. Wie oft fühlen Sie sich ruhelos oder zappelig?	0	1	2	3	4
13. Wie oft haben Sie Schwierigkeiten, sich zu entspannen, wenn Sie Zeit für sich selbst haben?	0	1	2	3	4
14. Wie oft fühlen Sie sich übermäßig aktiv oder gezwungen, Aktivitäten auszuführen, als wären Sie von einem Motor angetrieben?	0	1	2	3	4
15. Wie oft haben Sie das Gefühl, dass Sie in sozialen Situationen zu viel reden?	0	1	2	3	4
16. Wenn Sie sich unterhalten, wie oft ertappen Sie sich selbst dabei, dass Sie die Sätze Ihrer Gesprächspartner vollenden, bevor diese dazu in der Lage waren, dies selbst zu tun?	0	1	2	3	4
17. Wie oft haben Sie in Situationen, in denen es erwartet wird, Schwierigkeiten damit, zu warten, bis Sie an der Reihe sind?	0	1	2	3	4
18. Wie oft stören oder unterbrechen Sie andere, wenn diese gerade beschäftigt sind?	0	1	2	3	4

Abb. 27: Adult-Self-Report-Scale (ASRS)

EDINBURGH UNTERSUCHUNG ZUR HÄNDIGKEIT
EDINBURGH HANDEDNESS INVENTORY

Name: _____ Vorname: _____
Geburtsdatum: _____ W / M _____ Datum: _____

Bitte geben Sie ihre Neigung, bei den angeführten Tätigkeiten eine bestimmte Hand zu benutzen, durch Einsetzen eines + in die Spalte für die entsprechende Hand an.

Wenn die Präferenz so ausgeprägt ist, dass sie von sich aus niemals die andere Hand benutzen würden, dann setzen sie ++ ein. Wenn Sie sich nicht eindeutig entscheiden können, markieren Sie beide Spalten mit +.

Bei einigen Aktivitäten werden beide Hände benötigt. Für diese Fälle ist der Anteil der Aufgabe oder des Objekts, für das die Händigkeit erfragt werden soll, in Klammern angegeben.

Bitte beantworten Sie alle Fragen und lassen Sie nur dann eine Lücke, wenn Sie mit dem Objekt oder der Aufgabe überhaupt keine Erfahrung haben.

		Linke Hand	Rechte Hand
1	Schreiben		
2	Zeichnen		
3	Werfen		
4	Schneiden (Schere)		
5	Zahnbürste		
6	Messer (ohne Gabel)		
7	Löffel		
8	Besen (obere Hand)		
9	Streichholz anzünden (Streichholz)		
10	Schachtel öffnen (Deckel)		
11	Mit welchem Fuß treten Sie einen Ball?		
12	Welches Auge benutzen Sie beim einäugigen Sehen?		

Abb. 28: Edinburgh Handedness Inventory

Fragebogen zu Vigilanz, Nikotin-, Koffein- und Alkoholkonsum

Name:
Datum:

Vorname:
Uhrzeit:

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

Ich rauche nein
 ja ca. _____ Zigaretten pro Tag
Ich habe die letzte Zigarette um ca. _____ Uhr
geraucht.

Ich trinke regelmäßig koffeinhaltige Getränke.
 nein
 ja ca. _____ Tassen/Gläser (0,25 l) pro Tag
Ich habe das letzte koffeinhaltige Getränk um ca.
_____ Uhr zu mir genommen.

Ich trinke ab und zu Alkohol.
 nein
 ja Ich trinke an _____ Tagen in der Woche Alkohol.
An einem durchschnittlichen Tag, an dem ich Alkohol
trinke, nehme ich _____ Gläser Wein (0,25l), _____ Bier
(0,5l), Schnäpse (0,02l) oder andere Alkoholika zu mir
(Bezeichnung und
Menge): _____
Ich habe das letzte alkoholhaltige Getränk um ca. _____
Uhr zu mir genommen.

Ich nehme regelmäßig Medikament ein
 nein
 ja Bezeichnung _____
Menge _____
Ich habe meine Medikamente um ca. _____ Uhr
das letzte mal eingenommen.

Ich bin gerade

sehr müde

hellwach

0

100

Abb. 29: Fragebogen zu Vigilanz, Nikotin-, Koffein-, und Alkoholkonsum

Name _____ Punkte _____

Beruf _____ Alter _____

Untersuchungsdatum _____ männlich – weiblich _____

Sonstiges _____

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht höchstens ein Wort, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Fun ktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk - Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. Siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle –Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium

bitte wenden

15. kentem – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schakieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz
20. Ferindo – Infemo – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22. Kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Naroson – Kerosin
29. Beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie - Bakiria

Abb. 30: Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)

Wender Utah Rating Scale for the Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Overview:

The Wender Utah Rating Scale can be used to assess adults for Attention Deficit Hyperactivity Disorder with a subset of 25 questions associated with that diagnosis.

