

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik  
und Psychotherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Marcel Romanos

Chronische Effekte von Methylphenidat auf die  
Riechfunktion von Kindern mit  
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

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

vorgelegt von

Maria Johanna Neumann

aus Würzburg

Würzburg, Juli 2016



Referent: Prof. Dr. med. Marcel Romanos  
Koreferent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann  
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2017

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meinen Michael

# Zusammenfassung

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) handelt es sich um ein weltweit verbreitetes Störungsbild mit Beginn in der Kindheit, das sich anhand der Symptome Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität manifestiert. Ein Fortbestehen der Störung in das Jugend- und Erwachsenenalter ist nicht selten. Die Auswirkungen sind dabei vielfältig und führen bei fehlender Behandlung zu psychosozialen Beeinträchtigungen der Betroffenen. Obwohl ADHS mittels multimodaler Therapie behandelbar ist, werden die Diagnose und vor allem die medikamentöse Behandlung weiterhin kontrovers diskutiert. Bei einer zu Grunde liegenden komplexen, multifaktoriellen Genese der Störung ist die Erforschung objektiver Diagnosekriterien, wie es zum Beispiel Biomarker sein könnten, in den Fokus der Forschung gerückt. Für andere neurologische und psychiatrische Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Parkinson, ist eine Veränderung der Geruchsfunktion bekannt. Auch für die ADHS existieren Studien, die sich mit der Geruchsleistung von Patienten befassen. Eine verbesserte Geruchs sensitivität bei Kindern mit ADHS ohne Medikation konnte bereits gezeigt werden. Mit Methylphenidat (MPH) behandelte Patienten zeigten aber keine Verbesserung in der Geruchsleistung. Daher ist es Gegenstand dieser Studie die Geruchsfunktion für die Leistungen Sensitivität (Schwellenwahrnehmung eines Geruchs), Diskrimination (Unterscheidung zweier Gerüche) und Identifikation (Erkennen und Benennen von Gerüchen) bei ADHS-Patienten zu untersuchen, sowie verschiedene Medikationsstatus zu berücksichtigen. Die Geruchsleistung wurde mittels Sniffin' Sticks, einer klinischen Geruchstestungsbatterie zur Erhebung der genannten Parameter, durchgeführt. Eingeschlossen wurden 112 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren mit ADHS sowie 86 Kontrollprobanden zwischen 6 und 12 Jahren. Die Patienten wurden eingeteilt in solche, die noch nie Stimulanzienmedikation erhalten hatten (medikationsnaiv), solche, die aktuell MPH erhielten und solche, die ihre

Medikation zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgesetzt hatten (vor maximal 6 Tagen, vor maximal 31 Tagen, vor mehr als 30 Tagen).

Es konnte eine signifikant bessere Sensitivitätsleistung bei Patienten, welche ihre Medikation länger als 30 Tage abgesetzt hatten, im Vergleich zu Kontrollprobanden und allen medizierten Patienten gezeigt werden. Des Weiteren konnte eine verbesserte Sensitivitätsleistung bei ADHS-Patienten, welche ihre Medikation seit einem längeren Zeitraum abgesetzt hatten, im Vergleich zu Kontrollprobanden gefunden werden. Dies ist ein Hinweis für eine mögliche Anpassung der Sensitivitätsleistung an das ursprünglich verbesserte Niveau nach einer gewissen Medikationskarenz.

Bei der ADHS liegt unter anderem eine dopaminerge Dysregulation als krankheitsursächlich zu Grunde. Aufgrund eines erhöhten dopaminergen Tonus beim ADHS in mesolimbischen Bereichen könnte es zu einer verminderten Proliferation von adulten Stammzellen und somit zur Verminderung der Anzahl nachrückender Interneurone, mit daraus resultierender verbesserter Geruchsfunktion bei geringerer dopaminerner Hemmung kommen. Für die Auswirkung der unterschiedlichen Absetzzeiträume auf die Sensitivitätsleistung könnten kurzfristige Mechanismen, wie eine Erhöhung der Durchblutung, und langfristige Mechanismen, die sich durch Veränderungen von Rezeptorprofilen ergeben, bei MPH-Einnahme verantwortlich sein.

Für die Diskriminationsleistung ergab sich in dieser Arbeit eine Verbesserung allein in der medikationsnaiven Patientengruppe, jedoch nur unter Berücksichtigung potentieller Einflussfaktoren wie IQ, Alter und Geschlecht. Daher müssen diese Erkenntnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Auch im Fall der verbesserten Diskriminationsleistung gibt es Hinweise, dass eine veränderte Stammzellproliferation verantwortlich sein könnte.

Bezüglich der Identifikationsleistung ergab sich in der vorliegenden Arbeit eine Verschlechterung der Leistung allein in der Patientengruppe, welche ihre Medikation seit kurzem abgesetzt hatte. Im Gegensatz zur Sensitivität

unterliegen Diskrimination und Identifikation noch weiterer zentraler Prozessierung zum Beispiel im orbitofrontalen Kortex. Die Zusammenhänge sind hier also komplexer. Dennoch unterliegt auch der Hippocampus adulter Neurogenese, so dass Zusammenhänge zwischen dopaminerger Dysregulation und Identifikationsleistung diskutiert werden können.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Studie sind ein weiterer Schritt in der Etablierung der Sensitivitätsleistung als Biomarker für ADHS im Kindesalter. Weitere bildgebende Studien könnten die Erkenntnisse erweitern beziehungsweise die genauen Hintergründe bezüglich Diskriminations- und Identifikationsleistung verifizieren. Methodische Unterschiede scheinen für die heterogene Studienlage bezüglich Diskriminations- und Identifikationsleistung verantwortlich.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Einführung, Epidemiologie und Diagnostik des Störungsbildes ADHS .....	3
1.2	Ätiopathogenese.....	5
1.3	Therapie .....	15
1.4	Methylphenidat .....	16
1.5	Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems .....	19
<b>2</b>	<b>Aktueller Forschungsstand</b> .....	<b>29</b>
2.1	Veränderungen der Geruchsfunktion bei Schizophreniepatienten.....	29
2.2	Veränderungen der Geruchsfunktion bei Patienten mit M. Parkinson.....	30
2.3	Bisherige Erkenntnisse zum Thema Geruchswahrnehmung bei ADHS .....	31
2.4	Endophänotypen und Biomarker bei ADHS.....	34
2.5	Fragestellung und Hypothesen.....	35
<b>3</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>38</b>
3.1	Studiendesign .....	38
3.2	Stichprobe.....	39
3.3	Material.....	42
3.4	Kontaktaufnahme und Untersuchungsablauf .....	47
3.5	Statistischer Vergleich der Gruppen hinsichtlich demographischer Variablen .....	47
3.6	Statistische Datenanalyse .....	49
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>51</b>
4.1	Sensitivität .....	51
4.2	Diskrimination .....	53
4.3	Identifikation.....	55
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>58</b>
5.1	Geruchssensitivität bei Kindern mit ADHS.....	58
5.2	Diskriminationsleistung .....	68
5.3	Identifikationsleistung.....	70

5.4	Methodische Schwierigkeiten .....	74
<b>6</b>	<b>Ausblick und Schlussfolgerung .....</b>	<b>81</b>
6.1	Ausblick auf mögliche Folgeuntersuchungen.....	81
6.2	Schlussfolgerung .....	84
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>86</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1 Grafische Darstellung der mittleren Sensitivitätsleistungen und deren Standardabweichungen.....	52
Abbildung 4.2 Grafische Darstellung der mittleren Diskriminationsleistungen und deren Standardabweichungen .....	54
Abbildung 4.3 Grafische Darstellung der mittleren Identifikationsleistungen und deren Standardabweichungen.....	56

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1 Übersicht aller untersuchten Probanden mit ausgeschlossenen Probanden und verwendetem IQ Test.....	42
Tabelle 3.2 Demografische Variablen der Kontrollgruppe ( <b>k</b> ) und der Patientengruppen ( <b>am</b> , <b>&lt;6</b> , <b>&lt;31</b> , <b>&gt;30</b> und <b>mn</b> ) .....	49
Tabelle 4.1 Übersicht Mittelwerte, Standardabweichungen und Probandenanzahl je Gruppe für die Sensitivitätsleistung.....	51
Tabelle 4.2 Übersicht Mittelwerte, Standardabweichungen und Probandenanzahl je Gruppe für die Diskriminationsleistung.....	54
Tabelle 4.3 Übersicht Mittelwerte, Standardabweichungen und Probandenanzahl je Gruppe für die Identifikationsleistung .....	55

# Abkürzungsverzeichnis

ACH	Acetylcholin
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
CBCL	Child Behavior Checklist
CFT 1	Grundintelligenztest Skala 1
COM	Catechol-O-Methyltransferase
DA	Dopamin
DAT	Dopamintransporter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen
DS 22q11	Deletionssyndrom 22q11
EPK	evozierte Antwortpotentiale
FBB-HKS	Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen
FISH	Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
fNIRS	functional near-infrared spectroscopy
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IQ	Intelligenzquotient
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for children
LC	Locus coeruleus
LSD	Fisher's Least Significant Difference
M.	Morbus
MAO	Monoaminoxidase
Met	Methionin
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Noradrenalin
N. olfactorius	Nervus olfactorius
NET	Noradrenalin-Transporter
Nucl. acc.	Nucleus accumbens
OB	Bulbus olfactorius
OEP	olfaktorisch evozierte Potentiale
OFC	Orbitofrontaler Kortex
OSN	Riechsinneszellen (olfactory sensory neuron)
OR	Geruchschemosensor (olfactory receptor)
PFC	Präfrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
qEEG	quantitative EEG-Analysen
ROI	region of interest

SHR	Spontan-hypertensive Ratte
SGZ	subgranulären Zone
SPECT	Einzelphotonenemissions-Computertomographie
SN	Substantia nigra
SS-K	Sniffin`-Sticks-Version für Kinder
SVZ	subventrikuläre Zone
TCS	transkranielle Sonografie
TH	Tyrosinhydroxylase
UNIANOVA	univariate Varianzanalyse
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VTA	ventrales Tegmentum
Val	Valin
VCFS	Velokardiofaziales Syndrom
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
ZNS	zentrales Nervensystem
5-HT	Serotonin

# 1 Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist ein weltweit verbreitetes Störungsbild, das die höchste Prävalenz im Kindesalter (7 bis 13 Jahre) aufweist, jedoch häufig in das Jugend- bis hin zum Erwachsenenalter persistiert [1], [2].

Stellten Diagnostik und Behandlung der ADHS vor wenigen Jahren noch eine Domäne der Kinder- und Jugendpsychiatrie dar, gilt heute das Interesse immer mehr auch der Behandlung erwachsener Betroffener. Gravierende psychosoziale Folgen, eingeschränkte kognitive und schulische Leistung betreffen alle Altersgruppen [2], [3]. Des Weiteren ist ADHS häufig mit Komorbiditäten wie Depression und Angst- sowie Suchterkrankungen assoziiert [2].

Mittels multimodaler Therapie, welche verhaltenstherapeutische Verfahren sowie psychopharmakologische Interventionen beinhaltet, ist das Störungsbild therapierbar und Studien der MTA Cooperative Group zeigen die Wirksamkeit dieser Interventionen und die Notwendigkeit einer dauerhaften Therapie [4]–[7]. Trotzdem ist ADHS in den letzten Jahren vor allem aufgrund steigender Zahlen der Diagnosestellung und Verordnung von Stimulanzienmedikation häufig kontrovers durch die Medien diskutiert worden [8]. Grund hierfür sind Unsicherheiten in der Allgemeinbevölkerung, wobei unter anderem eine zu hohe Subjektivität bei der Diagnosestellung unterstellt wird [9, p. 4].

Ein Grund hierfür ist, dass die Ätiologie des ADHS komplex ist, da es sich um eine multifaktorielle Genese handelt, bei der genetische Disposition in Kombination mit erworbenen Faktoren zu einer neurobiologischen Dysregulation führen [3], [4]. Die tatsächliche Pathogenese ist aber bis heute nicht abschließend geklärt.

Die Möglichkeit einer aussagekräftigen apparativen Diagnostik im Sinne von Bildgebung oder laborchemischen Verfahren steht nicht zur Verfügung und die Diagnosestellung erfolgt somit klinisch. Hierzu gibt es genaue Richtlinien im

„Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (aktuell DSM-V) für den US-amerikanischen Raum und in der in Europa genutzten „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-10) [10].

Dennoch ergeben sich weiterhin Herausforderungen in der Diagnosestellung, zum Beispiel bei der Integration der erhobenen Informationen durch Eltern und Lehrer oder auch bei der Abgrenzung der krankheitsspezifischen Symptome gegenüber entwicklungsbedingten Rückständen [4]. Auch hat sich gezeigt, dass sich im Lauf der Entwicklung die Symptomatik der ADHS deutlich verändert und andere diagnostische Kriterien in unterschiedlichen Lebensabschnitten gelten müssen [3]. Daher ist die Frage nach objektivierbaren Diagnosekriterien, wie zum Beispiel Biomarkern, welche messbare Größen für Körperfunktionen sein können, aufgekommen [9, p. 5].

Verschiedene Studien haben die Geruchsfunktion von ADHS-Patienten untersucht [11]–[14]. Hintergrund hierzu ist, dass bei Morbus Parkinson, einer neurodegenerativen Erkrankung, eine Verschlechterung der Geruchsfunktion einen frühen Erkrankungsmarker darstellt [15]. Auch bei psychiatrischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Autismus, Schizophrenie und Essstörungen gibt es Hinweise auf Veränderungen der Geruchsfunktion [16], [17]. Romanos et. al konnten zeigen, dass Kinder mit ADHS eine bessere Geruchssensitivitätsleistung aufweisen als gesunde Kontrollkinder [13].

Bei der ADHS wird unter anderem ein veränderter Dopaminstoffwechsel als krankheitsursächlich gesehen. Stimulanzien, die zur Therapie dieser Störung eingesetzt werden, erhöhen nachweislich die Konzentration von Dopamin (DA) im Gehirn und normalisieren somit den Stoffwechsel des Botenstoffs bei Betroffenen [18].

Nachdem Romanos et al. postulieren, dass die Veränderungen im DA-Haushalts der Betroffenen ursächlich für die Veränderung der Geruchsfunktion sein könnte, beschäftigt sich diese Arbeit mit der Fragestellung inwiefern die Einnahme

genannter Medikation wiederum Auswirkung auf die Geruchsfunktion bei Kindern mit ADHS hat [13].

Vor allem in Hinblick auf bestehende Unsicherheiten in Bezug auf die Diagnostik der ADHS ist eine weitere Erforschung von Ursachen, Entstehung, Verbesserung und Vereinheitlichung der Diagnostik der ADHS von Bedeutung.

## **1.1 Einführung, Epidemiologie und Diagnostik des Störungsbildes ADHS**

Die Diagnose der ADHS beinhaltet gemäß ICD-10 notwendigerweise die Merkmale Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität [4], [19, p. 5]. Unter Unaufmerksamkeit versteht man die Unfähigkeit die Konzentration für die Dauer einer Aufgabe oder eines Spieles adäquat aufrecht zu erhalten, sowie eine erhöhte Ablenkbarkeit [19, p. 5], [20]. Hyperaktivität äußert sich im Sinne motorischer Unruhe, zum Beispiel durch Zappeln [4], [20]. Unter Impulsivität kann man sich den Mangel an Zurückhaltung, beispielsweise durch unaufgefordertes Zwischenrufen in einer Unterhaltung, vorstellen. Auch tritt bei Betroffenen schneller das Gefühl der Langeweile ein [19, p. 5], [21].

Sowohl ICD-10 als auch DSM-IV (bis 2013 gültig) berücksichtigen neben den klinischen Symptomen auch deren Dauer, das Alter des Kindes bei Erkrankungsbeginn und die sozialen beziehungsweise schulischen Auswirkungen. Für beide Klassifikationssysteme ist eine deutlich stärkere Ausprägung der Symptome als bei Altersgenossen und der Ausschluss einer Zuordnung zu einem anderen Krankheitsbild Voraussetzung für die Diagnosestellung [19, p. 5], [22], [23].

Das in den USA bis 2013 gebräuchliche Klassifikationssystem DSM-IV verlangt nicht zwingend die Kombination aller drei Merkmale. Aus diesem Grund wird hier die Unterscheidung des Störungsbildes in drei Subtypen unternommen. Hierbei handelt es sich um den vorwiegend unaufmerksamen, den vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typen und einen Mischtypus [19, p. 11], [23].

Dem Mischtyp kommt die Diagnose „einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ nach ICD-10 gleich. Unter dem in Deutschland bekannten Ausdruck „ADS“ ist das Störungsbild der Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (vorwiegend unaufmerksamer Typ im DSM-IV) zu verstehen. Dies ist mittels einer Restkategorie der ICD-10 zu verschlüsseln [23].

Im Kindes- und Jugendalter beträgt die Gesamtprävalenz im Alter von 3 bis 17 Jahren 4,8 %, wobei am häufigsten die Altersgruppe der 11- bis 13-jährigen mit 7,1 % Lebenszeitprävalenz betroffen ist. Im Jugendalter sind noch 5,6 % betroffen. Jungen erhalten die Diagnose dabei 4,3-mal häufiger als Mädchen [24]. Man geht von einer Persistenz der Störung von 15 bis 65 % in das Erwachsenenalter aus, wobei die Prävalenz des adulten ADHS in den USA bei 4,4 % liegt [25], [26]. Während sich vor allem die Hyperaktivität im Laufe des Erwachsenwerdens bessert, persistiert die übrige Symptomatik häufig bis in das Erwachsenenalter wobei sie sich weniger eindeutig darstellt und die Diagnostik erschwert ist [3].

Die Diagnosestellung im Kindes- und Jugendalter erfolgt nach klinischen Kriterien. Die Einschätzung der Symptomatik und deren Ausmaß erfolgen durch Beobachtung durch die Eltern, Lehrer, dem Untersucher und dem Kind selbst [19, pp. 11–12]. Es existieren unterschiedliche Formen von Fragebögen zur standardisierten Beurteilung (Conners-Skalen, FBB-HKS) [19, p. 11]. Daneben stehen psychodiagnostische, apparative Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die einzelne Elemente der Aufmerksamkeit testen, wie die „Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung“ (TAP) und der „Continuous Performance Test“ (CPT) [23]. Da sich aber die neuropsychologische Ausprägung der Störung sehr heterogen darstellt, sind psychodiagnostischen Mittel als alleiniges Diagnostikum nicht heranzuziehen [27], [28]. Aktuell können sie eine Diagnose lediglich untermauern [23]. Als weiteres psychodiagnostisches Element ist eine ausführliche Intelligenztestung wie zum Beispiel mittels Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (HAWIK IV) für die Beurteilung der Allgemeinbegabung notwendig [10], [19, p. 11]. Dabei muss ein Missverhältnis

zwischen unterdurchschnittlicher Aufmerksamkeitsleistung und deutlich besserer Allgemeinbegabung vorliegen [10].

Differentialdiagnostisch müssen andere psychiatrische Krankheitsbilder wie zum Beispiel Affektstörungen, Angststörungen und Teilleistungsschwächen untersucht, beziehungsweise ausgeschlossen werden, da diese ebenfalls mit ADHS-typischer Symptomatik einhergehen können. Zu einem hohen Prozentsatz treten genannte Erkrankungen auch als Komorbiditäten auf [20], [23]. Des Weiteren müssen somatische Ursachen wie eine Schilddrüsenüberfunktion und neurologische Erkrankungen abgeklärt bzw. ausgeschlossen werden [19, p. 19], [23].

## **1.2 Ätiopathogenese**

Der Entstehung des Störungsbildes liegt ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde. Die neurobiologischen Veränderungen finden sich auf genetischer, neurochemischer und anatomischer Ebene [18], [29]. Im Folgenden soll hierzu ein Überblick gegeben werden.

### *1.2.1 Genetik*

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien haben die hohe familiäre Erbllichkeit der ADHS gezeigt [4], [23], [29]. In einer Metaanalyse von 20 Zwillingsstudien ergab sich nach Faraone et. al 2005 eine Vererblichkeit von 76 % [30]. Das Risiko für Verwandte ersten Grades von ADHS-Patienten ebenfalls zu erkranken ist zwei- bis achtfach erhöht [29]. Dabei liegen Veränderungen in unterschiedlichen Genen und Genvarianten mit geringer Effektstärke vor [4].

Aufgrund der Fülle von Studien mit unterschiedlichster Methodik richteten Zhang et al. 2012 eine ADHS-Gendatenbank ein um einen Überblick über stattgehabte Studien zu geben und bestehende Informationen zu integrieren [31]. Sie beinhaltet Daten zu Genvarianten wie Single-nucleotid Polymorphismen

(SNPs), Kopienzahlvariation (CNV), Variable number tandem repeats (VNTR), Genen und Chromosomenregionen [31].

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit ist hierbei der Dopamintransporter (DAT) von Interesse, dessen genetische Information sich auf Chromosom 5p13 befindet [32]. Friedel et al. konnten in einer großen Familienstudie die Assoziation von Veränderungen in diesem Bereich mit ADHS zeigen [32]. DAT dient der Wiederaufnahme von DA in die Synapse [32]. In besonders hoher Dichte ist der DAT im Striatum und dem Nucleus accumbens (Nucl. acc.), Teilen der Basalganglien im Großhirn, zu finden [33].

Beim DAT handelt es sich auch um das Zielmolekül und damit dem Wirkort des Medikaments Methylphenidat (MPH). Durch die Blockierung des DAT kommt es zu einer erhöhten Konzentration von DA im synaptischen Spalt [34].

Studien zeigten, dass bei Patienten mit ADHS die Anzahl von DAT im Striatum erhöht ist [35]–[37]. Aufgrund dieser erhöhten Konzentration besteht bei Patienten vermutlich eine verminderte Verfügbarkeit von DA im synaptischen Spalt [38]. Insgesamt ist hier jedoch die Studienlage nicht eindeutig und es finden sich auch Studien, die keinerlei Unterschiede in der Anzahl der DAT oder sogar erniedrigte Zahlen zum Ergebnis haben [18].

Aufgrund der Fülle der krankheitsassoziierten Genorte kann man nicht von einem klassischen Vererbungsgang ausgehen [35]. Verschiedene genetische Phänomene, wie Gen-Gen-Interaktion, heterogene Heretabilität, unvollständige Penetranz und auch Gen-Umwelt-Interaktion sind für das Vollbild der Erkrankung verantwortlich und bedürfen weiterer Untersuchungen [18], [35].

### *1.2.2 Neuroanatomie der ADHS*

Mit Hilfe von morphometrischen und funktionell bildgebenden Studien ist es möglich neuroanatomische Korrelate der ADHS zu untersuchen [19, p. 9]. Morphometrische Untersuchungen bei der ADHS, zum Beispiel mittels

Magnetresonanztomographie (MRT), beschäftigen sich dabei mit strukturellen Veränderungen des Gehirns bei Betroffenen. Dabei unterscheidet man Untersuchungen bei denen einzelne Hirnareale untersucht werden, die im Verdacht stehen bei der Genese der ADHS beteiligt zu sein (region of interest, ROI), von solchen bei denen das gesamte Hirnvolumen berücksichtigt wird [39, p. 559].

Castellanos et al. konnten in einer Fallstudie mittels MRT zeigen, dass sich bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS im Vergleich zu Kontrollprobanden und medizierten ADHS-Patienten insgesamt geringere Hirnvolumina finden, wobei Groß- und Kleinhirn betroffen sind [40]. Bei Kindern mit ADHS war auch ein reduziertes Volumen des Nucleus caudatus zu verzeichnen. Im Laufe der Entwicklung konnte hier jedoch kein Unterschied mehr zu Kontrollprobanden nachgewiesen werden, da bei gesunden Kindern und Jugendlichen das Volumen des Nucleus caudatus im Verlauf der Entwicklung zurückging [40]. Die genannten Veränderungen, ausgenommen derer des Nucleus caudatus, zeigten sich als konstant in der Entwicklung der Patienten und verliefen parallel zur Hirnentwicklung gesunder Probanden [40]. Eine Metaanalyse verschiedener MRT-Studien bestätigte die Befunde der Volumenunterschiede, welche geschlechtsunabhängig vorliegen [41].

Bezüglich bestimmter ROIs bleibt die Studienlage sehr heterogen, was vor allem unterschiedlichen Methoden innerhalb der Studien zugeschrieben wird [39, p. 559], [42]. Als gesichert gelten Volumenminderungen im Bereich des präfrontalen Kortex (PFC), der Basalganglien, des Corpus callosum und Bereichen des Kleinhirns [42]–[45]. Shaw et al. fanden in einer longitudinalen MRT-Studie heraus, bei der die Kortexdicke vermessen wurde, dass eine Wachstumsverzögerung vornehmlich von PFC-Arealen bei ADHS vorliegt [46].

Funktionell bildgebende Methoden ermöglichen unter anderem die aufgabengebundene Darstellung von Stoffwechselfvorgängen im Gehirn, wobei unterschiedliche Untersuchungsmethoden wie zum Beispiel Positronen-

Emissions-Tomographie (PET), Einzelphotonenemissions-Computertomographie (SPECT) und funktionelle MRT (fMRT) verwendet werden [39].

Vaidya et al. führten eine fMRT-Studie durch, wobei ADHS-Patienten und Kontrollprobanden eine go-/no-go-Aufgabe in unmediziertem und mediziertem Zustand lösen mussten [47]. Bei go/no-go-Aufgaben darf auf bestimmte Reize reagiert werden (go), no-go bedeutet es darf nicht reagiert werden. Mittels dieser Aufgaben können Antwortinhibition und damit exekutive Funktionen untersucht werden [39, p. 559]. Auf Bildebene kann dann die Aktivierung bestimmter Hirnabschnitte mittels BOLD-Kontrastmechanismus („blood oxygenation level dependent“) dargestellt werden, welcher auf der unterschiedlichen paramagnetischen Eigenschaft von sauerstoffreichem, welches in aktive Hirnareale einströmt, und sauerstoffarmen Blut beruht [39, p. 2,3]. Es zeigte sich in der genannten Studie, dass Patienten mit ADHS sowohl unmediziert, als auch mediziert über eine schlechtere Antwortinhibition verfügen als Kontrollprobanden. Die Autoren schlussfolgern in dieser Studie, dass bei ADHS eine veränderte frontostriatale Aktivierung vorliegt und konnten auch zeigen dass eine MPH Einnahme bei Patienten die striatale Aktivität während der Aufgabe erhöht, bei gesunden Probanden jedoch erniedrigt [47]. Eine Metaanalyse über 55 Arbeiten mit funktionellen MRT-Untersuchungen ergab verminderte Aktivität in frontalen Kortexabschnitten, dem Putamen und rechtsseitig in temporoparietalen Abschnitten [48].

Insgesamt stützen bildgebende Studien die Idee einer frontoparietalen und fronto-striato-cerebellären Dysfunktion [43]. Funktionell bildgebende Studien zeigen stärkste Veränderungen bei ADHS im Bereich frontostriataler Netzwerke [39, p. 559].

### *1.2.3 Neurotransmitter und Neuropsychologie der ADHS*

Auf neurochemischer Ebene wird bei der ADHS pathophysiologisch von einem Ungleichgewicht der Transmitter DA, Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT)

ausgegangen [18], [19, p. 8]. Erkenntnisse hierzu ergeben sich aus psychopharmakologischen, psychopathologischen und neurochemischen Studien, sowie Tierversuchen [18].

#### 1.2.3.1 *Dopamin*

DA kommt ubiquitär im zentralen Nervensystem (ZNS) vor und wirkt als Neuromodulator, das heißt es können ihm nicht eindeutig rein inhibitorische oder exzitatorische Eigenschaften zugeschrieben werden [49]. Seine Funktion entfaltet DA über fünf unterschiedliche Rezeptoren. Die Rezeptorklassen D<sub>1</sub> und D<sub>5</sub> wirken über stimulierende G-Proteine und sind auch außerhalb des ZNS zu finden. D<sub>2</sub>, 3 und 4 wirken ebenfalls über G-Proteine, verringern aber die Transmitterfreisetzung [50, p. 131]. Die Wirkung von DA nach der Freisetzung in den synaptischen Spalt wird über eine Wiederaufnahme in die Synapse beendet und über Monoaminoxidasen (MAO) verstoffwechselt oder vesikulär gespeichert. Extrazelluläres DA wird über organische Kationentransporter aufgenommen und durch Catechol-O-Methyltransferasen (COMT) abgebaut [50, p. 130].

Die höchste Konzentration von DAT findet sich im menschlichen Gehirn im Putamen und Nucleus caudatus (zusammen als Striatum bezeichnet) [33]. Auch im Tuberculum olfactorium, welches ein Teil der Riechbahn darstellt, findet sich eine mäßige Konzentration von DAT [33], [51].

Es lassen sich drei Hauptsignalwege im Gehirn abgrenzen welche vorwiegend dopaminerg reguliert werden. Zum einen wird der PFC über den sogenannten mesocorticalen Zweig reguliert. Dieser hat seinen Ursprung im ventralen Tegmentum (VTA) des Mittelhirns [50, p. 129]. Eine defiziente dopaminerge Regulation hat eine mangelhafte Ausführung exekutiver Funktionen zur Folge [38], [52].

