

Aus der Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Einfluss von Atomoxetin und Methylphenidat auf Inhibition und frühe
Filterprozesse
Eine EEG-Untersuchung bei adulten ADHS-Patienten**

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

vorgelegt von
Nina Fee Theisen
aus Bielefeld

**Würzburg, (März)
2013**

Referent: Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Marcel Romanos

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2013

Die Promovendin ist Ärztin

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	ADHS bei Erwachsenen – allgemeiner Überblick	1
1.2	Symptome und Diagnostik	4
1.3	Komorbiditäten und Differentialdiagnostik	8
1.3.1	ADHS und Depression	9
1.3.2	ADHS und Angststörung	10
1.3.3	ADHS und Substanzmissbrauch	11
1.4	Genetik	12
1.5	Pharmakotherapie des ADHS	14
1.5.1	Methylphenidat	16
1.5.2	Atomoxetin	19
1.5.3	Problematik der Behandlung des adulten ADHS	20
1.6	Neurobiologie und Neurophysiologie	23
1.6.1	Neuroanatomie: Präfrontalkortex	25
1.7	EEG	27
1.7.1	Ereigniskorrelierte Potentiale	28
1.7.2	P150	29
1.7.3	N200	30
1.8	Fragestellung und Hypothesen	31
2	Methodik	33
2.1	Patientenkollektiv	33
2.2	Versuchsaufbau	35
2.3	Elektrophysiologie (Datenanalyse)	38
2.4	CPT	39

2.4.1	CPT-OX und Go/NoGo Paradigma	40
2.5	Fragebögen	41
2.5.1	WURS	41
2.5.2	ASRS	42
2.5.3	MWT-B	43
2.6	Ablauf der Untersuchungen	44
2.6.1	Tag 0 (t1, t2)	44
2.6.2	Tag 28 (t3)	45
2.7	Statistik	46
3	Ergebnisse	49
3.1	Fragebögen	49
3.2	N2	50
3.2.1	Challenge-Untersuchung	50
3.2.2	Follow-up Messung (Behandlungsdaten)	54
3.3	P150	56
3.3.1	Challenge-Untersuchung	56
3.3.2	Follow-up Messung (Behandlungsdaten)	60
4	Diskussion	63
4.1	Potentialveränderungen unter Methylphenidat	63
4.2	Potentialveränderungen unter Atomoxetin	66
4.3	Potentialveränderungen unter Placebo	68
5	Zusammenfassung, Ausblick und Kritik	70
6	Literaturverzeichnis	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht über die Behandlungsdauer der medikamentösen Therapie von Challenge bis Follow-up der Patienten	35
Abbildung 2 Elektrodenplatzierung nach dem 10/20-System mit A-li = linkes Auge, A-re = rechtes Auge, A-hz = am Auge (horizontale Augenbewegungen), Gr = Ground (=Erdung), Ref = Referenz	36
Abbildung 3 Ausmessung der Elektrodenpositionen	37
Abbildung 4 Auszug aus der deutschen Version des WURS-k (Retz-Junginger et al., 2002)	42
Abbildung 6 aus Krause, J. & Krause, K.-H. (2009) – ADHS im Erwachsenenalter S. 106: Screeningfragen des ASRS Fragebogens.....	43
Abbildung 6 Verlauf der EKP während der Go- (schwarz) bzw. NoGo-Bedingung (rot) über den jeweils abgeleiteten Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz als Mittelwert über die ganze Gruppe.....	51
Abbildung 7 Verlauf der EKP während der Challenge unter Medikation mit Atomoxetin zum Zeitpunkt t1 (schwarz) und t2 (rot) über den Elektrodenpositionen F3 (oben) und F4 (unten)	54
Abbildung 8 Verlauf der EKP unter Medikation mit Methylphenidat während der Challenge zum Zeitpunkt t1 (schwarz) und t2 (rot) unter den Bedingungen „Go“ (oben) und „NoGo“ (unten).....	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gruppengröße der Medikamentengruppen zum Zeitpunkt der Behandlung	47
Tabelle 2 Gruppengrößen der Medikamentengruppen zum Zeitpunkt der Challenge	47
Tabelle 3 Punktwerte des ASRS zum Zeitpunkt der Challenge (t2) nach Medikamenteneinnahme und zum Zeitpunkt der Behandlung (t3) nach Medikamenteneinnahme (ASRS wurde von n=2 Patienten zum Zeitpunkt der Challenge und n=4 Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung nicht bearbeitet)	49
Tabelle 4 Errechneter IQ-Wert des MWT-Fragebogens des Patientenkollektives der Challenge (t2) und der Behandlung (t3) (MWT wurde zum Zeitpunkt t2 von n=10 Patienten und zum Zeitpunkt t3 von n=9 Patienten nicht bearbeitet)	49
Tabelle 5 Punktwerte, Mittelwert \pm SD des WURS (Daten von n = 2 Patienten lagen nicht vor).....	50
Tabelle 6 Übersicht der Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der N2 über F3, Fz und F4 (in μ V)	52
Tabelle 7 Übersicht der Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Behandlungs-Untersuchung für die Amplitude der N2 über F3, Fz und F4 (in μ V)	55
Tabelle 8 Übersicht der absoluten Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μ V) unter der Bedingung „Go“	56
Tabelle 9 Übersicht der absoluten Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μ V) unter der Bedingung „NoGo“	56

Tabelle 10 t-Test für Mittelwertgleichheit - MPH vs. ATX zum Zeitpunkt t1 und t2 der Absolut-Werte	57
Tabelle 11 Übersicht der relativen Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μV) unter der Bedingung „Go“	58
Tabelle 12 Übersicht der relativen Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μV) unter der Bedingung „NoGo“	58
Tabelle 13 t-Test für Mittelwertgleichheit - MPH vs. ATX zum Zeitpunkt t1 (P150, relative Werte)	60
Tabelle 14 Übersicht der absoluten Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Behandlungs-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μV) unter der Bedingung „Go“	60
Tabelle 15 Übersicht der absoluten Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Behandlungs-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μV) unter der Bedingung „NoGo“	61
Tabelle 16 Übersicht der relativen Mittelwerte (+/- Standardabweichung) nach der Behandlung für P150 über F3, Fz und F4 unter der Bedingung „Go“	61
Tabelle 17 Übersicht der relativen Mittelwerte(+/- Standardabweichung) nach der Behandlung für P150 über F3, Fz und F4 unter der Bedingung „NoGo“	62

Abkürzungen

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
ANOVA	Varianzanalyse
ASRS	Adult-ADHD-Self Report-Scale
ATX	Atomoxetin
BAS	behavioral activation system
BfArM	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIS	behavioral inhibition system
CPT	Continuous Performance Test
DAT	Dopamintransporter
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Naturheilkunde
EEG	Elektroenkephalogramm
EKP	ereigniskorreliertes Potential
EPSP	erregende postsynaptische Potenziale
FSP	Frontal Selection Positivity
ICD	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQ	Intelligenzquotient
Ncl.	Nucleus
NET	Noradrenalintransporter
NGA	No-Go-Anteriosierung
MPH	Methylphenidat
POS	psychoorganisches Syndrom
RAS	reticular activating system
SEP	somatosensibel evoziertes Potential
SPECT	Single-photon emission computed tomography
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VEP	visuell evoziertes Potential
WURS	Wender Utah Rating Scale

1 Einleitung

1.1 ADHS bei Erwachsenen – allgemeiner Überblick

Das Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom zählt zu den häufigsten Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Zusammen mit den Störungen des Sozialverhaltens macht es den Großteil der psychischen Erkrankungen in den frühen Lebensjahren aus (Emminghaus, 1887). Bereits 1846 benannte der Frankfurter Arzt Heinrich Hoffmann (1809–1894) in seinem Buch „Struwwelpeter“ den „Zappel-Philipp“. Dies war wohl die erste Beschreibung eines Kindes, die aus heutiger Sicht an ADH-Symptome denken lässt. Ebenfalls wiederzuerkennen ist die Aufmerksamkeitsstörung des „Hanns-guck-in-die-Luft“, die im gleichen Kinderbuch nur ein Jahr später illustriert wurde. Die klassische Symptomtrias bestehend aus Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität (Emminghaus, 1887) ist auch heute noch das diagnostische Basiskriterium der ICD-10.

Seit Mitte des 19. Jahrhunderts war die Erkrankung der „Zappel-Philipp-Kinder“ wiederkehrend weltweit Gegenstand von Diskussionen. Viele Wissenschaftler beschäftigten sich vor allem mit der Ursache der immerwährenden Agitiertheit der kleinen Patienten. Schon früh lag der Verdacht nahe, dass es sich um eine organische Störung handeln könnte. So erkannte der Berliner Psychiater Wilhelm Griesinger (1817–1869) 1845 in seinem Buch „Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten“ das Gehirn als organische Ursache der psychiatrischen Erkrankungen. In der 2. Auflage von 1867 schreibt er Kindern mit einer „Schwäche und Inconsequenz des Wollens, Energielosigkeit des ganzen Strebens mit hastigen und wechselnden Begehungen“ eine „nervöse Constitution“ zu, die er „als Missverhältniss der Reaction zu den einwirkenden Reizen“ beschreibt. Diese gelte als „genetische Disposition“ für späteres Irresein und gehe mit „sonderbare(n) Geschmacksrichtunge(n), heftiger Empfindlichkeit, (...) Flüchtigkeit der Neigungen und des Lernens“ einher (Chen et al., 2003).

1890 beschrieb der deutsche Psychologe Ludwig Strümpell (1812–1899) in „Die pädagogische Pathologie oder die Lehre von den Fehlern der Kinder“ Unruhe und Unaufmerksamkeit als konstitutionelle Charakterfehler (Swanson et al., 2000).

Durch einen Zufallsbefund konnte der Amerikaner Charles Bradley 1937 belegen, dass das Stimulans Benzedrine einen positiven Effekt auf hyperaktive Kinder hatte. Ungefähr die Hälfte seiner untersuchten Patienten fiel vor allem durch eine unter Therapie gesteigerte Ausdauer und Konzentration während der Schulzeit auf (Curran et al., 2001). Dies war der Beginn der Behandlung von ADHS-Patienten mit Stimulanzien.

Erst Ende der 1990er Jahre wurde diese Erkrankung im deutschsprachigen Raum als Diagnose beschrieben, die bis ins Erwachsenenalter fortbestehen kann (Biederman et al., 2010). Nachdem das Internationale Klassifikationssystem ICD-9 bereits 1978 die Diagnose „Hyperkinetisches Syndrom des Kindesalters“ (Kapitel V 314.0) einführte, wurde erst 1992 in der ICD-10 ergänzt, dass die Diagnose bis in die Adoleszenz persistieren kann (Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ (F90.0)).

Seit den 1970er Jahren beschäftigen sich Forscher mit der Frage des Persistierens der Erkrankung vom Kindes- zum Erwachsenenalter. Dies hat zur Folge, dass immer wieder Follow-up Studien mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen publiziert wurden, die Persistenzen mit einer Spanne von 4-70% (Borland & Heckman, 1976; Goodman & Stevenson, 1989; Wilens, Faraone & Biederman 2004) beschrieben. Im Jahre 2010 fanden mehrere Studien, die alle nach DSM-IV Kriterien diagnostizierten, eine Rate von 44-78%. Diese Zahlen belegen das schon früher von Wender et al. vermutete Fortbestehen einer ADHS Symptomatik bei ein- bis zwei Drittel der im Kindesalter diagnostizierten Patienten (Banaschewski et al., 2010).

Biederman et al., 2000 stellten bereits die Vermutung auf, die unterschiedlichen Persistenzen rührten von den verschiedenen Definitionen adulter ADH-Symptome her. Die Autoren unterscheiden daher drei verschiedene Remissionsstufen des ADHS im Erwachsenenalter, angelehnt an die Einteilung von Keck et al 1998 für bipolare Störungen:

1. *Syndromatic remission* (Patienten erfüllen 8 von 14 DSM-III-R Kriterien und erfüllen somit nicht mehr die Voraussetzungen für die volle Diagnose ADHS.)

2. *Symptomatic remission* (Patienten erfüllen weniger als 5 der Kriterien und erfüllen somit nicht mehr die Voraussetzungen für eine unterschwellige Diagnose, ungeachtet ihrer Beeinträchtigung)
3. *Functional remission* (Patienten die weniger als 5 Kriterien erfüllen und auch keine Beeinträchtigung zeigen)

Unter Berücksichtigung dieser Einteilung zeigten nur 10% der Patienten eine vollständige Remission (functional remission). Genau 60% der Individuen konnten in die Rubrik „syndromatic remission“ eingeteilt werden. Demzufolge ergibt sich eine Persistenz von 60% (Biederman et al., 2000).

Die Prävalenz von ADHS bei Erwachsenen wird durch unterschiedliche Studien mit 2-3% angegeben (Wender et al., 1995). Obwohl diese recht hoch erscheint, trifft man erstaunlich selten auf adulte Erstdiagnosen (Rösler et al., 2010). In den meisten Fällen wird ein ADHS erst dann diagnostiziert, wenn eine komorbide Störung auffällig wird. Außerdem bleibt bei den in der Literatur zu findenden Prävalenzen zu erwähnen, dass die Zahl der Diagnosen zunimmt, wenn nach DSM-IV-Kriterien diagnostiziert wird (Yang, Wang, Qian, Biederman & Faraone 2004), da die ICD-10 Kriterien etwas strenger sind und die Gruppe der rein aufmerksamkeitsgestörten Patienten gar nicht berücksichtigen.

Besonders hervorzuheben ist weiter die Erbllichkeit des ADHS (Bouchard, Bellinger, Wright, & Weisskopf 2010). Sie wird in vielen Zwillingsstudien mit 60-80% angegeben (Smidt et al., 2003). So können viele Erstdiagnosen im Erwachsenenalter bei Eltern gestellt werden, deren Kinder an ADHS erkrankt sind und behandelt werden.

Der Verlauf der Erkrankung ist jedoch individuell sehr unterschiedlich. Bei ungefähr einem bis zwei Drittel der Patienten bilden sich die Symptome zurück. Es werden jedoch auch häufig Symptomwandlungen bzw. Komorbiditäten beschrieben, wie zum Beispiel antisoziale Persönlichkeit und Substanzabusus (Wilens et al., 2004), die den Leidensdruck der Patienten zusätzlich verstärken und zu weiteren Komplikationen führen können. Beispielsweise sei genannt, dass sowohl ein aggressiverer und risikofreudiger Fahrstil (Asherson et al., 2010) als auch ein erhöhtes Verkehrsunfallrisiko (Young & Bramham et al. 2009) bei Autofahrern mit ADHS beschrieben wurden.

Desweiteren belegen Coolidge et al. (2009) eine erhöhte Prävalenz von ADH-Symptomen bei 16% von knapp 4000 Gefängnisinsassen (Coolidge, Segal, Klebe, Cahill & Whitcomb 2009). Einarsson et al. (2009) fordern sogar ein generelles ADHS-Screening für Häftlinge empfehlen, um solche herauszufiltern, die von einer medikamentösen Behandlung profitieren könnten. Diese Studien zeigen, dass die Gefahr mit dem Gesetz in Konflikt zu kommen bei ADHS Patienten potentiell erhöht zu sein scheint, was für die Bedeutsamkeit von Diagnose und adäquater Therapie dieser Erkrankung, auch im Erwachsenenalter, spricht.

1.2 Symptome und Diagnostik

Die Diagnose des ADHS, welche im Kindesalter meist anhand von klinischer Untersuchung, Fragebögen, Zeugnissen und Fremdanamnesen gestellt werden kann, lässt sich im Erwachsenenalter schwerer eindeutig nachweisen. Nicht nur, dass die Symptomatik während der Adoleszenz oft eine Änderung durchläuft, auch die hohe Komorbidität und Überschneidungen mit anderen Krankheitsbildern erschweren die Diagnosesicherung.

Grundsätzlich muss man zwischen den beiden gängigsten Klassifikations-systemen der ICD-10 (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) (World Health Organization, 1993) und dem DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (First, 1994), unterscheiden.

Die ICD-10 gliedert die „Hyperkinetischen Störungen“ (HKS) im Kapitel V unter F90.x ein, welches zu den Verhaltens- und emotionalen Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend zählt. Bereits bei der Zuordnung des Krankheitsbildes wird deutlich, dass eine Erstdiagnose im Erwachsenenalter schwierig ist. Die beschriebene Symptomatik bezieht sich auch fast ausschließlich auf Kinder. So heißt es unter F90 (Dilling et al., 2006):

„G1. Unaufmerksamkeit: Mindestens sechs Monate lang bestanden mindestens sechs der folgenden Symptome in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß. Die Kinder: (...)“

Weiter heißt es unter G5 „Symptomausprägung: Die Kriterien sollten in mehr als einer Situation erfüllt sein, z.B sollte (...) Unaufmerksamkeit (...) sowohl zuhause als auch in der Schule bestehen (...).“

Unter allen Punkten findet man Kriterien bezogen auf Hausaufgaben, Spiel und Schule. Lediglich unter G2 Punkt 3 wird auf einen Unterschied zu Erwachsenen hingewiesen: „(...) laufen häufig herum (...) (bei Jugendlichen oder Erwachsenen entspricht dem möglicherweise nur ein Unruhegefühl)“.

Die Rede in der ICD-10 ist von „Kindern“. Wie diese Kriterien also valide auf Erwachsene angewandt werden sollen, bleibt fraglich.

Im DSM-IV hingegen wird unter „Disorders Usually First Diagnosed in Infancy, Childhood, or Adolescence“, in 314.0x die „Attention Deficit/Hyperactivity Disorder“ beschrieben, was eindeutig auf eine mögliche Erstdiagnose im Erwachsenenalter hinweist. Allerdings ist auch im DSM-IV die Auflistung der Symptome auf Kinder bezogen und fast wörtlich übereinstimmend mit der ICD-10. Jedoch unterscheidet die DSM-Klassifikation deutlicher als die ICD-10 einen „Mischtypus“ von einem „vorwiegend Unaufmerksamen Typus“ und einem „vorwiegend Hyperaktiven-Impulsiven Typus“ (Saß et al., 2003). Diese Unterscheidung beinhaltet das mögliche Auftreten von Symptomen der Unaufmerksamkeit bei fehlender Hyperaktivität und vice versa. Die ICD-10 macht diese Unterteilung hingegen in anderer Weise. Unter F90.0 ist die „einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ zu finden, die dem Mischtypus entspricht. Der Hyperaktiv-/Impulsive Typ ist unter F90.1 mit „hyperkinetischen Störungen des Sozialverhaltens“ beschrieben und der unaufmerksame Typus wird unter F98.8 „Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ aufgeführt (Saß, 2003).

Eine wichtige Änderung der DSM-IV Kriterien in der folgenden Ausgabe DSM-V, die voraussichtlich 2013 erscheinen wird, liegt in der Altersangabe, in der die ADH-Symptomatik erstmals auftrat. Sie wurde von sieben auf zwölf Jahre heraufgesetzt (American Psychiatric Association, 2010).