Wender Utah Rating Scale

- 61 questions answered by the adult patient recalling his or her childhood behavior
- 5 possible responses scored from 0 to 4 points

	As a child I was (or had):	not at all or very slightly	mildly	moder- ately	quite a bit	very much
1	active restless always on the go	0	1	2	3	4
2	afraid of things	0	1	2	3	4
3	concentration problems easily distracted	0	1	2	3	4
4	anxious worrying	0	1	2	3	4
5	nervous fidgety	0	1	2	3	4
6	inattentive daydreaming	0	1	2	3	4
7	hot- or short-tempered low boiling point	0	1	2	3	4
8	shy sensitive	0	1	2	3	4
9	temper outbursts tantrums	0	1	2	3	4
10	trouble with stick-to-it-tiveness not following through. failing to finish things started	0	1	2	3	4
11	stubborn strong-willed	0	1	2	3	4
12	sad or blue depressed unhappy	0	1	2	3	4
13	incautious. dare-devilish involved in pranks	0	1	2	3	4
14	not getting a kick out of things dissatisfied with life	0	1	2	3	4
15	disobedient with parents rebellious sassy	0	1	2	3	4
16	low opinion of myself	0	1	2	3	4
17	irritable	0	1	2	3	4
		not at all or very slightly	mildly	moder- ately	quite a bit	very much
18	outgoing friendly enjoyed company of people	0	1	2	3	4
19	sloppy disorganized	0	1	2	3	4

20	moody ups and downs	0	1	2	3	4
21	angry	0	1	2	3	4
22	friends popular	0	1	2	3	4
23	well-organized tidy neat	0	1	2	3	4
24	acting without thinking impulsive	0	1	2	3	4
25	tendency to be immature	0	1	2	3	4
26	guilty feelings regretful	0	1	2	3	4
27	losing control of myself	0	1	2	3	4
28	tendency to be or act irrational	0	1	2	3	4
29	unpopular with other children didn't keep friends for long didn't get along with other children	0	1	2	3	4
30	poorly coordinated did not participate in sports	0	1	2	3	4
31	afraid of losing control of self	0	1	2	3	4
32	well-coordinated picked first in games	0	1	2	3	4
33	tomboyish (for women only)	0	1	2	3	4
34	running away from home	0	1	2	3	4
35	getting into fights	0	1	2	3	4
36	teasing other children	0	1	2	3	4
37	leader bossy	0	1	2	3	4
38	difficulty getting awake	0	1	2	3	4
39	follower led around too much	0	1	2	3	4
40	trouble seeing things from someone else's point of view	0	1	2	3	4
41	trouble with authorities trouble with school visits to principal's office	0	1	2	3	4
42	trouble with police booked convicted	0	1	2	3	4

	Medical problems as a child	not at all or very slightly	mildly	moderately	quite a bit	very much
43	headaches	0	1	2	3	4
44	stomachaches	0	1	2	3	4
45	constipation	0	1	2	3	4
46	diarrhea	0	1	2	3	4
47	food allergies	0	1	2	3	4
48	other allergies	0	1	2	3	4
49	bedwetting	0	1	2	3	4
	As a child in school I was (or had)	not at all or very slightly	mildly	moderately	quite a bit	very much
50	overall a good student fast	0	1	2	3	4
51	overall a poor student slow learner	0	1	2	3	4
52	slow in learning to read	0	1	2	3	4
53	slow reader	0	1	2	3	4
54	trouble reversing letters	0	1	2	3	4
55	problems with spelling	0	1	2	3	4
56	trouble with mathematics or numbers	0	1	2	3	4
57	bad handwriting	0	1	2	3	4
58	able to read pretty well but never really enjoyed reading	0	1	2	3	4
59	not achieving up to potential	0	1	2	3	4
60	repeating grades	0	1	2	3	4
61	suspended or expelled	0	1	2	3	4

Abb. 31: Wender-Utah-Rating-Scale (WURS)

Wender Utah Rating Scale Kurzversion WURS-K

Patienten- Nr.: _____
Name: _____
Geburtsdatum: _____

Datum: _____
Vorname: _____
Alter (in Jahren): _____

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

Trifft nicht zu	Gering ausgeprägt	Mäßig ausgeprägt	Deutlich ausgeprägt	Stark ausgeprägt
0	1	2	3	4