Ein weiterer dopaminerg modulierter Signalweg ist der mesolimbische. Die Projektion erfolgt hierbei wieder aus dem VTA in Hirnabschnitte des limbischen Systems, den Nucleus accumbens (Verbindung zwischen Putamen und Globus

pallidus) und auch dem Tuberculum olfactorium [50, p. 129], [53]. Die Funktion dieses Signalweges beinhaltet Antworten auf Belohnung. So werden dopaminerge Neurone aufgrund von unerwarteter Belohnung aktiviert und bei Ausbleiben einer versprochenen Belohnung die Aktivierung herab reguliert [52].

Der nigrostriatale Signalweg verbindet die Substantia nigra mit dem dorsalen Striatum (Teil der Basalganglien). Hauptfunktion dieser Signalschleife in Verbindung mit Kortexabschnitten beinhaltet extrapyramidal motorische Regulation und Formation des nondeklarativen Gedächtnisses [50, p. 129], [52]. Eine herabgesetzte dopaminerge Regulation bei ADHS führt zu entsprechender Dysregulation genannter Funktionen in Form von Hyperaktivität [38], [52], [54].

Die Bedeutung von DA bei der Pathogenese der ADHS ergibt sich zum einen durch genetische Untersuchungen und zum anderen durch die Wirksamkeit von MPH in der Behandlung der ADHS [43]. MPH blockiert den DAT, so dass DA im synaptischen Spalt in höherer Konzentration und länger zur Verfügung steht [55], [56]. Verschiedene bildgebende Studien konnten zeigen, dass bei Erwachsenen und Kindern mit ADHS die DAT-Anzahl im Striatum erhöht ist, so dass davon ausgegangen wird, dass DA dort in geringerer Konzentration zur Verfügung steht [36]–[38].

Man unterscheidet an den dopaminergen Neuronen des Striatums zwei Arten von Freisetzung des DA. Auf einen exzitatorischen Reiz reagiert das dopaminerge Neuron mit einer kurzfristigen Freisetzung von DA. Dies bezeichnet man als phasische Freisetzung. Nach der Abgabe in den synaptischen Spalt erfolgt die Wiederaufnahme des DA mit Hilfe von DAT in die Synapse. Die Konzentration an DA, welche im extrazellulären Raum unabhängig von einem Reiz verbleibt, nennt sich tonische Konzentration [18], [57], [58]. Des Weiteren erfolgt die Regulation der tonischen Konzentration von DA im Striatum präsynaptisch über glutamaterge Neurone, welche exzitatorisch wirken [58]. Die tonische und die phasische Freisetzung des DAs beeinflussen sich dabei gegenseitig und stehen in Abhängigkeit zueinander. Präsynaptische D<sub>2</sub>-Autorezeptoren bestimmen dabei

die Freisetzung des phasischen DA, wobei das Niveau der tonischen Konzentration die Ansprechbarkeit der Autorezeptoren bestimmt [58]. Das heißt bei erniedrigten tonischen Konzentrationen, wie es für ADHS postuliert wird, kommt es zu einer Herabregulierung der Autorezeptoren und somit zu einer verstärkten phasischen Freisetzung von DA [18], [57]. Die phasische Freisetzung des DAs scheint hierbei entscheidend für die Auswirkungen auf der Verhaltensebene zu sein und soll eine erhöhte Irritabilität und Ablenkbarkeit zur Folge haben [58].

Die Aufstellung der Hypothese einer dopaminergen Dysfunktion bei der ADHS nährt sich auch aus der Forschung an Tiermodellen [18]. Als ein Model fungiert die sogenannte „spontan hypertensive Ratte“ (SHR). Diese Ratten imponieren durch alle drei Hauptsymptome der ADHS (Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, Impulsivität). Zusätzlich zeigen sie diese in neuen Situationen zunächst nicht, sondern entwickeln diese erst mit der Zeit [38]. Aufgrund eines Polymorphismus im DAT-Gen kommt es in der Kindheit der Ratten zunächst zur verminderten Expression von DAT und später zu einer erhöhten Expression [38]. Eine genetische Familienstudie konnten entsprechende Mutation auch beim Menschen feststellen [32]. Insgesamt zeigt sich bei der SHR eine veränderte DA-Freisetzung in subkortikalen Strukturen [4], [27], [38].

Sagvolden et al. postulieren, dass auf biochemischer Ebene eine hypodopaminerge Stoffwechsellage bei an ADHS Erkrankten zu Grunde liegt [52]. Das Modell der veränderten tonisch/phasischen DA-Freisetzung, sowie die Erkenntnisse durch Tiermodelle und bildgebende Befunde mit erhöhter DAT- und D<sub>2</sub>-Dichte bei ADHS-Patienten unterstützen dabei diese Theorie [18], [36], [38], [59]. Allerdings ist die Studienlage hierzu nicht eindeutig. So finden sich zum Beispiel auch Befunde mit unveränderten und erniedrigten DAT-Dichten bei Patienten [18].

Weitere Studien zeigen, dass eine alleinige Veränderung im dopaminergen Stoffwechsel unwahrscheinlich ist [18], [43]. Pliszka et al. postulieren, dass nicht

allein ein Defizit von DA verantwortlich sein kann, da durch die Gabe von DA-Agonisten wie L-Dopa und Amantadin keine Effekte auf die ADHS-Symptomatik registriert werden konnten [60]. Die primäre Störung scheint ihren Ursprung aber in einer dopaminergen Fehlregulation zu haben [38].

#### *1.2.3.2. Noradrenalin und Serotonin*

Auch Störungen im noradrenergen System sind an der Entstehung von ADHS beteiligt [19, p. 9]. Noradrenerge Innervation erfolgt verteilt über den gesamten Kortex, wobei es im Gehirn im Locus coeruleus (LC) gebildet wird. Von dort aus gibt es noradrenerge neuronale Verbindungen zum präfrontalen Kortex (PFC) [53], [61]. Extrazelluläres NA wird mittels COMT abgebaut, intrazelluläres NA wird mittels MAO weiter verstoffwechselt [62].

Die eigentliche Funktion noradrenerger Innervation beinhaltet die gerichtete Aufmerksamkeit, indem sie irrelevante Stimuli unterdrücken und die Antwort auf erwartete Stimuli verbessern. Im präfrontalen und parietalen Kortex verbessert sie das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Wahrnehmung bestimmter Signale [61]. Bei Kindern mit ADHS scheinen noradrenerge Neurone im PFC ungenügend reguliert und damit überaktiv was dann in verminderter gerichteter Aufmerksamkeit resultiert [38], [43]. Auch am Wachheitsgrad ist das noradrenerge System beteiligt [53].

Die Rolle von NA bei der Entstehung der ADHS ergibt sich auch durch die erwiesene Wirksamkeit bei der Behandlung durch Atomoxetin [43]. Atomoxetin ist ein selektiver NA-Wiederaufnahmehemmer und erhöht die Konzentration von NA im synaptischen Spalt. Zusätzlich erhöht Atomoxetin auch die Konzentration von DA im frontalen Kortex [38][63].

Es ist bekannt, dass sich die beiden Transmitter DA und NA vor allem im Bereich des PFC gegenseitig beeinflussen und die Wirkung des jeweils anderen erleichtern können [62]. Die Regulation der Aktivität des PFC erfolgt somit sowohl über DA als auch über NA [61]. Der PFC ist wichtig bei der Ausführung

exekutiver Funktionen, wobei für die optimale Ausführung das Zusammenspiel von NA und DA entscheidend scheint [62].

Auch 5-HT scheint bei ADHS verändert. Genetischer Veränderungen von 5-HT-Rezeptoren wurden nachgewiesen [64]. Nach dem 5-HT auch Einfluss auf den DA-Haushalt hat, werden Veränderungen im Gleichgewicht der Monoamine als Störungsursächlich postuliert [18].

#### *1.2.4 Neuropsychologie der ADHS*

Die Kombination aus multiplen Veränderungen auf genetischer, anatomischer und molekularer Ebene führen schließlich zu einer Dysfunktion „präfrontal-striatal-thalamisch-zerebellärer exzitatorischer und inhibitorischer Netzwerke unter Einbeziehung einer Vielzahl von neuronalen Signalwegen“ [65]. Phänotypisch prägt sich dies unter anderem als fehlerhafte Exekutivfunktionen, wie zum Beispiel Störungen des Arbeitsgedächtnisses aus. Dies führt zu mangelnder Handlungsplanung und verminderter Impulskontrolle [61]. Patienten mit Läsionen des PFC imponieren durch motorische Unruhe, verminderte Aufrechterhaltung der Konzentration und unbedachtem Handeln [18], [61]. Neben dem PFC sind weitere Assoziationskortex für die Aufrechterhaltung der Konzentration zuständig. Der inferiore temporale Kortex verarbeitet sensorische Informationen und kann dabei die Aufmerksamkeit gezielt auf Details lenken [61]. Der posteriore parietale Assoziationskortex lenkt die Aufmerksamkeit entsprechend so, dass eine zeitliche und räumliche Orientierung möglich ist. Alle drei Kortexabschnitte sind über inhibierende und exzitatorische neuronale Schleifen verbunden und projizieren ihrerseits über neuronale Schleifen in die Basalganglien und das Kleinhirn [61]. Die Funktion dieser Signalwege liegt in der Regulation und Steuerung der Motorik. Vorherrschende Transmitter im PFC sind DA und NA. Eine optimale Funktion des PFC wird erreicht wenn D<sub>1</sub>- (DA-Rezeptor) und  $\alpha_2$ -Rezeptoren (NA- Rezeptor) durch moderate Mengen von DA und NA erregt werden. Bei hoher Konzentration der beiden Transmitter werden  $\alpha_1$ - und  $\beta$ -Rezeptoren, sowie im

hohen Maße D<sub>1</sub>-Rezeptoren aktiviert, was zu einer Hemmung der PFC Funktion führt. Dies ist zum Beispiel in Stresssituationen der Fall, in welchen große Mengen an Katecholaminen ausgeschüttet werden [61].

Neben Störungen der exekutiven Funktionen als psychopathologisches Modell erklären manche Autoren über die Beteiligung des Kleinhirns und seiner Verbindungen zum einen die hypermotorische Symptomatik der Erkrankung, aber auch die erhöhte Impulsivität. Hintergrund ist eine Störung des „timings“ also der Synchronisation der beteiligten Strukturen in diesem Netzwerk, wie frontale und parietale Kortexabschnitte, die Basalganglien, das Kleinhirn, der anteriore cinguläre Gyrus und die supplementär-motorische Rinde [18], [21]. Sagvolden et al. postulieren, dass aufgrund des hypodopaminergen Stoffwechsels in mesolimbischen Bereichen eine Veränderung im Belohnungssystem bei Patienten vorliegt und dass aufgrund der Veränderungen in nigrostriatalen Netzwerken die Störungen der Motorik vorliegen [52].

Zur Verbesserung der Diagnostik des Störungsbildes postulieren Castellanos et al. die Existenz von Endophänotypen welche neurowissenschaftliche und klinische Erkenntnisse integrieren können [66].

Im Gegensatz zu den Subtypen der ADHS wie sie im DSM-IV nach klinischer Symptomatik eingeteilt werden, handelt es sich bei den beschriebenen Endophänotypen um Ansätze, die Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren, pathophysiologischen Veränderungen und daraus resultierendem Verhalten erklären sollen [65], [66].

### 1.3 Therapie

Die Therapie der ADHS erfolgt multimodal und beinhaltet die Kombination von Eltern- und Lehrerberatung, Psychoedukation für Eltern und Kind, Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie [22], [67].

Verhaltenstherapeutische Interventionen sind mit unterschiedlichen Ansatzpunkten verfügbar. Je nach Symptomatik stehen Programme zur Verfügung, bei der das Verhalten im Rahmen der Familie, des Kindergartens beziehungsweise der Schule schwerpunktmäßig behandelt wird, oder eher patientenbezogene Interventionen mit Selbstinstruktionstrainings und Selbstmanagement-Ansätzen [68, p. 24]. Die Wirksamkeit von bestimmten verhaltenstherapeutischen Ansätzen wie Elterntaining und Interventionen im Kindergarten oder in der Schule gelten als gesichert [69].

Ein Elterntaining zeigt sich vor allem bei begleitender oppositioneller Störung als effektiv. Ziel ist eine Verbesserung der Eltern-Kind-Beziehung und die Reduktion impulsiver Verhaltensweisen [67]. Die Wirksamkeit von Selbstinstruktion ist jedoch nur in Einzelfällen nachweisbar [69].

Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung der ADHS stellt die Pharmakotherapie dar. Hierbei ist Mittel der ersten Wahl das Psychostimulanz MPH, welches in Deutschland ab dem sechsten Lebensjahr zur Behandlung der ADHS zugelassen ist [68, p. 28], [70]. Verfügbar sind für Kinder und Jugendliche schnell wirksame und verzögernd wirkende Präparate [43]. Die Verbesserung von Impulsivität, Konzentration und Hyperaktivität bei Kurzzeittherapie mit Psychostimulanzien (MPH, D-/L-Amphetamin, Pemolin) vor allem bei Patienten zwischen 6 und 12 Jahren ist belegt und es kommt bei 75 % der Behandelten zu einer Response [43], [69].

Ebenfalls zur medikamentösen Behandlung zugelassen ist Atomoxetin. Es handelt sich hierbei um einen selektiven NA-Wiederaufnahmehemmer, welcher

durch Blockade des präsynaptischen NA-Transporters (NET) die Konzentration von NA im PFC erhöht [63].

Vor allem beim Auftreten von Nebenwirkungen unter Stimulanzientherapie hat sich eine Umstellung auf Atomoxetin bewährt [10]. Die Wirksamkeit auf die Kernsymptomatik der ADHS ist für Atomoxetin ebenfalls belegt und mit der des MPH vergleichbar [63].

## **1.4 Methylphenidat**

Da in der vorliegenden Arbeit die Riechfunktion von Kindern mit ADHS untersucht werden soll und dabei auch die Auswirkung von MPH auf die Riechfunktion mit berücksichtigt wird, soll im Folgenden auf Pharmakologie und Wirkung genauer eingegangen werden.

### *1.4.1 Pharmakokinetik und Verteilung*

Die Entwicklung von MPH entstand in den 1950er Jahren aus Amphetamin und Metamphetamin [70]. Chemisch gesehen ist MPH mit Amphetamin verwandt. Es handelt sich um ein um Piperazin ersetztes Phenylisopropilamin [34]. Häufig wird eine racemische Mischung aus d-threo-(R,R)-MPH und l-threo(S,S)-MPH Isomeren verwendet, wobei die klinische Wirksamkeit vor allem auf d-threo-MPH zurückzuführen ist [71].

Die Wirkung von MPH wird auf die Erhöhung der synaptischen Konzentration von DA und NA durch die Blockade der Transporter dieser Monoamine zurückgeführt. In Folge der erhöhten DA-Konzentration kommt es auch zu einer vermehrten Konzentration von kortikalem Acetylcholin (ACH) [34].

Im Gegensatz zu Amphetamin, welches auch den vesikulären intrazellulären Transport von Katecholaminen blockiert, hemmt MPH nur DAT in der Zellmembran [70]. Somit ergibt sich keine Wirkung auf 5-HT, wie es beim Amphetamin der Fall ist [72]. Damit besteht die Wirkung von MPH in der extrazellulären Erhöhung der DA-Konzentration und ist an ein zelluläres Signal

gebunden. Hierdurch ist der euphorisierende Effekt geringer als zum Beispiel beim Kokain, bei dem es sich ebenfalls um ein Stimulanz handelt [34], [70].

Bei oraler Einnahme werden nach 60 Minuten mehr als 50 % der DAT im menschlichen Gehirn von MPH besetzt [55]. D-threo-MPH findet sich nach Einnahme vorwiegend im Bereich der Basalganglien, speziell im Striatum wobei die dortige Konzentration von MPH abhängig von der eingenommenen Dosis ist [56]. L-threo-MPH verteilt sich über das gesamte Gehirn [51].

Autoradiographische Darstellungen konnten zeigen, dass insgesamt die Verteilung von MPH der DAT Verteilung im Gehirn von Affen und Menschen entspricht. Das heißt die höchsten Konzentrationen finden sich im Putamen, des Weiteren im Nucl. acc., Substantia nigra und auch im Tuberculum olfactorium, welches ein Teil der Riechbahn darstellt. Im Kortex finden sich nur geringste Mengen [51].

Eine erhöhte Dichte an DAT lässt sich bei Kindern mit ADHS finden. Es konnte gezeigt werden, dass es unter der Therapie mit MPH zu einer Normalisierung des Dopaminstoffwechsels und einer Herabregulation der Dichte von DAT auf Normwerte kommt [51], [70].

Im Gegensatz zu DAT finden sich die höchsten NET-Dichten im Kortex [51]. Gresch et al. konnten zeigen, dass bei Mäusen im medialen PFC NA an Synapsenterminalen extrazelluläres DA reguliert. Sie postulieren, dass dies entweder über Heterozeptoren oder Heterotransport geschieht [73].

Ishimatsu et al. konnten zeigen, dass MPH im Rattengehirn zu einer Hyperpolarisierung noradrenerger Zellen im LC führt [74]. Der LC hat Verbindungen in den PFC, sodass eine dortige Veränderung auch mit veränderter frontaler Aktivität in Verbindung stehen könnte [51].

#### 1.4.2 Wirkung

Volkow et al. postulieren, aufgrund der Blockade von DAT durch MPH und dem daraus resultierenden Anstieg von extrazellulärem DA die Ansprechbarkeit striataler Neurone verbessert wird [49]. Hierdurch soll die Verbesserung der Konzentration unter MPH erklärt werden [49], [51]. Volkow et al. zeigten auch, dass die Veränderungen durch MPH umso größer waren, je mehr D<sub>2</sub>-Rezeptoren vorhanden waren [49]. Wilens et al. postulieren, dass für die Erhöhung der striatalen DA-Konzentration neben der DAT-Blockade auch die Enthemmung präsynaptischer und die Aktivierung postsynaptischer D<sub>2</sub>-Rezeptoren verantwortlich sind [51]. Dabei kommt es unter der Einnahme von MPH zur Reduktion der Hyperaktivität, zu einer verbesserten Konzentrationsfähigkeit und zur Abnahme der Impulsivität bei ADHS-Patienten [70]. Die Einnahme verbessert die kognitive Leistung und das räumliche Erinnerungsvermögen, welches beides eine Leistung des Frontallappens darstellt [34].

Im Rahmen einer funktionellen MRT-Studie von Vaidya et al. zeigte sich eine schlechtere Antwortinhibition bei Kindern mit ADHS während eines go/no-go-Tests, ohne Medikation. Unter der Einnahme von MPH zeigte sich in der Bildgebung eine verstärkte Aktivierung durch vermehrte Perfusion des frontalen Kortex und der striatalen Abschnitte. Testpsychologisch war die Antwortinhibition unter Medikation bei ADHS-Patienten verbessert [47].

Akay et al. untersuchten mit Hilfe von SPECT-Analysen ob sich eine Langzeitwirkung auch nach Absetzen der Medikation mit MPH bei ADHS-Patienten findet. In der Studie zeigte sich, dass eine dauerhafte MPH-Einnahme (länger als 2 Monate) die Durchblutung frontaler Abschnitte verbessert. Auch nach Absetzen der Medikation blieb dieser Effekt nach zwei Monaten bestehen. Eine dauerhafte MPH-Einnahme scheint also einen Langzeiteffekt, welcher auch nach dem Absetzen für eine gewisse Zeit bestehen bleibt, zu haben [75].

Krause et al. konnten unter Zuhilfenahme des spezifisch an DAT bindenden Liganden [ $Tc\pm 99m$ ]TRODAT-1 und mit anschließender Durchführung einer SPECT-Analyse zeigen, dass bei zehn erwachsenen ADHS-Patienten eine erhöhte DAT-Dichte vorlag. Nach Medikation mit MPH für vier Wochen (dreimal 5 mg) normalisierte sich die DAT-Dichte bei allen Patienten [36].

## **1.5 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems**

Da in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen Geruchsleistung und Medikationsstatus bei ADHS untersucht werden soll, werden im Folgenden der Aufbau und die Funktionsweise des menschlichen Geruchssinns im Detail beschrieben.

### *1.5.1 Die Geruchswahrnehmung im peripheren olfaktorischen System*

Unter den Duftstoffen lassen sich so genannte reine Duftstoffe, die nur olfaktorische Rezeptoren aktivieren, von solchen unterscheiden, die auch das trigeminale System reizen. Duftstoffe werden in der Regio olfactoria der Nase wahrgenommen [76, p. 325]. Es handelt sich um einen nur sehr kleinen Bereich der Nasenschleimhaut im Bereich der oberen Nasenmuschel. Sie besteht aus einem Riechepithel, einer Basalmembran und einer Lamina propria. Innerhalb des Riechepithels befinden sich Riechsinnes- und Stützzellen [77].

Die Riechsinneszellen (olfactory sensory neuron, OSN) dienen der eigentlichen Geruchswahrnehmung und Transmission in übergeordnete Gehirnabschnitte [76, p. 325], [77]. Es handelt sich hierbei um so genannte primäre Sinneszellen, das heißt bei Erregung durch den entsprechenden Stimulus entsteht direkt ein Aktionspotential, welches dann moduliert als neuronales Signal weitergeleitet wird. Die OSN sind bipolare Zellen, deren Dendritenfortsatz in die Nasenhöhle reicht und deren Axone die Informationen in höhere Gehirnabschnitte leiten [76, p. 325], [78, p. 721 ff].

Die Chemosensoren (olfactory receptor, OR) der OSN sind unbewegliche Zilien, die sich am apikalen Ende des Dendriten befinden. Jedes OSN exprimiert dabei nur eine Art von OR [77], [79]. Die Besonderheit der OSN liegt darin, dass sie nach wenigen Monaten absterben und durch Regeneration aus Basalzellen ersetzt werden, die der Basalmembran aufliegen. Ihnen kommt damit im menschlichen Gehirn eine Sonderrolle zu, da nur wenige Arten von Neuronen zur Regeneration befähigt sind [26, p. 723], [76, p. 326]. Die Zellen der Riechschleimhaut sind von einer Schleimschicht überzogen. Der Mukus wird von Bowmanschen Drüsen gebildet, welche in der Lamina propria liegen. Gelangt ein Duftstoff in den Bereich dieses Epithels muss er sich in der Schleimschicht lösen oder wird von spezifischen „odorant binding proteins“ gebunden und zu den ORs der OSN befördert. Die Aufnahme eines Duftstoffes führt zur Erregung der ORs, was die Auslösung einer Erregungskaskade durch Depolarisation der Zelle zur Folge hat [79].

Bei den ORs handelt es sich um G-Proteine. Die neuronale Weiterleitung der Erregung erfolgt über die Axone der OSN. Dies geschieht in Form einer bestimmten Aktionspotentialfrequenz, die von der Stärke, der Dauer und Qualität des Geruchsinns abhängt [72, p. 721 ff.].

Die Axone OSN vereinigen sich zu den Fila olfactoria, deren Gesamtheit als Nervus olfactorius (N. olfactorius) bezeichnet wird. Die Fila olfactoria durchziehen die sogenannte Siebplatte (Lamina cribrosa) der knöchernen Schädelbasis und treten in die vordere Schädelgrube ein. Hier ziehen sie zum Bulbus olfactorius (OB), einer Ausstülpung des Vorderhirns, in welchem die Umschaltung des ersten Hirnnervens auf das zweite Neuron erfolgt. Es handelt sich beim OB um den Hirnnervenkern des Geruchsnerven [76, p. 325], [77].

### 1.5.2 *Aufbau des Bulbus olfactorius*

Der OB ist in mehrere Zellschichten gegliedert. Eine wichtige funktionelle Einheit bilden hier die sogenannten Glomeruli. Es handelt sich um Konvolute aus

den Axonen der Riechsinneszellen, also der Fila olfactoria, die an Dendriten von Mitral- und Büschelzellen enden. Dabei empfängt ein Glomerulus nur Afferenzen eines bestimmten Rezeptortyps. Die Axone konvergieren auf nur ein bis zwei Glomeruli und bilden exzitatorische, glutamaterge Synapsen mit den Mitralzellen, den periglomerulären und externen Büschelzellen. Die Mitralzellen und Teile der Büschelzellen bilden die Hauptprojektionszellen des OB in höhere Hirnbereiche [80]–[82].

Die Glomeruli sind dabei von einem dichtgepacktem Netzwerk von Neuronen umgeben, welche in der Gesamtheit als juxtglomeruläre Neuronen bezeichnet werden. Zu diesen Zellen zählen die periglomerulären Zellen. Diese lassen sich in oberflächliche Zellen mit kurzen Axonen (short-axon cells) und oberflächlich gelegene Büschelzellen einteilen. Als weitere Zellgruppe sind die Körnerzellen zu erwähnen. Diese Zellgruppe liegt in der Körnerzellschicht und wird zusammen mit den juxtglomerulären Zellen als Interneurone bezeichnet [83], [84].

Die Verschaltung innerhalb der Glomeruli ist sehr komplex. Zum einen erfolgt Erregung der Interneurone direkt über Riechsinneszellen. Zusätzlich bilden Interneurone Synapsen mit den Mitral- und Büschelzellen. So bilden zum Beispiel oberflächliche Körnerzellen vornehmlich Synapsen mit Dendriten von Büschelzellen, wobei tiefgelegene Körnerzellen Synapsen mit Mitralzellen bilden [84]. Es erfolgt innerhalb der Glomeruli also nicht nur die einfache Transmission eines Aktionspotentials durch die Riechsinneszellen auf Mitral- und Büschelzellen, sondern auch die Modulation der Geruchsinformation durch Interneurone [72, p. 721 ff.].

Die Funktion der Interneurone liegt hierbei in der Selektion und Verstärkung von Gerüchen. Somit können auch schwach konzentrierte Gerüche besser detektiert werden [77], [84], [85]. Bei der Wahrnehmung eines Geruches wird nie nur ein Rezeptortyp aktiviert, sondern meistens über 50 % aller Riechsinneszellen. Aufgrund unterschiedlich starker Aktivierung und Modulation ergibt sich für jeden „Geruch“ ein bestimmtes Aktivitätsmuster der Glomeruli [77].

### 1.5.3 *Transmitter der interglomerulären Zellen und dopaminerge Hemmung im Bulbus olfactorius*

Als Botenstoffe der interglomerulären Zellen konnte gamma-Aminobuttersäure (GABA), DA, Enkephalin, Thyreotropin Releasing Hormon (TRH), Calbindin und Calretinin identifiziert werden [83]. Die Mehrheit der im adulten Lebensabschnitt entstandenen Zellen (Körner- und periglomeruläre Zellen) verwenden GABA, ein kleiner Teil der periglomerulären Zellen verwendet DA als Transmitter [86].

Bei der Ratte konnten zwei Arten von DA-Rezeptoren im Geruchssystem gefunden werden. Zum einen D<sub>1</sub>-Rezeptoren, welche sich in der externen plexiformen Schicht, der Körnerzellschicht und Mitralzellenschicht finden. D<sub>2</sub>-Rezeptoren finden sich hingegen vornehmlich im Bereich des Geruchsnerven und der Glomeruli. Berkowicz und Trombley konnten zeigen, dass DA die Übertragung von Aktionspotentialen der Riechsinneszellen auf Mitralzellen präsynaptisch hemmt [87]. Dies geschieht über D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Laut der Autoren hat die Anwesenheit von DA kurzfristig eine Hemmung der Übertragung durch die Mitralzellen zur Folge. Bleibt die DA-Konzentration jedoch über einen längeren Zeitraum erhöht, wird die DA-Freisetzung durch Autorezeptoren der periglomerulären Zellen herab reguliert und es kommt im Endeffekt zu einem verbesserten Ansprechen der Mitralzellen auf Gerüche [87].

Die Funktion der dopaminergen, periglomerulären Zellen besteht also in der lateralen Hemmung zwischen den Glomeruli. Diese Hemmung bewirkt eine Kontrastverstärkung in der Geruchswahrnehmung durch zusätzlich verstärkte Hemmung weniger stark erregter Mitralzellen [87], [88]. Hsia et al. postulieren, dass durch diesen Mechanismus die Schwellenwahrnehmung von Gerüchen bestimmt wird [88].

Die Konzentration von DA und damit die Hemmung der Transmission hängen im Wesentlichen vom sensorischen Input durch den Geruchsnerve ab. So konnten

Wilson et al. zeigen, dass bei einseitigem Verschluss eines Nasenlochs bei Ratten der Gehalt an DA im Bulbus und die Konzentration von Tyrosin-Hydroxylase (Enzym der DA Synthese) in der glomerulären Schicht deutlich vermindert wird [89].

Eine verminderte Geruchskonzentration würde dann ein Absinken des DA-Spiegels und damit hat ein verbessertes Ansprechen auf Gerüche zur Folge haben [88]. Ein geringerer DA-Tonus hat jedoch eine Verschlechterung der Diskrimination von Gerüchen zur Folge [87].

#### *1.5.4 Adulte Neurogenese und ihre Bedeutung für der Regeneration von Interneuronen und Funktion des Bulbus olfactorius*

Die Interneurone des OB sind ebenso wie die Riechsinneszellen zur Regeneration befähigt. Sie werden durch Stammzellen, die sich in einer germinalen Zone im Kortex in der sogenannten subventrikulären oder auch subependymalen Zone befinden, stetig ersetzt [81]. Die Stammzellen (B-Zellen) differenzieren sich zu multipotenten Vorläuferzellen (C-Zellen). Diese C-Zellen werden mittels DA über D<sub>2</sub>-ähnliche Rezeptoren stimuliert und werden zu weniger teilungsfähigen Zellen (A-Zellen), die dann zum OB wandern [90].