Dies ist eine bereits seit langer Zeit bestehende Forderung von Experten: Viele Studien ergaben, dass es keine Unterschiede in der Ausprägung der Erkrankung von Patienten gibt, die vor dem 7. Lebensjahr oder erst in späteren Jugendjahren

Erstsymptome zeigten (Applegate et al., 1997; Faraone et al., 2006; McGough & McCracken 2006; Polanczyk et al., 2010; Rohde et al., 2000). Polanczyk et al. fanden 2010 in einer großen Studie mit über 2000 Probanden keinen Unterschied von Patienten mit Symptombeginn im Alter zwischen sieben und zwölf Jahren. Sie gehen davon aus, dass Patienten mit Erinnerungen an Symptome vor dem 12. Lebensjahr auch Symptome im Alter von sieben Jahren hatten, von diesen jedoch nicht mehr berichten konnten (Polanczyk et al., 2010).

Zu den in beiden Klassifikationen genannten diagnostischen Kriterien zählen:

- A. Unaufmerksamkeit und/oder Hyperaktivität und Impulsivität;
- B. die Symptome treten vor dem Alter von sieben Jahren auf;
- C. die Beeinträchtigung zeigt sich in zwei oder mehr Lebensbereichen;
- D. ein deutliches Leiden wird durch die Symptome verursacht;
- E. die Kriterien für eine tiefgreifende Entwicklungsstörung, eine manische Episode, eine depressive Episode oder eine Angststörung werden nicht erfüllt (ICD-10) bzw. die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (DSM-IV).

Über diese Klassifikationssysteme hinaus wurde 2003 in Deutschland von einem Expertenkomitee mit Hilfe der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN) eine Leitlinie für die Diagnostik von ADHS im Erwachsenenalter erstellt (Ebert, Krause, & Roth-Sackenheim 2003).

Die Leitlinie verweist nicht nur auf das DSM-IV und die ICD-10, sondern auch auf die Wender-Utah-Kriterien der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter.

Weiter werden verschiedene diagnostische Mittel empfohlen. Hierzu zählen auch Selbstbeurteilungsbögen (z.B. Wender Utah Rating Scale in Kurzform Retz-Junginger et al., 2002, ehemals Adult Questionnaire-Chilhood Characteristics Scale Wender, 1985) und Fremdanamnesen. Wenn vorhanden können auch Beurteilungen aus Schul- und Lehrzeit zu Hilfe genommen werden. Bei der vollständigen

körperlichen und psychiatrischen Anamnese und Untersuchung sollen nicht nur Differentialdiagnosen und Komorbiditäten erkannt werden, sondern im Speziellen biographische, ADH-typische Symptome abgefragt werden. Ebenfalls werden testpsychologische Untersuchungen vorgeschlagen, wie zum Beispiel eine IQ-Messung, Aufmerksamkeitstests (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Continuous Performance Test), sowie in Einzelfällen Tests für Teilleistungsstörungen und spezielle Begabungen.

Die Autoren weisen darauf hin, dass keines der genannten Diagnosesysteme präferiert wird, jedoch soll kenntlich gemacht werden, an welchem man sich bei der Diagnosefindung orientiert hat.

Auch die Bundesärztekammer nahm sich zwei Jahre später der Problematik an und verfasste eine Stellungnahme für den Umgang mit ADH-Symptomen bei Erwachsenen (Bundesärztekammer, 2005). Diese geht näher auf mögliche Differentialdiagnosen und Komorbiditäten ein, gleicht ansonsten aber in vielen Punkten den zuvor genannten Leitlinien.

In der Diagnostik des adulten ADHS sind demnach folgende Punkte zu berücksichtigen (Krause & Krause, 2009):

1. Interview: Durch eine ausführliche Anamnese der Patientengeschichte, inkludierend Kindheits- und Familienanamnese, können erste Verdachtsdiagnosen und mögliche Komorbiditäten erkannt werden.
2. Fremdanamnese: Sowohl der Lebenspartner als auch - wenn möglich - eine erzieherisch tätige Person sollten zu den typischen Symptomen befragt werden. Auch können alte Schulzeugnisse zur Beurteilung herangezogen werden.
3. Selbstbeurteilungsskalen: Hierzu zählen z. B. die Wender Utah Rating Scale (WURS), die Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS), die Adult-ADHD-Self Report-Scale-v1.1 (ASRS-v1.1), die „Attention-Deficit Scale for Adults“ (ADSA) und die „Brown ADD Scales“.
4. Testpsychologische Untersuchungen: Untersuchungen sollten Dauerkonzentration, Konzentration auf Details, Koordination und Motorik, Arbeitsgeschwindigkeit, Abstraktionsfähigkeit, sprachliche Ausdrucks-

fähigkeit, Arbeitsgedächtnis und Planung sowie Durchführung von Arbeiten umfassen.

1.3 Komorbiditäten und Differentialdiagnostik

Während im Kindesalter das ADHS sehr oft mit den klassischen externalisierenden Symptomen einhergeht, treten diese im Erwachsenenalter häufig in den Hintergrund. Vielmehr imponieren die Patienten jetzt durch sehr unterschiedliche Komorbiditäten. Die Lebenszeitprävalenz mindestens eine komorbide Erkrankung zu erleiden wird mit 80% angegeben (Fischer et al., 2007) in (Klassen, Katzman & Chokka 2010).

Es gibt viele psychiatrische Erkrankungen, die sowohl mit dem ADHS einhergehen. Von solchen unterschieden werden müssen differentialdiagnostisch Krankheiten, die ähnliche Symptome wie die des hyperkinetischen Syndroms zeigen. Zu diesen zählen im Erwachsenenalter vor allem affektive Störungen, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen (Krause & Krause 2009).

Bereits die ICD-10-Klassifikation lässt erkennen, dass die klassische Einteilung der Krankheitsbilder viele Überschneidungen mit sich bringt.

Weiter müssen organische Ursachen für die auftretenden Symptome ausgeschlossen werden. Hierzu zählen Erkrankungen der Schilddrüse mit hyper- und auch hypothyreoter Stoffwechsellage mit daraus resultierender Hyperaktivität oder Unaufmerksamkeit und Ablenkbarkeit, das Restless-Leg-Syndrom mit vermeintlicher Hyperaktivität, zerebrale Störungen nach einem Trauma oder einer Fehlbildung o.ä. und Epilepsien bzw. Absencen.

Bereits 1992 fanden Biederman et al. in einer Studie bei 140 Personen, die an ADH-Symptomen litten, im Vergleich zu 120 gesunden Probanden ein erhöhtes Vorkommen von Verhaltensstörungen, affektiven Störungen und Angststörungen der hyperaktiven Patienten. Auch die 822 Verwandten ersten Grades der von ADHS betroffenen Personen hatten ein erhöhtes Risiko selbst an ADHS, antisozialem Verhalten, Depressionen, Substanzabusus oder Angststörungen zu erkranken

(Biederman et al., 1992). Auch neuere Studien können diese komorbiden Erkrankungen vermehrt bestätigen (Cumyn, French & Hechtman 2009; Elia, Ambrosini & Berrettini 2008; Sobanski et al., 2008).

Die genaue Diagnosefindung hilft bei der folgenden Therapie. Nach Newcorn et al. wird eine multimodale Therapie empfohlen, welche sowohl Psychoedukation und Psychotherapie, als auch die medikamentöse Therapie, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Komorbiditäten und der im Vordergrund stehenden Symptome beinhaltet. Hierbei ist unter anderem bei der Medikamentenwahl die führende klinische Symptomatik von Bedeutung. Ist die komorbide Störung als vordergründig anzusehen, sollte auch diese spezifisch therapiert werden (Newcorn, Weiss & Stein 2007).

Im Folgenden soll auf die in der Literatur hervorgehobenen Komorbiditäten eingegangen werden. Hierzu zählen unipolare Depressionen welche mit einer Prävalenz von 35–50 % bei ADHS-Erkrankten angegeben werden (Jacob et al., 2007), bipolare Störungen Typ I, Angststörungen mit einer Prävalenz von 47 % (Kessler et al., 2006), Alkohol- und Drogenmissbrauch mit Angaben von 27,8–36,7 % je nach ADHS-Subtyp (Murphy, Barkley & Bush 2002) und Störungen aus dem Autismusspektrum (Shoker, Sanei & Latif 2004).

1.3.1 ADHS und Depression

Nach den Kriterien der DSM-IV kommt es zu Überlagerungen der Symptome von Depression und ADHS. Besonders die aufgezählten Kernsymptome der depressiven Episode, wie zum Beispiel reduziertes Interesse, Appetitmangel, Gefühl der Wertlosigkeit, psychomotorische Störungen und Konzentrationsstörungen können auch auf den ADHS-Komplex zutreffen. Unabhängig davon kann eine langjährig bestehende Aufmerksamkeits- und/oder Hyperaktivitätsstörung zu ausgeprägter emotionaler Belastung führen und mit Depressionen einhergehen.

Neben den klassischen depressiven Episoden soll noch auf die bipolaren Störungen im Zusammenhang mit dem Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom eingegangen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der bipolaren

Erkrankung bei erwachsenen Patienten, die an ADHS erkrankt sind, signifikant erhöht ist (Biederman et al., 1996; Faraone et al., 1997; Tamam, Tuğlu, Karatas & Ozcan 2006).

Die Symptome einer Manischen Episode im Rahmen der Bipolaren Störung überschneiden sich mit den bekannten ADHS-Symptomen (Kent & Craddock 2003): Exzessives Sprechen, schneller Wechsel von einer Aktivität zur nächsten, Konzentrationsprobleme, motorische Unruhe, Herausplatzen mit Antworten und die Unfähigkeit Geduld zu üben sind klassische Symptome beider Erkrankungen.

Eine bedeutende Unterscheidung gelingt durch die periodisch wechselnde Symptomatik einer Bipolaren Störung im Gegensatz zu den meist kontinuierlich bestehenden Problemen eines ADHS-Patienten. Ebenfalls können manische Patienten psychotische Symptome zeigen (Wingo & Ghaemi 2007). Diese diagnostischen Kriterien erfüllen Betroffene des ADHS nicht.

1.3.2 ADHS und Angststörung

Die Angststörungen bieten ein breites Spektrum von verschiedenen Symptomen. Im Vordergrund stehen jedoch erhöhte Herzaktivität, vegetative Entgleisungen und muskuläre Anspannung, welche entweder spontan auftreten können oder durch ein spezielles Ereignis hervorgerufen werden.

1990 berichteten Shekim et al. eine generalisierte Angststörung bei 53 % ihrer 56 ADHS-Probanden erkannt zu haben (Shekim et al., 1990). Die signifikant erhöhte Komorbidität von Angststörungen und ADHS wurde in weiteren Studien reproduziert (Jacob et al., 2007; Kessler et al., 2006; van Ameringen, Mancini, Simpson & Patterson 2010). Die odds ratio für die Entwicklung einer Angststörung wird bei Erwachsenen mit ADHS mit 1,5–5,5 angegeben (Klassen et al., 2010).

1.3.3 ADHS und Substanzmissbrauch

Eine weitere gehäuft auftretende Komorbidität bei ADHS ist der Substanzmissbrauch. Clure et al. fanden 1999 in einem Kollektiv von Alkohol- und / oder Drogenabhängigen bei 32–35 % Hinweise auf ADH-Symptome (Clure et al., 1999). Vice versa wurden in Patientenkollektiven mit bekanntem ADHS ein erhöhtes Vorkommen von Substanzabusus im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden (Mannuzza, Klein, Bessler, Malloy & LaPadula 1993). Hingegen fanden Biederman et al. in einer Studie mit 140 ADHS-Patienten ohne Störung des Sozialverhaltens kein erhöhtes Risiko für das Entwickeln von Suchtmittelabusus (Biederman et al., 1997). Aktuelle Studien bestätigen jedoch den Zusammenhang von antisozialer Persönlichkeit und der Entwicklung von Substanzmissbrauch (Brook, Brook, Zhang & Koppel 2010).

Desweiteren haben sich einige Studien mit vermeintlich gemeinsamen Kandidatengenen befasst. Tatsächlich werden in diesem Zusammenhang folgende zwei vornehmlich diskutiert (Edel & Vollmoeller 2006):

DRD4-Polymorphismus – Alkoholismus, Substanzmissbrauch, ADHS, Novelty Seeking

DAT-Polymorphismus – Alkoholismus, ADHS, Novelty Seeking

Zu den gängigsten Suchtmitteln, die Patienten mit ADHS benutzen, zählen Zigaretten, Alkohol, Marihuana, Stimulanzien, Kokain und Halluzinogene. Mitunter kann der Konsum solcher Substanzen auch als ein Versuch der Selbstmedikation verstanden werden, da Patienten berichten, nach der Einnahme verschiedener Suchtmittel konzentrierter und leistungsfähiger zu sein (Krause & Krause 2009), was wiederum zur erneuten Einnahme und zur Abhängigkeit führen kann.

Auch ein erhöhtes Vorkommen von Alkoholkonsum und -abusus konnte bei ADHS-Patienten nachgewiesen werden (Biederman, Wilens, Mick, Faraone & Spencer 1998; Shekim et al., 1990). Hier ist die Differenzierung von ADHS als Ursache bzw. Komorbidität entscheidend, da alkoholabhängige Patienten häufig ADH-Symptome aufweisen können. So fanden Finn et al. erhöhte Impulsivität und verminderte

Konzentrationsfähigkeit bei ihren Probanden unter Alkoholeinfluss (Finn, Justus, Mazas & Steinmetz 1999).

1.4 Genetik

Wie bereits erwähnt ist die Heritabilität von ADHS mit 60–80 % anzunehmen (Smidt et al., 2003). Die Genetik spielt beim ADHS also eine wichtige Rolle.

Zwillingsstudien legten schon früh den Verdacht nahe, dass es sich beim ADHS um eine vererbare Krankheit handeln muss (Coolidge et al., 2000; Thapar, Hervas, & McGuffin 1995). Hierfür wurden dizygote Zwillingspärchen mit monozygoten Paaren bezüglich der aufgetretenen ADH-Symptome verglichen. Smidt et al. fassen 2003 die bis dahin durchgeführten Studien zusammen:

Die Konkordanzrate für monozygote Zwillinge liegt bei 50–80 %, die von dizygoten bei 30–40 % (Smidt et al., 2003). Bei allen Zwillingsstudien kann zudem davon ausgegangen werden, dass Umweltfaktoren nur einen geringen Einfluss haben, so dass eine Hypothese zur alleinigen Verursachung durch Umweltbelastungen, wie zum Beispiel psychosoziale Faktoren oder Lebensstil der Familien, nicht anzunehmen ist (Goodman & Stevenson, 1989).

Auch Familien- und Adoptionsstudien bestätigten die familiäre Häufung von ADHS und den entsprechenden Komorbiditäten (Biederman et al., 1992; Biederman et al., 1986; Epstein et al., 2000; Smalley et al., 1997; Sprich, Biederman, Crawford, Mundy & Faraone 2000).

Aufgrund der durch Zufall entdeckten Wirksamkeit von Stimulanzien bei hyperaktiven Kindern (Bradley et al., 1937) lag zunächst der Verdacht nahe, dass ein Defekt im Dopaminsystem für das ADHS verantwortlich ist. Diesem folgten unter anderem Swanson et al., die sich vor allem mit dem Dopamin-Rezeptor-(DRD4)-Gen beschäftigten und in ihrer familienbasierten Studie eine signifikante Korrelation von Mutationen des DRD4-Gens mit dem Auftreten von ADH-Symptomen fanden (Swanson et al., 1998). Diese Zusammenhänge wurden mehrfach bestätigt und

spezifiziert: Die schon von Swanson et al. Vermutete Variante mit sieben Kopien des 7-Repeat-Allels der 48-bp-Sequenz auf dem DRD4-Gen konnten mit dem ADHS in Beziehung gebracht werden (Chen et al., 2003; LaHoste et al., 1996; Leung et al., 2005; Smith et al., 2010; Swanson et al., 2000).

Ein weiteres Gen, das im Dopaminsystem seine Wirkung entfaltet, ist das DAT1-Gen, welches Einfluss auf den Dopamintransport hat. Das 10-Repeat-Allel dieses Gens ist in der Normalbevölkerung jedoch wesentlich häufiger vertreten als das 7-Repeat-Allel des DRD4-Gens, wodurch eine signifikante Korrelation mit ADHS schwieriger nachzuweisen ist. Jüngere Studien mit großen Patientenkollektiven konnten diese jedoch belegen (Friedel et al., 2007). Die Folgen dieser genetischen Varianten können zu einem Dopamindefizit vor allem im Frontalhirn führen (näheres hierzu siehe Kapitel 1.5). Kleinere Studien fanden diesbezüglich mittels SPECT-Untersuchungen eine Dichteverminderung der Dopaminrezeptoren bei Vorliegen einer Homozygotie für das 10-Repeat-Allel des DAT-Gens (Krause et al., 2006).

Die unterschiedlichen Genotypen des DAT-Gens, die für die Symptome verantwortlich gemacht wurden (9/9; 10/10; 9/10), konnten in ihrer jeweiligen Bedeutung nur ungenügend reproduziert werden. Hier scheint kein generell erhöhtes Risiko der betroffenen Genträger an ADHS zu erkranken (Asherson et al., 2007), sondern vielmehr ein modulierender Einfluss im Hinblick auf die Persistenz der ADH-Symptomatik zu bestehen (Franke et al., 2010). Franke et al. konnten aktuell in einer großen Studie mit 1404 ADHS-Patienten zeigen, dass bestimmte Polymorphismen des SLC6A3/DAT-Gens, nämlich der 9/6 Haplotyp und der 9/9 Genotyp, mit einer Persistenz der ADH-Symptome ins Erwachsenenalter assoziiert zu sein scheinen (Franke et al., 2010).

Außer den oben genannten Dopamin-Genen wurden noch 16 weitere Kandidatengene in Zusammenhang mit ADHS gebracht, unter anderem TPH2, ARRB2, SYP, ADRB2, HES1, MAO-A; LPHN3 und PNMT, welche Auswirkungen auf das Serotonin-, das Noradrenalin- und andere Neurotransmittersysteme haben (Baehne et al., 2009; Banaschewski et al., 2010; Brookes et al., 2006; Fallgatter et al., 2012).

Heute weiß man, dass nicht ein bestimmtes Gen für den Symptomkomplex verantwortlich gemacht werden kann, sondern vielmehr multiple Genvarianten in

Kombination mit verschiedenen Umweltfaktoren zur Entstehung von ADHS beitragen. Dieses polygene Modell erklärt einige Probleme bei der Erforschung des Krankheitsbildes (Krause & Krause 2009).

1. Unterschiedliche Vererbungsmuster – verschiedene Genvarianten führen zu unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung innerhalb einer Familie
2. Breites Spektrum an Komorbiditäten
3. Notwendigkeit von medikamentöser Kombinationstherapie aufgrund der unterschiedlichen betroffenen Transmittersysteme bzw. Nonresponding unter Stimulanzien, wenn das DAT-Gen nicht betroffen ist.
4. Divergente Resultate bei den ursächlichen Faktoren der vorliegenden Studien mit kleinen Fallzahlen. Ein einheitliches Bild wird erst in großen Studien erzielt.