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

Zum Beispiel:

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

0 1 2 3 4

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

	Trifft nicht zu	Gering ausgeprägt	Mäßig ausgeprägt	Deutlich ausgeprägt	Stark ausgeprägt
1. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich Konzentrationsprobleme bzw. war leicht ablenkbar.	0	1	2	3	4
2. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich zappelig und nervös	0	1	2	3	4
3. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich unaufmerksam und verträumt.	0	1	2	3	4
4. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich gut organisiert, sauber und ordentlich.	0	1	2	3	4
5. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich Wutanfälle u. Gefühlsausbrüche.	0	1	2	3	4

6. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich ein geringes Durchhaltevermögen, brach ich Tätigkeiten vor deren Beendigung ab.	0	1	2	3	4
7. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich traurig, unglücklich u. depressiv.	0	1	2	3	4
8. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich ungehorsam, rebellisch und aufsässig.	0	1	2	3	4
9. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich ein geringes Selbstwertgefühl, bzw. eine niedrige Selbsteinschätzung.	0	1	2	3	4
10. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich leicht zu irritieren.	0	1	2	3	4
11. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich starke Stimmungsschwankungen und war launisch.	0	1	2	3	4
12. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich ein/e guter Schüler/in.	0	1	2	3	4
13. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich oft ärgerlich oder verärgert.	0	1	2	3	4
14. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren verfügte ich über eine gute motorische Koordinationsfähigkeit und wurde als Mitspieler immer zuerst ausgesucht.	0	1	2	3	4
15. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich eine Tendenz zur Unreife.	0	1	2	3	4
16. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren verlor ich oft die Selbstkontrolle.	0	1	2	3	4
17. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich die Tendenz unvernünftig zu sein, oder unvernünftig zu handeln.	0	1	2	3	4
18. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich Probleme mit anderen Kindern und keine langen Freundschaften.	0	1	2	3	4
19. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich Angst, die Selbstbeherrschung zu verlieren.	0	1	2	3	4
20. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren bin ich von zu Hause fortgelaufen.	0	1	2	3	4
21. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich in Raufereien verwickelt.	0	1	2	3	4
22. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich Schwierigkeiten mit Autoritäten (z.B. Ärger in der Schule oder Vorladungen beim Direktor).	0	1	2	3	4
23. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich Ärger mit der Polizei.	0	1	2	3	4
24. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren war ich insgesamt ein/e schlechte/r Schüler/in und lernte langsam.	0	1	2	3	4
25. Als Kind im Alter von 8 bis 10 Jahren hatte ich Freunde und war beliebt.	0	1	2	3	4

WURS-K Summenwert: _____

Abb. 32: Wender-Utah-Rating-Scale Kurzversion (WURS-K)

„Normgruppe“	A(kS) [µV]	A(tS) [µV]	Q(tS/kS)	Signifikanz
25 Normen	2.31 ± 1.98	0.95 ± 0.78	0.37 ± 0.25	A(tS) vs. A(kS) p < .05
14 Frauen 11 Männer	2.88 ± 2.20 1.57 ± 1.41	1.33 ± 0.75 0.48 ± 0.52	0.46 ± 0.27 0.26 ± 0.17	W vs. M p < .05
22 Alkohol JA 3 Alkohol NEIN	2.30 ± 2.07 2.32 ± 1.32	0.90 ± 0.80 1.35 ± 0.48	0.34 ± 0.23 0.64 ± 0.24	Alkohol JA vs. NEIN p < .05
24 Nichtraucher 1 Raucher	–	–	–	nicht untersucht
18 Vigilanz > 50 7 Vigilanz < 50	–	–	0.35 ± 0.26 0.43 ± 0.26	> 50 vs. < 50 p = .50 n.s.
18 MWT > 110 6 MWT < 110	–	–	0.39 ± 0.28 0.33 ± 0.19	> 110 vs. < 110 p = .67 n.s.
Alter 24.76 ± 1.13				

Tab. 1: Ergebnisübersicht Normgruppe (signifikante Resultate sind fett gedruckt);