Im Gehirn von Mäusen formen die jungen Stammzellen Ketten und wandern den sogenannten rostral migratory stream (RMS) entlang der Ventrikelwände bis zum OB. Dort differenzieren sich 95 % zu Körnerzellen und der Rest in periglomeruläre Zellen. Entsprechendes Korrelat des RMS konnte beim Menschen bis heute noch nicht nachgewiesen werden. Neuronale Stammzellen und entsprechend junge Körnerzellen konnten jedoch nachgewiesen werden [81].

Dabei gelangen nur circa 50 % der Stammzellen, die den OB erreichen, zur endgültigen Entdifferenzierung in Interneurone. Dabei überleben in der Entwicklung früh eingewanderte Stammzellen länger als solche die erst im Erwachsenenalter einwandern. In der Regel tritt dann der Zelltod der Stammzellen nach 15 bis 30 Tagen ein [91].

Der eine Teil der granulären Zellen bildet als oberflächlich gelegene granuläre Zellen Synapsen mit den Büschelzellen, der andere Teil bildet als tiefer gelegene Zellen Synapsen mit den Mitralzellen [91].

Welche Funktion der ständigen Erneuerung dieser Interneurone zukommt ist noch nicht abschließend geklärt. Neben der Erhaltung einer konstanten Anzahl von Interneuronen wird der Einfluss dieser stetigen Integration von neuen Zellen auf die Geruchsfunktionen diskutiert [91]. Unterschiedliche Studien zeigten, dass der Stimulus für eine erhöhte Überlebensrate der Stammzellen vermehrter sensorischen Input, also erhöhte Geruchswahrnehmung, ist [84], [91], [92]. Mehrere Autoren konnten zeigen, dass eine Ablation von Prekursorzellen mit einer verschlechterten Diskriminationsleistung einhergeht, beziehungsweise das das Verhindern der Apoptose von bereits entdifferenzierten Zellen zum gleichen Ergebnis kommt [86], [91].

Im Gegensatz dazu kamen Brenton-Provencher et al. zur Erkenntnis, dass es zu keiner Verschlechterung der groben Diskriminationsleistung bei Mäusen nach Ablation der Prekursorzellen mit einem Antimitotikum kam, jedoch zu einer Verschlechterung im Geruchskurzzeitgedächtnis. Sie folgern daraus, dass junge Stammzellen an der Ausführung von geruchsbezogenen Aufgaben beteiligt sind [93].

Eine Arbeit von Högliger et. al zeigte, dass auch die Aktivität und mitotische Teilung der Stammzellen einer dopaminergen Regulation unterliegt. Unter DA-Mangel, wie es zum Beispiel bei der Parkinson Krankheit der Fall ist, nimmt die mitotische Teilung und Migration von Stammzellen ab [94]. Bei bis zu 80 % der Morbus-Parkinson-Patienten liegt eine Störung der Geruchsfunktion bezüglich Diskrimination, Identifikation und Sensitivität vor [15], [94]. Neben verschiedenen Wachstumsfaktoren, die vor allem eine Rolle in der embryonalen Entwicklung spielen, haben auch die Transmitter GABA und Glutamat Auswirkung auf die Proliferation von neuronalen Stammzellen. So hemmt GABA

über einen Feedback-Mechanismus zwischen Neuroblasten und Stammzellen die Proliferation [81].

#### 1.5.5 *Weiterverarbeitung der Geruchsinformation und zentrales Geruchssystem*

Die Gesamtheit der Axone der Mitralzellen lagert sich, gemeinsam mit einem Teil der Büschelzellen, zum Tractus olfactorius zusammen. Dieser gibt Fasern zum Nucleus olfactorius anterior ab. Es erfolgt die Informationsübertragung auf den primär olfaktorischen Kortex [78, p. 721]. Zum primär olfaktorischen Kortex, von welchem aus die Geruchsinformation ohne weitere Verschaltung zum Thalamus projiziert wird, gehören der präpiriforme Kortex, die Amygdala und das Tuberculum olfactorium. [78, p. 721 ff], [95]. Ein Teil des primären olfaktorischen Kortex sendet Fasern retrograd in den OB. Außerdem besteht zwischen den beiden Bulbi Verbindung über Fasern aus dem piriformen Kortex und dem Nucleus olfactorius anterior, die über die vordere Kommissur zum kontralateralen Bulbus und Kortex ziehen [77], [78, p. 721 ff].

Aus oben genannten Arealen gibt es wiederum Verbindungen in den zu weiteren Arealen des Kortex. Es handelt sich hierbei um den orbitofrontalen Kortex (OFC), die agranuläre Insel, Unterkerne der Amygdala, Thalamus, Hypothalamus, Basalganglien und Hippocampus [77].

Dieser komplexen Verschaltung kommt Bedeutung für menschliches Verhalten, Gedächtnisprozesse und autonome Funktionen zu [95]. Auch besitzt der Geruchssinn eine hohe emotionale Komponente zum Beispiel beim Hervorrufen von Erinnerungen durch bestimmte Gerüche [77], [95].

Im Folgenden soll auf unterschiedliche klinische Qualitäten der Geruchswahrnehmung im Detail eingegangen werden.

#### 1.5.6 *Qualitäten der Geruchswahrnehmung*

Die Geruchswahrnehmung kann klinisch in unterschiedliche Qualitäten unterteilt werden [96]. So sind für diese Arbeit vor allem die

Wahrnehmungsschwelle (Sensitivität), die Identifikation und die Diskrimination von Gerüchen von Bedeutung.

Die Sensitivität beschreibt ab welcher minimalen Konzentration ein bestimmter Geruch wahrgenommen wird [96]. Die Detektion eines Geruchs erfolgt vor allem durch die primären Sinneszellen im Riechepithel. Es handelt sich jedoch bei der Wahrnehmung eines Geruchs nicht um eine rein „periphere“ Geruchsleistung, das heißt nicht nur peripher gelegenen Neurone sind an genanntem Prozess beteiligt, sondern auch höhere neuronale Zentren [96].

Eine Veränderungen in der Sensitivität kann also auf Veränderungen außerhalb des Gehirns zurückzuführen sein, wie Störungen des Riechepithels oder der Geruchsneurone [97]. Wichtige Prozessierung erfolgt aber auch im OB, vornehmlich durch dopaminerge Regulation, wobei ein verringerter dopaminerges Tonus eine Verbesserung der Geruchssensitivität zur Folge hat [87]. Läsionsstudien konnten zeigen dass frontale und temporale Lobektomie zwar zu Verschlechterung anderer Geruchsfunktionen wie Identifikation und Diskrimination führen, die Sensitivitätsleistung jedoch unbeeinträchtigt bleibt [98], [99].

Die Schwellenwahrnehmung eines Geruchs ist Voraussetzung für die Geruchsqualitäten Identifikation und Diskrimination [97]. Als Identifikation eines Geruchs wird die Fähigkeit bezeichnet einen präsentierten Geruch korrekt zu benennen [96]. Die Identifikationsleistung eines Individuums kann als Maß für die Funktionsfähigkeit des OFC gesehen werden [100], [96], [101]. Hintergrund dieser Überlegung ist eine Studie mit Patienten, die eine Läsion des OFC erlitten hatten. Bei diesen Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Identifikationsleistung [98].

Die Diskriminationsleistung beschreibt die Fähigkeit ob, im einfachsten Fall, zwei Gerüche voneinander unterschieden werden können [96]. Die Prozessierung von Gerüchen und die Verbesserung der Diskrimination erfolgt durch interneuronale Beeinflussung des Geruchsmusters im OB [100], [96], [102],

[103]. Ein verringerter DA-Tonus im OB hat zwar eine verbesserte Sensitivitätsleistung zur Folge, geht aber auch mit einer Verschlechterung der Diskriminationsleistung einher [87]. Auch frontale Kortexabschnitte, u.a. der OFC scheinen an der Prozessierung von Gerüchen im Hinblick auf die Diskrimination beteiligt zu sein, wie unter anderem aus Läsionsstudien hervorgeht [11], [104], [105]. Auch Läsionen in temporalen Kortexabschnitten führen zu einer Verschlechterung der Diskriminationsleistung wie Zatorre et al. zeigen konnten [99].

Als weitere Qualität des Geruchsinns wird auch die Geruchswiedererkennung beschrieben. Hierbei wird getestet ob ein Geruch dem Probanden bekannt oder unbekannt ist [96]. Ob ein Geruch dem Probanden bekannt ist, kann Einfluss auf andere Qualitäten der Geruchsprüfung haben, wie zum Beispiel darauf ob ein Geruch als angenehm empfunden wird [96], [97].

Auch die Geruchsintensität kann Einfluss auf andere Geruchsparameter nehmen. So wird mit steigender Intensität ein Geruch als weniger angenehm empfunden. Auch die Identifikationsleistung und die Diskrimination werden durch die Intensität eines Geruchs beeinflusst, sodass es nötig ist entsprechende Gerüche in gleicher Konzentration zu präsentieren [97]. Neuroanatomisches Korrelat der Intensitätswahrnehmung scheinen der präpiriforme Kortex und die Amygdala zu sein [97], [106]. Auch ob ein Geruch als angenehm oder unangenehm empfunden wird, scheinen Leistung der Amygdala und des OFC zu sein [100], [106].

#### *1.5.7 Messinstrumente zur Erfassung der Geruchsleistung*

Die Erfassung der Riechleistung mittels Messinstrumenten ist notwendig für eine objektive Beurteilung, da es selbst Gesunden häufig schwer fällt die eigene Geruchsleistung zu beurteilen [107]. Dabei kommen vielfältige angeborene oder erworbene Ursachen für Verminderungen der Geruchsleistung in Frage [77], [107]. Zur Untersuchung des Geruchsinns stehen psychophysiologische und elektrophysiologische Methoden zur Verfügung.

Bekannte Untersuchungsinstrumente sind die in den USA gebräuchlichen University of Pennsylvania Smell Identification (UPSIT)- und Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)-Tests [108], [109]. Mittels UPSIT lässt sich die Identifikation testen, wobei kleine Briefchen aufgekrazt werden, die dann einen Geruch entfalten [108]. Mit dem CCCRC können Geruchsschwelle und Identifikation überprüft werden [109].

In Deutschland ist die Verwendung der Testbatterie Sniffin' Sticks von der Firma Burghart Messtechnik GmbH üblich und von der Gesellschaft für Gustation/Olfaktion als Standard zur Beurteilung der Geruchsleistung empfohlen [110]. Mit diesem Test können die Geruchsparameter Schwelle, Diskrimination und Identifikation untersucht werden [111].

Als elektrophysiologische Methode zur Erfassung der Geruchsleistung gibt es die Möglichkeit olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP) abzuleiten. Reine Duftstoffe werden mittels Olfaktometer standardisiert dargeboten und die so evozierten Potentiale über dem Schädel an den Punkten Cz, Fz, Pz monopolar zum Ohrläppchen abgeleitet [112]. Vorteil dieser Methode ist die objektivierbare Erfassung der Geruchsleistung, bei jedoch hohem apparativem Aufwand [112].

## 2 Aktueller Forschungsstand

Es ist bekannt, dass neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus (M.) Alzheimer oder M. Parkinson schon früh, teilweise noch vor Auftreten der ersten krankheitsspezifischen Symptome, mit einer Verschlechterung des Geruchsinns einhergehen [113]. Auch andere psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie, Depression, Anorexia nervosa und ADHS wurden diesbezüglich untersucht [16], [97]. In der Literatur wird aufgrund dessen immer wieder die Nutzung der Geruchsfunktion als Biomarker für verschiedene psychische und neurodegenerative Erkrankungen genannt [97]. Im Folgenden soll beispielhaft eine Übersicht über die Veränderung der Geruchsfunktion bei der psychischen Erkrankung Schizophrenie und der neurologischen Erkrankung M. Parkinson gegeben werden, da auch bei beiden Erkrankungen Veränderungen im dopaminergen System vorliegen [15], [17]. Desweiteren folgt ein Überblick über die aktuelle Studienlage zum Thema Geruchsfunktion bei ADHS.

### 2.1 Veränderungen der Geruchsfunktion bei Schizophreniepatienten

Moberg et al. konnten in einer großen Metaanalyse zeigen, dass auch unter Nutzung unterschiedlicher Untersuchungsmethoden eine verschlechterte Geruchsfunktion bei Schizophrenie Patienten vorliegt [114]. Pathophysiologisch liegt bei der Schizophrenie eine Beeinträchtigung frontaler, temporaler und limbischer Strukturen vor, was zur Beeinträchtigung von Gedächtnis und Aufmerksamkeit führt [114]. Bei Patienten, die an Schizophrenie erkrankt sind, konnte nachweislich eine Verschlechterung der Geruchsidentifikation gefunden werden. Für die Qualitäten Geruchsschwelle und Diskrimination ergab sich keine eindeutige Studienlage [17]. Da das anatomische Korrelat der Geruchsidentifikation der PFC und der OFC sind, ist davon auszugehen, dass zentrale Verarbeitungsprozesse gestört sind [97], [114]. Es zeigte sich bei entsprechenden Patienten auch ein linearer Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und entsprechend zunehmender Verschlechterung der

Identifikation [17]. Des Weiteren gibt es eine positive Korrelation zwischen negativ Symptomatik bei der Schizophrenie (gedrückte Stimmung, Antriebsminderung) und verschlechterter Identifikation [115].

Eine Übersichtsarbeit von Schecklmann et. al zeigt die verschlechterte Identifikationsleistung, auch bei frühbeginnender Schizophrenie im Kindesalter, als konstantes Merkmal und somit potentiellen Biomarker [16].

## **2.2 Veränderungen der Geruchsfunktion bei Patienten mit M. Parkinson**

Bei M. Parkinson handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung die mit dem Verlust von dopaminergen Zellen der Pars compacta der Substantia nigra im Mittelhirn und melaninhaltiger Zellen im ventralen Tegmentum einhergeht [15], [116]. Symptome zeigen sich erst wenn mehr als 55 % der Zellen abgestorben sind. Klinisches Bild ist die Trias Rigor, Tremor und Akinese, welches aufgrund des Mangels an DA und damit einhergehender Fehlfunktion der Basalganglien und dem extrapyramidal motorischen Systems mit Degeneration der Motorik bei den Betroffenen, entsteht [76, p. 134]. In fast 90 % der Erkrankungsfälle kommt es frühzeitig zu einer Verschlechterung der Geruchsfunktion für alle drei Parameter, also Identifikation, Diskrimination und Sensitivität [15]. Noch bevor die Veränderungen im nigrostriatalen Netzwerk zu bemerken sind gibt es Veränderungen im OB, dem anterioren olfaktorischen Kern und sympathischen Strukturen [15], [117].

Die verminderte Geruchsfunktion bei M. Parkinson könnte auf den Verlust der melaninhaltigen Zellen im ventralen Tegment, welches in das Tuberculum olfactorium und mesolimbische Strukturen projiziert, zurückzuführen sein. Im OB kommt es zu einer Vermehrung periglomerulärer Zellen, welche DA als Transmitter nutzen. Auch die Konzentration der Tyrosinhydroxylase (TH), dem Enzym der DA-Synthese, nimmt in diesem Bereich bei Parkinsonpatienten zu [116]. Huisman et al. zeigten einen Anstieg von über 100 % von TH-exprimierenden Zellen im OB. Die Autoren begründen die verschlechterte

Geruchsleistung mit der erhöhten DA-Konzentration, die aus der vermehrten Anzahl TH-exprimierender Zellen resultiert. Grund hierfür ist die hemmende Funktion des DA auf die Übertragung der Riechsinneszellen auf die Mitralzellen im OB [87]. Ob die gesteigerte TH-Expression aufgrund von Kompensationsmechanismen vorhandener Zellen des OB entsteht oder ob es im Sinne einer frühen Kompensation zur erhöhten Migration von Stammzellen aus der subventrikulären Zone SVZ kommt, konnte in entsprechender Studie nicht geklärt werden [116]. Höglinger et al. zeigten, dass DA die Proliferation von Vorläuferzellen positiv reguliert. Sie fanden eine verminderte Anzahl von Stammzellen bei M. Parkinson Patienten, welche sie mit der verminderten dopaminergen Konzentration in Verbindung brachten. Nachdem die Migration dieser Stammzellen in den OB des Menschen erfolgt erklären die Autoren die verminderte Geruchsleistung mit dem Verlust der entsprechenden Zellen [94]. Behandelt werden kann M. Parkinson mittels L-Dopa und DA-Agonisten. Die Gabe dieser Medikamente führt jedoch nicht zur Verbesserung der Geruchsleistung [15].

Die frühe, verminderte Geruchsleistung bei M. Parkinson Patienten dient als differentialdiagnostischer Parameter in der Abgrenzung zu Erkrankungen wie der Multisystematrophie die von klinischem Bild dem M. Parkinson ähneln [15].

### **2.3 Bisherige Erkenntnisse zum Thema Geruchswahrnehmung bei ADHS**

In diesem Kapitel soll ein Überblick über Studien zum Thema Geruchsfunktion bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS gegeben werden. Bezüglich spezifischer Untersuchungen des Geruchssystems speziell bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS sind nur vier Studien bekannt. Ghanizadeh et al. führten 2012 eine Geruchsprüfung zu den Parametern Geruchsschwelle und Identifikation bei Kindern mit ADHS zwischen 8 und 15 Jahren durch. Als Geruchsträger in der Schwellentestung wurde Phenylethylalcohol gelöst in Propylenglykol verwendet. Es zeigten sich bei ADHS-Patienten signifikant verminderte Leistungen im Vergleich zu Kontrollprobanden in beiden Tests. Eine Differenzierung zwischen

medizierten und unmedizierten Patienten fand nicht statt, jedoch hatten medizierte Patienten sieben Stunden vor der Testung keine Medikation eingenommen [118].

Karsz et al. führten 2008 eine klinische Studie mit 44 ADHS-Patienten zwischen 7 und 16 Jahren durch. Sie zeigten eine verminderte Identifikationsleistung der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Testung erfolgte für jedes Nasenloch einzeln. Hierbei zeigte sich eine verschlechterte Identifikation bei Patienten vor allem bei Testung der rechten Seite. Hintergrund der Überlegungen der Autoren war der Zusammenhang zwischen einer Beteiligung des OFC in der Pathophysiologie der ADHS und dessen Funktion bei der Identifikation von Gerüchen. Die Autoren gingen von einer verschlechterten Leistung bei Patienten aus [14].

Bereits im einleitenden Teil dieser Arbeit wurde die Studie von Romanos et al. 2008 erwähnt, in der die Autoren die Geruchsfunktion bezüglich der drei Geruchsparameter Sensitivität, Identifikation und Diskrimination mit Hilfe der Testbatterie Sniffin' Sticks bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit ADHS untersuchten. Hierbei zeigte sich bei Kindern mit ADHS, die zum Untersuchungszeitpunkt keine Medikation erhielten, eine signifikant bessere Geruchssensitivitätsleistung als bei Kontrollprobanden. Für die Qualitäten Identifikation und Diskrimination ergaben sich keine Unterschiede innerhalb der Untersuchungsgruppen. Dass alleine die Geruchssensitivität von einer Veränderung betroffen, ist erklären die Autoren mit den bereits im Abschnitt 1.5.6 beschriebenen, unterschiedlichen neuroanatomischen und neurophysiologischen Korrelaten der Geruchsparameter. Als entscheidend sehen sie den Zusammenhang zwischen dopaminergem Regulation im OB beim Menschen mit der bereits erwähnten dopaminergen Dysregulation im fronto-striatalen Netzwerk bei ADHS-Patienten. Aufgrund dessen gehen die Autoren von einer verminderten dopaminergen Hemmung erregender, glutamaterger Neurone im Bulbus olfactorius aus [13].

In einer nachfolgenden Studie von Schecklman et al. 2011 untersuchten die Autoren erneut Kinder und Jugendliche im Hinblick auf die Geruchsfunktion mit Hilfe der Sniffin' Sticks, sowie die frontale und temporale Oxygenierung mit Hilfe von functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) unter der Präsentation des Geruchs 2-Phenylethanol. Nach einer ersten Testung unter Medikation mit MPH wurde nach kurzfristigem Absetzen der Medikation (mindestens für 14 Halbwertszeiten) ein zweiter Untersuchungsgang durchgeführt. Im Gegensatz zur vorangegangenen Studie zeigte sich bei den Probanden keine verbesserte Geruchssensitivität im Vergleich von Patienten mit ADHS zu Kontrollen, beziehungsweise Patienten mit ADHS ohne Medikation im Vergleich zu Patienten mit Medikation. Allerdings fanden sich signifikant bessere Diskriminationsleistungen bei Patienten ohne Medikation im Vergleich zu Kontrollen und Patienten mit Medikation. Die Präsentation des Geruchs 2-Phenylethanol führt bei Kontrollprobanden typischerweise zu vermehrter Oxygenierung in inferior frontalen und temporalen Kortextbereichen. ADHS-Patienten ohne Medikation zeigten hier eine deutlich geringere Oxygenierung, wobei sich diese bei Patienten unter Medikation annähernd normalisierte [12]. Diese Ergebnisse stimmen mit einer vergleichbaren fNIRS-Studie von Schecklman et al. bei erwachsenen ADHS-Patienten überein [12], [119]. Die Autoren gehen davon aus, dass die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Geruchssensitivität und der Diskrimination in den beiden Studien durch methodische Unterschiede entstanden. Wohingegen in der ersten Studie medikationsnaive Patienten untersucht wurden, war in der zweiten Studie bei medizierten Patienten die Sensitivität nach Absetzen der Medikation gemessen worden. Der fehlende Einfluss auf die Geruchssensitivität könnte hierbei mit der Zeit des Absetzens der Medikation in Zusammenhang stehen. Die Absetzphase könnte zu kurz gewesen sein, um eine erneute Erhöhung der Sensitivität zu detektieren, jedoch scheint ein kurzfristiges Absetzen einen Effekt auf die Diskriminationsfähigkeit zu haben. Somit ist neben der Beeinflussung der Geruchsfunktion durch überlappenden neurophysiologische Korrelate zwischen

Strukturen des Geruchssinns und veränderten neuronalen Strukturen beim ADHS auch davon auszugehen, dass Medikation mit MPH ebenfalls kurzfristigen und langfristigen Auswirkungen auf die Geruchsfunktion hat [119].

Insgesamt ist die Studienlage zum Thema Geruchssinn bei Kinder und Jugendlichen mit ADHS uneinheitlich. Dabei ist zu beachten, dass die Studiendesigns bezüglich Gruppenkonstellation, Geruchstest, Alter und weiterer Parameter sehr unterschiedlich waren [16].

#### **2.4 Endophänotypen und Biomarker bei ADHS**

Das Fehlen einer einheitlichen Ätiologie und die unterschiedlichen pathophysiologischen Ansätzen führen zu Schwierigkeiten bei der Vereinheitlichung der Diagnostik der ADHS. Zur Verbesserung der Diagnostik des Störungsbildes postulieren Castellanos et al. die Existenz von Endophänotypen welche neurowissenschaftliche und klinische Erkenntnisse integrieren können [66].

Für den ersten Endophänotypen, welcher durch fehlende Geduld passiv zu warten (delay aversion) imponiert, postulieren sie drei neuronale Korrelate. Eine erhöhte Dichte von DAT im Striatum, Hypoplasie des Kleinhirnwurmes und striatale Veränderungen, basierend auf genetischen Veränderungen des DAT und anderen genetischen Einflüssen in Kombination mit Umweltinteraktionen. Als zweiten Endophänotypen beschreiben sie temporale Defizite, die zu einer falschen Einschätzung von zeitlichen Abläufen führen (time-estimation deficit). Neuronale Korrelate sind hierbei das Striatum und das Kleinhirn, sowie Veränderungen des Enzyms COMT, welches Katecholamine (DA, NA, 5-HT) inaktiviert. Als letzten Endophänotypen beschreiben sie Veränderungen im Arbeitsgedächtnis welches zu einer Vielzahl phänotypischer Auswirkungen führt, wie eine Störung exekutiver Funktionen, verminderte Aufmerksamkeit und das Fehlen Abzuwarten (delay aversion). Hintergrund sind ebenfalls striatale Anomalien und Veränderungen des Enzyms COMT [66].

Ein Biomarker ist laut Health Biomarkers Definitions Working ein objektivierbares und quantifizierbares Charakteristikum eines biologischen Prozesses [120]. Biomarker sollen, im Allgemeinen, spezifisch für bestimmte Störungen sein und im Falle der ADHS die Diagnostik und Einteilung in Endophänotypen unterstützen [9], [121]. Sie können dabei klinischer, bildgebender, genetischer oder biochemischer Natur sein [121]. Thome et al. beschreiben in ihrer Arbeit potentielle neurophysiologische und neuropsychologische Biomarker der ADHS, hierunter auch die Geruchsfunktion, wobei sie sich bezüglich dieses Markers an den Arbeiten von Romanos et al. und Schecklmann et al. orientieren [11], [13], [121].

Neben der oben genannten Einteilung von Endophänotypen auf der Basis unterschiedlicher neurowissenschaftlichen Verfahren, existiert auch eine EEG-basierte Einteilung von neurophysiologischen Subtypen [9, p. 240]. Dabei stellt die qEEG-Analyse eine spezielle Form der EEG-Auswertung dar, wobei eine Darstellung von Frequenz, Amplitude und Konnektivität als „brainmap“ möglich ist. Dabei ist von Bedeutung, dass für bestimmten Subtypen ein besonders gutes Ansprechen auf MPH bekannt ist. Dies gilt zum Beispiel für den „Alphatypus“ (erhöhte Alpha-Amplitude im gesamten Kortex), bei welchem Veränderungen in der frontostriatalen Schleife vorliegen und für den eine hohe Dichte von DA in den Basalganglien postuliert wird [9, p. 173,245].

## **2.5 Fragestellung und Hypothesen**

Die Fragestellung und damit die Hypothesenbildung dieser Arbeit bezieht sich unter anderem auf die Studie von Romanos et al. aus dem Jahr 2008, in der zum ersten Mal gezeigt werden konnte, dass Kinder die an ADHS erkrankt sind, über eine bessere Geruchssensitivität verfügen als gleichaltrige Kontrollprobanden. Außerdem zeigten erkrankte Kinder eine niedrigere Geruchserkennungsschwelle im Gegensatz zu den ADHS-Patienten, welche zum Untersuchungszeitpunkt mit Stimulanzien therapiert wurden [13]. In der vorliegenden Arbeit ist es Ziel zum einen den oben genannten Befund zu replizieren und zum anderen die

Auswirkung von Stimulanzienmedikation, speziell des Wirkstoffs MPH, auf das Geruchsvermögen von ADHS-Patienten zu untersuchen.

Hieraus ergeben sich folgende Hypothesen:

- 1. Kinder, die an ADHS erkrankt sind und nicht mit MPH mediziert sind, haben eine bessere Geruchssensitivität als Kontrollprobanden.**

Diese These kann aufgrund der Arbeit von Romanos et al. angenommen werden. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel dies zu bestätigen. Hintergrund ist die Annahme einer verbesserten Sensitivität aufgrund einer mangelnden dopaminergen Hemmung im OB, bei verringertem DA-Gehalt im fronto-striatalen Kreislauf bei ADHS-Patienten. Es kommt somit zu einer Herabsetzung der Geruchswahrnehmungsschwelle bei erkrankten Kindern [13].

- 2. Eine dauerhafte Einnahme von MPH „normalisiert“ die Geruchssensitivität der Probanden.**

Basierend auf oben genannter Annahme und der Kenntnis, dass es sich bei MPH um einen indirekten DA-Agonisten handelt ist diese These anzunehmen [51]. Eine Verschlechterung beziehungsweise Normalisierung der Geruchswahrnehmungsschwelle bei Patienten könnte auf die Modulation des dopaminergen Stoffwechsels bei Einnahme der Medikation erfolgen. Auch dies hatte sich bereits in der Arbeit von Romanos et. al gezeigt [13].

- 3. Nach Absetzen der MPH Medikation erfolgt eine Regeneration der verbesserten Geruchssensitivität im Zeitverlauf.**

Es ist anzunehmen, dass es nach Absetzen der Medikation zur Wiederherstellung der ursprünglich verbesserten Geruchswahrnehmung kommt. Wie eine Arbeit von Schecklmann et al. [11] zeigt geschieht dies jedoch erst nach einer gewissen Zeit. In entsprechender Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine erneute Geruchstestung nach kurzfristigem Absetzen des MPH (unter drei Tagen) keine Verbesserung der Sensitivitätsleistung erbringt. Es ergibt sich somit die Frage über welchen Zeitraum eine Regeneration dieser Geruchsleistung stattfindet [11].

**4. Nach Absetzen von MPH liegt bei Patienten kurzfristig eine verbesserte Diskriminationsleistung vor.**

Schecklman et al. zeigten in einer Studie, dass es bei Patienten, die ihre Medikation mit MPH kurzfristig abgesetzt hatten, zu einer verbesserten Diskriminationsleistung kam. Die Autoren postulieren, dass dies aufgrund von Langzeiteffekten der Medikation, welche zur Modulation des dysfunktionalen dopaminergen Stoffwechsels führen, begleitet von einem kurzfristigen Absetzen der Medikation, geschieht [11].