Interessant werden zukünftig Arbeiten sein, die sich mit der Bedeutung der Gene in Bezug auf Diagnose und Therapie auseinandersetzen. So konnten bereits die unterschiedliche Wirksamkeit von Medikamenten (Lott, Kim, Cook & de Wit 2005; Polanczyk et al., 2007), differenziell ausgeprägte ADHS-Subtypen (Lawson et al., 2003; Misener et al., 2004) und Prognosen über den Verlauf des ADHS im Erwachsenenalter (Franke et al., 2010; Li et al., 2007) mit verschiedenen Kandidatengenen in Verbindung gebracht werden.

1.5 Pharmakotherapie des ADHS

Wie bereits erwähnt konnte schon früh durch einen Zufallsbefund die positive Wirkung von Stimulanzien auf hyperaktive Kinder beobachtet werden (Bradley et al., 1937). Auch heute noch sind diese Psychopharmaka die bekannteste und wirksamste Therapie bei aufmerksamkeitsgestörten und/oder hyperaktiven Kindern. Zu den gängigsten Wirkstoffen zählen in Deutschland Methylphenidat, welches zu den Amphetaminen zählt, und Atomoxetin, ein Nicht-Amphetamin. Desweiteren werden vor allem bei Komorbiditäten und der Therapie im Erwachsenenalter

trizyklische Antidepressiva, Lithium, Bupropion, Phenylalanin, Antipsychotika und Nikotinpflaster eingesetzt.

Auf die beiden im Vordergrund stehenden Medikamente bei der Therapie des ADHS sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter (Methylphenidat und Atomoxetin) soll in den folgenden Kapiteln näher eingegangen werden. Trotz unterschiedlichem Wirkmechanismus konnte für beide Medikamente die klinische Wirksamkeit in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (Biederman et al., 2004; Kooij et al., 2004; Reimherr et al., 2005; Benkert, Krause, Wasem & Aidelsburger 2010). Sowohl für Methylphenidat als auch für Atomoxetin konnte eine Erhöhung des Transmitters Dopamin im präfrontalen Kortex gezeigt werden (Bymaster et al., 2002). Die Funktion dieses Gehirnteils vor allem im Bezug auf die klinische Ausprägung der ADHS-Symptome wird in den entsprechenden Kapiteln beschrieben (1.6 ff). Zudem konnten Gilbert et al. zeigen, dass beide Medikamente bei gesunden Probanden ähnliche physiologische Effekte auf den motorischen Kortex – gemessen durch transkranielle Magnetstimulation – zeigten (Gilbert et al., 2006). Die Autoren postulierten daher, dass nicht nur der präfrontale Kortex, sondern auch der Motorkortex durch noradrenerge und dopaminerge Systeme in die Genese des ADHS involviert sei.

Einen neuen Ansatz bietet die Pharmakogenetik: Aktuell konnte für die Wirksamkeit von Methylphenidat in einer literarischen Recherchearbeit von Contini und Kollegen aufgeführt werden, dass homozygote Patienten für das 10-repeat Allel des 30-VNTR-Polymorphismus (DAT1) einen geringeren klinischen Nutzen des Medikaments im Vergleich zu Patienten, die lediglich ein einzelnes 10-repeat Allel trugen, hatten (Contini et al., 2012). Die Autoren betonen aber, dass die klinische Anwendbarkeit solcher genetischen Untersuchungen noch weit von der täglichen Routinediagnostik entfernt sei.

Neurophysiologisch konnte eine gesteigerte Aktivität des Präfrontalkortex sowohl für ADHS-Patienten, welche mit Methylphenidat behandelt wurden (Arnsten et al., 2011), als auch für Atomoxetin-therapierte Patienten (Chamberlain et al., 2007) gezeigt werden.

All diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass besonders der Präfrontalkortex und die für seine Funktion wichtigen Transmittersysteme sowohl bei der Ausprägung

der Erkrankung als auch für deren Therapie von Bedeutung zu sein scheinen (näheres Kapitel 1.6).

1.5.1 Methylphenidat

Nach der Roten Liste 2010 (Rote Liste® Service GmbH, 2010) sind Anwendungsgebiete für Methylphenidat

- Hyperkinetische Störungen (ADHS) im Kindes- und Jugendalter (ab 6 Jahre) sowie
- Zwanghafte Schlafanfälle während des Tages (Narkolepsie).

Die Zulassung beschränkt sich hierbei in Deutschland auf Kinder und Jugendliche im Alter von 6-18 Jahren.

Die Verordnung aller Amphetamine ist in Deutschland BTM-pflichtig, um dem Missbrauch als Dopingmittel oder Droge vorzubeugen.

Die maximale Plasmakonzentration vom Enantiomer (+)-Methylphenidat liegt bei 1-2 Stunden, die Halbwertszeit wird mit 2-2,5 Stunden angegeben. Die Dosierung sollte bei 0,3-1,0mg/kgKG eine Maximaldosis von 60mg/Tag nicht überschreiten. Diese Angaben variieren bei der Applikation von retardierten Formen (Concerta®, Medikinet Retard®, Ritalin LA®, Equasym retard®; nachzulesen unter www.rote-liste.de).

Zu den beobachteten unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels zählen besonders zu Beginn der Behandlung Appetitreduktion, Reizbarkeit, Kopf- und Bauchschmerzen, Puls- und Blutdruckerhöhung sowie Dysphorie. Diese Wirkungen sind jedoch meist transient und können im Verlauf der Therapie nachlassen.

Als Gegenanzeigen sind in der Roten Liste genannt:

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Methylphenidat oder einen der sonstigen Bestandteile
- Glaukom

- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen, da dann das Risiko einer hypertensiven Krise besteht
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Gilles-de-la-Tourette-Syndrom
- Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schweren affektiven Störungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischen/Borderline-Persönlichkeitsstörungen.
- Diagnose oder Anamnese von schweren und episodischen (Typ I) bipolaren affektiven Störungen (die nicht gut kontrolliert sind)
- Vorbestehende Herz-Kreislaufkrankungen einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch signifikanter, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potentiell lebensbedrohender Arrhythmien und Kanalopathien (Erkrankungen, die aufgrund von Dysfunktionen der Ionenkanäle verursacht werden)
- Vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel zerebrale Aneurysmen, Gefäßabnormalitäten einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall

Die Wirkungsweise von Methylphenidat ist im Einzelnen noch nicht ganz geklärt. Es ist jedoch sicher, dass Methylphenidat als indirekter Agonist peripherer und zentraler dopaminerger und noradrenerger Neurorezeptoren wirkt indem es den Dopamin-Reuptake hemmt, wodurch die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt erhöht wird (Gerlach, Mehler-Wex, Walitza, Warnke & Wewetzer 2009). Vor allem im präfrontalen Kortex wird die Wirkung als Dopamin- und Noradrenalinverstärker beobachtet (Bymaster et al., 2002).

Bei einer Überdosierung und Intoxikation stellen sich Symptome einer sympathomimetischen Überstimulation ein wie zum Beispiel Tachykardie, Arrhythmie, Hypertonie, Mydriasis, Zittern und Hyperreflexie. Hier ist die symptomatische Therapie angezeigt, ein Antidot liegt nicht vor.

Vor der Therapie mit Methylphenidat müssen einige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um im Einzelfall entscheiden zu können, ob das Medikament bei einem Patienten eingesetzt werden kann. Hierzu zählen die somatisch-neurologische und die psychiatrische Untersuchung und die Bestimmung bestimmter Blutwerte (Blutbild, Elektrolyte, Schilddrüsen-parameter, Nierenfunktionswerte, Transaminasen und Bilirubin), welche alle 6 Monate während der Therapie wiederholt werden sollten. Außerdem sollten ein EKG und ein Ruhe-EEG durchgeführt werden, um eventuell bestehende Kontraindikationen wie Epilepsie oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen auszuschließen.

Methylphenidat zählt zu den Amphetaminen. Diese können in Form von „hoher Dosierung und rascher Anflutung“, wie zum Beispiel bei intravenöser Injektion, zur Abhängigkeit führen. Durch die impulsunabhängige Anflutung von Dopamin kommt es zu euphorisierenden Effekten, die ein hohes Suchtpotential beinhalten (Förstl & Förstl-Hautzinger-Roth, 2006 Kapitel 13) Daher liegt der Verdacht nahe, auch die Einnahme von Methylphenidat berge solche Risiken. Anzeichen hierfür können Toleranzentwicklung, körperliche (vegetative Reaktionen bei Entzug) oder psychische Abhängigkeit („craving“) sein. Die Gefahr der Abhängigkeit ist bei sachgemäßem Gebrauch und entsprechender Dosierung bei medizinischer Indikation jedoch nicht gegeben. Die Dopaminfreisetzung erfolgt nicht wie beim illegalen Gebrauch rasch und ohne Impulskontrolle, sondern vielmehr als natürlicher Verstärker des impulsgetriggerten dopaminergen Systems, sodass sie zu einer „Normalisierung des hypoaktiven dopaminergen Systems“ führt (Förstl & Förstl-Hautzinger-Roth, 2006).

Inzwischen konnten mehrere Studien belegen, dass die frühzeitige Einnahme von Methylphenidat einer späteren Suchtentwicklung bzw. einem Substanzmissbrauch sogar entgegenwirken kann (Mannuzza et al., 2008; Wilens, Faraone, Biederman & Gunawardene 2003).

1.5.2 Atomoxetin

Nach der Roten Liste 2010 (Rote Liste® Service GmbH, 2010) ist das Anwendungsgebiet für Atomoxetin auf die Behandlung des ADHS bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren und Jugendlichen beschränkt. Anders als für Methylphenidat besteht bereits länger eine Zulassung für Erwachsene, sofern diese noch vor dem 18. Lebensjahr auf den Wirkstoff eingestellt worden sind.

Ein weiterer Unterschied ist, dass Atomoxetin nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt, da es zu den Nicht-Amphetaminen zählt.

Die maximale Plasmakonzentration von Atomoxetin liegt bei 1-2 Stunden, die Halbwertszeit wird mit 5 Stunden angegeben. Die Dosierung sollte bei 0,5-1,2 mg/kgKG eine Maximaldosis von 100 mg/Tag nicht überschreiten. Die hepatische Metabolisierung erfolgt durch CYP2D6. Die Halbwertszeit hängt also von der Aktivität dieses Enzyms ab und kann bis zu fünffach erhöht sein.

Zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels zählen Appetitreduktion, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Da Atomoxetin selten hepatotoxisch sein kann, sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert und auf Anzeichen einer Lebererkrankung geachtet werden.

Erhöhte Suizidalität wurde in Studien bei Kindern und Jugendlichen, die mit Strattera® behandelt wurden, vermehrt beobachtet. Auch Feindseligkeiten, wie Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut, sowie emotionale Labilität traten häufiger bei Kindern und Jugendlichen auf, die Atomoxetin einnahmen, als bei Placebo-Kontrollgruppen (Rote Liste® Service GmbH, 2010).

Die Wechselwirkungen sind wie bei allen durch CYP-Enzyme verstoffwechselten Medikamenten vor allem mit Inhibitoren des CYP2D6 Enzyms (zum Beispiel Paroxetin, Metoprolol, Melperon, Fluoxetin) zu beachten.

Kontraindikationen für die Behandlung mit Atomoxetin sind:

- Long-QT-Syndrom bzw. positive Familienanamnese für QT-Zeit Verlängerungen,
- Glaukom und

- zerebrale Anfallsleiden oder positive Anamnese hierfür.

Atomoxetin hemmt selektiv die präsynaptische Wiederaufnahme von Noradrenalin und wirkt somit als indirekter Agonist der peripheren und zentralen noradrenergen Neurorezeptoren. Durch die Erhöhung von Noradrenalin im präfrontalen Kortex wird die Inhibitionsfähigkeit wiederhergestellt bzw. verbessert (Chamberlaine et al., 2007).

1.5.3 Problematik der Behandlung des adulten ADHS

Im Jahr 2011 wurde die Indikation für eine Therapie mit Methylphenidat erweitert (s.u.), sodass auch erwachsene Patienten mit diesem Medikament therapiert werden können. Zuvor war die Therapie nur im Kindesalter zulässig und bei erwachsenen Patienten häufig als „off-label-use“ deklariert worden. Demnach wurde die Behandlung mit Methylphenidat von den Krankenkassen nicht finanziert. Die Patienten mussten also für die Kosten privat aufkommen. Bei Atomoxetin werden die Kosten dann übernommen, sollte die Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr erfolgreich mit Atomoxetin therapiert worden sein.

Bereits 2003 wurden von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Naturheilkunde (DGPPN) durch ein Expertenkomitee Leitlinien zur Therapie des adulten ADHS aufgestellt. Diese gründen auf mehreren Therapiestudien, welche im gesamten Responder-Raten von 48–73 % unter den Erwachsenen mit Stimulanzientherapie hatten (Ebert et al., 2003).

Der Beginn einer Behandlung wird empfohlen, wenn „in einem Lebensbereich ausgeprägte Störungen oder in mehreren Lebensbereichen leichte Störungen oder krankheitswertige, beeinträchtigende psychische Symptome bestehen und diese eindeutig auf eine ADHS zurückgeführt werden können“. Hierfür werden die pharmakologische Therapie mit Methylphenidat als Medikament der 1. Wahl und eine psychotherapeutische Behandlung (näheres hierzu unter Lauth & Minsel 2009 und Krause & Krause 2009 Kapitel 7.3) empfohlen.

Einige der Autoren veröffentlichten zwei Jahre später einen weiteren Artikel zur medikamentösen Therapie (Krause, Trott & Krause 2005). Hier wird erneut auf das positive Outcome von Erwachsenen unter Stimulanzientherapie in mehreren Studien

hingewiesen. Empfohlen wird eine Titration beginnend mit 5 mg Methylphenidat orientiert am Therapieerfolg. Das Ansprechen der Therapie dauert bis zu drei Monate. Es wird darauf hingewiesen, dass Erwachsene bereits eine enorme Abnahme der Dopamintransporterdichte (DAT) im Striatum verglichen mit Kindern zeigen, weshalb die Ergebnisse der Therapie nicht so eindrücklich sind. Einen systematischen Review über Vergleichsstudien von Methylphenidat versus Atomoxetin in der ADHS-Therapie bietet 2007 Maier (Maier et al., 2007). Einen positiven Effekt auf das Krankheitsbild sowohl für Methylphenidat als auch für Atomoxetin bestätigten kürzlich Benkert et al. (Benkert, Krause, Wasem & Aidelsburger 2010).

Am 19.03.2002 erließ das Bundessozialgericht ein Urteil, nach dem folgende drei Voraussetzungen für die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen bei einer Therapie mit Medikamenten im „off-label-use“ erfüllt sein müssen (Bundessozialgericht, 2002):

Wenn es „(1) um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht“, oder „ (2) keine andere Therapie verfügbar ist und wenn (3) aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. Damit Letzteres angenommen werden kann, müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Davon kann ausgegangen werden, wenn entweder die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und auf Grund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.“

Obwohl bereits in Amerika und Argentinien Zulassungen für Methylphenidat in der Erwachsenentherapie seit 2005 vorlagen und zahlreiche Studien immer wieder den positiven Effekt von Stimulanzientherapie bei Erwachsenen bestätigten (Biederman

et al., 2004; Kooij et al., 2004; Reimherr et al., 2005), fällten die Gerichte Deutschlands wiederholt Urteile gegen eine Kostenübernahme der Krankenkassen. Somit waren adulte ADHS-Patienten, die von der Therapie profitieren, häufig gezwungen diese abzubrechen, weil ihnen die finanziellen Mittel fehlen.

Erst 2010 wurde Methylphenidat erstmals einem 22-jährigen Antragsteller vom Landessozialgericht Baden-Württemberg zugesprochen (BWB Landessozialgericht Baden-Württemberg, 2010):

„Die Modifizierung der Anforderungen an einen zulassungsüberschreitenden Einsatz von Kinderarzneimitteln für Erwachsene kommt insbesondere in Betracht, wenn der Versicherte in der Zeit unmittelbar vor Vollendung des 18. Lebensjahres mit einem nur für Kinder und Jugendliche zugelassenen Arzneimittel indikationsbezogen versorgt wurde und er nach Erreichen des 18. Lebensjahres an derselben Krankheit leidet, die auch nach einem solchen "Stichtag" auf andere Weise nicht angemessen behandelt werden kann (BSG, Urteil vom 30. Juni 2009).“

In dem vorliegenden Fall ging es um eine „Weiterversorgung“ des Erwachsenen mit Methylphenidat. Die weitergehende Forschung bestätigte durch eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 359 erwachsenen Patienten die Wirkung von retardiertem Methylphenidat gegenüber einem Placebo bei erwachsenen ADHS-Patienten (Rösler, Fischer, Ammer, Ose & Retz 2009). Diese Studie lag dem Bund für Arzneimittel und Medizinprodukte vor und sollte zu einer Zulassung für Methylphenidat auch bei Erstdiagnose im Erwachsenenalter führen. 2011 gab dann das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bekannt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2011):

„Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat am 14.04.2011 erstmals einer Indikationserweiterung auf Erwachsene bei einigen Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln zugestimmt. Bisher war die Zulassung wegen unzureichender Studiendaten auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren begrenzt. Aufgrund der nun vorliegenden Ergebnisse aus klinischen Studien konnte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Anwendung bei Erwachsenen hinreichend belegt werden.“

Weiterhin unklar bleibt jedoch die Kostenübernahme durch die Krankenkassen bei einer Erstdiagnose im Erwachsenenalter.

1.6 Neurobiologie und Neurophysiologie

Schon früh lassen in der Literatur und Diagnostik gebräuchliche Begriffe, wie zum Beispiel „minimal zerebrale Dysfunktion“ oder auch das noch heute in der Schweiz übliche POS (psychoorganisches Syndrom) auf angenommene organische bzw. zerebrale Ursachen für das Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom schließen.

Die Funktionen unseres Gehirns sind komplex und nur schwer zu entschlüsseln. Man konnte jedoch in der Vergangenheit Strukturen und Systeme ausfindig machen, deren Fehlregulation im einzelnen oder auch im Ganzen für das ADHS verantwortlich gemacht werden können.

Bereits 1971 vermuteten Satterfield et al. aufgrund ihrer Beobachtung bei zwölf hyperaktiven Kindern eine Störung der exekutiven Funktion im retikulären Aktivierungssystem („reticular activating system“, RAS), bestehend aus Mittelhirn, Mesencephalon, Thalamus, dorsalem Hypothalamus und Tegmentum (Satterfield & Dawson 1971).

Anatomisch unterschieden die Autoren Posner und Dehaene zwei „Aufmerksamkeitssysteme“: Zum einen das „hintere Aufmerksamkeitssystem“, bestehend aus dem superioren parietalen Kortex und den Culliculi superiores, welches für die Selektion von Stimuli und den Wechsel von einem Stimulus zum nächsten verantwortlich gemacht wird; zum anderen das „vordere Aufmerksamkeitssystem“, bestehend aus dem vorderen Cingulum und den Basalganglien, welches die Exekutivfunktionen (Organisation, Setzen von Prioritäten und Selbstkontrolle) und komplexe Aufmerksamkeitsprozesse zu steuern scheint (Posner & Dehaene 1994).