„ADHS-Gruppe“	A(kS) [µV]	A(tS) [µV]	Q(tS/kS)	Signifikanz
23 Patienten	2.01 ± 1.45	1.28 ± 0.86	0.79 ± 0.65	A(tS) vs. A(kS) p < .05
15 Frauen 8 Männer	1.64 ± 1.12 2.71 ± 1.45	1.15 ± 0.85 1.53 ± 0.87	0.87 ± 0.69 0.64 ± 0.58	W vs. M p = .44 n.s.
13 Nichtraucher 10 Raucher	2.03 ± 1.98 1.99 ± 1.35	1.30 ± 1.05 1.27 ± 0.73	0.69 ± 0.38 0.87 ± 0.81	NR vs. R p = .49 n.s.
15 Alkohol JA 8 Alkohol NEIN	2.28 ± 1.55 1.49 ± 1.15	1.48 ± 0.74 0.91 ± 0.99	0.86 ± 0.67 0.65 ± 0.63	Alkohol JA vs. NEIN p = .47 n.s.
9 Vigilanz > 50 14 Vigilanz < 50	–	–	0.49 ± 0.67 0.98 ± 0.59	> 50 vs. < 50 p = .08 n.s.
8 MWT > 110 15 MWT < 110	–	–	0.84 ± 0.62 0.76 ± 0.69	> 110 vs. < 110 p = .79 n.s.
Alter 27.86 ± 5.09				

Tab. 2: Ergebnisübersicht ADHS-Patientengruppe (signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt);

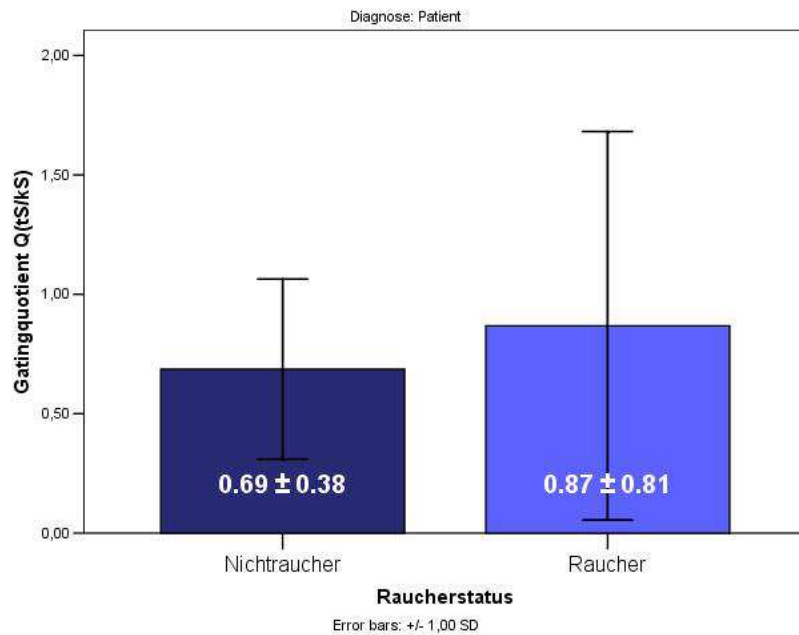


Abb. 33: Gatingquotient Q vs. Raucherstatus in der ADHS-Patientengruppe (Gatingquotient Q (NR; n=13) = 0.69 ± 0.38 ; Gatingquotient Q (R; n=10) = 0.87 ± 0.81 ; $t(17.78) = -0.71$; $p = .49$)

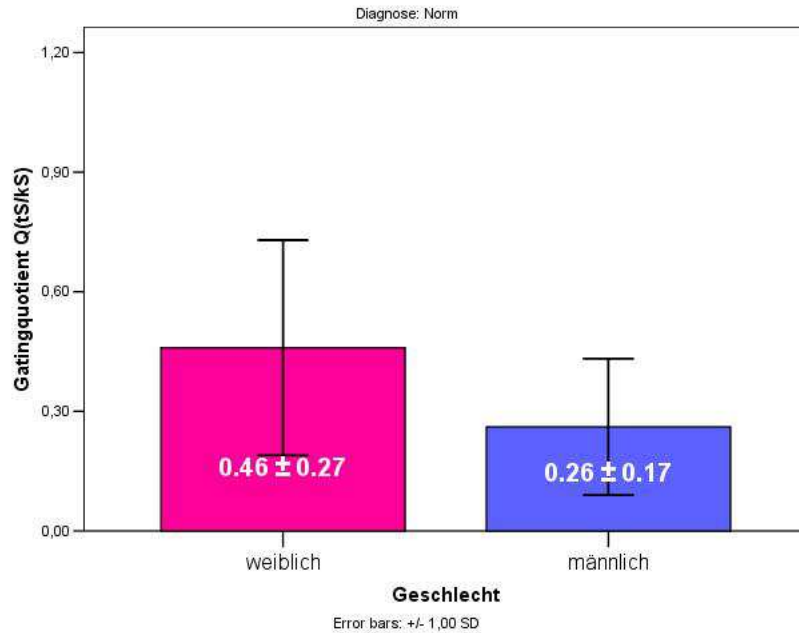


Abb. 34: Mittlerer Gatingquotient Q vs. Geschlecht in der Normgruppe (Gatingquotient weiblich (W) (n=14) = 0.46 ± 0.27 ; Gatingquotient männlich (M) (n=11) = 0.26 ± 0.17 ; $t(23.0) = 2.12$, $p < .05$)