**5. Die Geruchsqualität Identifikation ist bei ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden nicht verändert.**

Da es sich bei der Regulation und Modifizierung der Geruchsidentifikation um eine höhere Gehirnleistungen handelt, dem andere Verarbeitungsmechanismen zu Grunde liegen, ist davon auszugehen, dass die Identifikation bei ADHS-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden unverändert ist und eine Medikation mit MPH ebenfalls keine Auswirkungen auf diese Geruchsleistungen hat. Die Identifikationsleistung scheint vornehmlich eine Leistung des OFC zu sein [12], [96].

## 3 Methoden

Nachdem der theoretische Hintergrund und die aktuell bestehenden Erkenntnisse zum Thema Geruchsvermögen bei psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere bei ADHS, dargestellt wurden, sollen nun der Ablauf und die Methoden der vorliegenden Arbeit im Detail beschrieben werden.

### 3.1 Studiendesign

Gegenstand dieser Studie ist die Erfassung und der Vergleich der Geruchsleistung von Kindern mit ADHS und gesunden Probanden jeweils zu einem einzigen Zeitpunkt. Es handelt sich also um eine Erhebung der Daten im Sinne einer Querschnittstudie [124, p. 112]. Zusätzlich wurden verschiedene Medikationsstatus in der Patientengruppe berücksichtigt, wobei sich auf eine Medikation mit MPH beschränkt wurde. Die Probanden wurden in sechs Gruppen eingeteilt und ihre Geruchsleistung mit Hilfe der Testbatterie Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik GmbH erfasst. Die genannte Testbatterie ist in die drei Untertests Schwellenwerterkennung, Diskrimination und Identifikation von Gerüchen aufgeteilt. Verglichen wurde eine Stichprobe aus Kontrollprobanden (**k**) mit einer an ADHS erkrankten Patientengruppe. Die Patientengruppe wurde eingeteilt nach Patienten mit aktueller, beziehungsweise vormals erhaltener Medikation mit MPH und nach Patienten die bis dato noch nie Stimulanzientherapie erhalten hatte. Die weitere Einteilung der ADHS- Patienten bezüglich ihres Medikationsstatus erfolgte um kurz- und langfristige Effekte von MPH mit zu erfassen. Diese Patientengruppe welche noch nie Medikation erhalten hatte wurde als medikationsnaiv (**mn**) bezeichnet. Die Patienten mit Medikation wurden eingeteilt in Patienten mit aktueller Medikation (**am**) und Patienten, die ihre Medikation eine gewisse Zeitspanne abgesetzt hatten. Es wurden die Zeiträume vor weniger als sechs Tagen (<**6**), vor weniger als 31 Tagen (<**31**) und von mehr als 30 Tagen (>**30**) abgesetzt, gewählt. Bezüglich sofortiger MPH Wirkungen zeigten Vaidya et al. mittels einer fMRT-

Studie, dass es unter der Einnahme von MPH unmittelbar zu einer verstärkten Aktivierung durch vermehrte Perfusion des frontalen Kortex und der striatalen Abschnitte bei Jungen mit ADHS kam [47].

Der Zeitraum von weniger als sechs Tagen wurde gewählt um kurzfristige MPH Effekte abzudecken. Zum Beispiel Langleben et al. zeigten mittels einer SPECT-Studie zeigten, dass es 36 Stunden nach der letzten MPH Einnahme bei Patienten, welche vorher unter MPH Dauermedikation standen, zu einem erhöhter Blutfluss im Motorkortex und anteriorem cingulärem Kortex kam [123]. Eine Studie von Scheckmann et al. hatte aber keine Veränderung der Sensitivitätsleistung im Vergleich zu medizierten Patienten gezeigt nach einem Absetzzeitraum von weniger als drei Tagen [11]. Die Zeiträume <31 Tage und >30 Tage wurden gewählt um langfristige Effekte zu berücksichtigen. Krause et al. zeigten bei erwachsenen ADHS-Patienten dass sich unter MPH Medikation nach vier Wochen vormals reduzierte DAT- Dichten normalisierten [36]. Akay et al. zeigten das eine dauerhafte MPH-Einnahme (länger als zwei Monate) die Durchblutung frontaler Abschnitte verbessert [75].

### **3.2 Stichprobe**

Im Folgenden soll erläutert werden wie die Probandenstichprobe rekrutiert wurde und welche Ein- und Ausschlusskriterien gewählt wurden.

#### *3.2.1 Rekrutierung*

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zum einen über die Ambulanz der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Würzburg und zum anderen über niedergelassene Kinder- und Jugendpsychiater im Raum Würzburg. Diese wurden zunächst in einem persönlichen Gespräch über das Projekt informiert und um Erlaubnis zur Auslegung von Flyern in den Praxen gebeten (Flyer siehe Anhang). Mit diesen Flyern sollten Eltern und Kinder über den groben Ablauf und die Fragestellung der Arbeit informiert werden. Der Rücklauf aus den Praxen gestaltete sich schwierig. Trotz erneuter Kontaktierung der Kinder- und

Jugendpsychiater fand sich lediglich ein Patient, der zur Teilnahme bereit war. Daher erfolgte die Rekrutierung aus der Ambulanz der Universitätsklinik. Hierbei wurden 15 Patienten durch die Autorin selbst untersucht. Des Weiteren wurden ADHS-Patienten in die Arbeit eingeschlossen deren Geruchsleistung mittels Sniffin' Sticks bereits für anderen Arbeiten ermittelt worden war. Der Kontakt zu gesunden Kontrollprobanden wurde vor allem durch die Grundschule Leinach in der Nähe von Würzburg hergestellt. Eine Informierung der Schüler erfolgte durch eine persönliche Vorstellung des Projekts in den Klassen sowie die erneute Verteilung von Flyern um die korrekte Aufklärung der Eltern zu gewährleisten. Über die Schule konnten so insgesamt 30 Kontrollprobanden rekrutiert werden. Des Weiteren erfolgten auch eine Vorstellung des Projekts und eine Flyerausgabe in einer Musikgruppe und einer Teak-won-do-Schule. Hier konnten drei Kontrollprobanden gewonnen werden. Tabelle 3.2 Demografische Variablen der Kontrollgruppe (**k**) und der Patientengruppen (**am**, **<6**, **<31**, **>30** und **mn**)

### 3.2.2 *Einschluss- und Ausschlusskriterien*

In die Patientengruppe wurden Kinder im Alter von 6 bis 13 Jahren aufgenommen. Die Diagnose ADHS nach ICD-10 (F90.0) war in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universitätsklinik Würzburg gestellt worden. Es wurden Patienten eingeschlossen die noch nie medikamentös behandelt worden waren und solche die aktuell MPH erhielten oder vormals erhalten hatten. Dabei wurde zum Untersuchungszeitpunkt der Zeitraum erfasst in welchem die Medikation mit MPH bei den Patienten abgesetzt wurde. Eine bereits erfolgte oder aktuelle Medikation mit anderen Stimulanzien oder Atomoxetin galt als Ausschlusskriterium. In die Kontrollgruppe wurden ebenfalls Kinder im Alter von 6 bis 13 Jahren eingeschlossen.

Für beide Gruppen galt eine bekannte Diagnose anderer psychiatrischer Erkrankungen oder chronischer somatische Erkrankung als Ausschlusskriterium; ebenso die aktuelle oder frühere Einnahme von anderen Psychopharmaka. Zum Ausschluss aus der Stichprobe führten auch Erkrankungen, Traumata und

Operationen, die die Geruchswahrnehmung beeinflussen könnten. So zum Beispiel chronische oder akute Otitis media, allergische Rhinitis, Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma, Zustand nach Schädelbasisfraktur, Tonsillektomie oder Polypektomie im letzten Jahr [77]. Für die Kontrollgruppe wurde vor der Untersuchung die sogenannte „Child Behavior Checklist“ (CBCL) ausgegeben, welche auf psychosoziale Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen testet [124]. Dies diente zur Erkennung eventuell auffälliger Probanden und führte beim Überschreiten des Schwellwertes (cut-off) zum Ausschluss aus der Studie. Des Weiteren wurden auch Probanden, die Auffälligkeiten im „Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen“ (FBB-HKS) zeigten, aus der Stichprobe ausgeschlossen, da bei Überschreiten des Schwellwertes eine Aufmerksamkeitsstörung vorliegen könnte [125]. Die Probanden und Eltern wurden darüber informiert, dass bei akuter Rhinitis, Otitis oder anderweitiger Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt, eine Testung nicht möglich war. Eine Gesamtübersicht über alle Probanden findet sich in Tabelle 3.1.. Die Tabelle zeigt alle Kontrollprobanden (Kontrollen), sowie Patienten (Patienten) die durch die Autorin untersucht wurden bzw. bereits untersuchte Probanden welche auch an anderen Studien teilgenommen hatten und deren Testergebnisse für die vorliegende Arbeit zusätzlich herangezogen wurden (Gesamt). Des Weiteren zeigt sie die Gesamtzahl der eingeschlossenen Kontrollen und Patienten (Ein), sowie die genaue Anzahl der ausgeschlossenen Kontrollprobanden und Patienten (Aus) mit jeweiligem Grund des Ausschlusses (CBCL-cut-off überschritten, Altersgrenze über- oder unterschritten, Einwilligung im Nachhinein zurückgezogen). Des Weiteren sind die verwendeten Intelligenztestungen aufgeführt und die zugehörigen Kontrollprobanden- und Patientenanzahl.

Tabelle 3.1 Übersicht aller untersuchten Probanden mit ausgeschlossenen Probanden und v erwendetem IQ Test

	Gesamt		Aus							
	239	198	CBCL cut off	Altersgrenze	Einwilligung	keine	CFT-1	CFT-2	HAWIK-III	HAWIK-IV
Kontrollen	96	86	3	7	0	2	14	49	11	10
Patienten	135	112	-	14	9	25	39	20	14	15

Drei Kontrollprobanden mussten aufgrund erhöhter CBCL-cut-off-Werte ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer psychischen Erkrankung nicht ausgeschlossen werden konnte. Des Weiteren erfolgten Ausschlüsse von Probanden aufgrund des Alters. Bei neun Patienten wurde die Einwilligung im Nachhinein zurückgezogen.

### 3.3 Material

Im Folgenden sollen die Untersuchungsmaterialien der vorliegenden Studie im Detail vorgestellt werden.

#### 3.3.1 Psychodiagnostische Messinstrumente

Um die intellektuelle Leistung der Probanden im späteren Verlauf vergleichen zu können wurden Intelligenztest zur Erhebung des Intelligenzquotienten (IQ) eingesetzt. Von den Eltern der Patienten und von den Patienten selbst wurde die Erlaubnis eingeholt, die zur Diagnostik durch die Poliklinik der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführten ausführlichen Begabungstestungen für die Studie zu verwenden. Standardmäßig werden hier die Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder in der Version III und IV verwendet (HAWIK-III und HAWIK-IV) [126], [127]. Beim HAWIK-IV handelt es sich um ein hierarchisches Verfahren bei dem der Gesamt-IQ aus den vier Faktoren Sprachverständnis, Wahrnehmungsorganisation und logisches

Denken, Arbeitsgedächtnis und Bearbeitungsgeschwindigkeit errechnet wird. Dabei enthält jeder Faktor Unteraufgaben. Beim HAWIK-III, dem Vorläufer, handelt es sich um das gleiche Konzept. Version IV unterscheidet sich jedoch in zehn Untertests von ihm [128]. Des Weiteren wurden Kinder mittels Kaufman Assessment Battery for children (K-ABC) getestet [129]. Er dient standardmäßig zur Erfassung der Intelligenz bei Vor- und Grundschulern in Form zweier Untertests, wobei intellektuelle und erworbene Fertigkeiten getrennt abgeprüft werden [130].

Die Bestimmung eines IQ bei den Kontrollprobanden erfolgte durch die Autorin selbst. Als Test wurde hier der Grundintelligenztest Skala 1 (CFT 1) verwendet, bei dem es sich um eine Anlehnung an den amerikanischen „Culture Fair Intelligence Test - Scale 1“ handelt [131]. Er dient zur Erfassung eines Intelligenzniveaus bei Grundschulern bis zur dritten Klasse (Alter zwischen fünf und neun Jahren). Die Untersuchung erfolgt nicht sprachgebunden und kulturfrei als Wahrnehmungstest in fünf Untertests. Untertests 1 und 2 überprüfen Aufnahmeumfang- und Geschwindigkeit. Die Untertests 3 bis 5 testen basale kognitive Fertigkeiten wie das Erfassen von Regelmäßigkeiten und Gesetzmäßigkeiten [131]. Für Kinder ab der vierten Klasse wurde der erste Testteil des zweiteiligen CFT-20R eingesetzt. Hierbei handelt es sich um die überarbeitete Version des CFT-20, der ebenfalls nonverbal und visuell das Intelligenzniveau des Probanden erfasst [132].

Des Weiteren wurden Fragebögen an die Eltern ausgegeben um zusätzliche psychiatrische Störungsbilder zu registrieren beziehungsweise auszuschließen. Zum einen handelte es sich hierbei um den FBB-HKS-Fragebogen, einen Fremdbeurteilungsbogen für Eltern und Lehrer, welcher einen Anteil des „Diagnostik-Systems für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10/DSM-IV“ darstellt [125]. Er beinhaltet 20 Fragen, welche Bezug nehmen auf die Diagnosekriterien der Aufmerksamkeits- Hyperaktivitätsstörung gemäß ICD-10 und DSM-IV [133]. Die „Child Behavior Checklist 4-18“ (CBCL) wurde

ebenfalls durch die Eltern ausgefüllt [124]. Hierbei können mit Hilfe von 112 Fragen psychische Auffälligkeiten bei Kindern zwischen vier und 18 Jahren erfasst werden. Es kann hierbei unterschieden werden ob sich Auffälligkeiten im Sinne von internalisierenden oder externalisierenden Störungen ergeben. Insgesamt behandelt der CBCL acht Subskalen, aus deren Rohwerten ein Gesamtwert (CBCL-Gesamt) errechnet wird [124], [134]. Ein Überschreiten des Cut-off-Wertes nach Auswertung bei Kontrollprobanden galt als Ausschlusskriterium aus der vorliegenden Studie.

### 332 Geruchsprüfung

Die Erfassung der Geruchsleistung erfolgte mit Hilfe der Testbatterie Sniffin' Sticks [111]. Es handelt sich hierbei um einen validierten Test, welcher drei unterschiedliche Geruchsqualitäten testet. Im Rahmen der Messung der Geruchssensitivität kann die Schwelle bestimmt werden, ab der ein bestimmter, dem Probanden bekannter Geruch, wahrgenommen werden kann. Mit dem Untertest Diskrimination wird die Fähigkeit getestet einen Geruch von einem anderen zu unterscheiden. Im Testteil Identifikation wird schließlich getestet, ob ein Geruch bei vier vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten korrekt erkannt und benannt wird. Im ersten Testteil zur Bestimmung der Geruchswahrnehmungsschwelle wird 2-Phenylethanol (Geruch Rose), in Propylen-Glykol gelöst, verwendet. Es handelt sich hierbei um einen reinen olfaktorischen Duftstoff, das heißt eine trigeminale Reizung unterbleibt bei Wahrnehmung dieses Geruchs. Der Geruch befindet sich in Stiften, deren Kappe mit der Lösung getränkt wurde und welche mittels einer Kapsel verschlossen und geschützt sind. Der erste Testteil besteht es 16 Stiftriplets, die in aufsteigender Verdünnungsreihe dem Probanden präsentiert werden. Ein Stift des Triplets enthält 2-Phenylethanol, wobei zwei Stifte innerhalb des Triplets ein geruchloses Lösungsmittel enthalten. Nachdem der Proband zunächst mit dem Geruch „Rose“ mittels des am stärksten konzentrierten Stifts vertraut gemacht wurde, werden ihm mit Hilfe einer Maske die Augen verdeckt. Nun werden ihm,

beginnend mit der stärksten Verdünnungsstufe, also mit dem am geringsten riechenden Stift, die Stifte etwa 2 cm entfernt von beiden Nasenlöchern für ein bis zwei Atemzüge vorgehalten. Jeder Stift wird dabei nur einmalig angeboten. Zunächst wird immer ein vollständiges Tripletts präsentiert. Der Proband soll dann benennen welcher der Stifte nach Rose gerochen hat. Die Verdünnungsreihe wird solange aufsteigend präsentiert (stärker verdünnt nach weniger verdünnt) bis der Proband den richtigen Stift benennt. Dann wird dasselbe Tripletts erneut präsentiert. Benennt der Proband bei der zweiten Präsentation des Tripletts den falschen Stift wird die Verdünnungsreihe wie gehabt weiter aufsteigend fortgesetzt. Dabei wird zwischen der Präsentation zweier Tripletts 20 Sekunden abgewartet. Wurde der Stift mit Geruch aus demselben Tripletts zweimal hintereinander richtig erkannt, wird ab diesem Punkt wieder absteigend präsentiert und die Stufe (0 bis 16) als Wendepunkt vermerkt. Nun wird die Reihe wieder absteigend fortgesetzt bis der richtige Stift zweimal nicht erkannt wird. Auch diese Stufe wird als Wendepunkt markiert. Ab diesem Punkt wird wieder aufsteigend präsentiert, mit dem gleichen Ablauf wie eben beschrieben. Der Wendepunkt wird insgesamt sieben Mal bestimmt. Der Wert der Geruchsschwelle wird aus dem arithmetischen Mittel der letzten vier Wendepunkte berechnet und kann die Werte 0 bis 16 in  $\frac{1}{4}$ -Schritten annehmen [110], [111].

Der zweite Teil testet die Diskriminationsfähigkeit, das heißt die Fähigkeit zwei Gerüche voneinander zu unterscheiden. Die Gerüche sind nun deutlich höher konzentriert. Die Präsentation erfolgt wieder verblindet in Tripletts, wobei zwei Stifte den gleichen Geruch enthalten und der dritte sich hiervon unterscheidet. Die Tripletts werden nun nacheinander einmal präsentiert und der Proband muss jeweils den andersartig duftenden Stift benennen. Der Wert der Diskrimination ergibt sich aus der Summe der richtig benannten Tripletts (Werte 0 bis 16 möglich) [110], [111].

Im dritten Testteil müssen ebenfalls überschwellige Gerüche durch den Probanden identifiziert werden. Hierzu wird je nur ein Stift vorgehalten und es werden vier mögliche Gerüche vorgegeben aus denen der Proband den korrekten benennen soll. Dabei werden die Auswahlmöglichkeiten vorgelegt und durch den Ausführenden vorgelesen. Dieser Testteil erfolgt ohne das Verdecken der Augen. Auch hier ergibt sich der Identifikationswert aus der Summe der richtig benannten Düfte (Werte 0 bis 16 möglich) [110], [111].

Die Testbatterie Sniffin' Sticks ist auch in einer Variante mit n-Butanol im Schwellentest erhältlich. Vorteile ergeben sich in der Verwendung des rein olfaktorischen Duftstoffs 2-Phenylethanol, da ihm ein angenehmerer Geruch zugeschrieben wird als dem des n-Butanols (süßlich-weinartiger Geruch). Für beide Gerüche wurden vergleichbare Schwellenwerte gefunden [135]. Sniffin' Sticks wird von der Gesellschaft für Gustation/Olfaktion als Standard zur Beurteilung der Geruchsleistung empfohlen [110]. Wie oben beschrieben können damit alle drei Qualitäten des Riechens erfasst werden. Der Test hat einen hohen prädiktiven Wert, das heißt eine pathologische Geruchsleistung wird zu 100 % nicht fälschlicherweise als normale Geruchsleistung (Normosmie) erkannt. Eine eindeutige Grenze zwischen Normosmie und verminderter Geruchsleistung (Hyposmie) lässt sich jedoch durch den Test nicht festlegen [111]. Die Validität des Tests kann im Vergleich zu oben genannten Testverfahren bestätigt werden. Um ein sinnvolles Testinstrument zu haben muss eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gegeben sein. Die Autoren und Entwickler der Sniffin'-Sticks-Batterie zeigten eine Retest-Reliabilität für einen Zeitraum von durchschnittlich zehn Tagen für den Schwellentest von  $r = 0.61$ , für den Diskriminationstest von  $r = 0.54$  und für den Identifikationstest von  $r = 0.73$  [110]. In einer neueren Studie ergaben sich für die viermalige Durchführung des Schwellentests Retest-Reliabilitäten von  $r = 0.43$  bis  $r = 0.85$ , wobei bei einer Testwiederholung innerhalb eines Tages die besten Werte erzielt wurden [136].

### **34 Kontaktaufnahme und Untersuchungsablauf**

Zu Patienten, welche sich aus der Ambulanz der Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg rekrutierten, wurde telefonisch nach Einverständnis der Eltern zur Datenweitergabe, Kontakt aufgenommen. Es wurde entsprechend ein Termin zur Durchführung der Testung vereinbart. Mit der Familie wurden die Bedingungen der Teilnahme besprochen, sowie mögliche Kontraindikationen (siehe Abschnitt 3.2.2) vor Terminvereinbarung ausgeschlossen. Die Testung erfolgte in einem Raum der Ambulanz. Bei Patienten der Ambulanz war eine zusätzliche Psychodiagnostik nicht nötig, da nach erneutem Einverständnis der Eltern Zugriff auf die stattgefundenen Untersuchungen im Rahmen der ambulanten Behandlung gewährt wurde. Der Termin beinhaltete eine Blutabnahme beziehungsweise Speicheltestung zum Zwecke genetischer Testung im Rahmen von weiteren ADHS-Studien der Klinik, sowie die Geruchstestung. Insgesamt betrug die Untersuchungszeit circa 60 Minuten. Die Teilnehmer erhielten einen Kinogutschein. Ein ähnliches Vorgehen galt für Kontrollprobanden, welche selbst aufgrund des ausgelegten Flyers Kontakt mit der Untersuchungsleiterin aufnahmen. Bis auf eine zusätzliche, orientierende Intelligenzdiagnostik unterschieden sich der Untersuchungsgang und das Telefonat im Vorlauf nicht. Den Kindseltern wurden zusätzliche Fragebögen entsprechend der Psychodiagnostik (CBCL, FBB-HKS) ausgehändigt. Die Kindseltern schickten die ausgefüllten Bögen per Post an die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Uniklinik Würzburg zurück.

### **35 Statistischer Vergleich der Gruppen hinsichtlich demographischer Variablen**

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie Berücksichtigung der Fragebogenauswertung wurden 86 Kontrollprobanden und 112 Patienten in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden 33 Kontrollprobanden, sowie 15 Patienten durch die Autorin selbst untersucht wie unter 3.4 beschrieben. Weitere

Kontrollprobanden sowie Patienten wurden aus anderen Studien zum Thema Geruchsfunktion bei ADHS-Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universitätsklinik Würzburg herangezogen.

Um mögliche Störgrößen bei der statistischen Auswertung beurteilen zu können wurden die Untersuchungsgruppen untereinander bezüglich der Eigenschaften Geschlecht, Alter und IQ verglichen. Die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich des Geschlechts wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft. Im vorliegenden Fall ergab sich ein signifikanter Geschlechterunterschied zwischen den sechs Gruppen ( $\chi^2 = 22.469$ ;  $df = 5$ ;  $p < 0,001$ ). Somit liegt in dieser Arbeit keine Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich des Geschlechts vor. Die Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander hinsichtlich IQ und Alter wurde mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse (UNIANOVA) überprüft. Bei diesem Verfahren wird der Einfluss einer unabhängigen Variable (hier die Gruppenzugehörigkeit) auf eine abhängige Variable (hier der IQ oder das Alter) überprüft [137]. In Bezug auf das Alter ergaben sich signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen ( $F = 2.492$ ;  $df = 5,192$ ;  $p = 0.033$ ). Auch in Bezug auf den IQ sind die Gruppen nicht vergleichbar, da sich auch hier signifikante Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen ergaben ( $F = 3,001$ ;  $df = 5,184$ ;  $p = 0.010$ ). Eine Übersicht der demographischen Variablen findet sich in Tabelle 3.2. Innerhalb der sechs unterschiedlichen Untersuchungsgruppen liegen signifikante Unterschiede bezüglich des Geschlechtes, des Alters und des IQ vor. Hierauf soll im Folgenden noch genauer eingegangen werden.

Tabelle 3.2 Demografische Variablen der Kontrollgruppe (**k**) und der Patientengruppen (**am**, **<6**, **<31**, **>30** und **mn**)

Gruppe	N	Alter	IQ	Geschlecht	
				W	M
<b>k</b>	86	135 ±37.1	114 ±12.7	44	42
<b>am</b>	30	144 ±22.9	106 ±12.7	6	24
<b>&lt;6</b>	35	132 ±24.0	108 ±12.3	9	26
<b>&lt;31</b>	20	136 ±20.9	107 ±13.4	5	15
<b>&gt;30</b>	11	153 ±22.3	107 ±16.1	2	9
<b>mn</b>	16	118 ±21.5	104 ±18.3	1	15

### 3.6 Statistische Datenanalyse

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels der Statistik-Software IBM SPSS. Wie bereits in Abschnitt 3.2 beschrieben wurde zunächst mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests und der UNIANOVA die Vergleichbarkeit der demographischen Variablen innerhalb der Gruppen überprüft. Im vorliegenden Fall war dies für Geschlecht, Alter und IQ nicht gegeben. Im Anschluss wurde mit Hilfe des bereits erwähnten Verfahrens der UNIANOVA die Leistung der Probanden in den drei Untertests der Geruchsprüfung ausgewertet. Das Ergebnis einer UNIANOVA kann jedoch lediglich aufzeigen ob Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen bestehen. Erhält man ein signifikantes Ergebnis, bedeutet dies, dass sich die Mittelwerte mindestens zweier Gruppen signifikant unterscheiden. Mit Hilfe von anschließend durchgeführten Vergleichstests oder Post-Hoc-Tests kann herausgefunden werden, zwischen welchen Gruppen der signifikante Unterschied besteht. Mit Hilfe der Post-Hoc-Tests kann in paarweisen Vergleichen der Mittelwerte bestimmt werden, welche Mittelwerte sich signifikant unterscheiden [137]. In diesem Fall wurden paarweise Vergleiche nach dem Verfahren Fisher's Least Significant Difference (LSD) durchgeführt, weil es sich um das liberalste Verfahren handelt. Das Signifikanzniveau wurde liberal verwendet, da es sich um eine Pilotstudie handelt, es also ein Anliegen

war, auch kleine Effekte zu entdecken. Eine UNIANOVA wurde für alle drei Qualitäten die im Geruchstest abgeprüft wurden durchgeführt (Schwelle, Diskrimination, Identifikation). Um einen Einfluss von Geschlecht, Alter und IQ auf die Geruchsleistung zu bewerten wurde im Anschluss hieran eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt. Erhält man weiterhin ein signifikantes Ergebnis, haben die Kovariaten keinen Einfluss auf die Geruchsleistung. Die statistische Aussagekraft der ANOVA lässt sich hierdurch erhöhen [138]. Ziel der Berechnung ist der Vergleich der Signifikanz der Ergebnisse zwischen UNIANOVA und ANCOVA. Bleibt ein signifikanter Effekt bestehen - auch nach Berücksichtigung der Kovariaten in der ANCOVA - ist davon auszugehen, dass die Kovariaten keinen Einfluss auf das Ergebnis des Gruppenvergleichs haben [139].

Es war zu vermuten, dass die Sensitivitätsleistung mit steigender Medikationskarenz besser werden würde. Diese Hypothese wurde mittels einer linearen Kontrastanalyse untersucht, die einen linearen Trend zwischen Gruppenzugehörigkeit und Sensitivitätsleistung zeigen soll [137]. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

## 4 Ergebnisse

Es werden nun die Ergebnisse bezüglich der unterschiedlichen Geruchsleistungsparameter innerhalb der sechs untersuchten Gruppen dargestellt. Es werden sowohl die Ergebnisse der ANOVA sowie der ANCOVA erläutert. Mit den entsprechenden Ergebnissen der Sensitivität erfolgt auch die Darstellung des linearen Trendtests.

### 4.1 Sensitivität

Die erzielten Werte der Schwellentestung der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 4.1 zusammengefasst und in Abbildung 4.1 grafisch dargestellt.