Erstaunlicherweise konnten bei eben diesen anatomischen Strukturen vermehrt Auffälligkeiten bei ADHS-Patienten festgestellt werden. So war die erste morphologische Studie an ADHS-Patienten von Filipek et al. bereits 1997 konkordant mit der bisher angenommenen abnormalen fronto-striatalen und parietalen Funktion (Filipek et al., 1997): Es konnte an 15 Patienten eine Volumenreduktion des Frontallappens anhand von Magnet-Resonanz-Images gezeigt werden. Auch Castellanos et al. (2002) bestätigten ein verringertes Volumen des Frontalhirns in

einer größeren Studie mit 152 Patienten, welches jedoch im Vergleich mit anderen volumenreduzierten Arealen (Kleinhirn, Gesamtvolumen des Gehirns) nicht signifikant erschien. Mehrere folgende Studien stellten ebenfalls Volumenreduktionen der grauen Substanz frontal und parietal bzw. eine Reduktion des präfrontalen Kortex fest (Batty et al., 2010; Carmona et al., 2005; Seidman et al., 2006; Sowell et al., 2003).

Schon früh wurden neuropsychologische Auffälligkeiten bei ADHS Patienten beobachtet, welche ebenfalls auf eine gestörte Frontalhirnfunktion hinweisen. So beschrieben Barkley et al. bereits 1997 ein neuropsychologisches Modell des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms. Die Autoren postulierten, dass die Ursache für eine solche Störung die mangelnde Inhibition von Verhaltensmustern darstellt. Hierbei stehen die Exekutivfunktionen des Frontalhirns wie Arbeitsgedächtnis, Selbstregulation von Affekten, Verinnerlichung von Sprache und Verhaltensanalyse unter unterschiedlichem hemmendem Einfluss. Ohne diesen oder bei verminderter Verhaltensinhibition manifestieren sich die Symptome des ADHS (Barkley et al. 1997). Ebenfalls ein Erklärungsmodell erstellten Sonuga-Barke et al., welches aus dem „Dual-Pathway-Modell“ besteht. Hier werden konkrete Strukturen benannt (mesolimbischer und mesokortikaler Schaltkreis), welche zum einen durch das Verlangen nach nicht verzögerter Belohnung und zum anderen durch mangelnde Inhibition beeinflusst werden (Sonuga-Barke et al., 2002). Mangelnde Inhibition wird demnach oft in Zusammenhang mit den ADHS-Symptomen gebracht.

Mögliche Maße für Inhibition können unter anderem aus so genannten Go/NoGo Aufgaben gewonnen werden. Ein Beispiel hierfür ist der Continuous Performance Test (siehe hierzu Kapitel 2.4). Fallgatter et al. fanden 1997 einen bei gesunden Probanden auftretenden „Shift“ des hirnelektrischen Feldes in frontale Richtung, wenn die Versuchsteilnehmer aufgefordert wurden, eine zunächst vorbereitete motorische Reaktion zu inhibieren (NoGo-Anteriorisierung, NGA) (Fallgatter, Brandeis & Strik 1997). In nachfolgenden Arbeiten stellte sich weiter heraus, dass diese so genannte NGA bei ADHS-Patienten vermindert ist, was auf eine reduzierte Frontalhirnfunktion während der Hemmung motorischer Handlungen schließen lässt (Fallgatter et al., 2004).

Neben den neuroanatomischen Strukturen stehen auch Neurotransmittersysteme im Fokus der ADHS-Forschung. Hierzu zählt vor allem das Dopaminsystem. Durch die

beobachtete Wirkung von Stimulanzien bei ADHS-Patienten lag der Verdacht nahe, dass ein Mangel an Dopamin zu reduzierter Aufmerksamkeit führte.

Die Produktionsorte von Dopamin befinden sich vor allem im Mittelhirn im ventralen Tegmentum und in der Substantia nigra. Die beiden Projektionsbahnen mesokortikolimbisch und mesostriatal sind für Neugierde, Handlungsstrategien, stereotypes Verhalten, Aufmerksamkeit, motorische Aktivität und Zuwendung von Bedeutung. Ebenfalls fallen Motivation- und Belohnungssystem in diese Region (Ncl. accumbens). 1997 konnte zudem im Tierversuch gezeigt werden, dass die Aktivität von Dopamin im präfrontalen Kortex einen großen Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis hat (Sawaguchi, 2001).

Doch nicht nur das dopaminerge (Dresler et al., 2010), sondern auch das serotonerge Transmittersystem konnte für pathophysiologische Vorgänge beim ADHS verantwortlich gemacht werden. Baehne et al. zeigten 2009, dass auch ADHS-Patienten mit bestimmten Varianten des Tph2-Gens (Tryptophan-Hydroxylase-Gens), welches für das limitierende Enzym der Serotonin-Synthese codiert, eine signifikant verminderte NGA aufwiesen (Baehne et al., 2009), was auf einen potentiellen Mechanismus der Krankheitsentstehung hinweisen könnte.

Neben Dopamin und Serotonin wird vor allem das noradrenerge System in Bezug auf ADHS immer wieder untersucht. Noradrenalin wird in den Neuronen des Locus caeruleus und im lateralen Tegmentum synthetisiert. Von dort bestehen Bahnen in den präfrontalen Kortex. So konnte nicht nur gezeigt werden, dass Genvarianten von den für Noradrenalintransporter (NET)-codierenden Genen mit dem ADHS in Zusammenhang stehen (Hahn, Steele, Couch, Stein & Krueger 2009), sondern auch dass bestimmte Genotypen des Transporters assoziiert sind mit einer guten bzw. weniger guten Responderrate unter Methylphenidat (Kim et al., 2010).

1.6.1 Neuroanatomie: Präfrontalkortex

Für die vorliegende Arbeit interessant in Bezug auf die medikamentöse Therapie ist wie bereits erwähnt vor allem das dopaminerge System und dessen Wirkung im Präfrontalkortex. Der Präfrontalkortex (PFC) ist anatomisch gesehen der vordere

Anteil des Frontalhirns und gehört zu den entwicklungsgeschichtlich jüngsten Teilen des Neokortex. Der PFC gehört zu den Bestandteilen des Gehirns, die vor allem an den „Exekutivfunktionen“ (Handlungsplanung, Monitoring, Aufmerksamkeitskontrolle und Arbeitsgedächtnis) beteiligt sind (Karnath & Thier 2006). Ein Teil des PFC, nämlich der medial gelegene anteriore cinguläre Cortex (ACC), ist für diese Arbeit von besonderem Interesse. Seine Funktion wird unter Anderem in der Verarbeitung von höheren kognitiven Kontrollprozessen gesehen. Darüber hinaus spielt der ACC durch die reziproken Verbindungen mit anderen Teilen des Neokortex, des Thalamus und des Hirnstammes eine wichtige Rolle bei den Funktionen der Konfliktüberwachung und der Antwortinhibition. Bei Patienten, welche an ADHS leiden, scheint die Aktivität dieses Gehirnteils vermindert zu sein (Arnsten et al., 2011). Die Autoren zeigten, dass bereits geringe Mengen von Methylphenidat die Aktivität des Präfrontalkortex anheben konnten und die Symptome von ADHS verminderten. Ebenfalls konnte durch eine andere Studie gezeigt werden, dass Atomoxetin bei ADHS-Patienten noradrenerg vermittelt zu einer Verbesserung der präfrontalen Funktion führt (Chamberlain et al., 2007).

Der für die Funktion des ACC relevante Transmitter ist Dopamin. Während noradrenerge Afferenzen unselektiv den Neokortex erreichen, ist die Ausschüttung von Dopamin phasisch. Mitunter wirkt Dopamin somit als situativ abhängiger positiver Verstärker, zum Beispiel im Rahmen des „Belohnungssystems“.

Besonders die Funktion der Antwortinhibition wird in der vorliegenden Arbeit näher beachtet. Diese kann durch die CPT-Testung operationalisiert und beurteilt werden (NoGo-Signal). Wie Pliszka et al. zeigten, scheint die Antwortinhibition bei ADHS-Patienten vermindert zu sein (Pliszka, Liotti, & Woldorff 2000). Als neurophysiologisches Korrelat zur Bestimmung der ACC-Funktion sollen in der vorliegenden Arbeit die N200 und die P150 dienen, deren Zusammenhang mit der Antwortinhibition bzw. Aufmerksamkeit im Verlauf noch näher erläutert werden.

Die Hauptproduktionsorte von Dopamin befinden sich in der substantia nigra pars compacta und im ventralen tegmental Areal. Über verschiedene aufsteigende Bahnen erreicht Dopamin das Vorderhirn. Die mesocorticale Projektion steht hier für die Innervation des medialen Präfrontalcortex und den ACC.

Scheres et al. konnten 2007 zeigen, dass die Aktivität des Belohnungssystems negativ mit der Impulsivität und Hyperaktivität der Kinder korrelierte (Scheres, Milham, Knutson & Castellanos 2007). Die positive Verstärkung bei bestimmten Handlungsabläufen ist bei ADHS-Patienten also vermindert.

1.7 EEG

Bereits 1929 wurde durch Hans Berger der Grundstein für die heute unumgängliche EEG-Diagnostik gelegt. In seinem Buch „Das Elektroenkephalogramm des Menschen“, welches 1938 in Druck ging, veröffentlichte er eine Untersuchungsmethode, die bis heute in der medizinischen Diagnostik eingesetzt wird.

Bei dieser Methode werden im Wesentlichen erregende postsynaptische Potenziale (EPSP) der Pyramidenzellen bei Hirnaktivität über Elektroden auf der Kopfhaut abgeleitet und visuell dargestellt. Hierbei werden die Potentialänderungen des Cortex, nicht jedoch die von tieferen Hirnregionen erkannt. Bei einer Frequenz von 0–80 Hz und einer Amplitude von 1–100 μ V liegen kontinuierliche Schwankungen der Potentiale vor. Man leitet verschiedene Grundfrequenzen ab, die auf einen bestimmten Zustand des Gehirns schließen lassen. Die Signale sind jedoch im Gegensatz zu den direkt auf der Hirnoberfläche gemessenen Potentialen (ECoG, Elektrokortikogramm) um den Faktor 10 der Intensität abgeschwächt (Schmidt et al., 2010).

Im Gegensatz zu den anderen diagnostischen Methoden, die helfen können Vorgänge im Gehirn messbar zu machen, ist das EEG in der Lage die Hirnaktivität in Echtzeit darzustellen. Es wird zum Beispiel in der Schlafforschung, bei der Feststellung des Hirntodes und vielen anderen medizinischen Fragestellungen eingesetzt.

1.7.1 Ereigniskorrelierte Potentiale

Um die genaue Hirnaktivität auf ein bestimmtes Ereignis darstellen zu können, bedient man sich elektrischer Potentiale, welche bei kontrollierter Reizung entstehen. Diese kann durch visuelle, akustische, somatosensorische oder kognitive Reize erfolgen und kann vor, während oder nach einem definierten Reiz abgeleitet werden. Diese hirnelektrische Antwort wird dann als evoziertes bzw. ereigniskorreliertes Potential bezeichnet (Stöhr, 2005). Sie sind die bildliche Darstellung von „exzitatorischen postsynaptischen Potentialen der apikalen Dendriten von Pyramidenzellen“ (C. Gerloff, 2005 S. 501). Die Hirnantwort auf Reize unterschiedlicher Art kann so bestimmt und durch elektronische Mittelung („averaging“) aus einer Vielzahl an Messungen sichtbar gemacht werden. Hierbei wird die zufällig verteilte Hintergrundaktivität des Spontan-EEGs rechnerisch entfernt und nur das spezifische Potential sichtbar gemacht. So können Amplitude (μV), Latenz (ms) und Polarität der Peaks (positiv oder negativ) einzelner Reizantworten unterschieden und ausgewertet werden. Je nach Reizantwort wird zwischen exogenen und endogenen Potentialen unterschieden:

Das exogene Potential, gibt als Frühantwort mit einer Latenz von bis zu 100 ms die physikalische Reizeigenheit der erregenden synaptischen Aktion wieder und kann somit z. B. mithilfe von akustisch evozierten Hirnstammpotentialen (AEHP) in der Diagnostik frühkindlicher Hörschäden eingesetzt werden. Zu den exogenen Potentialen zählen neben den AEHP noch somatosensibel (SEP) und visuell evozierte Potentiale (VEP).

Soll jedoch das neuronale Korrelat von kognitiven oder emotionalen Prozessen dargestellt werden, so müssen das EEG nach komplexeren Stimulationen betrachtet werden. Die hier entstehenden länger-latenten Potentiale gelten als Spätantwort oder endogene Potentiale.

Bei den EKPs werden zwei verschiedene Polaritäten der Ausschläge, welche sowohl im negativen (N) als auch im positiven (P) Bereich liegen können, unterschieden. Die Nomenklatur einigte sich auf eine einheitliche Beschreibung der jeweiligen Peaks, indem sowohl die Polarität, als auch die Latenz benannt werden soll. So ist ein bekannteste Potential, die P300 beispielsweise, ein positiver Peak mit einer Latenz

von 300 ms nach Reizbeginn. Viele Autoren beschreiben jedoch nur noch eine P3, da die Latenz durchaus variieren kann und oft erst nach 350–400 ms auftritt. Die 3 steht in diesem Fall für das dritte positive Potential nach Beginn des Reizes.

1.7.2 P150

In der Vergangenheit konnten sogenannte „early filtering deficits“ (frühe Filterprozess-Defizite) bei ADHS-Patienten in auditorischen Tests nachgewiesen werden. Die hierbei im Vordergrund stehenden EEG-Korrelate sind die N1 und die negative Differenzwelle (Nd) (Barry, Johnstone & Clarke 2003). 1998 postulierten Tannock et al. dass diese frühen Filterdefizite ausschließlich bei auditorischen Stimuli vorkämen (Tannock et al., 1998). Mehrere Autoren konnten diese Annahmen widerlegen und zeigen, dass sich bei visuellen Testungen ebenfalls entsprechende Defizite zeigten (Brandeis et al., 1998; Jonkman et al., 1997; van der Selt et al., 2004). Bei den hierbei aufgefallenen EEG-Korrelaten handelt es sich vornehmlich um frühe frontale Potentiale wie die Frontal Selection Positivity bzw. FSP (auch P150 genannt) und die unten beschriebene N2 (Jonkman, Kenemans, Kemner, Verbaten & van Engeland 2004)

Um Defizite des frühen Filterungsprozesses zu detektieren, können innerhalb der visuellen Modalität „Two channel attention tasks“ angewendet werden (z.B. Stroop-Test). Dabei handelt es sich um Tests, denen das „zwei Prozess-Modell der Informationsverarbeitung“ nach Schneider und Shiffrin (Schneider et al., 1977) zugrunde liegt und in denen automatisierte vs. kontrollierte Reaktionen von den Probanden erwartet werden. Hierfür werden verschiedene Stimuli verwandt, welche nur in einer bestimmten Kombination die Reaktion des Probanden erfordern (z.B. Form und Farbe). Diese Zweikanal-Aufmerksamkeitstests können Defizite in Form von ineffizientem Filtern von relevanten Informationen aufdecken.

Auch der CPT-OX, welcher in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, beinhaltet unterschiedliche Stimuli, welche bei den Probanden eine „Go“- bzw. „NoGo“-Antwort hervorrufen (für weitere Ausführungen anderer Testungen, welche alle die gleichen EEG-Potentialabfolgen provozieren, siehe Hillyard & Münte, 1984; Anllo-Vento & Hillyard, 1996; Lange, Wijers, Mulder & Mulder 1998).

Innerhalb der EEG-Potentiale, welche die Aufmerksamkeitsprozesse abbilden, muss ferner zwischen den späten exekutiven Potentialen, die Funktionen wie Planung, Fehlerdetektion, Konfliktlösung u.a. widerspiegeln, und den frühen Potentialen, welche Filterung bzw. die Fokussierung auf relevante Informationen repräsentieren, unterschieden werden. Die entsprechenden neuroanatomischen Areale werden unter anderem durch den ACC abgebildet (Jonkman et al., 2004).

Die oben erwähnte „frontal selection positivity“ (FSP) beschreibt ein positives EKP, welches ungefähr 150 ms nach einem dargebotenen Reiz auftritt. Im Folgenden soll dieses Potential daher „P150“ genannt werden.

Das ADHS setzt sich aus zwei Hauptdefiziten zusammen. Zum einen aus einem Defizit des Aufmerksamkeitsprozesses, welcher aus Filterung und gerichteter Aufmerksamkeit besteht (hirnelektrisches Korrelat ist die P150). Zum anderen liegt eine Störung der Exekutivfunktionen, welche in dieser Arbeit durch die nachfolgend beschriebene N2 repräsentiert werden.

1.7.3 N200

Die N200 ist eine negative Komponente, die als Ausdruck der Reizbewertung verstanden wird (C. Gerloff, 2005). Je nach Auslösemodus wird sie unterteilt in N2a, b und c. Für die Aufmerksamkeit ist besonders die N2b, welche im Folgenden nur noch N2 genannt werden soll, von Interesse. Sie ist unabhängig von der Modalität des Stimulus (Woods, Alho & Algazi 1993) und hat ihr Maximum im frontozentralen Bereich (Kircher & Gauggel 2008 S. 151). Sie repräsentiert endogene kognitive Prozesse und Reaktionen, wobei die Latenz des Auftretens der N2b mit der Reaktionszeit des Probanden korreliert (C. Gerloff, 2005).

Bereits 1975 wurde die N2 erstmalig von Squires, Squires und Hillyard untersucht (Fabiani M. et al., 2007). Die Autoren konnten eine stärker ausgeprägte Komponente sehen, wenn seltene Reize verarbeitet wurden. Weiter konnten Gehring et al. (1992) zeigen, dass die N2 eine Form des Mismatches zwischen einem aktuellen Stimulus und einem zuvor dargebotenen Stimulus abbildet. Die Probanden zeigten eine stärker ausgeprägte N2-Komponente mit frontalem Maximum, wenn die Reize des

zweiten Stimulus nicht zu der Erwartung, welche durch vorherige Reize aufgebaut wurde, passten (Fabiani M. et al., 2007).

Von der N2b muss weiter die Mismatch Negativity (MMN) abgegrenzt werden, welche als negatives Differenzialpotenzial innerhalb von 200 Millisekunden abzuleiten und gleichzusetzen mit der N2a ist. Sie entsteht, wenn deviante auditorische Stimuli während einer Serie häufiger Standardstimuli präsentiert werden und ist vornehmlich als auditorisches EKP zu werten (C. Gerloff, 2005 Kapitel 7).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die N2 während der NoGo-Bedingung eine höhere Amplitude zeigt (Lavric, Pizzagalli & Forstmeier 2004; Pfefferbaum, Ford, Weller & Kopell 1985). Dies spricht für das Potential als Repräsentant für Inhibitionsvorgänge und Konfliktverarbeitung (Kopp et al., 1996; Falkenstein, Hoormann & Hohnsbein 1999; Fallgatter & Strik 1999), welche bei der NoGo-Bedingung entstehen. Neben diesen Vorgängen, welche Teile der Exekutivfunktionen darstellen, besteht bei ADHS-Patienten noch ein weiteres Defizit – das Aufmerksamkeitsdefizit. Dieses bestehend aus Filterung und gerichteter Aufmerksamkeit wird wiederum durch die P150 repräsentiert. Beide Potentiale stellen somit ein Maß für zwei unterschiedliche kognitive Prozesse dar, die im Rahmen des CPT eine Rolle spielen. Sie eignen sich also sehr gut, um die Hauptdefizite des ADHS anhand einer CPT-Testung darstellen zu können.