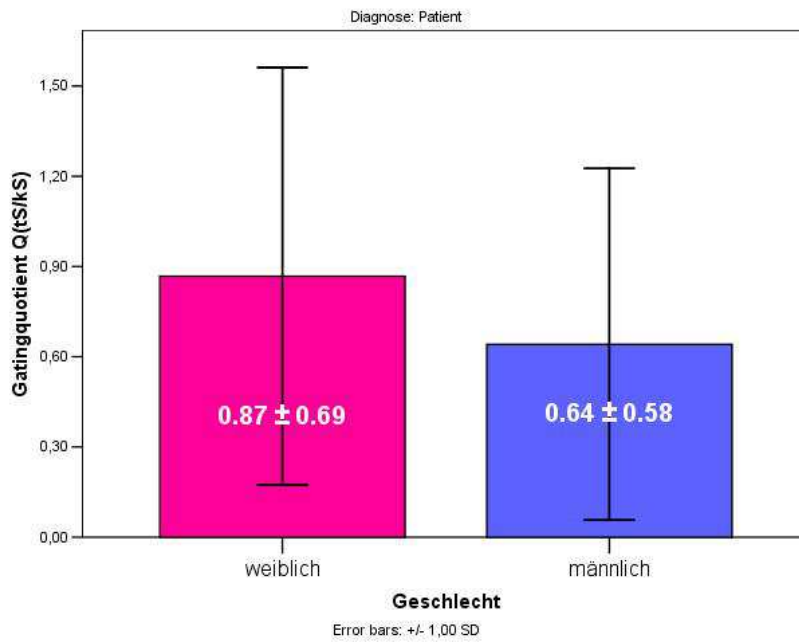


Abb. 35: Mittlerer Gatingquotient Q vs. Geschlecht in der Patientengruppe (Gatingquotient $Q(tS/kS)$ weiblich (W) ($n=15$) = 0.87 ± 0.69 ; Gatingquotient $Q(tS/kS)$ männlich (M) ($n=8$) 0.64 ± 0.58 ; $t(21.0) = 0.79$, $p = .44$)

8. Danksagung

Zuerst danke ich Herrn Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter, der mir meine Promotion an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie ermöglichte, in der er bis 2010 Leiter des Labors für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung war und Erstgutachter der Arbeit ist.

Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Romanos, der sich gerne dazu bereit erklärte das Zweitgutachten der Arbeit zu erstellen.

Ferner möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen unmittelbaren Betreuerinnen Frau Christina Bähne (Dipl.- Psych.) und Frau Dr. phil. Julia Zeller (Dipl.- Psych.) für ihre Unterstützung bedanken. In besonderer Weise gilt dies für Dr. phil. Julia Zeller, die bei inhaltlichen Fragen und Problemen sowie dem Erstellen der Statistik stets meine erste Ansprechpartnerin war.

Weiterer Dank gilt den MTAs des neurophysiologischen Labors Frau Inge Gröbner und Frau Ramona Täglich, die mich in die höheren Weihen der EEG-Ableitung nach dem internationalen 10/20-System einführten und mich bei der Datenerhebung tatkräftig unterstützten.

Danken möchte ich ferner Dr. rer. nat. Sebastian Heinzel (Dipl.-Biol.) für die Genotypisierung der Proben im Labor für Klinische und Molekulare Psychobiologie unter der Leitung von Univ.- Prof. Dr. med. K.-P. Lesch.

Ich danke den ärztlichen Kolleginnen Frau Dr. med. Boreatti-Hümmer und Dr. med. Kerstin Kreiker aus der psychiatrischen Tagesambulanz für ihre Unterstützung bei der nicht immer einfachen Patientenrekrutierung.

Auch der innere Schweinehund sei erwähnt, der mit dem Abschluss der Dissertation erfolgreich überwunden werden konnte.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meinen Eltern und Schwiegereltern, die mir mein Medizinstudium und damit diese Arbeit überhaupt erst ermöglichten.

Ganz besonders herzlich bedanken möchte ich mich aber bei meiner Frau Silvia für ihre liebevolle Unterstützung, die stets motivierenden Worte sowie die sprachliche Korrektur der Arbeit.

9. Lebenslauf