Tabelle 4.1 Übersicht Mittelwerte, Standardabweichungen und Probandenanzahl je Gruppe für die Sensitivitätsleistung

Gruppe	N	Sensitivität
K	86	8.83 ±2.88
am	30	7.51 ±2.68
<6	35	9.46 ±2.70
<31	19	9.45 ±3.38
>30	11	10.7 ±1.26
mn	16	9.80 ±2.11

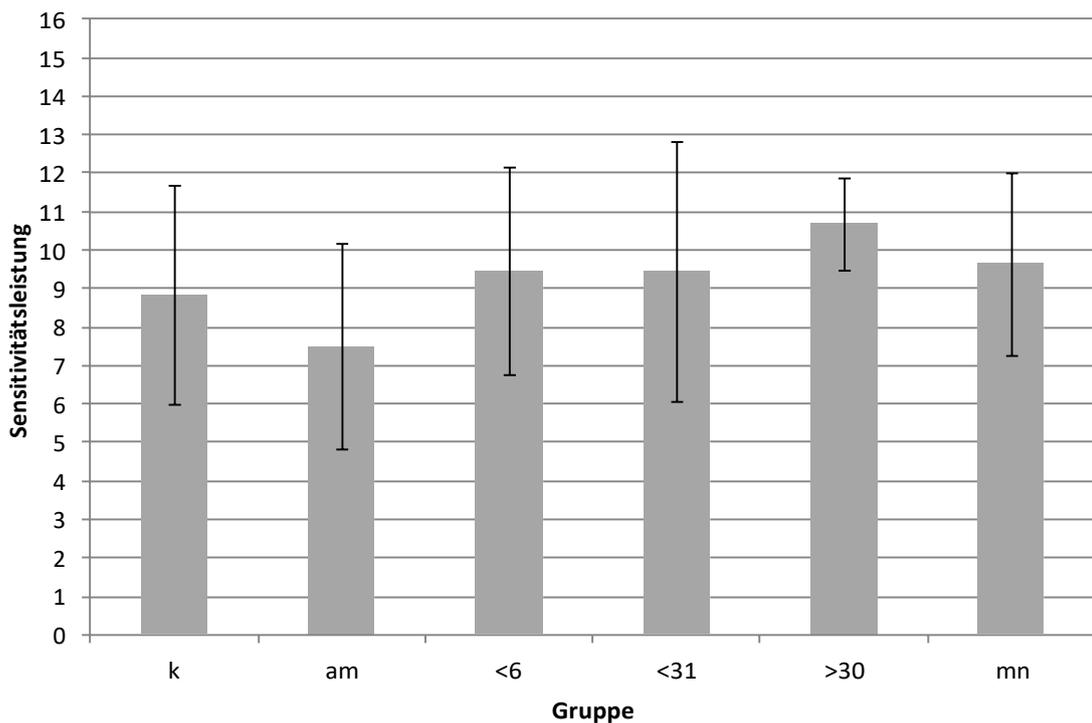


Abbildung 4.1 Grafische Darstellung der mittleren Sensitivitätsleistungen und deren Standardabweichungen

Nach Berechnung der ANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt Gruppe ( $F = 3.110$ ;  $df = 5,191$ ;  $p = 0.010$ ). Die Durchführung des LSD-Verfahrens zeigte, dass vor allem die Ergebnisse der Gruppe Patienten mit Medikation (**am**) im Vergleich zu den anderen Gruppen den Effekt der ANOVA erklärten.

Im Durchschnitt war die Geruchsensitivität der Patienten mit Medikation schlechter als die aller anderen Gruppen (Vergleich **am/k**:  $p = 0.023$ ; Vergleich **am/<6**:  $p = 0.005$ ; Vergleich **am/<31**:  $p = 0.017$ ; Vergleich **am/>30**:  $p = 0.001$ ; Vergleich **am/mn**:  $p = 0.013$ ).

Ein zusätzlich signifikanter Effekt ergab sich beim Vergleich der Leistung der gesunden Probanden (**k**) im Vergleich zu den Patienten die ihre Medikation länger als 30 Tage abgesetzt hatten (**>30**) ( $p = 0.038$ ).

Insgesamt zeigt sich nach Vergleich der Daten ohne Berücksichtigung der Kovariaten die schlechteste Sensitivitätsleistung in der medizierten Patientengruppe (**am**). Die Probandengruppe, die ihre Medikation für mehr als

30 Tage abgesetzt hatte (>30), erzielte im Mittelwert eine Sensitivitätsleistung von 10,7 und die Patientengruppe die noch nie Medikation erhalten hatte (**mn**) im Durchschnitt eine Sensitivitätsleistung von 9,80. Zwischen den beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Vergleich >30/**mn**:  $p = 0.335$ ) so dass diese beiden Gruppen in der Sensitivitätsleistung am besten waren, also einen Geruch in geringerer Dosierung als die anderen Gruppen erkennen konnten.

Im Anschluss an die ANOVA-Berechnung erfolgte nun der erneute Vergleich der Gruppen bezüglich der Sensitivitätsleistung unter Berücksichtigung der Kovariaten IQ, Alter und Geschlecht. Auch hier ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied ( $F = 3.546$ ;  $df = 5,180$ ;  $p = 0.004$ ). Das LSD- ergab ebenfalls erneut ein signifikantes Ergebnis, wobei die Gruppe der Patienten mit Medikation (**am**) im Vergleich zu den anderen Gruppen erneut signifikant bessere Sensitivitätsleistung erzielte. Es kann also davon ausgegangen werden, dass genannte Kovariaten keinen Einfluss auf die Sensitivitätsleistung der untersuchten Gruppen nehmen.

Der im Anschluss erneut durchgeführte lineare Trendtest ergab ein signifikantes Ergebnis mit  $p = 0.002$ . Die Sensitivitätsleistung steigt also signifikant linear in der Reihenfolge **k**, **am**, <6, <31, >30, **mn**.

#### **4.2 Diskrimination**

Auch bezüglich des Geruchsparameters Diskrimination wurden im Berechnungsverfahren UNIANOVA die einzelnen Gruppen untereinander verglichen. Es ergab sich kein signifikantes Ergebnis, so dass angenommen werden muss, dass es keine signifikant unterschiedlichen Leistungen bezüglich der Diskrimination zwischen den Gruppen gibt ( $F = 0.487$ ;  $df = 5,192$ ;  $p = 0.785$ ). Eine Übersicht über die Mittelwerte geben Tabelle 4.2 und Abbildung 4.2. Patienten die noch nie Medikation erhalten hatten (**mn**) erzielten einen

durchschnittlichen Wert von  $11,7 \pm 2,18$  und erzielten hiermit das beste Ergebnis mit leichtem Abstand zu den restlichen Gruppen.

Tabelle 4.2 Übersicht Mittelwerte, Standardabweichungen und Probandenanzahl je Gruppe für die Diskriminationsleistung

Gruppe	N	Diskrimination
<b>K</b>	86	$10.8 \pm 2.38$
<b>Am</b>	30	$10.9 \pm 2.07$
<b>&lt;6</b>	35	$11.1 \pm 2.18$
<b>&lt;31</b>	20	$11.1 \pm 1.90$
<b>&gt;30</b>	11	$10.7 \pm 2.83$
<b>Mn</b>	16	$11.7 \pm 2.18$

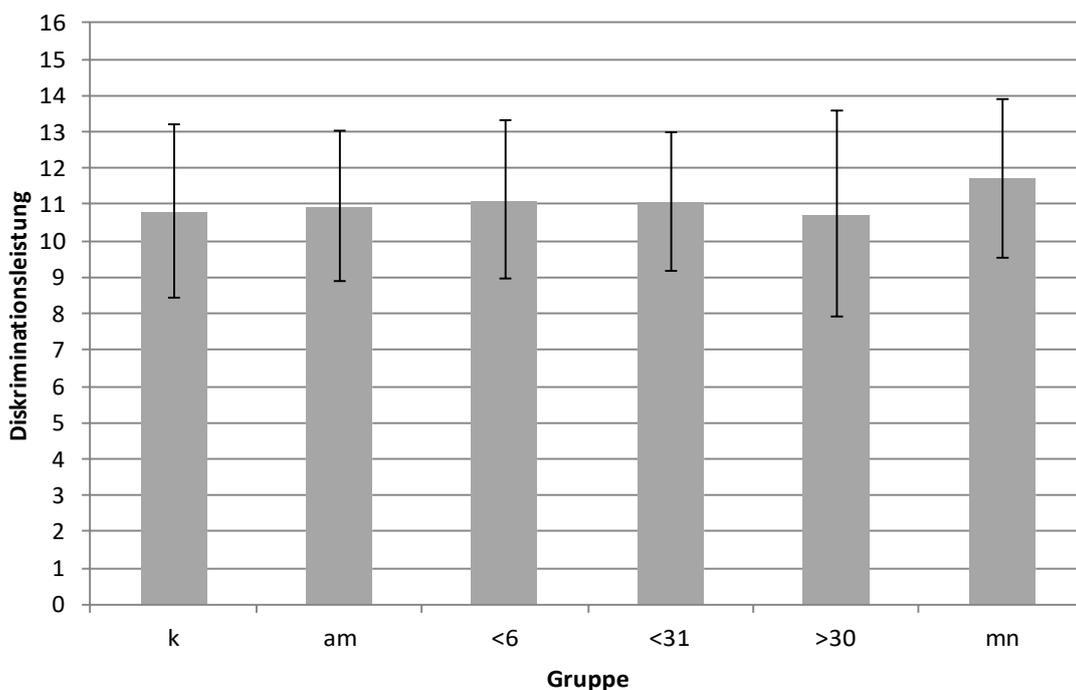


Abbildung 4.2 Grafische Darstellung der mittleren Diskriminationsleistungen und deren Standardabweichungen

Unter Berücksichtigung der Kovariaten ergab sich dann ein tendenziell signifikanter Unterschied mit  $p = 0.034$ . Im LSD-Verfahren zeigte sich, dass der Unterschied unter Berücksichtigung der Kovariaten aufgrund der besseren Leistung allein in der Patientengruppe, welche noch nie Medikation erhalten

hatte (**mn**), entstanden war (Vergleich **mn/k**:  $p = <0.001$ ; Vergleich **mn/<6**:  $p = 0.018$ ; Vergleich **mn/< 31**:  $p = 0.019$ ; Vergleich **mn/>30**:  $p = 0.007$ ; Vergleich **mn/am**:  $p = 0.005$ ).

Unter Berücksichtigung der Kovariaten ergibt sich also eine signifikant bessere Diskriminationsleistung in der Patientengruppe ohne Medikamente (**mn**) im Vergleich zu den restlichen Gruppen.

### 4.3 Identifikation

Die Gruppen wurden nun bezüglich des dritten Geruchsparameters, der Identifikationsleistung, untereinander verglichen.

In Tabelle 4.3 und Abbildung 4.3 sind die Mittelwerte der erzielten Identifikationsleistungen aller Gruppen in Übersicht aufgeführt.

Tabelle 4.3 Übersicht Mittelwerte, Standardabweichungen und Probandenanzahl je Gruppe für die Identifikationsleistung

Gruppe	N	Identifikation
<b>K</b>	86	11.7 ±1.75
<b>am</b>	30	11.8 ±1.49
<b>&lt;6</b>	35	10.5 ±2.17
<b>&lt;31</b>	20	11.3 ±1.84
<b>&gt;30</b>	11	11.0 ±2.24
<b>mn</b>	16	10.9 ±1.78

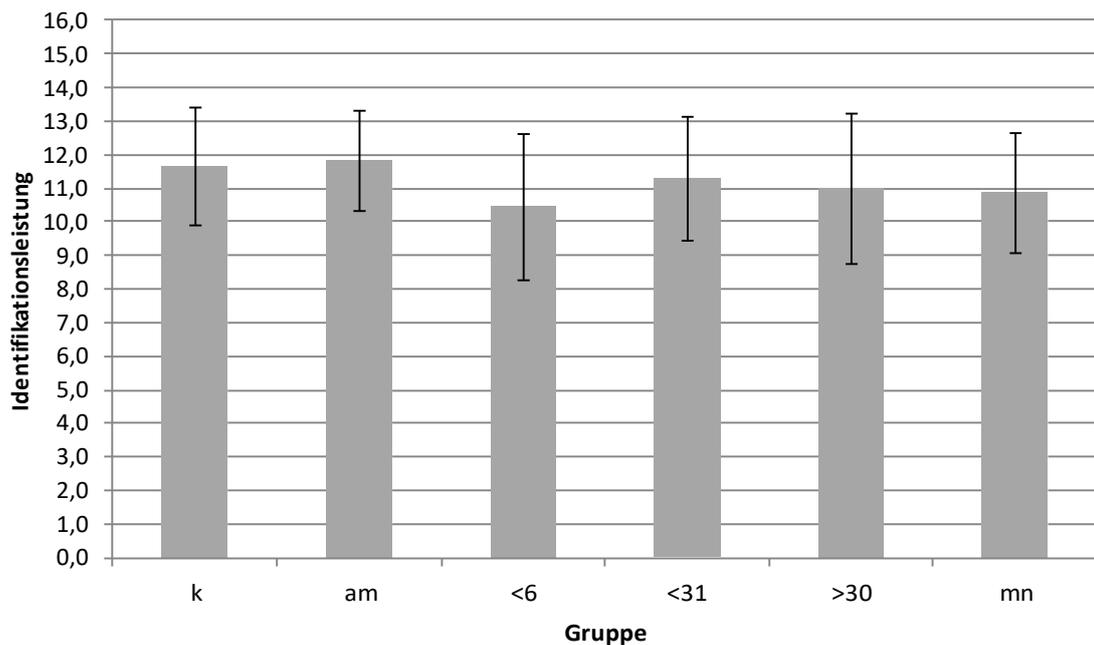


Abbildung 4.3 Grafische Darstellung der mittleren Identifikationsleistungen und deren Standardabweichungen

Es ergab sich hier ein signifikanter Unterschied ( $F = 2.862$ ;  $df = 5,192$ ;  $p = 0.016$ ). Es kann also davon ausgegangen werden, dass sich mindestens zwei der Gruppen untereinander signifikant unterscheiden. Die Post-Hoc-Analyse ergab, dass die Patientengruppe die seit weniger als 6 Tagen ihre Medikation abgesetzt hatte (<6), im Vergleich zu gesunden Probanden (**k**) und Patienten mit aktueller Medikation (**am**) signifikant schlechter abschnitt (<6/**k**:  $p = 0.001$ ; <6/**am**:  $p = 0.003$ ).

Unter Berücksichtigung der Kovariaten in der Berechnung ergab sich weiterhin ein signifikanter Unterschied mit  $p = 0.047$ . Beim einzelnen Vergleich der Gruppen ergaben sich weiterhin signifikante Ergebnisse im Vergleich der Patienten mit kurzfristigem Absetzen der Medikation (<6) zu gesunden (**k**) und aktuell medizierten Probanden (**am**). Zusätzliche Effekte ergaben sich nun auch im Vergleich zu Patienten die ihre Medikation kürzer als 31 Tage abgesetzt hatten (<31) und Patienten ohne Medikation (**mn**) (<6/**k**:  $p = 0.015$ ; <6/**am**:  $p = 0.004$ ; <6/<31:  $p = 0.089$ ; <6/**mn**:  $p = 0.068$ ). Auch für Patienten die ihre Medikation länger als 30 Tage abgesetzt hatten (>30) ergab sich im Vergleich zu Patienten

ein knapp signifikanter Unterschied ( $p = 0.083$ ). Unter Berücksichtigung der Kovariaten schnitten Probanden die kurzfristig die Medikation abgesetzt hatten (<6) signifikant schlechter ab als alle anderen Gruppen, mit Ausnahme der Patienten die ihre Medikation bereits länger als 30 Tage abgesetzt hatten (>30). Diese Gruppe schnitt im Vergleich zu Patienten die aktuell Medikation einnahmen signifikant schlechter ab (**am**). Im Vergleich zu den anderen Gruppen ergab sich jedoch keine signifikant schlechtere Identifikationsleistung.

## 5 Diskussion

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Geruchsleistung bei Kindern mit ADHS im Alter von 6 bis 12 Jahren. Basierend auf den Voruntersuchungen von Romanos et al. 2008 [13] wurden in der vorliegenden Arbeit zum einen die Ergebnisse der oben genannten Studie überprüft und zusätzlich die Auswirkungen von MPH auf die Geruchsleistung der Patienten detaillierter untersucht.

Hierzu wurden sechs Untersuchungsgruppen gebildet und insgesamt 112 ADHS-Patienten mit 86 Kontrollprobanden bezüglich ihrer Geruchsleistung anhand der Parameter Identifikation, Sensitivität und Diskrimination verglichen. Die Gruppe der Patienten wurde hierbei in Patienten mit und ohne Medikation eingeteilt. Die Patienten ohne Medikation wurden bezüglich des Zeitraums der nach dem Absetzen der Medikation vergangen war in fünf Gruppen eingeteilt.

### **5.1 Geruchssensitivität bei Kindern mit ADHS**

Die im Vorfeld aufgestellte Hypothese, dass Patienten mit ADHS ohne Medikation bessere Ergebnisse in der Sensitivitätstestung erzielen, konnte im Rahmen dieser Arbeit bestätigt werden. Auch unter Berücksichtigung der Kovariaten IQ, Alter und Geschlecht schnitten medikationsnaive Patienten im Vergleich zu Patienten mit Medikation signifikant besser in der Schwellentestung ab. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Geruchssensitivität bei Kindern mit ADHS verbessert ist.

Des Weiteren kann auch die zweite Hypothese der Arbeit bestätigt werden. Hier wurde postuliert, dass die dauerhafte Einnahme von MPH die Sensitivitätsleistung mit der Zeit annähernd „normalisiert“. Das heißt, dass Patienten welche mit MPH zum Untersuchungszeitpunkt behandelt werden, sich im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nicht signifikant in der Leistung im Schwellentest unterscheiden. Kontrollprobanden und Patienten die aktuell

Medikation erhielten, schnitten in dieser Untersuchung im Vergleich zu Patienten welche ihre Medikation länger als 30 Tage abgesetzt hatten signifikant signifikant schlechter ab.

Die dritte Hypothese welche besagt, dass nach Absetzen der MPH Medikation eine Regeneration der verbesserten Geruchssensitivität im Zeitverlauf erfolgt, kann nicht als korrekt bestätigt werden. In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die seit längerem ihre Medikation abgesetzt hatten, die Sensitivitätsleistung signifikant besser war, im Vergleich zu gesunden, sowie medizierten Probanden und Patienten, welche ihre Medikation weniger als sechs Tage zuvor abgesetzt hatten. Nach Auswertung mit Hilfe der Kontrastanalyse ergab sich hier ein zufälliger linearer Anstieg. Daher kann spekuliert werden, dass Kontrollprobanden und medizierte Patienten am schlechtesten abschnitten und sich für die Sensitivitätsleistung verbesserte, je länger die Medikationskarenz bestand. Eine eindeutige Aussage kann jedoch mit der vorliegenden Methodik nicht getroffen werden.

Bereits Romanos et al. und Scheckmann et al. postulierten, dass Zusammenhang zwischen ADHS und verbesserter Geruchssensitivität mit Veränderungen im dopaminergen Stoffwechsel zu erklären sein könnten [11], [13]. Hinweis bezüglich sich überlappender Modulation gibt auch der Einfluss der Medikation mit MPH, die nachweislich regulierend in den DA-Stoffwechsel bei Patienten eingreift [70]. Die Schwelle ab der ein Geruch wahrgenommen wird ist eine Leistung der primären Geruchssinneszellen im Riechepithelium der Nase und des OB [80], [97], [140]. Dies unterscheidet diese frühe Geruchsqualität von der Identifikation und Diskrimination, die beide jeweils höherer zentraler Prozessierung unterliegen [97]. Im Folgenden soll auf die pathophysiologischen Zusammenhänge der verbesserten Sensitivitätsleistung bei ADHS-Patienten genauer eingegangen werden.

### *5.1.1 Vermehrte Anregung der Stammzellproliferation durch dopaminerge Dysregulation bei der ADHS*

Einige psychiatrische und neurodegenerative Erkrankungen, wie Schizophrenie und M. Parkinson gehen nachweislich mit Veränderungen des Geruchssinns einher. Grund hierfür ist, dass anatomische Strukturen und Neurotransmitter wie zum Beispiel DA verändert sind, die an der Geruchswahrnehmung und -prozessierung beteiligt sind [17],[6],[107]. Im Fall ADHS konnte bis heute nicht abschließend geklärt werden, inwiefern eine hypo- oder eine hyperdopaminerge Stoffwechsellage vorliegt [18]. Als aktuelles psychopathologisches Modell für ADHS kann eine dopaminerge, noradrenerge und serotonerge Dysregulation „fronto-striataler und fronto-zerebellärer“ Netzwerke fungieren [18], [43], [65]. Diese Erkenntnis wird durch die lange bewiesene Wirksamkeit von Stimulanzien wie MPH bei der Störung unterstützt [43]. Funktionsmechanismus von MPH ist kurzfristig die Erhöhung der DA- und NA-Konzentration im synaptischen Spalt durch Blockade des DAT und des NET [70].

Eine Verschlechterung des Geruchssinns – wobei alle drei Qualitäten der Geruchswahrnehmung betroffen sind – liegt beim M. Parkinson vor. Ursächlich für die Erkrankung ist hierbei der Niedergang dopaminergere Zellen der Substantia nigra (SN) (Kernareal lokalisiert im Mittelhirn) und der Area tegmentalis ventralis (Zellgruppe benachbart zur Substantia nigra) [94].

Wie bereits in Abschnitt 1.5.4 erwähnt ist die ständige Regeneration von Interneuronen durch Stammzellen im OB wichtig für die Integrität und Funktionalität desselbigen. Diese Stammzellen wandern aus der SVZ durch dopaminerge Stimulation in den OB ein. Die Afferenzen kommen hierbei zum großen Teil aus der Substantia nigra und enden an D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-ähnlichen Rezeptoren der proliferierenden Stammzellen [90].

Höglinger et al. zeigten, dass bei Patienten, welche an M. Parkinson leiden, die Zahl der Prekursorzellen in der SVZ deutlich vermindert ist [94]. Mehrere Studien

weisen darauf hin, dass verminderter dopaminerg Stimulus der Prækursorzellen letztlich zu einer erhöhten Anzahl von Interneuronen im OB führt, welche aufgrund der fehlenden Regeneration durch nachrückende Stammzellen nicht absterben [116], [141][94]. Die Folge ist eine stärkere Hemmung der Transmission von Gerüchen vom Geruchsnerve auf die Mitralzellen durch eine höhere Anzahl präsynaptisch hemmender Interneurone. Entsprechender Neurotransmitter ist DA. Eine Verschlechterung aller Domänen der Geruchswahrnehmung bei diesen Patienten ist die Folge [15], [116].

Es stellt sich nun die Frage ob beruhend auf der fehlerhaften dopaminergen Regulation bei der ADHS die Verbesserung der Geruchssensitivität bei diesen Patienten durch eine Beeinflussung der Stammzellproliferation erklärt werden kann. Anatomische Veränderungen bei Patienten mit ADHS werden, neben global vermindertem cerebralem und cerebellärem Volumen, mit Hilfe von Bildgebung im Bereich des präfrontalen Kortex (PFC), der Basalganglien, des Corpus callosum und Bereichen des Kleinhirns [40], [42]-[45].

Das Striatum (bestehend aus Putamen und Nucleus caudatus) bildet zusammen mit dem Pallidum ein Kerngebiet im Großhirn, welches als Basalganglien bezeichnet wird. Über ihre afferenten und efferenten Verbindungen besteht die Funktion der Basalganglien in der Regulation von Motorik. Das Striatum erhält hierbei eine Vielzahl von Projektionen aus anderen Gehirnabschnitten, wie der SN, dem Kortex und dem Thalamus und projiziert wieder zurück in die SN und das Pallidum. Über einen komplexen Verschaltungskreis bewirken die Basalganglien die Möglichkeit zur genauen Dosierung Kraft und Geschwindigkeit, sowie Richtung und Art der Bewegung [76, p. 193 f]. Die Afferenzen aus der Substantia nigra (Fibrae nigrostriatales) wirken mittels DA vorwiegend hemmenden über das dopaminerg innervierte mediale Vorderhirnbündel. Neben den genannten Verbindungen hat das Striatum auch Verbindungen in das limbische System [76, p. 197 f.].

Zwei Studien konnten mittels transkranieller Sonografie (TCS) zeigen, dass bei Kindern mit ADHS die Echogenität des SN erhöht ist, wobei die Echogenität mit der Schwere der Kernsymptomatik positiv korrelierte [142], [143].

Die Autoren postulieren, dass die vermehrte Echogenität bei ADHS-Patienten, welche auch im frühen Kindesalter im gesunden besteht, Zeichen für eine Entwicklungsverzögerung ist [142], [143]. Hyperechogenität der SN ist mit einer verminderten dopaminergen Synthese im Nucleus caudatus und dem Putamen assoziiert [143], [144].

Als Nucl. acc. wird der ventrorostral gelegene Anteil des Striatums bezeichnet. Dopaminerge Afferenzen erhält der Nucl. acc. über das mediale Vorderhirnbündel aus der Area tegmentalis ventralis, die medial der SN liegt. Die Area tegmentalis innerviert über dopaminerge Efferenzen neben dem Nucl. acc. auch den Tractus olfactorius und Teile des limbischen Systems. Der Nucl. acc. stellt somit eine Verbindung zwischen Basalganglien und limbischem System dar. Dieser Schnittstelle kommt Bedeutung für die emotionale und motivationale Komponente von motorischen Abläufen zu [76, p. 197 f]. Daneben hat der Nucl. acc. Funktion als Belohnungssystem und ist ein wichtiger Bestandteil beim emotionalem Lernen, wobei er Afferenzen aus den Basalganglien, aber auch sekundären olfaktorischen Assoziationskortex erhält [145]. Veränderungen im Belohnungssystem bei ADHS, vor allem mit verminderter kortikaler Aktivität auf positive Stimuli im Bereich der Amygdala und des ventralen Striatums, konnten mittels bildgebender Studien gezeigt werden [146]. In einer fMRT-Studie von Stark et al. fanden sich bei erwachsenen Frauen, die ADHS-typische Symptome im Sinne von Impulsivität und Hyperaktivität zeigten, verminderte neuronale Aktivität im Nucl. acc., wobei die Schwere der Symptome mit einer Reduktion der neuronalen Aktivität positiv korrelierte [147]. Die Autoren postulieren den Zusammenhang mit einem verminderten dopaminergen Ansprechen im Nucl. acc., da das BOLD Signal der Freisetzung von DA in dieser Struktur entspricht [147].

Volkow et al. zeigten mittels einer PET-Studie, dass bei Kindern mit ADHS verminderte DAT- und D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptor-dichten im Nucl. acc. und Bereichen des Mittelhirns bestehen [148]. Bei Patienten mit Suchtverhalten ist bekanntermaßen ebenfalls die Dichte von genannten DA-Markern vermindert. Es kommt hierbei aufgrund eines Überangebots von DA zur Herabregulation von DAT- und D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren [149].

Es stellt sich die Frage, ob aufgrund einer hyperdopaminergen Stoffwechsellage eine verminderte Stammzellproliferation bei ADHS-Patienten vorliegen könnte. Allerdings kann, wie bereits erwähnt, die Frage, ob bei ADHS nun eine hypo- oder hyperdopaminerge Stoffwechsellage besteht nicht abschließend verifiziert werden.

Im Tiermodell der DAT-Knock-out-Maus ist das Gen, welches für den DAT kodiert, ausgeschaltet. Folglich kommt es in diesem Modell zu einer deutlich erhöhten tonischen Konzentration von DA, was schließlich zu einer Herabregulation der phasischen DA-Freisetzung im Striatum führt. D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptorkonzentrationen sind in diesem Modell reduziert [38]. Auch die DAT-Knockdown-Maus (exprimiert 10 % DAT) fungiert als Modell für eine hyperdopaminerge Stoffwechsellage bei ADHS [150].

Papa et al. postulieren in einer Studie von 2002 am Tiermodell, dass bei der ADHS sowohl hypo- als auch hyperdopaminerg innervierte Fasern im mesocorticolimbischen System nebeneinander existieren. Im Rahmen der Studie fanden die Autoren eine erhöhte Dichte von D<sub>1</sub>- und D<sub>5</sub>-Rezeptoren im ventralen und dorsalen Striatum. Aufgrund dessen schließen die Autoren auf ein vermehrtes Vorkommen von DA in diesem Bereich. Im Bereich der Hülle des Nucl. acc. fand sich eine verminderte Dichte von D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren, welche sich laut der Autoren durch eine Herabregulation der Rezeptoren aufgrund der erhöhten DA-Konzentration erklären lässt. In hinteren Anteilen des Striatums hingegen fand sich eine verminderte Zahl dopaminergere Neurone [151]. Des Weiteren finden sich erhöhte Echogenitäten in der SN bei Kindern mit ADHS,

die anscheinend mit Veränderungen im Bereich der Basalganglien einhergehen [142]–[144]. Diese Erkenntnis könnte erklären, weshalb insgesamt eine hypodopaminerge Stoffwechsellage beim AHDS vorzuliegen scheint, es aber zu einer Erhöhung der DA-Konzentration in bestimmten mesolimbischen Bereichen kommt, die an der Steuerung der Stammzellproliferation in der SVZ beteiligt sind [151]. Gegensätzlich zu den Erkenntnissen von Winner et al. beim M. Parkinson käme es dann bei den an ADHS erkrankten Patienten aufgrund eines erhöhten dopaminergen Tonus zu einer verminderten Proliferation von Stammzellen und somit zur Verminderung der Anzahl nachrückender Interneurone mit konsekutiv verbesserter Geruchsfunktion bei geringerer Hemmung [141].

#### *5.1.2 Kurz- und langfristige Effekte von Methylphenidat und deren Auswirkung auf die Geruchsfunktion*

In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass unter MPH-Einnahme eine „Normalisierung“ der Geruchssensitivität eintritt. Nach Absetzen verbessern sich die Ergebnisse der Probanden mit Dauer des Absetzzeitraums wieder. Es müssen also bei MPH-Dauereinnahme auch langfristige Veränderungen im Stoffwechsel entstehen, welche sich erst mit Dauer des Absetzzeitraums wieder dem Ursprungsniveau anpassen.