1.8 Fragestellung und Hypothesen

Die Amplituden P150 und N2 sollen unter dem Einfluss von unterschiedlicher Medikation (Atomoxetin, Methylphenidat) untersucht werden. Demgegenüber steht zum Zeitpunkt der Challenge (t2) die Placebogruppe. Für den Langzeiteffekt der Behandlung (t3) werden die Einflüsse beider Wirkstoffe direkt miteinander verglichen. Hierzu wurden also zum einen die Medikation (MTP vs. Placebo, ATX vs. Placebo und MTP vs. ATX) und zum anderen die Messzeitpunkte (t1, t2 und t3) unterschieden. Die Potentiale repräsentieren hierbei angenommene Defizite des ADHS auf neurophysiologischer Ebene.

Die Nullhypothese geht davon aus, dass weder MTP noch ATX einen Einfluss auf die Potentiale haben und sich somit nicht von der Placebo-Gruppe unterscheiden. Es würde gelten:

$$H_0: \mu = \mu_0,$$

wobei μ_0 die Ergebnisse ohne Medikation (Placebo) und μ die Hirnströme nach Medikamentengabe (ATX, MTP) repräsentiert. Die zu testende Alternativhypothese, welche für einen Effekt der Medikamenten-Gruppen auf die jeweiligen Potentiale P150 und N2 steht, lautet für die Untersuchung der Challenge (t2) demnach

$$H_1: \mu > \mu_0,$$

und für die Untersuchung der Behandlung (t3)

$$H_2: \mu_1 \neq \mu_2,$$

wobei μ_1 die Patientengruppe unter Atomoxetin und μ_2 die Gruppe unter Methylphenidat repräsentieren.

Die letzte Hypothese wurde offen gehalten, da die aktuelle Literatur bisher keine eindeutigen Hinweise auf die relative Überlegenheit einer der beiden Substanzen hinsichtlich der Besserung präfrontaler Hirnfunktionen liefert.

2 Methodik

Für diese Studie wurden 34 Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Hierbei wurden die EEG-Potentiale während einer CPT-Testung abgeleitet. Für die vorliegende Arbeit sollen vor allem die Daten der ersten EEG-Messung (t1) ohne Einfluss jeglicher relevanter Medikation, die Daten der zweiten EEG-Messung (Challenge; t2), welche 60 Minuten nach der Einnahme eines der drei zur Verfügung stehenden Medikamente (Methylphenidat MPH 20 mg, Atomoxetin ATX 20 mg oder Placebo) erhoben wurden, und die Langzeitergebnisse nach ca. 28 Tagen Behandlungsdauer (t3) mit Methylphenidat (MTP) oder Atomoxetin (ATX) untersucht werden.

Zur Überprüfung der Alternativhypothesen $H_1: \mu > \mu_0$, wurden jeweils die Hirnströme der Placebo-Gruppe mit denen der Medikamentengruppen (MTP und ATX) verglichen. Zur Überprüfung der Alternativhypothese $H_2: \mu_1 \neq \mu_2$, wurden die beiden Wirkstoffgruppen (ATX und MTP) miteinander verglichen.

Die Durchführung der Studie erfolgte nach Zustimmung der Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg.

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 34 Patienten im Alter von 18-53 Jahren. Trotz unterschiedlichen Geschlechts soll im Folgenden der Einfachheit halber nur noch von „Patient“ die Rede sein.

Zum großen Teil konnten unsere Patienten durch die ADHS-Spezialambulanz der Poliklinik für Psychiatrie der Universität Würzburg rekrutiert werden. Darüber hinaus konnten auch einige Patienten über die Suchtstation der Abteilung für Psychiatrie gewonnen werden. Hier half ein Screening-Fragebogen für erwachsene ADHS-Patienten, die Verdachtsdiagnose zu stellen. Ebenfalls wurde von allen Patienten zur

Diagnosesicherung ein WURS-Fragebogen ausgefüllt, welcher die Verdachtsdiagnose ADHS erhärtete.

Alle Patienten der Studie bestätigten, dass sie zuvor noch nicht medikamentös mit Methylphenidat oder Atomoxetin behandelt wurden. Sie mussten bereit sein unentgeltlich an den Versuchen teilzunehmen und zudem einer Veröffentlichung der erhobenen Daten ohne Erwähnung des Namens zustimmen.

Als Einschlusskriterien galten demnach die Verdachtsdiagnose ADHS und das Alter zwischen 18 und 60 Jahren. Das Geschlecht spielte keine Rolle. Als Ausschlusskriterien wurden die Vorbehandlung mit Atomoxetin, Methylphenidat oder atypischen Antipsychotika angesehen. Weitere Ausschlusskriterien betrafen eine aktuelle schwere internistische oder neurologische Erkrankung, eine mittlere oder schwere Intelligenzstörung sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft.

Von den 34 Patienten konnten alle Daten der ersten Messung (t1) vollständig ausgewertet werden. Die zweite Messung (Challenge; t2) konnte bei 30 Patienten verwendet werden, bei vier Patienten war das EEG stark artefakt-belastet, sodass keine Analyse der Daten möglich war. Fünf Patienten brachen die Studie vor der Follow-Up-Messung (t3) ab und bei einem weiteren Patienten waren die Daten wiederum stark artefaktbelastet, sodass diese nicht sinnvoll analysiert werden konnten. Somit standen der Studie in vollem Umfang, also den Behandlungsvergleich t3 v. t1, die Daten von 28 Patienten zur Verfügung. Für die Datenerhebung der Challenge konnten 30 Patientendaten ausgewertet werden. Hierbei handelt es sich um eine Stichprobe von sieben Frauen und 23 Männer mit einem mittleren Alter von 35 ± 11 Jahren. 28 Patienten waren Rechtshänder (n=28), die übrigen Linkshänder (n=2).

Die studienbedingte Medikation wurde bei insgesamt 13 Patienten von einer zusätzlichen Dauermedikation begleitet. Ein Patient nahm Omeprazol, fünf blutdrucksenkende Medikamente (n=2 Ramipril, n=1 Propranolol, n=1 Metoprolol, n=1 HCT und Sartane), zwei blutdrucksteigernde Medikamente (n=1 Etilefrin, n=1 Oxilofrin) und ein weiterer Patient nahm L-Thyroxin. Vier Patienten wurden während der Studie antidepressiv behandelt (n=1 Venlafaxin und Pipamperon und Sertralin, n=1 Mirtazepin und Seroquel und Dociton und Venlafaxin, n=1 Venlafaxin, n=1 SSRI).

Ziel war es, die Patienten nach genau 4 Wochen medikamentöser Therapie der Follow-up Untersuchung zuzuführen. Durch Feiertage oder verschiedene individuelle Termine der Patienten, wurde das Follow-up nach einer unterschiedlichen Anzahl von Tagen möglich gemacht. Im Mittel wurden die Patienten 27,57 Tage lang behandelt (siehe Abb. 1)

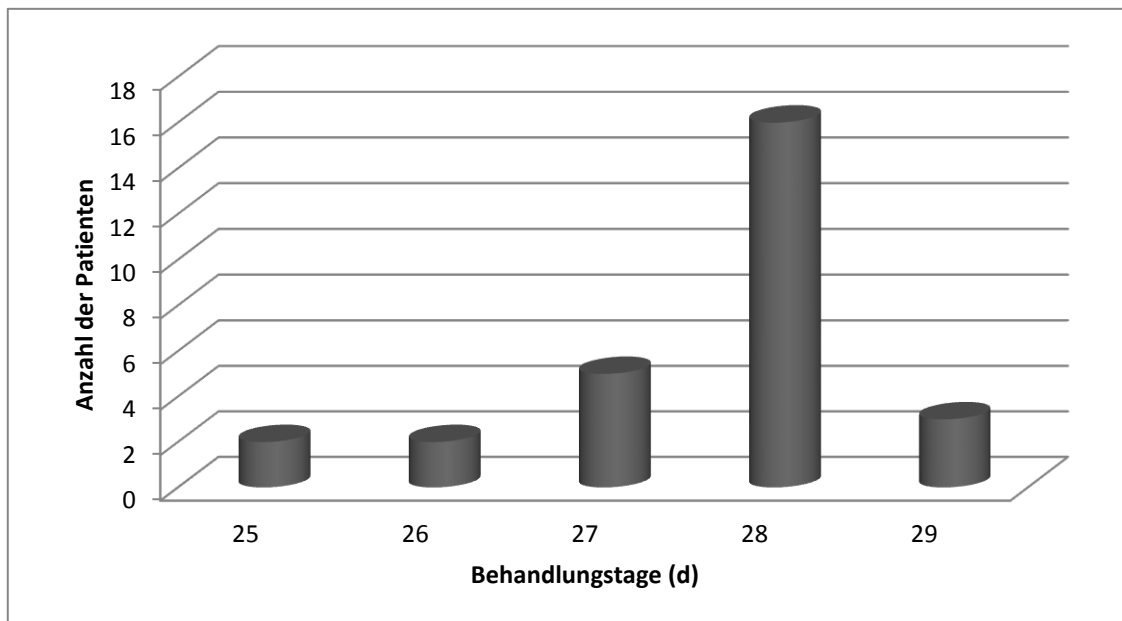


Abbildung 1 Übersicht über die Behandlungsdauer der medikamentösen Therapie von Challenge bis Follow-up der Patienten

Die 28 Patienten, deren Daten der Studie für den Vergleich von t3 und t1 zur Verfügung standen, teilten sich in 21 männliche und sieben weibliche Studienteilnehmer auf. Von diesen waren 25 Rechts- und drei Linkshänder.

2.2 Versuchsaufbau

Die CPT-Testung wurde in einem abgedunkelten und schallgedämpften Raum durchgeführt, sodass der Proband wenigen zusätzlichen Reizen ausgesetzt war. In einer möglichst bequemen Sitzposition wurde der Patient aufgefordert, die rechte Hand auf die Leertaste der Tastatur zu legen. Der Bildschirm befand sich 1,2 m vom Auge des Patienten entfernt. Im selben Raum, abgetrennt durch einen Sichtschutz,

befanden sich die Versuchsleiter und überprüften kontinuierlich auf einem 2. Bildschirm die Hirnströme des Probanden. Bei zu starken Störungen durch muskuläre Anspannung wurde der Patient aufgefordert den Mund leicht zu öffnen und sich zu entspannen.

Die Aufzeichnung des EEGs wurde mit einem 32-Kanalverstärker (Brain Products) mit einem Hochpass- (0,01 Hz) und einem Tiefpass-Filter (100 Hz) durchgeführt. Die Samplingfrequenz lag bei 1000 Hz und die Elektrodenimpedanz lag kontinuierlich unter 5 k Ω .

Die Silber-Silberchlorid-Elektroden der Firma VIASYS® Healthcare waren im Durchmesser 10 mm und wurden nach dem internationalen „10/20-System“ auf der Kopfhaut angebracht (siehe Abb. 2). Dies ist ein standardisiertes Schema, welches von der International Federation of Societies for Electroencephalography bereits 1958 eingeführt wurde (Deuschl et al., 1999).

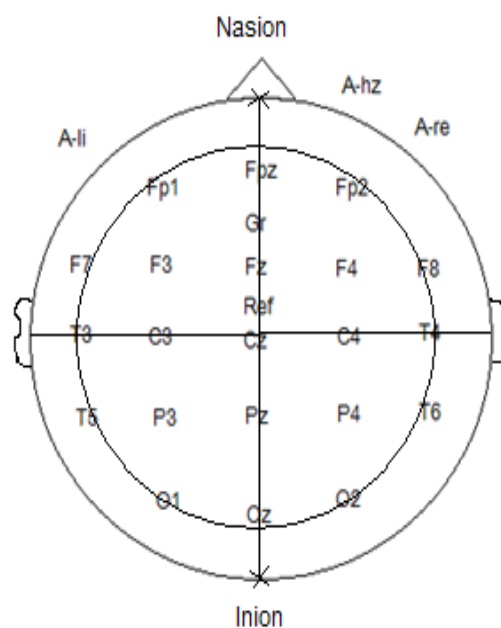


Abbildung 2 Elektrodenplatzierung nach dem 10/20-System mit A-li = linkes Auge, A-re = rechtes Auge, A-hz = am Auge (horizontale Augenbewegungen), Gr = Ground (=Erdung), Ref = Referenz

Zusätzlich wurden drei weitere Elektroden (zwei an den Augenwinkeln und eine am rechten unteren Orbitarand) angebracht, um vertikale und horizontale Augenbewegungen registrieren zu können. Die EEG-Daten wurden schließlich um diese Störungen anhand des von Gratton et al. beschriebenen Algorithmus bereinigt

(Gratton, Coles & Donchin 1983). Die Ground-Elektrode (Erdung) befand sich zwischen *Fpz* und *Fz*, die Reference-Elektrode zwischen *Cz* und *Fz*.

Die Nomenklatur des 10-20-Systems (vgl. Abb. 3) bezieht sich alpha-nummerisch zum Einen auf die Lage der Elektrode in Bezug auf die Hirnareale des menschlichen Kortex, zum Anderen auf die links-, rechts- oder zentralhemisphärische Position (Deuschl et al., 1999):

- *F* - „frontal lobe“ = frontaler Kortex, dabei ist *Fp* der präfrontale Kortex
- *C* - „central lobe“ = zentraler Kortex
- *P* - „parietal lobe“ = parietaler Kortex
- *O* - „occipital lobe“ = okzipitaler Kortex
- *T* - „temporal lobe“ = temporaler Kortex
- *z* - „zero“ = sagitale Mittellinie des Kortex (Nasion-Inion)
- gerade Zahlen (2,4,6,8) = rechte Hemisphäre
- ungerade Zahlen (1,3,5,7) = linke Hemisphäre

Zur Ausmessung des Kopfes wird zunächst eine sagitale Mittellinie vermessen, die vom Nasion (= Nasenwurzel) bis zum Inion (= tastbarer Knochenvorsprung in der Mitte einer gedachten Linie zwischen den oberen Ohrmuschelrändern) reicht (Volker Milnik, 2006). Danach werden die übrigen Elektrodenpositionen mit dem Maßband nach dem „10/20-System“ bestimmt (siehe Abb. 3).

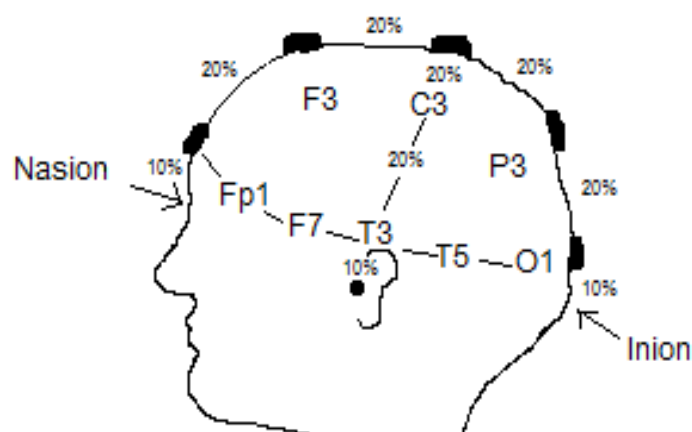


Abbildung 3 Ausmessung der Elektrodenpositionen

Die Berechnung der Elektrodenpositionen erfolgte somit folgendermaßen: Nasion-Inion = 100%, Nasion + 10% = Fpz, Fpz + 20% = Fz, Fz + 20% = Cz, Cz + 20% = Pz, Pz + 20% = Oz, Oz + 10% = Inion; präaurikulärer Punkt rechts bis präaurikulärer Punkt links = 100%, präaurikulärer Punkt links + 10% = T3, T3 + 20% = C3, C3 + 20% = Cz, Cz + 20% = C4, C4 + 20% = T4, T4 + 10% = präaurikulärer Punkt rechts.

Die Punkte *Fp1*, *F7*, *T5* und *O1* wurden ebenfalls berechnet: Die Strecke von *Fpz* bis *Oz* durch *T3* stellt ebenfalls 100% dar und *Fpz* + 10% = *Fp1*, *Fp1* + 20% = *F7*, *T3* + 20% = *O1*, *O1* + 10% = *Oz*. Gleichfalls wurde mit der rechten Kopfseite verfahren. Der Kopfumfang ergab die Summe beider Seitenlängen.

Anschließend werden die Elektroden platziert, die auf keiner der ausgemessenen Linien liegen (*F3*, *F4*, *P3*, *P4*).

2.3 Elektrophysiologie (Datenanalyse)

Die EEG-Daten wurden mit dem Programm *Vision Analyzer* (Version 1.05; Brain Products, München) analysiert. Alle Daten wurden durch einen Bandpassfilter von 0,1-50 Hz offline erneut gefiltert und anschließend auf eine Durchschnittsreferenz referenziert, genannt „Average Reference“. Danach wurden, wie oben bereits erwähnt, Augenartefakte durch Blinzelbewegungen aus den EEG-Daten herausgerechnet. Nach einer Segmentierung, die Datensegmente um 150 ms vor bis 700 ms nach Reizdarbietung einteilte, verwarf eine automatische Artefakt-Detektion Segmente mit Amplituden von mehr bzw. weniger als $\pm 70 \mu\text{V}$ und ließ auch innerhalb von 1 ms (von einem Abtastpunkt zum nächsten) keine Amplitudensprünge von mehr als $70 \mu\text{V}$ zu. Es wurden nur korrekte Epochen in die Datenanalyse eingeschlossen, und nur Patientendaten gewertet, die mindestens 20 artefaktfreie Epochen pro Bedingung (Go / NoGo; vgl. 2.4, 2.4.1) aufwiesen. Die verbleibenden Segmente wurden für jede Bedingung individuell gemittelt („Average“). Innerhalb der individuell gemittelten Kurven erfolgte schließlich die semi-automatische Peak-Detektion beider Zielkomponenten (P150, N200) über frontalen Ableitorten (Fz, F3, F4; vgl. auch

3.2.1). Auf Grundlage der Literatur sowie einer visuellen Inspektion der über die Gruppe gemittelten Kurven wurde die P150 in einem Zeitfenster von 110–190 ms, die N200 in einem Zeitfenster von 190–320 ms nach Reizbeginn detektiert. Alle Peaks wurden als Absolut-Amplituden quantifiziert; aufgrund entsprechender Bedingungs- bzw. Messzeitpunkt-Unterschiede in einem vorhergehenden Tal wurde lediglich die P150 zusätzlich im Rahmen einer Tal-zu-Peak Auswertung analysiert („relative P150“).

2.4 CPT

Der Continuous Performance Test ist ein Vigilanztest, der über 10 - 20 Minuten die Daueraufmerksamkeit des Probanden testet. Die Reize werden mit hoher Frequenz dargeboten und erfordern eine kognitive Verarbeitung des Probanden.