Wie bereits in Abschnitt 1.4 beschrieben entfaltet sich die direkte Wirkung des MPH über die Blockierung des DAT vornehmlich im Striatum, dem präfrontalen Kortex und dem limbischen System. Auch der NET wird blockiert und es kommt zur Erhöhung beider Monoamine im extrazellulären Raum. Die maximale Plasmakonzentration wird nach einer bis drei Stunden erreicht und im Anschluss zu 80% in Form seines Metaboliten Ritalinsäure über die Nieren ausgeschieden [34]. Die Untersuchung der Durchblutung in bestimmten Gehirnabschnitten mittels fMRT zeigte kurz nach der Einnahme von MPH bei männlichen Patienten eine Normalisierung der Durchblutung im Striatum und im Kleinhirn [152]. Aufgabengebundene Bildgebung mittels MRT zeigte eine Normalisierung in der Aktivierung frontostriataler Netzwerke [152].

Akay et al. untersuchten die Auswirkungen längerer MPH-Einnahme auf die Durchblutung des Gehirns mittels SPECT. Eine verbesserte Durchblutung von frontalen Kortexabschnitten bei ADHS-Patienten mit einer MPH-Einnahme länger als zwei Monate blieb auch nach Absetzen der Medikation für weitere zwei Monate bestehen [75]. Auch scheinen sich erhöhte Expressionsraten von DAT bei ADHS unter längerer MPH-Einnahme zu normalisieren [36]. Eine Studie mit jugendlichen Ratten von van der Marel et al. zeigte nach einer Einnahmedauer von MPH über 21 Tage mit anschließendem Absetzen auch noch nach einer Woche Veränderungen struktureller und funktioneller Art in frontostriatalen Abschnitten. Die Autoren führen dies auf die Interaktion von MPH mit dem dopaminergen System in diesen Bereichen zurück [153]. Es bestehen also Hinweise auf überdauernde Effekte von MPH auf den Stoffwechsel auch nach Absetzen der Medikation.

Man kann annehmen dass sich die Geruchsleistung der Probanden dieser Studie mit Dauer des Absetzzeitraums wieder den ursprünglichen Ausgangswert annäherte. Dies unterstützt die These, dass die dopaminerge Dysregulation beim der ADHS, welche durch die Einnahme von MPH normalisiert wird, eine Ursache für die veränderte Geruchsleistung darstellt.

Unter 5.1.1 wird bereits erwähnt, dass die Ursache der verbesserten Sensitivität möglicherweise auf Veränderung der neuronalen Stammzellproliferation zurückzuführen sein könnte. Die Stimulation der Stammzellproliferation erfolgt über dopaminerge D<sub>2</sub>-ähnliche Rezeptoren (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> und D<sub>4</sub>) in der SVZ; genauer gesagt vornehmlich über D<sub>3</sub>-Rezeptoren [94]. Die dopaminergen Afferenzen haben dabei ihren Ursprung in der SN und der Area tegmentalis ventralis [154]. Die SVZ befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum Striatum und dem Nucl. acc.. Diese Bereiche sind reich an dopaminergen Nervenendigungen. Von hier aus scheint die dopaminerge Stimulation mittels Diffusion zu erfolgen, da in der SVZ selbst keine dopaminergen Nervenendigungen terminieren [154]. Neben dem DAT sind auch die Gene dopaminergere Rezeptoren wie DRD<sub>2</sub>, DRD<sub>3</sub> und

DRD4 immer wieder in Bezug zur ADHS untersucht worden [18]. Die Erkenntnis der pathophysiologischen Beteiligung der genannten Gene bei ADHS und die Funktion der Rezeptoren für die Stammzellproliferation könnten auf einen Zusammenhang zwischen Erkrankung und verbesserter Geruchsfunktion hinweisen.

Ilgin et al. fanden bei Kindern mit ADHS mittels SPECT-Untersuchung initial erhöhte D<sub>2</sub>-Rezeptordichten im Striatum. Unter MPH-Einnahme kam es zu einer Abnahme der Rezeptordichte. Je höher die Rezeptordichte initial war, umso besser die MPH-Wirkung in Bezug auf die Verbesserung der Kernsymptome der Störung [59].

Im Gegensatz hierzu fanden Caprioli et al. verminderte D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptordichten im linken ventralen Striatum von hochimpulsiven Ratten im Vergleich zu weniger impulsiven Ratten. Unter der Gabe von Cocain normalisierte sich zum einen das Verhalten der Tiere, zum anderen kam es zu einer Normalisierung der Rezeptordichte [155].

Es kann die Überlegung angestellt werden, dass es aufgrund der Veränderung von dopaminergen Rezeptorprofilen unter MPH-Einnahme zu einer Beeinflussung der neuronalen Stammzellproliferation durch veränderte Rezeptorprofile und einen veränderten dopaminergen Tonus kommt. Dass die „Normalisierung“ der Sensitivitätsleistung einen gewissen Zeitraum benötigt bis sie wieder das Ursprungsniveau erreicht, würde die These einer „Neuromodulation“ unterstützen.

Andersen et al. zeigten in einer bildgebenden Studie mittels MRT, dass im medialen PFC von erwachsenen Ratten, welche im Jugendalter MPH erhielten, die D<sub>3</sub>-Rezeptordichte vermindert ist. Eine Auswirkung auf die D<sub>3</sub>-Rezeptordichte in mesocorticalen Abschnitten konnte nicht gefunden werden. Die Autoren schlussfolgern, dass die Gabe von MPH bei jugendlichen Ratten zu dauerhaften Veränderungen in Bezug auf die Gehirnreifung führen [156]. Im Laufe der Entwicklung kommt es beim Menschen zur vermehrten Gehirnreifung

und es bestehen Phasen während der Kindheit und Jugend mit erhöhter neuronaler Plastizität. Eine MPH-Gabe während dieser Phase hat somit andere dauerhafte Auswirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen [156]. Dies könnte eine Erklärung für unterschiedliche Befunde bezüglich der Geruchsfunktion bei Kindern und Erwachsenen sein. In einer Studie von Schecklmann et al. konnte keine Veränderung der Sensitivitätsleistung mittels „Sniffin´ Sticks“ bei adulten ADHS-Patienten gefunden werden [12].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es kurzfristige Effekte des MPH wie zum Beispiel die Erhöhung der Durchblutung im Striatum gibt, aber es auch langfristig zu Veränderungen im Rezeptorprofil kommt, die über ein Absetzen der Medikation hinaus persistieren [47], [156]. Welche Mechanismen letztlich entscheidend für die Veränderungen in Bezug auf die Stammzellproliferation sind, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Der Zusammenhang zwischen der Dauer der Einnahme und den entsprechenden Veränderungen ist in Übereinstimmung zu den Ergebnissen dieser Arbeit zu sehen und damit kann auch die zweite Hypothese der Arbeit bestätigt werden. Je länger die Medikation nach dauerhafter MPH-Einnahme abgesetzt wird, umso mehr nähert sich die Geruchsleistung in Bezug auf die Sensitivität wieder normalen Werten an. Das heißt, dass langfristige Medikationseffekte mittels Sensitivitätstestung bei Kindern mit ADHS nachweisbar sind. Aktuell gibt es noch sehr wenige Studien die den Zusammenhang zwischen Einnahmedauer und bleibenden Veränderungen über einen gewissen Zeitraum nach Absetzen untersucht haben. Zusätzlich ist zu sagen, dass die vorangegangene Einnahmedauer der MPH-Medikation im Gegensatz zur Absetzdauer in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurde.

## 5.2 Diskriminationsleistung

Im Rahmen dieser Studie wurde nicht nur die Sensitivitätsleistung von Patienten und Kontrollprobanden untersucht, sondern auch die Geruchsleistungen Diskrimination und Identifikation. Wie unter 1.5.6 beschrieben sind die neuronalen Korrelate der Teilleistungen der Geruchswahrnehmung in unterschiedlichen peripheren und zentralen Abschnitten des ZNS anzusiedeln. Schecklmann et al. zeigten in einer Studie zur Geruchsleistung, dass die Diskriminationsleistung bei ADHS-Patienten die ihre Medikation kurzfristig abgesetzt hatten im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit Medikation verbesserte Leistungen vorlagen [11].

In der vorliegenden Studie ergaben sich nach Einbezug der Kovariaten signifikant bessere Ergebnisse für die Diskriminationsleistung innerhalb der medikationsnaiven Patientengruppe im Vergleich zu Kontrollprobanden und den restlichen Gruppen, was in der Analyse ohne Kovariaten nicht der Fall war. Die vierte Hypothese, dass sich die Diskriminationsleistung nach Absetzen von MPH kurzfristig erhöht, konnte insofern nicht bestätigt werden und steht im Kontrast zu den Erkenntnissen von Schecklmann et al [12]. Eine Annäherung an das Ursprungsniveau der Diskriminationsleistung innerhalb der Patientengruppe nach Absetzen der Medikation, wie im Falle der Sensitivitätsleistung, konnte nicht gefunden werden. Das Ergebnis spricht also eher dafür, dass eine verbesserte Diskriminationsleistung lediglich bei Patienten zu finden ist, die noch nie medikamentös behandelt wurden. Diese Ergebnisse sind mit jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da unklar ist, inwiefern die Aufnahme von Kovariaten in das statistische Modell artifizielle Effekte erzeugt haben könnte [138].

In dieser Arbeit konnten die Ergebnisse von Schecklmann et al. in Bezug auf die Diskriminationsleistung damit nicht reproduziert werden.

Schecklmann et al. schlossen in der genannten Studie ältere Probanden (10 bis 16 Jahre) ein, des Weiteren waren die Gruppen untereinander in Bezug auf Alter

und IQ vergleichbar, nicht aber in Bezug auf das Geschlecht. Vor allem in der Kontrollgruppe fand sich ein deutlich höherer Anteil an weiblichen Probanden. Zur Untersuchung der Geruchsleistung wurde ebenfalls die Untersuchungsbatterie Sniffin' Sticks verwendet. Alle Patienten erhielten bereits MPH-Medikation. Zum Untersuchungszeitpunkt wurden sie in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die eine Gruppe zunächst mit und dann ohne Medikation und die andere Gruppe genau umgekehrt untersucht wurden [12]. Lehrner et al. untersuchten in einer großen Studie Altersunterschiede in der Geruchsleistung, wobei Probanden im Alter von 4 bis 90 Jahren eingeschlossen wurden [157]. Für die Sensitivitätsleistung ergaben sich vergleichbare Leistungen zwischen Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. In Bezug auf die Identifikationsleistung schnitten jüngere Kinder (bis 11 Jahre) schlechter ab als Jugendliche und junge Erwachsene [157]. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Geruchsleistung bezogen auf alle drei Domänen ergaben sich in einer Studie von Hummel et al. in der Gruppe 16- bis 55-jähriger Frauen [158].

In der vorliegenden Studie ergaben sich für die Diskriminationsleistung erst unter Einbezug der Kovariaten Geschlecht, Alter und IQ ein signifikantes Ergebnis. Möglicherweise ergeben sich die unterschiedlichen Resultate der beiden genannten Studien durch die deutlichen methodischen Unterschiede.

Bezüglich einer verbesserten Diskriminationsleistung bei medikationsnaiven ADHS-Patienten sind auch hier die neurochemischen und neuroanatomisch Korrelate darzustellen. Schecklmann et al. diskutieren die Ergebnisse in Bezug auf die Diskrimination ebenfalls vor dem Hintergrund einer dopaminergen Dysregulation bei ADHS-Patienten mit entsprechender Beteiligung geruchsprozessierender Strukturen [11].

Die verbesserte Sensitivitätsleistung bei ADHS-Patienten könnte sich durch einen verminderten DA-Tonus im OB erklären, bei verminderter Anzahl nachrückender Stammzellen (siehe 5.1.1) [87], [141]. Neuroanatomisches Korrelat für die Leistung der Diskrimination sind neben dem OB auch höhere kognitive

Zentren wie der OFC und temporale Kortexabschnitte [99], [103], [159]. Neurochemisch erfolgt die Modulation der Diskrimination im OB ebenfalls mittels DA. Eine verminderte DA-Konzentration verschlechtert jedoch die Diskriminationsleistung und verhält sich somit umgekehrt proportional zur Sensitivitätsleistung [102]. Es kann also nicht derselbe Erklärungsansatz dienen. Zusätzlich muss bedacht werden, dass eine verbesserte Diskriminationsleistung im Rahmen dieser Studie nur bei medikationsnaiven Patienten beobachtet wurde und bei Scheckmann et al. nur bei Patienten die ihre Medikation kurzfristig abgesetzt hatten [11].

Dennoch gibt es auch im Fall der Diskriminationsleistung Hinweise, dass eine veränderte Stammzellproliferation verantwortlich sein könnte [86], [91].

Mouret et al. zeigten, dass das Verhindern der Apoptose von neuen Stammzellen im OB nicht zu einer generell verschlechterten Diskriminationsleistung sondern nur zu einer langsameren und erschwerten Verarbeitung führt [91]. Im Gegensatz dazu zeigten Gheusi et al., dass sich die Diskrimination bei Mäusen mit verminderter Stammzellmigration signifikant verschlechterte [140]. Die Diskriminationsleistung ist jedoch nicht nur eine reine Funktion des OB, sondern auch frontale Kortexabschnitte sind hierbei beteiligt [97].

Die vierte Hypothese der Arbeit, dass nach Absetzen der MPH Medikation kurzfristige Verbesserung der Diskriminationsleistung vorliegt ist abzulehnen. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Diskriminationsleistung bei ADHS-Patienten verbessert ist und anzunehmen ist, dass eine dopaminerge Dysregulation unter anderem für die Veränderungen bei ADHS-Patienten erklärt. Die Studienlage zeigt sich allerdings uneinheitlich.

### **5.3 Identifikationsleistung**

In Bezug auf die Identifikationsleistung in dieser Arbeit schnitt die Patientengruppe, welche seit kurzem die MPH-Medikation abgesetzt hatte, schlechter ab als Kontrollen und aktuell medizierten Patienten. Innerhalb der

restlichen Gruppen ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Identifikationsleistung. Unter Berücksichtigung der Kovariaten blieb dieser Effekt bestehen und es ergaben sich zusätzlich signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Gruppen der medikationsnaiven Patienten und solchen die MPH unter 31 Tagen abgesetzt hatten. Diese Ergebnisse sind ebenfalls mit Vorsicht zu interpretieren, aufgrund der bereits unter 5.2 erwähnten möglichen artifiziellen Effekt [138].

Karsz et al. fanden bei ADHS-Patienten verschlechterte Identifikationsleistungen, wobei Romanos et al. und Scheckmann et al. keine Unterschiede in der Identifikationsleistung gefunden hatten [11], [13], [14]. Die Autoren erklärten dies mit der Tatsache, dass die Identifikationsleistung eine höhere Hirnleistung darstellt und im Gegensatz zu Sensitivität und Diskrimination keine Prozessierung im OB stattfindet [11], [13], [159].

Die vorliegende Arbeit und auch die oben genannte von Karsz et al. deuten daraufhin, dass auch die Identifikationsleistung bei ADHS-Patienten verändert sein könnte [14].

Karsz et al. begründen ihre Befunde einer verschlechterten Geruchsidentifikationsleistung bei ADHS-Patienten mit einem dysfunktionalen OFC [14]. Volumenreduktionen, vor allem des rechtsseitigen OFC, konnten mittels bildgebender Studien bei Kindern mit ADHS nachgewiesen werden [14][160]. Passend zu den bildgebenden Befunden zeigte sich in der Studie von Karsz et al. bei der Präsentation von Gerüchen einzeln vor dem rechten und linken Nasenloch eine Lateralisierung, mit schlechterer Identifikationsleistung rechts [14].

Unterschiede in der Methodik der vorliegenden Arbeit zu der von Karsz et al. ergeben sich zum Einen im Alter der Probanden (7 bis 16 Jahre), sowie in der Verwendung des Geruchstests (UPSIT). 11 Probanden nahmen zum Untersuchungszeitpunkt Medikation ein, 33 nicht. Zwischen medizierten und unmedizierten Probanden ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich

der Identifikationsleistung. Bezüglich der Einnahmedauer oder Medikationsnaivität werden keine Angaben gemacht [14]. Es finden sich demnach deutliche methodische Unterschiede zwischen der vorliegenden Arbeit und der genannten von Karst et al. [14].

Als neuronales Korrelat der Geruchsidentifikationsleistung ist der OFC zu nennen [98], [101], [159]. Er stellt einen Anteil des PFC dar und ihm kommt eine große Bedeutung in Bezug auf das Belohnungssystem des menschlichen Gehirns zu [76, p. 218 f]. Veränderungen in diesem Bereich bei ADHS-Patienten werden als Korrelat für das Symptom der Impulskontrollstörung bei dieser Störung gesehen [18]. Der OFC ist dabei in einer Signalschleife mit dem präpiriformen Kortex und der Amygdala eingeschlossen, welche ihre Informationen aus dem OB erhalten. Es existieren weitere Verschaltungen zum Hippocampus. Dieser Signalschleife kommt vereinfacht Bedeutung beim emotionsabhängigen Lernen von Gerüchen und in der Gedächtnisleistung zu [76, p. 218 f]. Dabei stehen Amygdala, Hippocampus und OFC in enger Verbindung bei der Stressregulation und sind durch Geruchswahrnehmung hierin beeinflussbar [161].

Da sich in dieser Arbeit Effekte für die Gruppe ergeben, welche ihre Medikation kurzfristig abgesetzt hat (<6) ergibt sich die Frage ob Absetzphänomene für die Verschlechterung der Identifikationsleistung in dieser Gruppe verantwortlich sein können. Absetzphänomene äußern sich zum Teil unter bestehender MPH Medikation, wenn die Wirkung gegen Abend nachlässt [162]. Hoare et al. konnten zeigen, dass nach Absetzen einer bestehenden Stimulanzienmedikation für mindestens 24 Stunden exekutiv Funktionen bei Patienten mit ADHS verschlechtert sind. Sie interpretieren dies im Rahmen einer fronto-striatalen Dysfunktion bei ADHS [163]. Der bereits erwähnte OFC ist ein Anteil des präfrontalen Kortex, welcher bei der Ausführung exekutiver Funktionen beteiligt ist [61]. Eine kurzfristige Verschlechterung der Identifikationsleistung konnte somit auch mit einem Absetzphänomen und damit verbundener Störung exekutiver Funktion zusammenhängen.

Im Zusammenhang mit der veränderten Sensitivitätsleistung bei AHDS-Patienten wurde bereits in 5.1.1 die Möglichkeit einer veränderten Stammzellmigration diskutiert. Interessanterweise ist auch der Hippocampus neben dem OB zur Stammzellregeneration durch Migration aus der subgranulären Zone (SGZ) des Gyrus dentatus (Teil des Hippocampus) befähigt [81]. Die Stimulation erfolgt hierbei über DISC-1 und Reelin, beides Proteine die bei der Differenzierung von Zellen beteiligt sind [164]. DA bewirkt hier über D1L-Rezeptoren eine erhöhte Überlebensrate von Stammzellen [165]. Verminderte Volumina des Hippocampus und verminderte Stammzellproliferation finden sich bei Patienten mit Depressionen. Unter antidepressiver Medikation kommt es zu einem Anstieg der adulten Neurogenese im Hippocampus [166]. Veränderungen des Geruchsinns finden sich bei Patienten mit affektiven Störungen, wobei es Hinweise für Defizite der Sensitivität und Identifikation gibt [97]. Studien bezüglich der Geruchsleistung bei Kinder oder Jugendlichen existieren bis dato nicht [16]. Beim ADHS liegen häufig affektive Störungen als Komorbiditäten vor. Eine Störung der emotionalen Regulation und des Belohnungssystems liegt bereits bei Kindern mit ADHS vor und besteht häufig noch im Erwachsenenalter [146]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Veränderungen hippocampaler Neurogenese beim ADHS und verschlechterter Identifikation könnte somit vorliegen.

Die fünfte Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass die Identifikationsleistung von ADHS-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden nicht verändert ist, ist somit abzulehnen. Es kann also diskutiert werden ob durch Veränderungen im DA Stoffwechsel bei der ADHS auch eine veränderte Stammzellmigration im Hippocampus einhergeht und sich konsekutiv eine Beeinflussung der damit verbundenen Signalschleife und olfaktorischer Prozessierung ergibt. Eine Vereinheitlichung und Erweiterung der Studienlage ist nötig um die unterschiedlichen Ergebnisse verifizieren zu können. Eine Einschränkung des Befundes ergibt sich auch durch den Befund einer verschlechterten Identifikationsleistung nur bei Patienten die ihre Medikation kurzfristig abgesetzt haben.

## 5.4 Methodische Schwierigkeiten

Im Folgenden soll auf mögliche Limitationen der Arbeit und Schwierigkeiten in der statistischen Auswertung eingegangen werden.

### 5.4.1 *Fehlende Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen in Bezug auf das Alter*

Der statistische Vergleich der Gruppen hinsichtlich demographischer Variablen in dieser Arbeit zeigte, dass zwischen den Untersuchungsgruppen keine Vergleichbarkeit bezüglich des Alters besteht.

Lehrner et al. untersuchten in einer großen Studie Probanden im Alter von 4 bis 90 Jahren Geruchsschwelle, Geruchsidentifikation und Geruchsgedächtnis. Sie fanden bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen keine Unterschiede in der Geruchssensitivität. Bezüglich Identifikation und Geruchsgedächtnis schnitten Kindern im Vergleich zu Erwachsenen schlechter ab [157].

Auch Hummel et al. untersuchten mit Hilfe der Sniffin' Sticks ein großes Sample von 3- bis 12-jährigen bezüglich der Geruchsleistung. Hierbei ergab sich für die Qualitäten Sensitivität und Diskrimination kein Unterschied in der Leistung zwischen den Altersgruppen, wobei die Gruppe der 3- bis 5-jährigen aufgrund der hohen Abbruchquote während der Testung nicht berücksichtigt wurde. Bezüglich der Identifikationsleistung schnitten jüngere Kinder schlechter ab als ältere. Die Autoren postulieren, dass die vorgegebenen Gerüche jüngeren Kindern weniger vertraut sein könnten und aus diesem Grund eine schlechtere Identifikationsleistung vorliegt [167].

Richman et al. entwickelten einen einfachen Geruchsidentifikationstest zur Untersuchung von Kindern zwischen 3,5 und 13 Jahren. Sie wollten damit Fehler vermeiden, die sich durch die Verwendung von Tests zur Untersuchung Erwachsener ergeben. Hierbei zeigte sich, dass die Identifikationsleistung

zwischen dem 3,5. und 5. Lebensjahr noch sehr variabel und geschlechtsabhängig ist, nach dem 6. Lebensjahr jedoch konsistent ohne Geschlechterunterschiede bleibt [168].

Dies Erkenntnis ist passend zu den methodischen Schwierigkeiten, die sich durch die Verwendung eines komplizierten Testverfahrens in der Studie von Hummel et al. ergaben [167]. Zusammenfassend scheinen Altersunterschiede vor dem 6. Lebensjahr und vor allem für den Parameter Identifikation eine Rolle zu spielen.

Wie bereits erwähnt konnten auch altersspezifische Unterschiede für die Identifikationsleistung gefunden werden [168]. Wobei Richman et al. desweiteren auch einen kindgerechten Test zur Überprüfung der Diskriminationsleistung (match-to-sample odorant discrimination task, MODT) entwickelten. Hierbei ergaben sich keine Unterschiede in der Diskriminationsleistung zwischen den Altersgruppen, wobei der Test für die Gruppe der 3- bis 5-jährigen vereinfacht wurde [169]. Aus Tabelle 3.2 geht hervor, dass die Patienten der medikationsnaive Gruppe im Durchschnitt jünger waren ( $118 \pm 21.5$  Monate), einen niedrigeren IQ aufwiesen ( $104 \pm 18.3$ ) und nur eine Patientin beinhalteten (weiblich zu männlich 1:15). Es wäre also eher eine schlechtere Diskriminationsleistung in dieser Patientengruppe aufgrund der genannten Erkenntnisse zu erwarten.

#### *5.4.2 Fehlende Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen in Bezug auf das Geschlecht und geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Geruchsleistung*

Wie bereits zuvor beschrieben ist die Vergleichbarkeit der Kontrollgruppe und der Patientengruppen bezüglich des Geschlechts in dieser Arbeit nicht gegeben. Grund hierfür ist die hohe Zahl der männlichen Probanden in der Patientenstichprobe dieser Studie. In der Auswertung stehen in der Kontrollgruppe 44 gesunde Mädchen und 42 gesunde Jungen, 23 erkrankten Mädchen und 89 erkrankten Jungen in der Patientengruppe gegenüber. Zwar gibt es keine gesicherten Geschlechterunterschiede bezüglich der Prävalenz bei der ADHS, es kommt jedoch häufiger zur Diagnosestellung bei Jungen [1]. In einer

Studie von Cantwell et al. ergab sich ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 4 : 1 der Diagnosestellung in einer Gesellschaftsanalyse [170]. Eine Populationsanalyse von Ramtekkar et. al zeigte ein Geschlechterverhältnis von Jungen zu Mädchen von 2 : 1 bis 3 : 1 bezüglich der Subtypen vorwiegend unaufmerksam und Mischtypus nach DSM IV. Der größte Geschlechterunterschied zeigte sich hier vor allem im jugendlichen Alter (13 bis 17 Jahre). Bezüglich des vorwiegend hyperaktiven Typus ergab sich ein Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich von 2 : 1 mit Erkrankungsgipfel im Kindesalter. Die Autoren schlussfolgern, dass ADHS bei Mädchen, vor allem der vorwiegend unaufmerksame Typus, häufig nicht diagnostiziert wird [1]. Dies entnehmen sie der Diskrepanz von höher festgestellten Jungen-zu-Mädchen-Verhältnissen in klinischen Studien (1 : 10), als in der Populationsstudie [1], [111], [171], [172].

Biederman et al. zeigten in einer klinischen Studie, dass Patientinnen mit ADHS ein geringeres Risiko haben zusätzlich eine oppositionelle Störung, depressive Symptomatik oder Teilleistungsstörungen zu entwickeln, jedoch häufiger Symptome von Unaufmerksamkeit zeigen [173]. Somit ergibt sich eine geringere Diagnoserate bei Mädchen, da sich bei diesen das Störungsbild seltener als offensichtliches Problemverhalten manifestiert [172], [173].

Diese Erkenntnisse könnten die geringe Teilnehmeranzahl von ADHS-Patientinnen an der vorliegenden Studie erklären.

Hummel et al. untersuchten in einer Studie aus dem Jahr 2007 über 3.000 Probanden bezüglich ihrer Geruchs sensitivität, Diskrimination und Identifikation mit der Testbatterie Sniffin' Sticks. Sie konnten zeigen, dass sich Unterschiede in der durchschnittlichen Geruchsleistung (TDI) vor allem zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen ergaben, aber auch Geschlechtsunterschiede bestanden. So schnitten weibliche Probanden zwischen 16 und 55 Jahren mit einem höheren TDI besser ab als männlichen Vergleichsprobanden. Bei Kindern jünger als 16 Jahre ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede [158].

Da es sich bei der hier untersuchten Probandengruppe um Kinder unter 12 Jahren handelt, ist somit ein Einfluss auf das Ergebnis durch geschlechtliche Unterschiede in dieser Studie nicht zu erwarten. Zusätzlich liegt eine geringere weibliche Teilnehmerzahl vor, so dass eine falsch bessere Geruchsleistung nicht zu erwarten ist. Erklärungsansätze in Bezug auf die unterschiedlichen Geruchsleistungen innerhalb der Geschlechter sind unter anderem hormonelle Aspekte, unterschiedliche verbale Fähigkeiten und angeborene Ursachen [158].

#### *5.4.3 Verwendung unterschiedlicher Intelligenztests und fehlende Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen in Bezug auf den Intelligenzquotienten*

In der vorliegenden Arbeit sind die Gruppen untereinander hinsichtlich des IQ nicht vergleichbar. Zur Bestimmung desselbigen wurden unterschiedliche Testverfahren innerhalb der Gruppen angewendet. Dies erfolgte mit Hilfe des HAWIK-III, HAWIK-IV, K-ABC und des CFT-1 zur Erfassung des Intelligenzniveaus bei Grundschulern bis zur 3. Klasse (Alter zwischen 5 und 9 Jahren) [126], [127], [131]. Für Kinder ab der 4. Klasse wurde der erste Testteil des zweiteiligen CFT-20R eingesetzt [132]. Hierbei lagen die Testungen mittels HAWIK-III und -IV bereits durch die Ambulanz der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Uniklinik Würzburg vor. Die Wahl der Intelligenztestung der Kontrollprobanden fiel auf das CFT-Verfahren, da mit dieser Testung mit geringerem Zeitaufwand im Vergleich zum HAWIK das Intelligenzniveau festgestellt werden kann. Die Vergleichbarkeit der beiden Verfahren ist nach Cattell et al. mit  $r = 0.66$  für das Gesamtergebnis gegeben. Im sprachgebundenen Teil ergibt sich im Vergleich lediglich  $r = 0.48$  [131]. Die Vergleichbarkeit des CFT-20R mit anderen Verfahren zur Bestimmung der Intelligenz (HAWIK, PSB, CPM, WIP und weitere) liegt bei  $r = 0.64$  [174]. Der K-ABC korreliert mit anderen Intelligenzverfahren mit  $r = 0.50$  bis  $0.80$  [175]. Bei allen Verfahren handelt es sich um Intelligenztests mit hinreichender Validität, so dass von einer Vergleichbarkeit der IQ-Werte ausgegangen werden kann [126], [127], [130]–[132].

Es stellt sich nun die Frage inwiefern die intellektuelle Begabung das Ergebnis der Geruchstestung beeinflussen kann. Es wurde zunächst davon ausgegangen, dass kognitiv stärkere Kinder im Vergleich zu schwächeren besser abschneiden. Im Fall der Sensitivitätsleistung ergaben sich signifikant unterschiedliche Ergebnisse, die auch nach Korrektur durch Einbezug der Kovariaten (Alter, Geschlecht, Intelligenz) mittels ANCOVA bestehen blieben. Somit ist davon auszugehen, dass in diesem Fall keine Auswirkung durch die Intelligenz auf das Ergebnis zu erwarten ist.

Für den Parameter Diskrimination ergab sich jedoch durch die ANCOVA stärkere bzw. überhaupt erst signifikante Effekte. Auf dies soll im Folgenden eingegangen werden.

#### *5.4.4 Fehlende Signifikanz der Diskriminationsleistung ohne Berücksichtigung der Kovariaten*

Unter Berechnung der ANOVA für die Diskriminationsleistung ergab sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikantes Ergebnis. Ein schwach signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Diskriminationsleistung ergab sich unter Berücksichtigung der Variablen IQ, Alter und Geschlecht bei medikationsnaiven Patienten (ANCOVA Berechnung). Diese erzielten eine tendenziell bessere Diskriminationsleistung als alle anderen Gruppen.

Mittels einer ANCOVA, also eine Varianzanalyse mit Berücksichtigung von potentiellen Einflussfaktoren (Kovariaten), lässt die Aussagekraft (power) der ANOVA erhöhen und der Einfluss der Kovariaten auf die abhängige Variable unterdrücken [139, p. 312]. Die ANCOVA bildet damit eine Art Rauschfilter. Voraussetzung ist aber, dass keine Korrelation zwischen der Kovariaten und der Gruppenzugehörigkeit besteht [138], [139, p. 312].

Hier lässt sich die Aussage der ANOVA bezüglich der Diskriminationsleistung also nur stärken, falls die Parameter IQ, Geschlecht und Alter nicht mit der Gruppenzugehörigkeit korrelieren. Oben wurde aber gezeigt, dass die Gruppen

sich in allen drei Parametern signifikant voneinander unterscheiden. Somit kann das Ergebnis der ANCOVA also allenfalls einen Trend aufzeigen, darf allerdings nicht als klare Aussage gewertet werden.

Unter 5.4.1, 5.4.2 und 5.4.3 wurden potentielle Einflüsse der drei genannten Parameter bereits diskutiert. Vor allem bezüglich des IQ ist eine Beeinflussung der Geruchsleistung nicht eindeutig auszuschließen und somit auch eine Auswirkung auf das Ergebnis der ANCOVA nicht auszuschließen.

#### *5.4.5 Methodische Schwierigkeiten aufgrund des gewählten Studiendesigns*

Verblindungen im Rahmen klinischer Studien gelten als wichtig um Verfälschungen der Ergebnisse durch subjektive Beeinflussung des Untersuchers zu verhindern [176, p. 195].

Schwierigkeiten beim vorliegenden Studiendesign ergeben sich durch die fehlende Verblindung der Probanden. Das heißt, der Untersucher und wusste zu jedem Zeitpunkt zu welcher Gruppe der Proband zugehörig ist. Dabei könnte sich zum Beispiel ein Problem durch das Störungsbild der ADHS ergeben, welches sich unter anderem durch reduzierte Konzentrationsfähigkeit und Hyperaktivität manifestiert [19, p. 5]. Aufgrund der Länge des Untersuchungsgangs sind hier Motivationsschwierigkeiten bei Patienten zu erwarten. Entsprechende Vorbehalte beim Untersucher sind daher denkbar.

Des Weiteren war in dieser Arbeit aufgrund der Einteilung der Probanden in Untergruppen, welche abhängig vom Medikationsstatus sind, eine zufällige Gruppenteilung nicht möglich (Randomisation). Hierdurch sind Verzerrungen der Ergebnisse durch fehlende Repräsentativität der Gruppen möglich [176, p. 195]. Dies zeigt sich in dieser Arbeit durch die fehlende Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht und IQ. Mögliche Ursachen hierfür wurden in 5.4.1, 5.4.2 und 5.4.3 diskutiert.

Die Einteilung der Gruppen erfolgte, um die Auswirkung verschiedener Medikationsstatus zu überprüfen. In 3.1 wird gezeigt, dass MPH sowohl kurzfristige als auch längerfristige Effekte hat, die bei einigen wenigen Tagen und etwa einem Monat eintreten. Eine Grenze bei der Einteilung der Gruppen wurde daher bei sechs Tagen, die andere bei einem Monat gesetzt.

Mittels linearem Trendtest wurden die Sensitivitätsleistungen dieser Gruppen verglichen und ein signifikanter linearer Trend gefunden. Er deutet darauf hin, dass sich die Sensitivitätsleistung nach einer bestimmten Einnahmezeit einem Niveau, vergleichbar mit gesunden Kindern, anpasst.

Voraussetzung für die Linearität des Trendtests ist selbstverständlich, „dass die Abstände zwischen den Kategorien gleich groß sind“ [139, p. 225], was für die Patientengruppen nicht gegeben ist. Die Linearität des Trends ist also Zufall. Es darf nicht geschlossen werden, dass die Sensitivitätsleistung mit der Dauer der MPH-Einnahme linear abnimmt.

## 6 Ausblick und Schlussfolgerung

### 6.1 Ausblick auf mögliche Folgeuntersuchungen

Unter Abschnitt 5.4 wurde bereits auf die methodischen Schwierigkeiten der Arbeit eingegangen. Im Folgenden sollen nun Alternativen zum vorliegenden Vorgehen aufgezeigt werden.

Eine Randomisation der Gruppen erscheint schwierig, da diese eine große Zahl Probanden erfordern würde. Die Teilnahmebereitschaft war im Rahmen dieser Studie gering, was auf den zusätzlichen Aufwand für die Eltern zurückzuführen sein könnte. Für nachfolgende Studien muss versucht werden, durch eine größere Stichprobe die Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander für mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und IQ zu erreichen.

Es besteht die Vermutung, dass komplizierte Testdesigns die Identifikationsleistung bei jüngeren Kindern beeinflussen. Zukünftige Studien müssen daher kindgerechte Testbatterien verwenden [168].

Die Testbatterie Sniffin' Sticks ist für die Altersgruppe 5 bis 15 Jahre untersucht, wobei sie sich im Gesamt-TDI signifikant von 16- bis 55-jährigen unterscheidet und hier schlechter abschneiden [158]. Parallel zur vorliegenden Arbeit wurde eine adaptierte Version der Sniffin' Sticks für Kinder namens SS-K entwickelt, die sich vor allem durch eine verkürzte Untersuchungsdauer auszeichnet. Auch hier zeigte sich, dass vor allem Kinder zwischen 3 und 5 Jahren sich von 6- bis 13-jährigen in der Riechleistung unterscheiden. Ein Vergleich mit der eigentlichen Testbatterie Sniffin' Sticks bleibt noch aus. Hierin liegt ein Ansatz für spätere Geruchstestungen bei Kindern [177].

Eine weitere methodische Schwierigkeit ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich bei der vorliegenden Untersuchung der Geruchsleistung bei unterschiedlichen Medikationsstatus um eine Querschnittstudie handelt. Um die Änderung der Geruchsleistung unter verschiedenen Medikationsstatus tatsächlich beurteilen zu

können, bietet es sich an, die Geruchsleistung der Probanden im Sinne einer Longitudinalstudie zu erfassen. Dies würde bedeuten Probanden wiederholt bei unterschiedlichen Medikationsstatus zu testen [122, p. 112].

Ausgehend von der vorliegenden Arbeit und den vorangegangenen Studien von Romanos et al. und Schecklmann et al. [11], [13] ergeben sich neue Fragestellungen und daraus resultierende Studiendesigns.

In der vorliegenden Studie wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen klinischer Wirksamkeit der Stimulanzienmedikation und Verbesserung der Geruchsleistung nicht untersucht. Dies könnte ein interessanter Aspekt für Folgestudien sein, da es unter Patienten immer wieder sogenannte Non-Responder für Stimulanzienmedikation gibt [9, p. 245].

Vor allem aber ergeben sich Fragen hinsichtlich der Pathophysiologie der Geruchsfunktion bei AHDS-Patienten. Zwar stellt die Überlegung zur Veränderung der Stammzellproliferation durch die dopaminerge Dysregulation bei ADHS einen Erklärungsansatz dar, dennoch fehlen aktuell genauere Erkenntnisse über die Funktion der nachrückenden Stammzellen in den OB. Es ergeben sich verschiedene Hinweise in Bezug auf die Wichtigkeit zum Erhalt der neuronalen Integrität des OB und auch in Bezug auf die Diskriminationsleistung [81], [140], [178]. Ergebnisse bei der Untersuchung von M.-Parkinson-Patienten könnten hierbei als Orientierung gesehen werden. Bei diesen Patienten tritt schon vor Erkrankungsausbruch eine Verschlechterung aller drei Geruchsdomänen auf. Pathophysiologisch liegt ein dopaminerges Defizit durch den Niedergang dopaminerge Neurone in der Substantia nigra bei dieser Erkrankung vor [15]. Noch sind die genauen Mechanismen, die zur Verschlechterung des Geruchssinns bei Parkinson führen, nicht bekannt. Dennoch fand sich in verschiedenen Studien eine verminderte Stammzellproliferation in der SVZ bei Patienten und konsekutiv eine erhöhte Anzahl dopaminergere Zellen im OB [94], [116]. Da DA im OB die Transmission von Gerüchen mittels D<sub>2</sub>-Rezeptoren innerhalb der Glomeruli unterdrückt,

könnte dies eine Erklärung für die verschlechterte Geruchsleistung sein [87], [116].

In Kapitel 1.5.6 wurde auf die verschiedenen Geruchsqualitäten und ihr neuronales Korrelat eingegangen. Die Sensitivitäts- und teilweise die Diskriminationsleistung sind dabei im OB anzusiedeln [102]. Es müssen also folglich noch andere Mechanismen für die globale Geruchsverschlechterung beim M. Parkinson vorliegen. Diese Erkenntnis ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit zu sehen, da sich eindeutige Ergebnisse allein für die Sensitivität ergeben. Zur weiteren Verifizierung der pathophysiologischen Hintergründe in Bezug auf Diskrimination und Identifikation könnten funktionell bildgebende Studien hilfreich sein um entsprechende Hirnareale zu definieren. Schecklmann et al. zeigten 2011 in der bereits erwähnten Studie eine verminderte Aktivierung des inferioren frontalen Kortex und des temporalen Kortex. Unter MPH-Einnahme verbesserte sich die Aktivierung im temporalen Kortex der Probanden. Ebenso kam es zur Normalisierung der ursprünglich verbesserten Diskriminationsfähigkeit [11].

Ein interessanter Aspekt ist die Verbindung limbischer Strukturen mit dem OFC. Im Rahmen der zentralen Geruchsprozessierung kommen diesen Aufgaben wie Gedächtnisfunktion und Stressbewältigung zu [161]. Kahohisa et al. postulieren, dass angenehme Gerüche ein mögliches Mittel zur Behandlung von depressiven Patienten sein könnte [161]. Tatsächlich fanden sich neben Verschlechterungen der Sensitivität und Identifikation vor allem Veränderungen im Hinblick auf die hedonistische Bewertung und Wahrnehmung von Gerüchen [16], [97]. Es zeigte sich, dass ein erhöhtes Stressniveau sowohl depressive Symptome als auch verminderte Zellproliferation im OB und im Hippocampus zur Folge haben kann [97]. Belnoue et al. zeigten, dass bei Mäusen, die pränatalem Stress ausgesetzt waren, die Stammzellproliferation in der SGZ vermindert ist [179]. Es ist bekannt, dass pränataler Stress neben anderen Einflüssen wie dem Rauchen ebenfalls positiv mit dem Auftreten von ADHS korreliert [18].

Inwiefern eine dopaminerge Dysregulation Auswirkungen auf die Stammzellproliferation in der SGZ hat und welche Folgen sich hieraus für die Geruchsfunktion ergeben, könnte ebenfalls Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

## 6.2 Schlussfolgerung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse der vorangegangenen Arbeit von Romanos et al. zu bestätigen und sie durch die Berücksichtigung verschiedener Medikationsstatus mit MPH bei Patienten zu erweitern [13]. Wie oben beschrieben ließen sich die Ergebnisse in Bezug auf eine verbesserte Geruchssensitivität bei ADHS-Patienten bestätigen und es kann spekuliert werden, dass sich, unter Medikation mit MPH, die Sensitivitätsleistung nach einer bestimmten Einnahmezeit einem Niveau, vergleichbar mit gesunden Kindern, anpasst. Auch bezüglich der Geruchsleistungen Diskrimination und Identifikation konnten in dieser Studie Veränderungen bei ADHS-Patienten festgestellt werden. Auch andere Studien zur Geruchsfunktion bei ADHS zeigten zu genannten Parametern Veränderungen [12], [14]. Diese Ergebnisse lassen sich mit bestehenden Erkenntnissen einer dopaminergen Dysregulation bei der ADHS [18], [65] in Einklang bringen und stehen in Kongruenz mit Aspekten der Pathophysiologie der Störung.

Da die Diagnosestellung der ADHS weiterhin rein klinisch erfolgt, könnte sich durch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse eine zusätzliche Möglichkeit zur Objektivierung der Diagnose ergeben. Wünschenswert wäre der Einsatz der Geruchsfunktion als Biomarker für diese Störung. Thome et al. diskutieren in einer Arbeit potentielle Biomarker der AHDS [121]. Neben neurophysiologischen, und bildgebenden Markern werden neuropsychologische Marker angeführt, unter denen auch die Geruchsfunktion zu finden ist [121]. Die Autoren diskutieren ihnen Hand der Studien von Romanos et al. und Schecklmann et al. [11], [13], [121]. Sie postulieren die verbesserte Geruchssensitivität aufgrund der Effektstärke der Studien als potentiellen Marker für ADHS im Kindesalter [121].

Die vorliegende Arbeit ist ein weiterer Schritt zur Etablierung der Geruchssensitivität als Biomarker. Aufgrund der hier gewonnenen Erkenntnisse ist auch die Möglichkeit denkbar, das Ansprechen auf eine Stimulanzienmedikation und den Medikationsstaus mit zu beurteilen. Zur genaueren Verifizierung der Zusammenhänge sind hier jedoch Folgestudien, wie zum Beispiel Longitudinalstudien, nötig.

Auch zur genauen Klärung der pathophysiologischen Hintergründe der Geruchsfunktionsveränderung, sowie Verifizierung auf welche Art und Weise die Parameter Diskrimination und Identifikation bei der ADHS verändert sind, sind Folgestudien notwendig.

## Literaturverzeichnis

- [1] U. P. Ramtekkar, A. M. Reiersen, A. A. Todorov, and R. D. Todd, "Sex and age differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms and diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11," 2010.
- [2] J. Biederman, S. V Faraone, M. C. Monuteaux, M. Bober, and E. Cadogen, "Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited.," *Biol. Psychiatry*, vol. 55, no. 7, pp. 692–700, Apr. 2004.
- [3] S. Schmidt and F. Petermann, "Entwicklungspsychopathologie der ADHS," *Zeitschrift für Psychiatr. Psychol. und Psychother.*, vol. 56, no. 4, pp. 265–274, Oct. 2008.
- [4] J. Biederman and S. V Faraone, "Attention-deficit hyperactivity disorder.," *Lancet*, vol. 366, no. 9481, pp. 237–48, 2005.
- [5] The MTA Cooperative Group, "A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder," *Arch Gen Psychiatry*, vol. 56, 1999.
- [6] The MTA Cooperative Group, "National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: Changes in Effectiveness and Growth After the End of Treatment," *Pediatrics*, vol. 113, no. 4, 2004.
- [7] The MTA Cooperative Group, "National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: 24-Month Outcomes of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder," *Pediatrics*, vol. 113, no. 4, 2004.
- [8] I. Köster, I. Schubert, M. Döpfner, C. Adam, P. Ihle, and G. Lehmkuhl, "Hyperkinetische Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Zur Häufigkeit des Behandlungsanlasses in der ambulanten Versorgung nach den Daten der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen (1998–2001)," *Z. Kinder. Jugendpsychiatr. Psychother.*, vol. 32, no. 3, pp. 157–66, Jul. 2004.
- [9] A. Müller, G. Candrian, and J. Kropotov, *ADHS Neurodiagnostik in der Praxis*, 1st ed. Berlin Heidelberg, 2011.
- [10] C. Jacobs and F. Petermann, "Diagnostik und Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen," *Monatsschrift Kinderheilkd.*, vol. 155, no. 10, pp. 921–927, Sep. 2007.
- [11] M. Schecklmann, M. Schaldecker, S. Aucktor, J. Brast, K. Kirchgässner, A. Mühlberger, A. Warnke, M. Gerlach, A. J. Fallgatter, and M. Romanos, "Effects of methylphenidate on olfaction and frontal and temporal brain oxygenation in children with ADHD.," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 45, no. 11, pp.

1463–1470, Nov. 2011.

- [12] M. Schecklmann, E. Schenk, A. Maisch, S. Kreiker, C. Jacob, A. Warnke, M. Gerlach, A. J. Fallgatter, and M. Romanos, “Altered frontal and temporal brain function during olfactory stimulation in adult attention-deficit/hyperactivity disorder.,” *Neuropsychobiology*, vol. 63, no. 2, pp. 66–76, Jan. 2011.
- [13] M. Romanos, T. J. Renner, M. Schecklmann, B. Hummel, M. Roos, C. von Mering, P. Pauli, H. Reichmann, A. Warnke, and M. Gerlach, “Improved odor sensitivity in attention-deficit/hyperactivity disorder.,” *Biol. Psychiatry*, vol. 64, no. 11, pp. 938–940, Dec. 2008.
- [14] F. R. Karsz, A. Vance, V. A. Anderson, P. G. Brann, S. J. Wood, C. Pantelis, and W. J. Brewer, “Olfactory Impairments in Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder,” *Clin. Psychiatry*, vol. 69, no. September, pp. 1462–1468, 2008.
- [15] R. L. Doty, “Olfactory dysfunction in Parkinson disease.,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 8, no. 6, pp. 329–39, Jun. 2012.
- [16] M. Schecklmann, C. Schwenck, R. Taurines, C. Freitag, A. Warnke, M. Gerlach, and M. Romanos, “A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders.,” *J. Neural Transm.*, vol. 120, no. 1, pp. 121–130, Jan. 2013.
- [17] P. J. Moberg, S. E. Arnold, R. L. Doty, R. E. Gur, C. C. Balderston, D. R. Roalf, R. C. Gur, C. G. Kohler, S. J. Kaner, S. J. Siegel, and B. I. Turetsky, “Olfactory functioning in schizophrenia: relationship to clinical, neuropsychological, and volumetric MRI measures.,” *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, vol. 28, no. 8, pp. 1444–1461, Nov. 2006.
- [18] B. Wankerl, J. Hauser, T. A. Sontag, O. Tucha, and K. W. Lange, “Neurobiologische Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung,” *Fortschritte der Neurol. Psychiatr.*, vol. 1, pp. 9–29, 2014.
- [19] K. G. Kahl, J. H. Puls, G. Schmid, and J. Spiegler, *Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen*. 2012.
- [20] J. Biederman, “Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview.,” *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1215–20, Jun. 2005.
- [21] K. Rubia, R. Halari, A. Christakou, and E. Taylor, “Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate.,” *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 364, no. 1525, pp. 1919–31, Jul. 2009.

- [22] L. S. Goldman, M. Genel, R. J. Bezman, and P. J. Slanetz, "Diagnosis and Treatment of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents," 1998.
- [23] M. Romanos, C. Schwenck, and S. Walitza, "Diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood and adolescence.," *Nervenarzt*, vol. 79, no. 7, pp. 782–90, Jul. 2008.
- [24] R. Schlack, H. Hölling, B.-M. Kurth, and M. Huss, "Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland," *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz*, vol. 50, no. 5–6, pp. 827–35, 2007.
- [25] S. Faraone, J. Biederman, and M. C. Monuteaux, "Further evidence for the diagnostic continuity between child and adolescent ADHD," *J. Atten. Disord.*, vol. 6, no. 1, pp. 5–13, Jan. 2002.
- [26] R. C. Kessler, D. Ph, L. Adler, R. Barkley, J. Biederman, C. K. Conners, O. Demler, S. V Faraone, L. L. Greenhill, M. J. Howes, K. Secnik, T. Spencer, T. B. Ustun, E. E. Walters, and A. M. Zaslavsky, "The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication," *Am. J. Psychiatry*, vol. 163, no. 14, pp. 716–723, 2006.
- [27] A. E. Doyle, S. V Faraone, L. J. Seidman, E. G. Willcutt, J. T. Nigg, I. D. Waldman, B. F. Pennington, J. Peart, and J. Biederman, "Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD?," *J. Child Psychol. Psychiatry.*, vol. 46, no. 7, pp. 774–803, Jul. 2005.
- [28] J. T. Nigg, E. G. Willcutt, A. E. Doyle, and E. J. S. Sonuga-Barke, "Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes?," *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1224–30, Jun. 2005.
- [29] S. V Faraone and J. Biederman, "Neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder.," *Biol. Psychiatry*, vol. 63 Suppl 1, no. Acc 725, pp. 3–9, Jan. 1998.
- [30] S. V Faraone, R. H. Perlis, A. E. Doyle, J. W. Smoller, J. J. Goralnick, M. a Holmgren, and P. Sklar, "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder.," *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1313–23, Jun. 2005.
- [31] L. Zhang, S. Chang, Z. Li, K. Zhang, Y. Du, J. Ott, and J. Wang, "ADHDgene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder.," *Nucleic Acids Res.*, vol. 40, no. Database issue, pp. D1003–D1009, Jan. 2012.

- [32] S. Friedel, K. Saar, S. Sauer, a Dempfle, S. Walitza, T. Renner, M. Romanos, C. Freitag, C. Seitz, H. Palmason, a Scherag, C. Windemuth-Kieselbach, B. G. Schimmelmann, C. Wewetzer, J. Meyer, a Warnke, K. P. Lesch, R. Reinhardt, B. Herpertz-Dahlmann, M. Linder, a Hinney, H. Remschmidt, H. Schäfer, K. Konrad, N. Hübner, and J. Hebebrand, "Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD.," *Mol. Psychiatry*, vol. 12, no. 10, pp. 923–33, Oct. 2007.
- [33] B. Madras, L. Gracz, P. Meltzer, A. Liang, D. Elmaleh, M. Kaufman, and A. Fischman, "Altoprane, a SPECT or PET imaging probe for dopamine neurons: II. Distribution to dopamine-rich regions of primate brain.," *Synapse*, vol. 29, no. 2, pp. 105–115, 1998.
- [34] B. E. Leonard, D. McCartan, J. White, and D. J. King, "Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects.," *Hum. Psychopharmacol.*, vol. 19, no. 3, pp. 151–80, Apr. 2004.
- [35] D. Wallis, H. F. Russell, and M. Muenke, "Review: Genetics of attention deficit/hyperactivity disorder.," *J. Pediatr. Psychol.*, vol. 33, no. 10, pp. 1085–99, 2008.
- [36] K. H. Krause, S. H. Dresel, J. Krause, H. F. Kung, and K. Tatsch, "Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography.," *Neurosci. Lett.*, vol. 285, no. 2, pp. 107–10, May 2000.
- [37] D. D. Dougherty, A. A. Bonab, T. J. Spencer, S. L. Rauch, B. K. Madras, and A. J. Fischman, "Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder," vol. 354, pp. 2132–2133, 1999.
- [38] V. a Russell, T. Sagvolden, and E. B. Johansen, "Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder.," *Behav. Brain Funct.*, vol. 1, p. 9, Jul. 2005.
- [39] F. Schneider and G. R. Fink, *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
- [40] F. X. Castellanos, P. P. Lee, W. Sharp, N. O. Jeffries, D. K. Greenstein, L. S. Clasen, R. S. James, C. L. Ebens, J. M. Walter, A. Zijdenbos, A. C. Evans, J. N. Giedd, J. L. Rapoport, and P. Page, "Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder," *J. merican Med. Assoc.*, vol. 288, no. 14, 2002.
- [41] F. X. Castellanos and M. Acosta, "The neuroanatomy of attention deficit/hyperactivity disorder," *Rev. Neurol.*, vol. 28, no. 1, 2004.
- [42] E. M. Valera, S. V Faraone, K. E. Murray, and L. J. Seidman, "Meta-analysis

- of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder.," *Biol. Psychiatry*, vol. 61, no. 12, pp. 1361–9, Jun. 2007.
- [43] E. Steinmann, M. Siniatchkin, F. Petermann, and W.-D. Gerber, "ADHS im Kindesalter: ätiologische und therapeutische Ansätze mit dem Schwerpunkt der Bildgebung," *Zeitschrift für Neuropsychol.*, vol. 23, no. 4, pp. 193–203, Jan. 2012.
- [44] J. Biederman, N. Makris, E. M. Valera, M. C. Monuteaux, J. M. Goldstein, S. Buka, D. L. Boriell, S. Bandyopadhyay, D. N. Kennedy, V. S. Caviness, G. Bush, M. Aleari, P. Hammerness, S. V Faraone, and L. J. Seidman, "Towards further understanding of the co-morbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes.," *Psychol. Med.*, vol. 38, no. 7, pp. 1045–56, Jul. 2008.
- [45] T. Frodl and N. Skokauskas, "Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects.," *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 125, no. 2, pp. 114–26, Feb. 2012.
- [46] P. Shaw, K. Eckstrand, W. Sharp, J. Blumenthal, J. P. Lerch, D. Greenstein, L. Clasen, and A. Evans, "Attention-deficit / hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation," vol. 104, no. 49, pp. 1–6, 2007.
- [47] C. J. Vaidya, G. Austin, G. Kirkorian, H. W. Ridlehuber, J. E. Desmond, G. H. Glover, and J. D. Gabrieli, "Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, no. 24, pp. 14494–9, Nov. 1998.
- [48] S. Cortese, C. Kelly, C. Chabernaud, E. Proal, A. Di Martino, M. P. Milham, and F. X. Castellanos, "Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta - Analysis of 55 fMRI Studies," *Am. J. Psychiatry*, vol. 169, no. October, pp. 1038–1055, 2012.
- [49] N. D. Volkow, G. J. Wang, J. S. Fowler, J. Logan, B. Angrist, R. Hitzemann, J. Lieberman, and N. Pappas, "Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 154, no. 1, pp. 50–5, Jan. 1997.
- [50] M. Freissmuth, S. Offermanns, and S. Böhm, *Pharmakologie & Toxikologie Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 2012.
- [51] T. E. Wilens, "Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder.," *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 28, no. 3 Suppl 2, pp. S46–53, Jun. 2008.
- [52] T. Sagvolden, E. B. Johansen, H. Aase, and V. A. Russell, "A dynamic

- developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes.," *Behav. Brain Sci.*, vol. 28, no. 3, pp. 397–419; discussion 419–68, Jun. 2005.
- [53] M. V Solanto, "Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration.," *Behav. Brain Res.*, vol. 94, no. 1, pp. 127–52, Jul. 1998.
- [54] E. B. Johansen, H. Aase, A. Meyer, and T. Sagvolden, "Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes.," *Behav. Brain Res.*, vol. 130, no. 1–2, pp. 37–45, Mar. 2002.
- [55] N. D. Volkow, G. J. Wang, J. S. Fowler, S. J. Gatley, J. Logan, Y. S. Ding, R. Hitzemann, and N. Pappas, "Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 155, no. 10, pp. 1325–31, Oct. 1998.
- [56] N. D. Volkow, G.-J. Wang, J. S. Fowler, and Y.-S. Ding, "Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder.," *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1410–5, Jun. 2005.
- [57] K. L. Davis, D. Charney, and J. T. Coyle, *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress: An Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, no. 15. 2002.
- [58] A. Grace, "The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function.," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 37, no. 2, pp. 111–29, Feb. 1995.
- [59] N. Ilgin, S. Senol, K. Gucuyener, N. Gokcora, and S. Sener, "Is increased D<sub>2</sub> receptor availability associated with response to stimulant medication in ADHD.," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 43, no. 11, pp. 755–60, Nov. 2001.
- [60] S. R. Pliszka, J. T. McCracken, and J. W. Maas, "Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives.," *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, vol. 35, no. 3, pp. 264–72, Mar. 1996.
- [61] A. F. T. Arnsten, "Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways.," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 67 Suppl 8, pp. 7–12, Jan. 2006.
- [62] S. R. Pliszka, "The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder.," *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1385–90, Jun. 2005.
- [63] K. Sevecke, S. Battel, R. Dittmann, G. Lehmkuhl, and M. Döpfner, "Wirksamkeit von Atomoxetin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