Ursprünglich wurde dieser Test 1956 von Rosvold et al. entwickelt und seine Sensitivität konnte an Patienten mit Hirnschäden demonstriert werden (Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome & Beck, 1956). Heute gibt es viele verschiedene Arten des CP-Tests. Gemeinsam haben alle die schnelle Folge verschiedener Stimuli, die eine motorische Reaktion des Probanden auf einen bestimmten Stimulus erfordert, z.B. das Betätigen der Leertaste bei Darbietung eines „X“ auf dem Bildschirm.

Bei der weiterentwickelten Form wird zwischen Hemmung und Ausführung der motorischen Antwort, also zwischen Go- und NoGo-Stimuli unterschieden. Der Proband muss zwischen relevanten und irrelevanten Stimuli unterscheiden. Es wird hierbei also vielmehr die selektive bzw. fokussierte Aufmerksamkeit gemessen (Sturm et al., 2005). Beide Bedingungen (Go, NoGo) sollen definierte EKPs hervorrufen. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete CPT-Testung wird in 2.4.1 näher erläutert.

Bei der Auswertung der Verhaltensdaten müssen zwei Fehlertypen unterschieden werden. Zum Einen Auslassfehler, bei denen der Proband zu lange zögert, um eine richtige motorische Reaktion zu zeigen („omission error“); und zum Anderen falsche motorische Reaktionen auf einen Reiz (d.h. Tastendruck nach NoGo-Stimulus), also

die Falschalarme („comission error“). Die Performanz im CPT repräsentiert somit neben dem Grad der Aufmerksamkeit auch die Impulsivität des Probanden.

Der Continuous Performance Test kann in vielen Bereichen eingesetzt werden. So machten Kinder mit ADHS in Studien mehr Auslassfehler als das Kontrollkollektiv (Losier, McGrath & Klein 1996), was den CPT als diagnostisches Mittel sinnvoll erscheinen lässt. Auch Patienten mit Depressionen unterliefen viele Auslassungsfehler, da sie im Gesamtbild sehr langsam reagierten (Koetsier et al., 2002). Und auch Patienten, die an Schizophrenie erkrankten oder hierfür ein hohes familiäres Risiko aufwiesen, zeigten starke Beeinträchtigungen bei der CPT-Testung (Erlenmeyer-Kimling & Cornblatt 1978).

Eine weitere Möglichkeit die selektive Aufmerksamkeit zu testen bietet der Stroop-Test. Hier handelt es sich um einen Farb-Wort-Interferenztest, welcher die Anfälligkeit für Interferenzen zwischen „automatisierter Verarbeitungsstrategie (das Dekodieren der Wortbedeutung)“ und der „kontrollierten Verarbeitung (die geforderte Benennung der Druckfarbe des jeweiligen Wortes)“ darstellt (Sturm, 2005 S. 48).

2.4.1 CPT-OX und Go/NoGo Paradigma

Die für diese Arbeit relevante Form des CPT („CPT-OX“) (Fallgatter et al., 1997) verwendet 12 verschiedene Buchstaben („A“, „B“, „C“, „D“, „E“, „F“, „G“, „H“, „J“, „L“, „O“, „X“), die dem Probanden nacheinander in pseudo-randomisierter Reihenfolge auf dem Computerbildschirm präsentiert werden. Die Buchstaben waren jeweils 200 ms auf dem Bildschirm sichtbar, das Zeitintervall zwischen den Reizen (Interstimulusintervall) betrug 1650 ms. Die Größe der Buchstaben (12x11 mm) variierte nicht und auch die Position innerhalb des Bildschirms blieb konstant.

Beim „CPT-OX“ muss der Proband eine Reaktion ausführen, wenn auf den Buchstaben „O“ (Primer) ein „X“ folgt (Go-Bedingung, Target). Folgt jedoch auf „O“ ein anderer Buchstabe (z. B. „A“). ist der Proband angehalten keine Reaktion zu zeigen (NoGo-Bedingung). Auch auf alle Buchstaben ohne vorheriges „O“ soll keine Reaktion erfolgen (Distraktoren). Man kann also verschiedene Messparameter

erheben, um die Leistung eines Probanden während des CPT zu beurteilen (Dougherty et al., 1999):

- „commission errors“ („Falschalarne“) – Reaktion des Probanden nach NoGo-Reiz (z. B. „O“ gefolgt von „A“)
- „omission errors“ – Auslassfehler des Probanden trotz Targetreiz („O“ gefolgt von „X“)
- „correct hits“ – richtige Reaktion bei Target-Präsentation
- „random errors“ – Zufallsfehler mit falscher Reaktion bei Darbietung von bedeutungslosen Buchstabenkombinationen (bspw. „A“ gefolgt von „H“)
- Reaktionslatenz / Reaktionszeit – Zeit bis zur motorischen Reaktion des Probanden

Wie Losier et al. 1996 zeigten, konnten viele Studien nachweisen, dass Patienten mit einem ADHS eine höhere Anzahl von „commission errors“ aufwiesen als das gesunde Kontrollkollektiv (Losier et al., 1996). Halperin et al. fanden bereits 1988 verkürzte Reaktionslatenzen mit hoher Fehlerquote bei ihrem von ADHS betroffenen Patientenkollektiv. Diese führten sie bei den signifikant erhöhten „commission errors“ auf gesteigerte Impulsivität zurück, wohingegen einfache „X“-Fehler (beim Buchstaben „X“ wurde gedrückt, ohne dass zuvor ein „O“ erschien) als Zeichen verminderter Aufmerksamkeit interpretiert wurden (Halperin et al., 1988).

2.5 Fragebögen

2.5.1 WURS

Die Ursprungsform des WURS-k (Wender Utah Rating Scale, Kurzform) wurde bereits 1985 als Wender Adult Questionnaire – Childhood Characteristics Scale (AQCC) im Psychopharmacology Bulletin veröffentlicht und bestand damals noch aus 61 Fragen (Wender et al., 1985)

Nach einer statistischen Itemanalyse wurden 21 Fragen für die Deutsche Kurzform (WURS-k) extrahiert (Retz-Junginger et al., 2002). Vier weitere Fragen wurden zur Erfassung motivationaler Aspekte in den Test aufgenommen. Sie sollen aber nicht in die Bewertung mit einfließen.

	trifft nicht zu	gering ausgeprägt	mäßig ausgeprägt	deutlich ausgeprägt	stark ausgeprägt
1. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Konzentrationsprobleme bzw. war leicht ablenkbar.	0	1	2	3	4
2. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich zappelig und nervös.	0	1	2	3	4
3. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich unaufmerksam und verträumt.	0	1	2	3	4
4. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren war ich gut organisiert, sauber und ordentlich.	0	1	2	3	4
5. Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich Wutanfälle und Gefühlsausbrüche.	0	1	2	3	4

Abbildung 4 Auszug aus der deutschen Version des WURS-k (Retz-Junginger et al., 2002)

Die Patienten sollen die Fragen retrospektiv beantworten. Hierbei soll das Verhalten im Alter von 8 - 10 Jahren beurteilt werden (siehe Abb. 4). Der cut-off für ADHS der deutschen Kurzversion liegt bei 30 Punkten.

2.5.2 ASRS

Der ASRS Fragebogen (Adult ADHD Self-Report Scale) umfasst in seiner ursprünglichen Form 18 Fragen. Er wurde von den Autoren Ronald Kessler, Lenard Adler und Thomas Spencer in Zusammenarbeit mit der WHO angelehnt an die DSM-III Kriterien für ADHS entwickelt (Kessler et al., 2005).

Er ist in zwei Kategorien eingeteilt. Die ersten 9 Fragen überprüfen die Eigenschaft Unaufmerksamkeit („Inattention“), die weiteren 9 Fragen widmen sich der Hyperaktivität und Impulsivität („Hyperactivity-Impulsivity“). Die Patienten haben fünf verschiedene Antwortmöglichkeiten je Frage mit einem subjektiven Beurteilungsspektrum von starker Ablehnung („nie“ = 0 Punkte) bis starker Zustimmung („immer“ = 4 Punkte).

Für jeden der beiden Teile gilt ein Wert zwischen 17 und 23 als Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer ADHS-Erkrankung, bei Werte über 24 hingegen ist die Erkrankung sehr wahrscheinlich.

Die ersten 6 Fragen dienen einem Screening für ADHS. Hier ist die Wahrscheinlichkeit an ADHS zu leiden sehr hoch, wenn vier oder mehr Antworten im grauen Bereich liegen (Krause & Krause 2009):

	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
1. Wie oft haben Sie Ärger damit, die letzten Details eines Projektes zu erledigen, sobald die Anteile, die eine Herausforderung darstellen, erledigt sind?					
2. Wie oft haben Sie Schwierigkeiten, Dinge auf die Reihe zu bringen, wenn Sie eine Aufgabe u erledigen haben, die Organisation erfordert?					
3. Wie oft haben Sie Probleme, sich an Termine oder Verpflichtungen zu erinnern?					
4. Wenn Sie eine Aufgabe haben, die viel Überlegung erfordert, wie oft vermeiden oder verzögern Sie den Beginn?					
5. Wie oft zappeln Sie herum oder verknoten Hände oder Füße, wenn Sie längere Zeit still sitzen müssen?					
6. Wie oft fühlen Sie sich übermäßig aktiv und genötigt, Dinge zu tun, als ob Sie von einem Motor angetrieben würden?					

Abbildung 5 aus Krause, J. & Krause, K.-H. (2009) – ADHS im Erwachsenenalter S. 106: Screeningfragen des ASRS Fragebogens

2.5.3 MWT-B

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) gilt als Intelligenztest speziell für die Darstellung der kristallisierten Intelligenz von Erwachsenen ab 20

Jahren. 1977 entwickelt von dem deutschen Psychologen Siegfried Lehrl ist er ein valider Test, dessen Ergebnisse gut mit dem Intelligenz-Quotienten korrelieren (Lehrl, Triebig & Fischer 1995).

Er ist in ungefähr fünf Minuten zu bewältigen und besteht aus 37 Multiple-Choice Aufgaben, die jeweils aus einer Reihe von fünf deutschen Begriffen bestehen. Der Proband ist angehalten sich den Begriff auszusuchen, welcher wirklich in der deutschen Sprache existiert, die übrigen vier Begriffe sind Neologismen (Beispiel: Oher – Ohr – Ehr – Ereh – Hor). Der Schwierigkeitsgrad steigt sukzessiv. Ist der Proband nicht in der Lage, einen Begriff sicher auswählen zu können, so muss trotzdem ein Wort gekennzeichnet werden. Nur so kann der Test sicher ausgewertet werden. Durch die Gesamtpunktzahl, welche für die Anzahl der richtigen Lösungen steht, kann der Intelligenzquotient aus einer Normtabelle abgelesen werden.

2.6 Ablauf der Untersuchungen

2.6.1 Tag 0 (t1, t2)

An Tag 0 der Studie (t1, t2) fanden sich die Patienten zum angegebenen Termin nüchtern ein. Nach einem kurzen Einführungsgespräch und Unterzeichnung der Einverständniserklärungen wurde den Patienten Blut abgenommen, welches sowohl der Kontrolle bestimmter Blutparameter als auch der genetischen Diagnostik diene. Die Patienten durften nun frühstücken und bekamen die EEG-Elektroden entsprechend der Abbildung 3 angebracht.

Daran anschließend wurde mit der Testung begonnen. Die Patienten bekamen eine einmalige mündliche Erklärung der Aufgabe des CPTs und konnten dann in einem abgedunkelten Raum mit der Aufgabe beginnen. Diese wurde individuell durch einen initialen Tastendruck gestartet.

Daraufhin wurde eine transkranielle Magnetstimulation (TMS) durchgeführt: Hierfür wurden zunächst eine zusätzliche Elektrode am Kinn des Patienten, welche als Referenz-Elektrode diente, und eine Erdung am Oberarm des Patienten angebracht. Entsprechende Ableitungselektroden wurden am Muskelbauch des Daumens und am Knochen des Grundgelenks Digitus I der rechten Hand befestigt. Danach konnte die Motorschwelle des Patienten individuell bestimmt werden. Im Anschluss wurde mit einer Stimulationsstärke von 80 % der Ruhe-Motorschwelle eine programmierte Abfolge von Reizen auf die kortikale Zielregion (Motorkortex) abgegeben. Die motorische Antwort konnte schließlich als motorisch evoziertes Potential des Daumens abgeleitet werden.

Nach Beendigung der TMS wurde eine randomisiert zugewiesene Challenge-Medikation (Atomoxetin, Methylphenidat, Placebo) doppelblind verabreicht. Die Randomisierung erfolgte anhand einer zufällig erstellten Liste nach der die in zufälliger Reihenfolge erscheinenden Patienten eines der drei Präparate erhielten. Die Dosierung der Medikamente für die Testung der Challenge betrug 20 mg, unabhängig vom Medikamententypus. Während einer darauffolgenden 60-minütigen Pause füllte der Patient die oben genannten Fragebögen aus.

Danach konnte die zweite CP-Testung erfolgen, wobei die gleichen Bedingungen wie beim ersten Durchgang bestanden.

Zum Abschluss führten wir die zweite TMS durch. Daraufhin war der Patient fertig und bekam die Termine für die ambulante Kontrolle der medikamentösen Therapie mitgeteilt. Dort wurde ihm ein entsprechendes Rezept mitgegeben und die medikamentöse Therapie durch ein Medikamententagebuch kontrolliert.

2.6.2 Tag 28 (t3)

An Tag 28 (t3) kamen die Patienten erneut zur Testung. Die Behandlungsdauer (d. h. die Zeit zwischen beiden Messzeitpunkten) variierte zwischen 25 bis 29 Tagen, da nicht immer an Tag 28 das Follow-up stattfinden konnte. Die Medikamenteneinnahme wurde anhand eines mitgebrachten Einnahme-Protokolls kontrolliert. Die Medikationsart während des o. g. Zeitraums unterschied sich in

Einzelfällen von dem an Tag 0 eingenommenen Medikament. Sowohl die Zuteilung der Medikation an Tag 0 als auch die Zuteilung der Behandlungsmedikation wurde jeweils unabhängig randomisiert und erfolgte doppelblind. Eine Placebogruppe gab es allerdings für den langfristigen Einnahmezeitraum nicht mehr, alle Präparate beinhalteten einen Wirkstoff (entweder Methylphenidat oder Atomoxetin). Methylphenidat wurde von allen Patienten der Methylphenidatgruppe in einer Dosierung von 40 mg eingenommen, beim Atomoxetin variierten die Dosierungen zwischen 40-50 mg je nach Verträglichkeit.

Die Patienten hatten am Tag der Follow-up-Untersuchung ihre Medikation bereits eingenommen, so dass sofort mit der erneuten EEG-Messung begonnen werden konnte, wobei der Ablauf identisch mit dem für Tag 0 beschriebenen Ablauf war (EEG-Messung während des CPTs mit anschließender TMS-Untersuchung). Zuletzt wurden die Fragebögen erneut ausgefüllt, so dass ein subjektiver Vergleich der Symptomatik unter einer dreiwöchigen Therapie möglich wurde. Die Daten des TMS-Experimentes werden in dieser Promotionsarbeit nicht verwendet.

2.7 Statistik

Für diese Pilot-Studie wurden 33 Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Hierbei wurden zum einen die Hirnströme während einer CPT-Testung abgeleitet und zum anderen eine TMS-Untersuchung durchgeführt. Für die vorliegende Arbeit sollen ausschließlich die Daten der ersten EEG-Messung (t1) ohne Einfluss jeglicher Studienmedikation, die Daten der zweiten EEG-Messung (Challenge; t2) und die Daten der dritten EEG-Messung (Follow-up; t3) berichtet und analysiert werden. Für die Langzeit-Ergebnisse nach ca. 28 Tagen Behandlungsdauer mit Methylphenidat oder Atomoxetin (t3) standen nur noch 28 Patientendatensätze zur Verfügung. Die Gruppengröße belief sich hierbei auf 10 (= MPH) bzw. 18 (= ATX) Probanden (siehe Tab. 1).

Medikament Behandlung	Anzahl Patienten (n)	Anteil
MPH	10	35,71%
ATX	18	64,29%
Gesamt	28	

Tabelle 1 Gruppengröße der Medikamentengruppen zum Zeitpunkt der Behandlung

Die entsprechenden Gruppengrößen waren zum Messzeitpunkt t2 (genaue Beschreibung des Patientenkollektivs siehe Kapitel 2.1):

Medikament Challenge	Anzahl Patienten (n)	Anteil
MPH	8	26,67%
ATX	17	56,67%
Placebo	5	16,67%
Gesamt	30	

Tabelle 2 Gruppengrößen der Medikamentengruppen zum Zeitpunkt der Challenge

Die statistische Auswertung der EEG-Daten erfolgte hauptsächlich über Varianzanalysen (ANOVA) mit Messwiederholung. Den Zwischensubjektfaktor stellte dabei die Medikation dar (Challenge-Untersuchung: Placebo, Methylphenidat und Atomoxetin; Untersuchung von Behandlungseffekten: Methylphenidat vs. Atomoxetin). Als Innersubjektfaktoren wurden die Messzeitpunkte (Challenge-Untersuchung: t1 vs. t2; Untersuchung von Behandlungseffekten: t1 vs. t3), die Position der Elektroden (F3, Fz, F4) und die Bedingung im CPT (Go, NoGo) unterschieden. Als abhängige Variable dienten die Amplituden der beiden zu untersuchenden Potentiale P150 und N2.

Bei einem signifikanten Ergebnis des Mauchly-Tests (und somit Verletzung der Sphärizitätsannahme) wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Huynh-Feldt durchgeführt, falls der Epsilon-Wert nach Huynh-Feldt ≥ 0.75 war. Anderenfalls wurde die Korrektur nach Geisser-Greenhouse gewählt, um die Freiheitsgrade der F-Statistik entsprechend anzupassen.

Im weiteren Verlauf der Analyse wurden im Falle signifikanter Haupteffekte oder Interaktionen post-hoc Analysen mit univariaten Varianzanalysen und t-Tests für

gepaarte und unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei Verletzung der Normalverteilungsannahme einer abhängigen Variablen, festgestellt durch die Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests, wurden zusätzlich nicht-parametrische Verfahren eingesetzt um die t-Test Befunde entsprechend abzusichern (für unabhängige Stichproben: Mann-Whitney U-Test; gepaarte Stichproben: Wilcoxon-Test).

3 Ergebnisse

3.1 Fragebögen

Die für diese Studie relevanten und bearbeiteten Fragebögen wurden bereits in Kapitel 2.5 genauer beschrieben. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt des ersten bzw. des zweiten Untersuchungstages sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Fragebogen	(n)	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD
ASRS Challenge	28	6	29	19.11 \pm 6.39
ASRS Behandlung	24	6	30	20.92 \pm 6.56

Tabelle 3 Punktwerte des ASRS zum Zeitpunkt der Challenge (t2) nach Medikamenteneinnahme und zum Zeitpunkt der Behandlung (t3) nach Medikamenteneinnahme (ASRS wurde von n=2 Patienten zum Zeitpunkt der Challenge und n=4 Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung nicht bearbeitet)

Der ASRS wird sowohl in der Diagnostik des ADHS bei Erwachsenen als auch zur Beurteilung des klinischen Verlaufs der Symptome herangezogen. Es ergab sich keine signifikante Veränderung des Punktwertes zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 ($p = 0.17$).