- mit ADHS: Eine systematische Übersicht,” *Nervenarzt*, vol. 77, no. 3, pp. 294–308, 2006.
- [64] J. F. Quist, C. L. Barr, R. Schachar, W. Roberts, M. Malone, R. Tannock, V. S. Basile, and J. Beitchman, “The serotonin 5-HT<sub>1B</sub> receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder,” *Mol. Psychiatry*, vol. 8, pp. 98–102, 2003.
- [65] T. J. Renner, M. Gerlach, M. Romanos, M. Herrmann, A. Reif, a J. Fallgatter, and K.-P. Lesch, “Neurobiologie des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms,” *Nervenarzt*, vol. 79, pp. 771–781, 2008.
- [66] F. X. Castellanos and R. Tannock, “Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 3, no. 8, pp. 617–28, Aug. 2002.
- [67] T. Jans, S. Kreiker, and A. Warnke, “Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter,” *Nervenarzt*, vol. 79, no. 7, pp. 791–800, 2008.
- [68] M. Döpfner, J. Fröhlich, and G. Lehmkuhl, *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)*, 2nd ed. 2013.
- [69] M. Döpfner and G. Lehmkuhl, “Evidenzbasierte Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS),” *Prax. Kinderpsychol. Kinderpsychiatr.*, vol. 51, pp. 419–440, 2002.
- [70] J. M. Fegert, H. Bode, I. Hach, L. Hargarter, and W. E. Müller, “Behandlung mit Methylphenidat im Kindesalter,” *Monatsschrift Kinderheilkd.*, vol. 155, no. 8, pp. 747–752, Jul. 2007.
- [71] J. S. Markowitz, D. Pharm, C. L. Devane, L. K. Pestreich, K. S. Patrick, D. Ph, and R. Muniz, “threo-Methylphenidate: An Exploratory Study,” vol. 16, no. 6, pp. 687–698, 2006.
- [72] F. X. Castellanos, “Toward a Pathophysiology of Attention-Deficit/Hyperactivint Disorder,” *Clin. Pediatr. (Phila.)*, vol. 36, no. 7, pp. 381–393, Jul. 1997.
- [73] P. J. Gresch, a F. Sved, M. J. Zigmond, and J. M. Finlay, “Local influence of endogenous norepinephrine on extracellular dopamine in rat medial prefrontal cortex,” *J. Neurochem.*, vol. 65, no. 1, pp. 111–6, 1995.
- [74] M. Ishimatsu, Y. Kidani, A. Tsuda, and T. Akasu, “Effects of Methylphenidate on the Membrane Potential and Current in Neurons of the Rat Locus Coeruleus,” pp. 1206–1212, 2002.
- [75] A. P. Akay, G. C. Kaya, N. I. Emiroğlu, A. Aydin, E. S. Monkul, C. Taşçı, S. Miral, and H. Durak, “Effects of long-term methylphenidate treatment: a

- pilot follow-up clinical and SPECT study.," *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 30, no. 7, pp. 1219–24, Sep. 2006.
- [76] M. Trepel, *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. 2004.
- [77] J. Albrecht and M. Wiesmann, "The human olfactory system. Anatomy and physiology," *Nervenarzt*, vol. 77, no. 8, pp. 931–939, Aug. 2006.
- [78] R. Klinke, H.-C. Pape, and S. Silbernagl, *Physiologie*, 5th ed. 2005.
- [79] S. DeMaria and J. Ngai, "The cell biology of smell.," *J. Cell Biol.*, vol. 191, no. 3, pp. 443–52, Nov. 2010.
- [80] A. Y. Hsia, J. Vincent, P. Lledo, E. Kiyokage, Y. Pan, Z. Shao, K. Kobayashi, G. Szabo, Y. Yanagawa, Y. Hayashida, C. V. Rodríguez, G. Ogata, G. J. Partida, H. Oi, W. Stradleigh, S. C. Lee, A. F. Colado, A. T. Ishida, M. L. Fletcher, A. V. Masurkar, J. Xing, F. Imamura, and W. Xiong, "Dopamine Depresses Synaptic Inputs Into the Olfactory Bulb Dopamine Depresses Synaptic Inputs Into the Olfactory Bulb," pp. 1082–1085, 2011.
- [81] M. C. Whitman and C. a Greer, "Adult neurogenesis and the olfactory system.," *Prog. Neurobiol.*, vol. 89, no. 2, pp. 162–75, Oct. 2009.
- [82] T. a Cleland and P. Sethupathy, "Non-topographical contrast enhancement in the olfactory bulb.," *BMC Neurosci.*, vol. 7, p. 7, Jan. 2006.
- [83] K. Kosaka and T. Kosaka, "Synaptic Organization of the Glomerulus in the Main Olfactory Bulb: Compartments of the Glomerulus and Heterogeneity of the Periglomerular Cells.," *Anat. Sci. Int.*, vol. 80, no. 2, pp. 80–90, Jun. 2005.
- [84] P.-M. Lledo, F. T. Merkle, and A. Alvarez-Buylla, "Origin and function of olfactory bulb interneuron diversity.," *Trends Neurosci.*, vol. 31, no. 8, pp. 392–400, Aug. 2008.
- [85] M. Wachowiak and M. T. Shipley, "Coding and synaptic processing of sensory information in the glomerular layer of the olfactory bulb," *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 17, no. 4, pp. 411–423, 2006.
- [86] G. Gheusi, G. Lepousez, and P. Lledo, "Adult-Born Neurons in the Olfactory Bulb : Integration and Functional Consequences," no. September 2012, pp. 49–72, 2013.
- [87] D. Berkowicz and P. Trombley, "Dopaminergic modulation at the olfactory nerve synapse.," *Brain Res.*, vol. 855, no. 1, pp. 90–9, Feb. 2000.
- [88] A. Y. Hsia, J. Vincent, P. Lledo, N. M. Abraham, R. Vincis, S. Lagier, I. Rodriguez, A. Carleton, and J. P. McGann, "Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb," *J. Neurophysiol.*, vol. 82, pp. 1082–1085, 1999.

- [89] D. a Wilson and J. G. Wood, "Functional consequences of unil ateral olfactory deprivation: time-course and age sensitivity.," *Neuroscience*, vol. 49, no. 1, pp. 183–92, Jul. 1992.
- [90] A. Borta and G. U. Höglinger, "Dopamine and adult neurogenesis.," *J. Neurochem.*, vol. 100, no. 3, pp. 587–95, Feb. 2007.
- [91] A. Mouret, G. Lepousez, J. Gras, M.-M. Gabellec, and P.-M. Lledo, "Turnover of newborn olfactory bulb neurons optimizes olfaction.," *J. Neurosci.*, vol. 29, no. 39, pp. 12302–12314, Sep. 2009.
- [92] M. M. Moreno, C. Linster, O. Escanilla, J. Sacquet, A. Didier, and N. Mandairon, "Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 42, pp. 17980–17985, Oct. 2009.
- [93] V. Breton-Provencher, M. Lemasson, M. R. Peralta, and A. Saghatelian, "Interneurons produced in adulthood are required for the normal functioning of the olfactory bulb network and for the execution of selected olfactory behaviors.," *J. Neurosci.*, vol. 29, no. 48, pp. 15245–15257, Dec. 2009.
- [94] G. U. Höglinger, P. Rizk, M. P. Muriel, C. Duyckaerts, W. H. Oertel, I. Caille, and E. C. Hirsch, "Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease.," *Nat. Neurosci.*, vol. 7, no. 7, pp. 726–35, Jul. 2004.
- [95] J. Gottfried, "Smell: central nervous processing.," *Adv. Otorhinolaryngol.*, vol. 63, no. p 337, pp. 44–69, Jan. 2006.
- [96] J. S. Martzke, L. C. Kopala, and K. P. Good, "Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders: review and methodological considerations," *Biol. Psychiatry*, vol. 42, no. 8, pp. 721–732, Oct. 1997.
- [97] B. Atanasova, J. Graux, W. El Hage, C. Hommet, V. Camus, and C. Belzung, "Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders.," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 32, no. 7, pp. 1315–1325, 2008.
- [98] M. Jones-Gotman and R. J. Zatorre, "Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision," vol. 26, no. 3, pp. 387–400, 1988.
- [99] R. J. Zatorre and M. Jones-Gotman, "Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy," *Oxford Univ. Press*, pp. 71–84, 1991.
- [100] D. H. Zald and J. V Pardo, "Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 94, no. 8, pp. 4119–4124, 1997.
- [101] G. Bersani, A. Quartini, F. Ratti, G. Pagliuca, and A. Gallo, "Olfactory

- identification deficits and associated response inhibition in obsessive - compulsive disorder: On the scent of the orbitofronto-striatal model,” *Psychiatry Res.*, vol. 210, no. 1, pp. 208–214, Nov. 2013.
- [102] J. L. Tillerson, W. M. Caudle, J. M. Parent, C. Gong, T. Schallert, and G. W. Miller, “Olfactory discrimination deficits in mice lacking the dopamine transporter or the D2 dopamine receptor.,” *Behav. Brain Res.*, vol. 172, no. 1, pp. 97–105, Sep. 2006.
- [103] R. W. Friedrich, “Mechanisms of odor discrimination: neurophysiological and behavioral approaches.,” *Trends Neurosci.*, vol. 29, no. 1, pp. 40–47, Jan. 2006.
- [104] A. Haehner, S. Henkel, P. Hopp, S. Hallmeyer-Elgner, U. Reuner, H. Reichmannch, and T. Hummela, “Olfactory function in patients with and without temporal lobe resection,” *Epilepsy Behav.*, vol. 25, no. 4, 2012.
- [105] H. Potter and N. Butters, “An assesment of olfacotry deficits in patients with damage to prefrontal cortex,” *Neuropsychologia*, vol. 18, pp. 621–628, 1980.
- [106] E. T. Rolls, M. L. Kringelbach, and I. E. T. de Araujo, “Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 18, no. 3, pp. 695–703, Aug. 2003.
- [107] V. Schöpf and K. Kollndorfer, “Klinische Geruchstestungen – warum Befragungen alleine nicht ausreichen,” *HNO*, vol. 63, no. 7, pp. 511–515, 2015.
- [108] R. L. Doty, P. Shaman, and M. Dann, “Development of the university of pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function,” *Physiol. Behav.*, vol. 32, no. 3, pp. 489–502, 1984.
- [109] W. S. Cain, J. F. Gent, R. B. Goodspeed, and G. Leonard, “Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center.,” *The Laryngoscope*, vol. 98, no. 1, pp. 83–88, 1988.
- [110] T. Hummel, B. Sekinger, S. R. Wolf, E. Pauli, G. Kobal, and T. Hummel, “Sniffin’ Sticks: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold,” *Chem. Senses*, vol. 22, no. 39–52, 1997.
- [111] M. Wolfensberger and I. Schnieper, “Sniffin’ Sticks®: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag,” *HNO*, vol. 47, pp. 629–636, 1999.
- [112] T. Hummel, L. Klimek, A. Welge-Lüssen, G. Wolfensberger, H. Gudziol, B. Renner, and G. Kobal, “Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen,” *HNO*, vol. 48, no. 6, pp. 481–485, 2000.

- [113] R. I. Meshulam, P. J. Moberg, R. N. Mahr, and R. L. Doty, "Olfaction in Neurodegenerative Disease," *Arch. Neurol.*, vol. 55, pp. 84–90, 1998.
- [114] P. J. Moberg, V. Kamath, D. M. Marchetto, M. E. Calkins, R. L. Doty, C.-G. Hahn, K. E. Borgmann-Winter, C. G. Kohler, R. E. Gur, and B. I. Turetsky, "Meta-Analysis of Olfactory Function in Schizophrenia, First-Degree Family Members, and Youths At-Risk for Psychosis.," *Schizophr. Bull.*, pp. 1–10, May 2013.
- [115] L. Bennetto, E. S. Kushner, and S. L. Hyman, "Olfaction and taste processing in autism.," *Biol. Psychiatry*, vol. 62, no. 9, pp. 1015–21, Nov. 2007.
- [116] E. Huisman, H. B. M. Uylings, and P. V Hoogland, "A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease.," *Mov. Disord.*, vol. 19, no. 6, pp. 687–692, Jun. 2004.
- [117] H. Braak, K. Del, U. Rüb, R. A. I. De Vos, E. N. H. Jansen, and E. Braak, "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson ' s disease," vol. 24, pp. 197–211, 2003.
- [118] A. Ghanizadeh, M. Bahrani, R. Miri, and A. Sahraian, "Smell identification function in children with attention deficit hyperactivity disorder.," *Psychiatry Investig.*, vol. 9, no. 2, pp. 150–153, Jun. 2012.
- [119] M. Schecklmann, M. Romanos, F. Bretscher, M. M. Plichta, A. Warnke, and A. J. Fallgatter, "Prefrontal oxygenation during working memory in ADHD.," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 44, no. 10, pp. 621–628, Jul. 2010.
- [120] K. Strimbu and J. A. Tavel, "What are Biomarkers?," vol. 5, no. 6, pp. 463–466, 2010.
- [121] J. Thome, A. Ehliis, A. J. Fallgatter, K. Krauel, K. W. Lange, P. Riederer, M. Romanos, R. Taurines, O. Tucha, M. Uzbekov, and M. Gerlach, "Biomarkers for attention-deficit / hyperactivity disorder ( ADHD ). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD," *World J. Biol. Psychiatry*, vol. 13, no. March, pp. 379–400, 2012.
- [122] M. Häder, *Empirische Sozialforschung: eine Einführung*, 3rd ed. Wiesbaden, 2015.
- [123] D. D. Langleben, P. D. Acton, G. Austin, I. Elman, G. Krikorian, J. R. Monterosso, O. Portnoy, H. W. Ridlehuber, and H. W. Strauss, "Effects of Methylphenidate Discontinuation on Cerebral Blood Flow in Prepubescent Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder," *Nucl. Med.*, vol. 43, no. 12, pp. 1624–1630, 2002.
- [124] T. M. Achenbach, "Child Behavior Checklist/4-18." 1991.

- [125] M. Döpfner and G. Lehmkuhl, *Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-KJ)*. 2000.
- [126] U. Tewes, P. Rossmann, and U. Schallberger, *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder-III (HAWIK-III)*, 3rd ed. Bern: Huber, 2002.
- [127] F. Petermann and U. Petermann, "HAWIK-IV," *Kindheit und Entwicklung*, vol. 17, no. 2, pp. 71–75, 2008.
- [128] M. Lipsius and F. Petermann, "Vergleich zwischen HAWIK-III und HAWIK-IV für Testanwender," *Diagnostica*, vol. 55, no. 4, pp. 255–261, 2009.
- [129] P. Melchers and U. Preuß, *Kaufman-assessment battery for children (German version)*. Frankfurt, 1991.
- [130] U. Preuss, "Kaufman Assessment Battery for Children: Die psychometrischen Eigenschaften des Untertests 'Gesichter und Orte' nach 14 Jahren Anwendung," *Kindheit und Entwicklung*, vol. 15, no. 2, pp. 76–82, 2006.
- [131] R. B. Cattell, R. H. Weiß, and J. Osterland, *CFT 1 Grundintelligenztest Skala 1*, 5th ed. Göttingen: Hogrefe, 1997.
- [132] R. H. Weiß, *CFT 20-R Grundintelligenztest Skala 2*, 4th ed. Göttingen: Hogrefe, 2006.
- [133] M. Erhart, M. Döpfner, and U. Ravens-Sieberer, "Psychometric properties of two ADHD questionnaires: comparing the Conners' scale and the FBB - HKS in the general population of German children and adolescents--results of the BELLA study.," *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, vol. 17 Suppl 1, pp. 106–15, Dec. 2008.
- [134] T. M. Achenbach and T. M. Ruffle, "The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies.," *Pediatr. Rev.*, vol. 21, no. 8, pp. 265–271, 2000.
- [135] I. Croy, K. Lange, F. Krone, S. Negoias, H. S. Seo, and T. Hummel, "Comparison between odor thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol," *Chem. Senses*, vol. 34, no. 6, pp. 523–527, 2009.
- [136] J. Albrecht, A. Anzinger, R. Kopietz, V. Scho, A. M. Kleemann, O. Pollatos, and M. Wiesmann, "Test - Retest Reliability of the Olfactory Detection Threshold Test of the Sniffin ' Sticks," *Chem. Senses*, vol. 33, no. Punter 1983, pp. 461–467, 2008.
- [137] P. Rowe, *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*. 2012.
- [138] G. W. Miller and J. P. Chapman, "Misunderstanding Analysis of

- Covariance," *J. Abnorm. Psychol.*, vol. 110, no. 1, pp. 40–48, 2001.
- [139] J. Bortz and C. Schuster, *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, Auflage: 7. 2010.
- [140] G. Gheusi, H. Cremer, H. McLean, G. Chazal, J. D. Vincent, and P. M. Lledo, "Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 97, no. 4, pp. 1823–1828, Feb. 2000.
- [141] B. Winner, M. Geyer, S. Couillard-Despres, R. Aigner, U. Bogdahn, L. Aigner, G. Kuhn, and J. Winkler, "Striatal deafferentation increases dopaminergic neurogenesis in the adult olfactory bulb.," *Exp. Neurol.*, vol. 197, no. 1, pp. 113–121, Jan. 2006.
- [142] M. Romanos, D. Weise, M. Schliesser, M. Schecklmann, J. Löffler, A. Warnke, M. Gerlach, J. Classen, and C. Mehler-wex, "Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder," *Psychiatry Neurosci.*, vol. 35, no. 1, pp. 55–58, 2010.
- [143] K. Krauel, H. C. Feldhaus, A. Simon, C. Rehe, M. Glaser, H. Flechtner, H. Heinze, and L. Niehaus, "Increased Echogenicity of the Substantia Nigra in Children and Adolescents with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder," *BPS*, vol. 68, no. 4, pp. 352–358, 2010.
- [144] D. Berg, G. Becker, B. Zeiler, O. Tucha, E. Hofmann, M. Preier, P. Benz, W. Jost, K. Reiners, and K. W. Lange, "Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound," *Neurology*, vol. 53, no. 5, pp. 1026–1031, 1999.
- [145] D. S. Zahm, "Functional-anatomical Implications of the Nucleus Accumbens Core and Shell," *Ann. New York Acad. Sci.*, pp. 10–14, 1999.
- [146] M. J. Herrmann, S. C. Biehl, and C. J. Ju, "Neurobiological and psychophysiological correlates of emotional dysregulation in ADHD patients," pp. 233–239, 2010.
- [147] R. Stark, E. Bauer, C. J. Merz, M. Zimmermann, M. Reuter, M. M. Plichta, P. Kirsch, K. P. Lesch, A. J. Fallgatter, D. Vaitl, and M. J. Herrmann, "ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system," *Neuropsychologia*, vol. 49, no. 3, pp. 426–434, 2011.
- [148] N. D. Volkow, G. Wang, S. H. Kollins, T. L. Wigal, J. H. Newcorn, F. Telang, J. S. Fowler, J. Logan, C. Wong, and J. M. Swanson, "Evaluating Dopamine Reward Pathway Clinical Implications," *Am. Med. Assoc.*, vol. 302, no. 10, 2009.
- [149] F. T. N.D. Volkow, , J.S. Fowler, G.J. Wang, R. Baler, "Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction," *Neuropharmacology*, vol. 56, no. 1, pp. 3–

8, 2009.

- [150] X. Zhuang, R. S. Oosting, S. R. Jones, R. R. Gainetdinov, G. W. Miller, M. G. Caron, and R. Hen, "Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 4, pp. 1982–1987, Feb. 2001.
- [151] M. Papa, L. Diewald, M. P. Carey, F. J. Esposito, U. a Gironi Carnevale, and a G. Sadile, "A rostro-caudal dissociation in the dorsal and ventral striatum of the juvenile SHR suggests an anterior hypo- and a posterior hyperfunctioning mesocorticolimbic system.," *Behav. Brain Res.*, vol. 130, pp. 171–179, Mar. 2002.
- [152] L. J. S. Schwersen, P. De Zeeuw, and S. Durston, "REVIEW MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder," 2012.
- [153] K. van der Marel, A. Klomp, G. F. Meerhoff, P. Schipper, P. J. Lucassen, J. R. Homberg, R. M. Dijkhuizen, and L. Reneman, "Long-term oral methylphenidate treatment in adolescent and adult rats: differential effects on brain morphology and function.," *Neuropsychopharmacology*, vol. 39, no. 2, pp. 263–273, Jan. 2014.
- [154] S. A. Baker, K. A. Baker, and T. Hagg, "Dopaminergic nigrostriatal projections regulate neural precursor proliferation in the adult mouse subventricular zone.," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 20, no. 2, pp. 575–579, Jul. 2004.
- [155] D. Caprioli, Y. T. Hong, S. J. Sawiak, V. Ferrari, D. J. Williamson, B. Jupp, T. Adrian Carpenter, F. I. Aigbirhio, B. J. Everitt, T. W. Robbins, T. D. Fryer, and J. W. Dalley, "Baseline-dependent effects of cocaine pre-exposure on impulsivity and D<sub>2/3</sub> receptor availability in the rat striatum: possible relevance to the attention-deficit hyperactivity syndrome.," *Neuropsychopharmacology*, vol. 38, no. 8, pp. 1460–1471, Jul. 2013.
- [156] S. L. Andersen, L. Napierata, H. C. Brenhouse, and K. C. Sonntag, "Juvenile methylphenidate modulates reward-related behaviors and cerebral blood flow by decreasing cortical D<sub>3</sub> receptors.," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 27, no. 11, pp. 2962–2972, Jun. 2008.
- [157] J. P. Lehrner, J. Glück, and M. Laska, "Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan," *Chem. Senses*, vol. 24, no. 3, pp. 337–346, 1999.
- [158] T. Hummel, G. Kobal, H. Gudziol, and A. Mackay-Sim, "Normative data for the 'Sniffin' Sticks' including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.," *Eur. Arch. oto-rhino-laryngology*, vol. 264, no. 3, pp. 237–243, Mar. 2007.

- [159] D. H. Zald and J. V Pardo, "Functional neuroimaging of the olfactory system in humans," *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 36, pp. 165-181, 2000.
- [160] J. A. Y. N. Giedd, J. Blumenthal, E. Molloy, and F. X. Castellanos, "Brain Imaging of Attention Deficit / Hyperactivity Disorder."
- [161] M. Kadohisa, "Effects of odor on emotion, with implications.," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 7, Jan. 2013.
- [162] G. A. Carlson, K. L. Kelly, and D. Ph, "Stimulant Rebound : How Common Is It," vol. 13, no. 2, pp. 137-142, 2003.
- [163] P. Hoare, "The Effect of Discontinuation of Methylphenidate on Neuropsychological Performance of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder," no. 0, pp. 76-83, 2007.
- [164] I. Imayoshi, M. Sakamoto, T. Ohtsuka, and R. Kageyama, "Continuous neurogenesis in the adult brain.," *Dev. Growth Differ.*, vol. 51, no. 3, pp. 379-86, Apr. 2009.
- [165] N. Takamura, S. Nakagawa, T. Masuda, S. Boku, A. Kato, N. Song, Y. An, Y. Kitaichi, T. Inoue, T. Koyama, and I. Kusumi, "The effect of dopamine on adult hippocampal neurogenesis.," *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 50, pp. 116-24, Apr. 2014.
- [166] J. L. Warner-schmidt and R. S. Duman, "Hippocampal Neurogenesis : Opposing Effects of Stress and Antidepressant Treatment," *Hippocampus*, vol. 16, pp. 239-249, 2006.
- [167] T. Hummel, M. Bensafi, J. Nikolaus, M. Knecht, D. G. Laing, and B. Schaal, "Olfactory function in children assessed with psychophysical and electrophysiological techniques," *Behav. Brain Res.*, vol. 180, no. 2, pp. 133-138, 2007.
- [168] R. A. Richman, M. Ernst, P. R. Sheehe, and H. N. Wright, "Olfactory performance during childhood, I. Development of an odorant identification test for children," *J. Pediatr.*, vol. 121, no. 6, pp. 7-10, 1992.
- [169] R. A. Richman, P. R. Sheehe, K. Wallace, J. M. Hyde, and J. Coplan, "Olfactory performance during childhood. II. Developing a discrimination task for children," *J. Pediatr.*, vol. 127, no. 3, pp. 421-426, 1995.
- [170] D. P. Cantwell, "Attention Deficit Disorder: A Review of the Past 10 Years," vol. 35, no. 8, pp. 978-987, 1996.
- [171] L. E. Arnold, "Sex Differences in ADHD: Conference Summary," vol. 24, no. 5, pp. 555-569, 1996.
- [172] M. Gaub, "Gender Differences in ADHD: A Meta-Analysis and Critical

- Review,” *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, vol. 36, no. 8, pp. 1036–1045, 1997.
- [173] J. Biederman, E. Mick, S. V Faraone, E. Braaten, A. Doyle, T. Spencer, T. E. Wilens, E. Frazier, and M. A. Johnson, “Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic.,” *Am. J. Psychiatry*, vol. 159, no. 1, pp. 36–42, Jan. 2002.
- [174] K. Kuhlmann, E. Mittag, C. Perleth, F. Preckel, B. Remmert, I. Scholz, E. Sticker, M. Süß, H. Wagner, R. H. Weiß, T. Wieck, and T. Zech, *Intellektuelle Hochbegabung*. 2006.
- [175] B. Rollett and F. Preckel, “TBS-TK Rezension K-ABC:Kaufmann-Assessment Battery for Children,” pp. 139–143, 2009.
- [176] M. Schumacher, *Methodik klinischer Studien Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*, 3rd ed. Heidelberg, 2008.
- [177] J. C. Nikolaus, “Entwicklung und Validierung mehrerer neuartiger Verfahren zur psychophysischen und elektrophysiologischen Untersuchung des Riechvermögens von Kindern,” 2009.
- [178] I. Imayoshi, M. Sakamoto, T. Ohtsuka, K. Takao, T. Miyakawa, M. Yamaguchi, K. Mori, T. Ikeda, S. Itohara, and R. Kageyama, “Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain.,” *Nat. Neurosci.*, vol. 11, no. 10, pp. 1153–1161, Oct. 2008.
- [179] L. Belnoue, N. Grosjean, E. Ladevèze, D. N. Abrous, and M. Koehl, “Prenatal stress inhibits hippocampal neurogenesis but spares olfactory bulb neurogenesis.,” *PLoS One*, vol. 8, no. 8, Jan. 2013.

## Anhang



### Können Kinder mit AD(H)S besser riechen?

Untersuchung zum Riechvermögen bei AD(H)S in der Universitätsklinik Würzburg

Bei Kindern mit AD(H)S scheint der Stoffwechsel des Botenstoffs Dopamin verändert zu sein. Dopamin spielt auch beim Riechvermögen eine wichtige Rolle.

Um zu überprüfen, ob das Riechvermögen bei Kindern mit AD(H)S verändert ist, suchen wir für eine wissenschaftliche Untersuchung

- ☑ Kinder mit AD(H)S
- ☑ im Alter von 6-12 Jahren
- ☑ die noch nie AD(H)S-Medikamente eingenommen haben.

Die Untersuchung dauert max. 1 Stunde. Für die Teilnahme erhält jedes Kind einen Kinogutschein.

**Bei Interesse**  
melden Sie sich bitte gleich bei Frau Maria Neumann:  
0176-62086645  
marynew@gmx.de

 Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg 

# Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater und Klinikchef Herrn Prof. Dr. Marcel Romanos und meinem Betreuer Herrn Dr. Martin Schecklmann für die stets unterstützende, freundliche und geduldige Zusammenarbeit bedanken.

Außerdem danke ich meiner Mutter, Gabriele Neumann, und meinem Vater, Dr. med. Oswald Neumann, die mich bei allen meinen Vorhaben unterstützen und immer ein gutes Gleichgewicht zwischen Erinnerung an Pflichten und liebevoller Ermunterung schaffen.

Und last but not least danke ich meinem Lebenspartner, Dr. Michael Zeising, für seine tatenvolle und konstruktive Unterstützung. Dank ihm habe ich die Motivation nie verloren diese Arbeit, mit der ich so viele Stunden haderte, fertig zu stellen.

# Maria Neumann

Gottfried-Semper-Weg 14  
95444 Bayreuth  
☎ +49 (0) 176 62086645  
✉ marynew@gmx.de



## Persönliche Daten

Geburtsdatum: 3. Januar 1986  
Geburtsort: Würzburg  
Familienstand: geschieden  
Staatsangehörigkeit: deutsch

## Promotion

Durchführung einer klinischen Studie unter Betreuung von Herrn Prof. Marcel Romanos und Dr. Martin Scheckelmann in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universitätsklinik Würzburg zum Thema *Chronische Effekte von Methylphenidat auf die Geruchsfunktion bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung*

## Studium und ärztliche Ausbildung

seit Juli 2016: Anstellung als Assistenzärztin für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Bezirkskrankenhaus Bayreuth

Juli 2015 bis Juli 2016: Absolvierung eines „Fremdjahrs“ im Fachbereich Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Bezirkskrankenhaus Bayreuth im Rahmen der Facharztausbildung zur Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

seit August 2012: Erlangung der Approbation als Ärztin und Anstellung an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg

Mai 2012: Abschluss des Medizinstudiums mit der Gesamtnote „gut“ (1,83)

April 2006 bis Mai 2012: Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

## Schulbildung

1996 bis Juli 2005: Besuch und Abitur am Balthasar-Neumann-Gymnasium  
Marktheidenfeld mit dem Notendurchschnitt 1,8

1992 bis 1996: Besuch der Grundschule St. Georgen, Bayreuth

Bayreuth, 31. Mai 2017

Maria Neumann