Der MWT gibt lediglich einen Aufschluss über den durchschnittlichen IQ-Wert der Studienteilnehmer. Eine Signifikanztestung wurde nicht durchgeführt. Die Ergebnisse sollen jedoch vollständigshalber aufgeführt werden (Tabelle 4).

Fragebogen	(n)	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD
MWT Challenge	20	82	143	115.55 \pm 17.14
MWT Behandlung	19	82	143	116.47 \pm 17.53

Tabelle 4 Errechneter IQ-Wert des MWT-Fragebogens des Patientenkollektives der Challenge (t2) und der Behandlung (t3) (MWT wurde zum Zeitpunkt t2 von n=10 Patienten und zum Zeitpunkt t3 von n=9 Patienten nicht bearbeitet)

Der WURS wurde ebenfalls von den Patienten ausgefüllt. Auch diese Ergebnisse sollen zur generellen Stichprobenbeschreibung aufgeführt werden, haben jedoch auf die restliche Arbeit keinen Einfluss (Tabelle 5). Der Cut-off für ADHS Patienten liegt bei einem Zahlenwert von 30 Punkten.

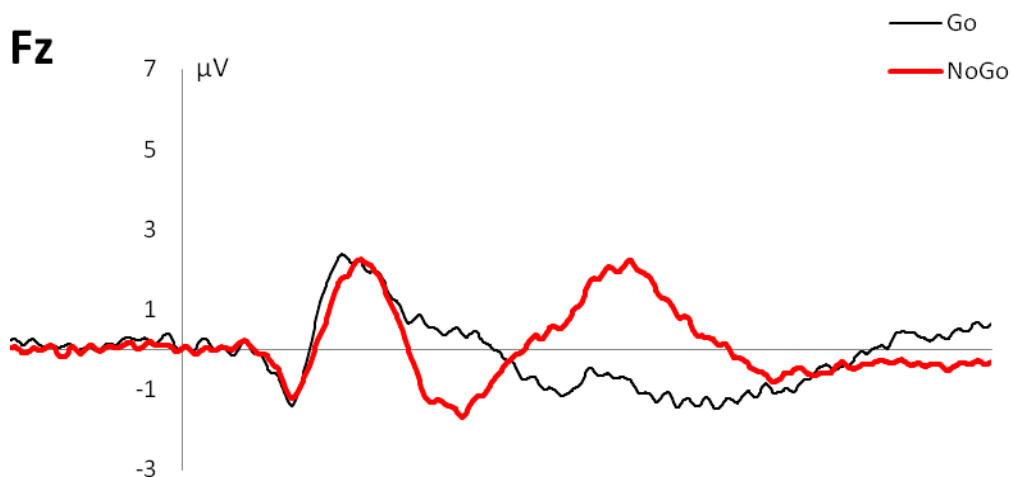
Fragebogen (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert
WURS	30	39	135
			90.33 ± 27.68

Tabelle 5 Punktwerte, Mittelwert ± SD des WURS (Daten von n = 2 Patienten lagen nicht vor).

3.2 N2

3.2.1 Challenge-Untersuchung

Die Ergebnisse der Elektrodenableitungen stellen die Grundlage der Analyse dar. Die Baseline zum Zeitpunkt t1 zeigt bei ca. 200 ms über Fz zeigt einen negativen Peak in der NoGo-Bedingung, welcher in der Go-Bedingung zu fehlen scheint und auch an zentralen (Cz) und parietalen (Pz) Ableitorten nicht detektierbar ist (s. Abb. 6).



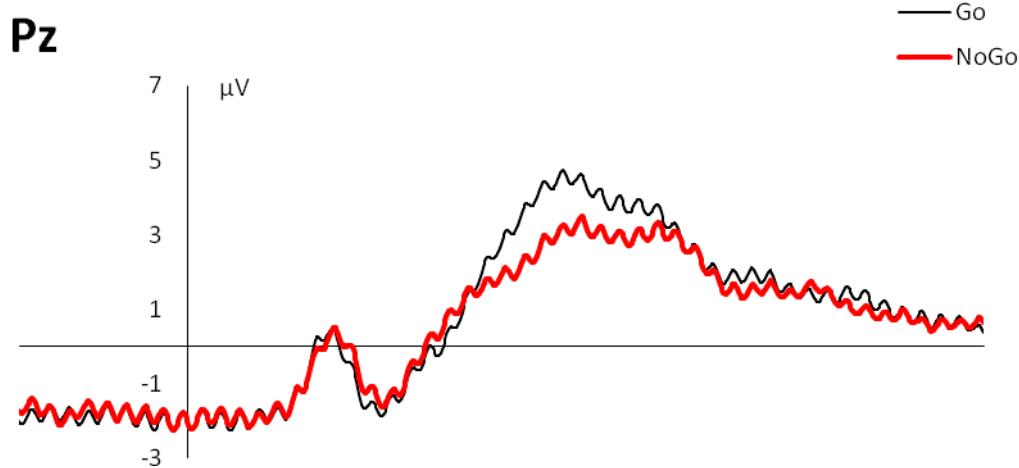
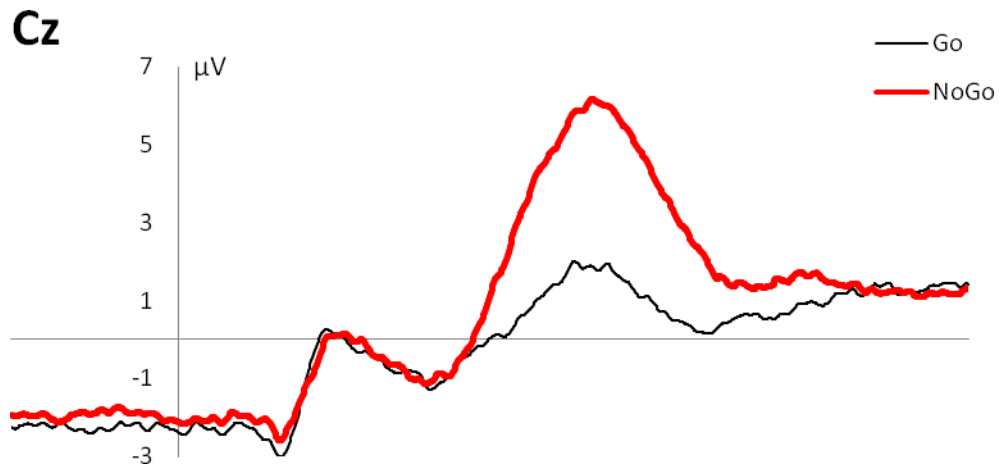


Abbildung 6 Verlauf der EKP während der Go- (schwarz) bzw. NoGo-Bedingung (rot) über den jeweils abgeleiteten Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz als Mittelwert über die ganze Gruppe.

Da diese Negativierung bei 200 ms mit der oben genannten N2 gleichzusetzen ist, soll dieses Potential näher betrachtet werden. Im vorliegenden Teil der Arbeit ist vor allem die Veränderung der Amplitude nach Gabe der Challenge-Medikation von Bedeutung.

Im Folgenden soll also die Veränderung der Hirnströme über Fz sowie über den beiden benachbarten Elektrodenableitungen F3 und F4 für die Amplitude des Potentials N2 zum Zeitpunkt der Challenge (t1 vs. t2) betrachtet werden. Im Besonderen geht hier die NoGo-Bedingung in die Datenanalyse ein, da nur für diese

reliabel ein N2-Peak detektiert werden konnte (vgl. auch Abb. 7). Entsprechend entfällt hier die Go / NoGo Bedingung als Innersubjektfaktor. Tabelle 6 gibt eine Übersicht der Ergebnisse.

Zeitpunkt	Elektrodenposition	MPH (n = 8)	ATX (n = 17)	Placebo (n = 5)	Gesamt (n = 30)
t1	F3	-4.40 ± 2.48	-2.10 ± 1.58	-1.12 ± 1.74	-2.55 ± 2.17
	Fz	-3.85 ± 2.52	-2.19 ± 2.12	-1.05 ± 1.78	-2.44 ± 2.31
	F4	-3.91 ± 4.27	-2.35 ± 2.48	-1.53 ± 1.42	-2.63 ± 2.96
t2	F3	-3.23 ± 3.57	-2.83 ± 1.10	-1.91 ± 1.70	-2.79 ± 2.42
	Fz	-2.54 ± 3.67	-2.73 ± 2.29	-1.70 ± 1.58	-2.51 ± 2.58
	F4	-2.86 ± 3.20	-3.38 ± 2.67	-2.47 ± 1.38	-3.09 ± 2.61

Tabelle 6 Übersicht der Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der N2 über F3, Fz und F4 (in μV)

Hinsichtlich der Veränderung der N2 im Verlauf der Challenge zeigte die dreifaktorielle 2 x 3 x 3 ANOVA („Zeit“ x „Elektrodenposition“ x „Medikament“) einen signifikanten Effekt der Interaktion zwischen den Faktoren Zeit x Medikament ($F_{2, 27} = 3.371$, $p = 0.049$). Sowohl die Dreifach-Interaktion der Haupteffekte (Zeit x Position x Medikament) als auch die sonstigen Zweifach-Interaktionen (Zeit x Position und Position x Medikament) blieben ohne signifikante Ergebnisse (alle F-Werte < 1 , $p > 0.4$). Auch die Haupteffekte selbst (Zeit, Position, Medikament) erreichten keine statistische Signifikanz ($F < 1.2$, $p > 0.3$).

Im weiteren Verlauf konnten post-hoc t-Tests bei gepaarten Stichproben zeigen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den absoluten Werten der N2 zum Zeitpunkt t1 und der Challenge (t2) unter Atomoxetin über allen drei Ableitungspositionen gemittelt zu sehen ist ($t_{16} = 3.623$, $p = 0.002$), wobei es zu einem signifikanten Anstieg der Werte in der Challenge- ($-2.98 \pm 2.20 \mu\text{V}$) im Vergleich zur Baselinemessung ($-2.21 \pm 1.94 \mu\text{V}$) kam. Diese Ergebnisse konnten mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests ($Z = -2.864$, $p = 0.004$) abgesichert werden.

Im Unterschied dazu zeigte sich in der Methylphenidatgruppe kein signifikanter Medikations-/Challenge-Effekt ($t_7 = -1.017$, $p = 0.343$; $Z = -1.540$, $p = 0.123$). In der Placebogruppe zeigte sich – ähnlich wie in der ATX-Gruppe – ein tendenzieller

Anstieg der N2-Werte in der Challenge- im Vergleich zur Baselinemessung ($t_4 = 2.304$, $p = 0.083$; $Z = -1.753$, $p = 0.080$). Aufgrund des sehr geringen Stichprobenumfangs dieser Gruppe ($n=5$) wurde zusätzlich die Effektstärke des Befundes geprüft, wobei sich mit Cohen's $d = 1.03$ ein dem Ergebnis der ATX-Gruppe ($d = 0.88$; s.o.) vergleichbarer starker Effekt zeigte. Im Folgenden konnten jedoch die t-Testungen für unabhängige Stichproben im Anschluss an die Challenge-Medikation keine signifikanten Unterschiede in direkten Zwischengruppenvergleichen aufzeigen ($t < 1$, $p = 0.3$; Mann-Whitney-Tests: alle $Z < 1.6$, $p > 0.1$). Stattdessen zeigte sich ein signifikanter Baseline-Unterschied zwischen im weiteren Verlauf placebo-medizierten Patienten und der MPH-Gruppe, wobei Patienten der Placebogruppe signifikant verringerte Baseline-Werte der N2 aufwiesen ($t_{11} = 2.271$, $p = 0.045$).

Abbildung 7 gibt eine Übersicht über die Ableitungen F3 und F4, in der man die Unterschiede der N2-Potentiale unter Atomoxetin zwischen beiden Messzeitpunkten (t_1 ; t_2) sehen kann.

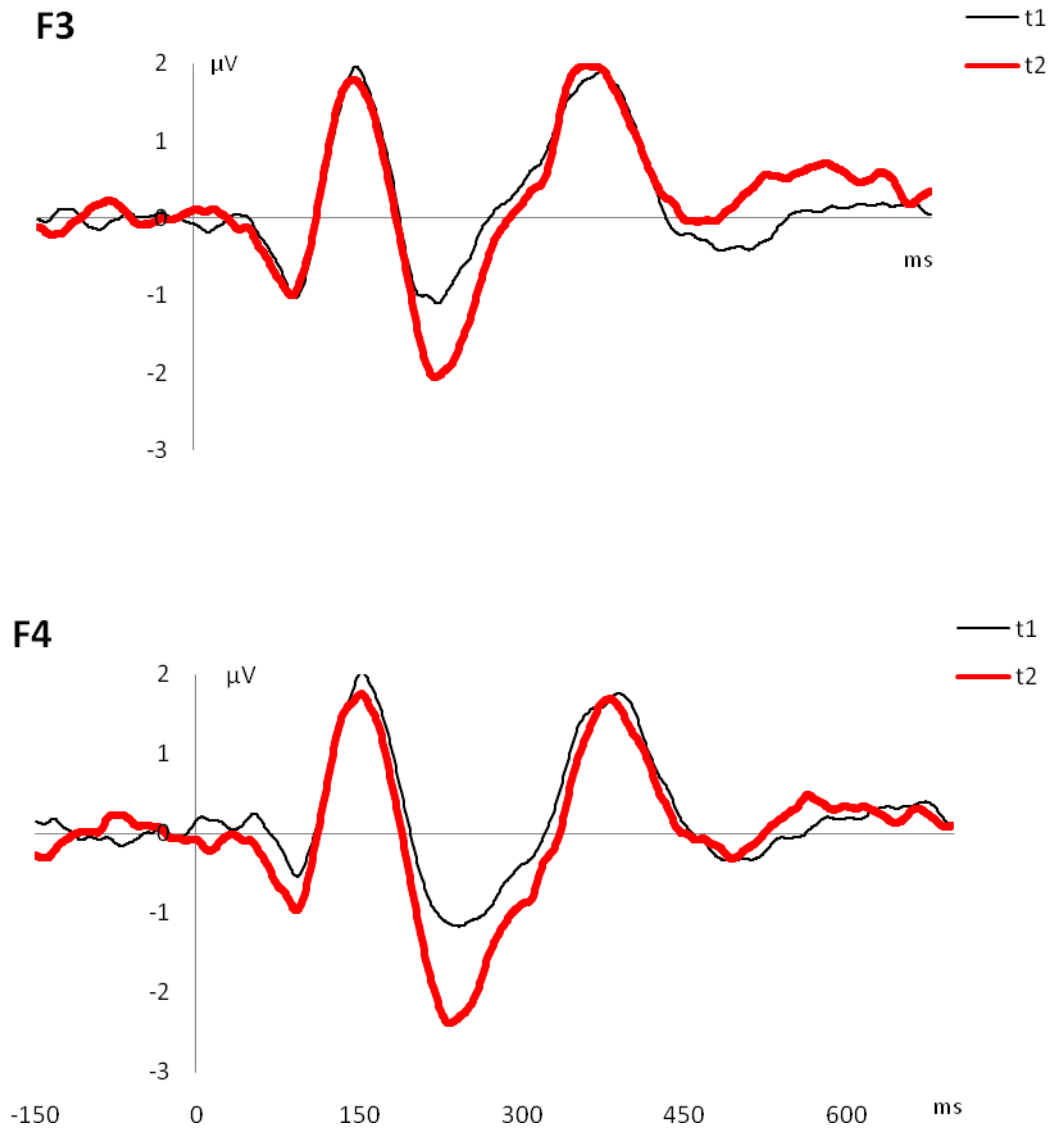


Abbildung 7 Verlauf der EKP während der Challenge unter Medikation mit Atomoxetin zum Zeitpunkt t1 (schwarz) und t2 (rot) über den Elektrodenpositionen F3 (oben) und F4 (unten)

3.2.2 Follow-up Messung (Behandlungsdaten)

Desweiteren wurden die Amplitudenwerte zum Zeitpunkt t3 nach der Behandlung ausgewertet und mit der Baseline-Messung der entsprechenden Gruppen verglichen. Tabelle 7 gibt eine deskriptive Übersicht der Ergebnisse.

Zeitpunkt	Elektrodenposition	MPH (n = 10)	ATX (n = 18)	Gesamt (n = 28)
t1	F3	-3.14 ± 2.21	-2.01 ± 1.18	-2.41 ± 1.95
	Fz	-2.75 ± 2.34	-2.09 ± 2.18	-2.33 ± 2.22
	F4	-2.60 ± 2.41	-2.38 ± 2.42	-2.46 ± 2.38
t3	F3	-2.77 ± 2.03	-2.84 ± 1.58	-2.81 ± 1.74
	Fz	-2.79 ± 2.66	-3.06 ± 1.77	-2.96 ± 2.09
	F4	-3.04 ± 2.10	-3.33 ± 2.18	-3.23 ± 2.12

Tabelle 7 Übersicht der Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Behandlungs-Untersuchung für die Amplitude der N2 über F3, Fz und F4 (in μV)

Hinsichtlich der Veränderung der N2 im Verlauf der Behandlung zeigte die dreifaktorielle 2 x 3 x 2 ANOVA („Zeit“ x „Elektrodenposition“ x „Medikament“) einen signifikanten Effekt der Interaktion zwischen den Faktoren Zeit x Medikament ($F_{1, 26} = 6.386$; $p = 0.018$). Sowohl die Dreifach-Interaktion der Haupteffekte (Zeit x Position x Medikament) als auch die sonstigen Zweifach-Interaktionen (Zeit x Position und Position x Medikament) blieben ohne signifikante Ergebnisse (alle $F < 1.5$, $p > 0.2$). Auch für die übrigen Haupteffekte (Position, Medikament) zeigten sich keine signifikanten Befunde ($F < 0.4$, $p > 0.6$). Einzig die Testung des Haupteffektes „Zeit“ erbrachte ein signifikantes Ergebnis ($F_{1, 26} = 7.417$, $p = 0.011$) mit einem generellen Anstieg der Werte von t1 zu t3.

Bezüglich der signifikanten Interaktion konnten im weiteren Verlauf t-Tests bei gepaarten Stichproben zeigen, dass in der Atomoxetin-Gruppe eine signifikante Veränderung zwischen den absoluten N2-Werten der ersten Testung und der Follow-up Untersuchung über allen drei Ableitpositionen gemittelt zu sehen ist ($t_{17} = 3.955$, $p = .001$; $Z = 3.070$, $p = 0.002$), wobei es wiederum zu einem Anstieg der Werte im Follow-up (t3; $-3.076 \pm 1.708 \mu\text{V}$) im Vergleich zur Baseline-Messung ($-2.160 \pm 1.988 \mu\text{V}$) kam. In der MPH-Gruppe war kein entsprechender Medikationseffekt nachweisbar ($t_9 = 0.164$, $p = 0.874$; $Z = 0.153$, $p = 0.878$). Im direkten Gruppenvergleich zeigte sich weder für die Baseline-Messung noch im Follow-up ein signifikanter Unterschied ($t < 1$, $p > 0.25$; Mann-Whitney U = 71.0 bzw. 75.0, $p > 0.35$).

3.3 P150

3.3.1 Challenge-Untersuchung

Als nächstes soll das Potential der P150 betrachtet werden. Als Zielelektroden wurden wiederum F3, Fz und F4 ausgewählt.

Als Innersubjektfaktoren sollen die Zeit (t1; t2), die Position der Elektroden (F3; Fz; F4) und die Bedingung (Go; NoGo) dienen. Als Zwischensubjektfaktor gilt die Medikation der drei Vergleichsgruppen. Tabellen 8 und 9 geben eine deskriptive Übersicht der Ergebnisse.

Zeitpunkt	Elektrodenposition	MPH (n = 8)	ATX (n = 17)	Placebo (n = 5)	Gesamt (n = 30)
t1	F3	3.18 ± 1.50	3.27 ± 1.34	3.18 ± 2.04	3.23 ± 1.45
	Fz	2.50 ± 1.38	3.63 ± 1.19	2.89 ± 2.04	3.21 ± 1.44
	F4	3.98 ± 2.04	3.41 ± 1.61	2.59 ± 1.74	3.43 ± 1.75
t2	F3	3.60 ± 3.28	3.18 ± 1.69	2.67 ± 1.30	3.21 ± 2.12
	Fz	3.29 ± 1.87	3.33 ± 1.76	4.01 ± 1.55	3.43 ± 1.72
	F4	3.56 ± 1.61	3.26 ± 1.93	3.06 ± 1.47	3.30 ± 1.73

Tabelle 8 Übersicht der absoluten Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in µV) unter der Bedingung „Go“

Zeitpunkt	Elektrodenposition	MPH (n = 8)	ATX (n = 17)	Placebo (n = 5)	Gesamt (n = 30)
t1	F3	2.16 ± 0.97	3.03 ± 1.18	3.11 ± 1.43	2.81 ± 1.20
	Fz	2.14 ± 1.26	3.07 ± 1.15	3.11 ± 1.41	2.83 ± 1.25
	F4	2.68 ± 1.26	3.00 ± 1.43	2.41 ± 0.93	2.82 ± 1.30
t2	F3	3.48 ± 3.17	3.25 ± 1.71	2.75 ± 1.76	3.23 ± 1.94
	Fz	3.24 ± 2.40	3.05 ± 1.72	3.31 ± 2.31	3.14 ± 1.94
	F4	3.28 ± 2.69	3.26 ± 1.78	2.73 ± 1.79	3.17 ± 1.99

Tabelle 9 Übersicht der absoluten Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in µV) unter der Bedingung „NoGo“

Hinsichtlich der Veränderung der P150 im Verlauf der Challenge zeigte die vierfaktorielle 2 x 2 x 3 x 3 ANOVA („Zeit“ x „Bedingung“ x „Elektrodenposition“ x „Medikament“) einen signifikanten Wert für den Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1, 27} = 8.74$, $p = 0.006$; mit signifikant höheren Werten in der Go- im Vergleich zur NoGo-Bedingung) sowie eine tendenzielle Interaktion der Faktoren „Zeit x Position x Medikation“ ($F_{2, 34} = 2.695$, $p = 0.071$) (und eine – allerdings zeitpunktunabhängige – tendenzielle Interaktion „Bedingung x Position x Medikation“ [$F_{4, 54} = 2.119$, $p = 0.091$], die hier nicht weiter analysiert wird). Die übrigen Haupteffekte und Interaktionen erreichten keine statistische Signifikanz ($F < 2.4$, $p > 0.1$).

Im weiteren Verlauf konnten post-hoc t-Tests für gepaarte Stichproben innerhalb der MPH-Gruppe einen marginal signifikanten Anstieg der P150-Amplituden von t1 ($2.32 \pm 1.30 \mu\text{V}$) zu t2 ($3.26 \pm 2.09 \mu\text{V}$) über Fz zeigen ($t_7 = 2.246$, $p = 0.06$; $Z = 1.82$, $p = 0.07$; $d = 0.79$), der an den übrigen beiden Elektrodenpositionen nicht auftrat ($t < 1.1$, $p > 0.3$). In der ATX- und der Placebo-Gruppe war kein signifikanter Challenge-Effekt nachweisbar (alle t-Werte < 1 , $p > 0.35$). Beim direkten Vergleich der verschiedenen Medikamentengruppen zeigten sich – bis auf höhere P150-Amplituden (Go, NoGo gemittelt; nur Fz) in der ATX- im Vergleich zur MPH-Gruppe zum Zeitpunkt der Baseline-Messung (mittlere Differenz: -0.48 ± 0.49 ; $t_{23} = 2.16$, $p = 0.041$; in nonparametrischer Testung lediglich als statistischer Trend bestätigt: $Z = 1.922$, $p = 0.057$) – ebenfalls keinerlei signifikante Effekte (vgl. Tab. 10).

Zeitpunkt	Elektroden- position	mittlere Differenz	SD	Signifikanz
t1	F3	-0.481	0.494	0.340
	Fz	-1.031	0.477	0.041
	F4	-0.122	0.638	0.850
t2	F3	0.328	0.950	0.733
	Fz	0.076	0.781	0.924
	F4	0.163	0.801	0.840

Tabelle 10 t-Test für Mittelwertgleichheit - MPH vs. ATX zum Zeitpunkt t1 und t2 der Absolut-Werte

Die zusätzlich durchgeführten Testungen der relativen P150-Amplituden bestätigten weitgehend vorgenannte Befunde und zeigten im Folgenden aufgeführte signifikante Ergebnisse sowohl in der parametrischen als auch in der nicht-parametrischen Testung. Tabellen 11 und 12 geben eine deskriptive Übersicht der Ergebnisse.

Zeit-punkt	Elektroden- position	MPH (n = 8)	ATX (n =17)	Placebo (n = 5)	Gesamt (n = 30)
t1	F3	5.15 ± 2.02	5.11 ± 1.42	4.98 ± 2.81	5.10 ± 1.78
	Fz	4.14 ± 1.67	5.33 ± 1.40	4.35 ± 2.67	4.90 ± 1.73
	F4	5.75 ± 3.43	5.29 ± 2.15	3.80 ± 2.34	5.16 ± 2.57
t2	F3	5.29 ± 2.84	5.34 ± 1.92	4.79 ± 2.14	5.23 ± 2.15
	Fz	4.42 ± 1.66	5.02 ± 1.58	5.99 ± 2.32	5.02 ± 1.75
	F4	4.75 ± 1.59	5.61 ± 2.23	5.09 ± 1.98	5.25 ± 2.02

Tabelle 11 Übersicht der relativen Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μV) unter der Bedingung „Go“

Zeit-punkt	Elektroden- position	MPH (n = 8)	ATX (n =17)	Placebo (n = 5)	Gesamt (n = 30)
t1	F3	3.96 ± 1.22	4.79 ± 1.17	5.01 ± 1.87	4.60 ± 1.30
	Fz	3.36 ± 1.16	4.61 ± 1.29	4.58 ± 1.49	4.27 ± 1.36
	F4	4.34 ± 2.26	4.47 ± 1.79	4.30 ± 1.57	4.41 ± 1.83
t2	F3	4.81 ± 2.23	5.05 ± 2.16	4.47 ± 2.61	4.89 ± 2.18
	Fz	4.09 ± 1.52	4.58 ± 1.96	5.32 ± 2.63	4.57 ± 1.95
	F4	4.54 ± 1.99	5.23 ± 2.18	4.34 ± 1.93	4.9 ± 2.06

Tabelle 12 Übersicht der relativen Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Challenge-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μV) unter der Bedingung „NoGo“

Hinsichtlich der Veränderung der relativen P150 im Verlauf der Challenge-Untersuchung (t1 vs. t2) zeigte die vierfaktorielle 2 x 2 x 3 x 3 ANOVA („Zeit“ x „Bedingung“ x „Elektrodenposition“ x „Medikament“) einen signifikanten Effekt der „Bedingung“ ($F_{1,27} = 7.972$, $p = 0.009$; s.o.) sowie eine signifikante Interaktion „Zeit x Position x Medikation“ ($F_{4,51} = 3.941$, $p = 0.008$). Die übrigen Haupteffekte und Interaktionen erreichen keine statistische Signifikanz (alle F-Werte < 1.8 , $p > 0.15$).

Zur Analyse der signifikanten Interaktion konnten im weiteren Verlauf post-hoc t-Tests bei gepaarten Stichproben zeigen, dass es in der MPH-Gruppe im Rahmen der Challenge-Untersuchung zu einem signifikanten Anstieg der P150-Amplituden von t1 ($3.84 \pm 1.38 \mu\text{V}$) zu t2 ($4.25 \pm 1.48 \mu\text{V}$) über Elektrode Fz ($t_7 = 2.387$, $p = 0.048$), nicht aber F3 und F4 kam ($t < 1.2$, $p > 0.3$). Abb. 8 visualisiert diese Daten.

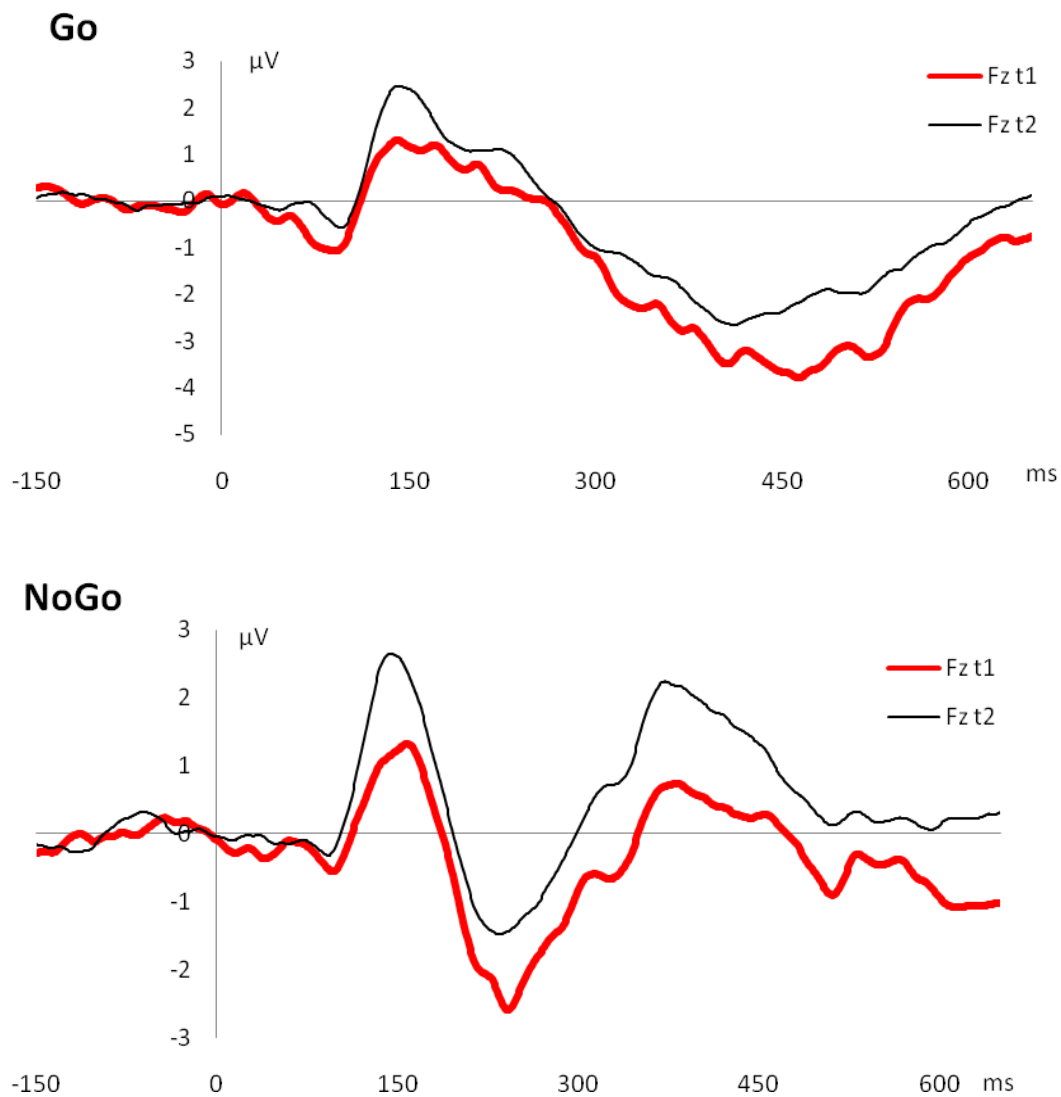


Abbildung 8 Verlauf der EKP unter Medikation mit Methylphenidat während der Challenge zum Zeitpunkt t1 (schwarz) und t2 (rot) unter den Bedingungen „Go“ (oben) und „NoGo“ (unten)

Weder die Behandelten mit Atomoxetin noch die Placebogruppe zeigten hier signifikante Challenge-Effekte ($t < 1.4$, $p > 0.18$; Wilcoxon Test: $p > 0.18$).

Im direkten Zwischengruppenvergleich anhand von t-Tests für unabhängige Stichproben zeigte sich erneut, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den relativen P150-Amplituden (Fz) der Methylphenidat-Gruppe und der Atomoxetin-Gruppe zum Zeitpunkt t1 bestand ($t_{23} = 2.105$, $p = 0.046$). Die Bedingungen Go und NoGo wurden hierbei gemittelt (vgl. Tabelle 13).

Zeitpunkt	Elektroden- position	Mittelwert	SD	Signifikanz
t1	F3	-0.481	0.494	0.475
	Fz	-1.031	0.477	0.046
	F4	0.122	0.638	0.859
t2	F3	0.328	0.950	0.873
	Fz	0.076	0.781	0.428
	F4	0.163	0.801	0.322

Tabelle 13 t-Test für Mittelwertgleichheit - MPH vs. ATX zum Zeitpunkt t1 (P150, relative Werte)

Wie schon bei den absoluten Amplitudenwerten zeigten weder die Vergleiche Atomoxetin mit Placebo, noch Methylphenidat mit Placebo signifikante Werte ($t < 1.4$, $p > 0.2$). Die nicht-parametrische Testung konnte alle genannten Befunde bestätigen.

3.3.2 Follow-up Messung (Behandlungsdaten)

Es folgte analog der N2 die Betrachtung der Amplitudenwerte zum Zeitpunkt t3 nach der Behandlung. Auch hier wurden für das Potential P150 sowohl die absoluten als auch die relativen Werte getestet. Als Innersubjektfaktoren sollen Zeit (t1; t3), Positionen der Elektroden (F3, Fz, F4) und die jeweilige Bedingung (Go; NoGo) dienen. Als Zwischensubjektfaktor gilt die Medikation der beiden Vergleichsgruppen. Zunächst sollen die absoluten Amplitudenwerte betrachtet werden. Tabellen 14 und 15 geben eine deskriptive Übersicht der Ergebnisse der absoluten Zahlenwerte der P150-Amplitude.

Zeit-punkt	Elektroden- position	MPH (n = 10)	ATX (n =18)	Gesamt (n = 28)
t1	F3	2.55 ± 1.22	3.33 ± 1.34	3.05 ± 1.35
	Fz	2.23 ± 1.34	3.66 ± 1.20	3.15 ± 1.41
	F4	2.60 ± 1.08	3.50 ± 1.52	3.18 ± 1.42
t3	F3	3.23 ± 2.07	3.39 ± 1.58	2.39 ± 1.58
	Fz	3.11 ± 1.88	3.53 ± 1.67	3.38 ± 1.73
	F4	3.09 ± 1.12	3.54 ± 1.95	3.38 ± 1.69

Tabelle 14 Übersicht der absoluten Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Behandlungs-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μ V) unter der Bedingung „Go“

Zeit-punkt	Elektroden- position	MPH (n = 10)	ATX (n =18)	Gesamt (n = 28)
t1	F3	2.24 ± 1.04	3.06 ± 1.18	2.77 ± 1.18
	Fz	2.15 ± 1.23	3.18 ± 1.20	2.81 ± 1.29
	F4	2.19 ± 0.86	2.97 ± 1.35	2.69 ± 1.24
t3	F3	2.68 ± 1.45	3.02 ± 1.63	2.90 ± 1.55
	Fz	2.79 ± 1.48	3.03 ± 1.97	2.95 ± 1.79
	F4	2.47 ± 1.26	2.76 ± 1.94	2.66 ± 1.71

Tabelle 15 Übersicht der absoluten Mittelwerte (+/-Standardabweichung) der Behandlungs-Untersuchung für die Amplitude der P150 über F3, Fz und F4 (in μV) unter der Bedingung „NoGo“

Hinsichtlich der Veränderung der P150 im Verlauf der Behandlung zeigte die vierfaktorielle 2 x 2 x 3 x 2 ANOVA („Zeit“ x „Bedingung“ x „Elektrodenposition“ x „Medikation“) einen signifikanten Effekt des Faktors Bedingung ($F_{1, 26} = 17.745$, $p < 0.001$) mit insgesamt höheren Amplituden in der Go- im Vergleich zur NoGo-Bedingung (s.o.). Alle übrigen Haupteffekte (Position, Zeit, Medikament) und Interaktionen (s.o.) blieben ohne signifikante Ergebnisse (alle F-Werte < 3.9 , $p > 0.1$).

Zuletzt wurden die relativen Werte der Amplitude des P150-Potentials betrachtet (vgl. Tab. 16 und 17).

Zeit-punkt	Elektroden- position	MPH (n = 10)	ATX (n =18)	Gesamt (n = 28)
t1	F3	4.43 ± 1.52	5.3 ± 1.78	4.99 ± 1.72
	Fz	3.84 ± 1.54	5.52 ± 1.61	4.92 ± 1.76
	F4	4.06 ± 1.28	5.47 ± 2.15	4.97 ± 1.98
t3	F3	5.06 ± 2.19	5.35 ± 1.72	5.34 ± 1.87
	Fz	4.91 ± 1.84	5.49 ± 1.85	5.28 ± 1.85
	F4	4.93 ± 1.59	5.49 ± 2.33	5.29 ± 2.08

Tabelle 16 Übersicht der relativen Mittelwerte (+/- Standardabweichung) nach der Behandlung für P150 über F3, Fz und F4 unter der Bedingung „Go“

Zeitpunkt	Elektrodenposition	MPH (n = 10)	ATX (n = 18)	Gesamt (n = 28)
t1	F3	4.15 ± 1.51	4.92 ± 1.34	4.64 ± 1.42
	Fz	3.6 ± 1.69	4.76 ± 1.36	4.34 ± 1.56
	F4	3.65 ± 1.15	4.53 ± 1.8	4.22 ± 1.63
t3	F3	4.28 ± 1.9	5.12 ± 1.94	4.82 ± 1.93
	Fz	4.11 ± 1.94	5.16 ± 2.27	4.78 ± 2.18
	F4	3.75 ± 1.39	4.64 ± 2.21	4.33 ± 1.98

Tabelle 17 Übersicht der relativen Mittelwerte(+/- Standardabweichung) nach der Behandlung für P150 über F3, Fz und F4 unter der Bedingung „NoGo“

Hier zeigte die vierfaktorielle 2 x 2 x 3 x 2 ANOVA („Zeit“ x „Bedingung“ x „Elektrodenposition“ x „Medikament“) neben einem signifikanten Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1, 26} = 18.248$, $p < 0.001$; s.o.) lediglich einen signifikanten Effekt der Interaktion von Bedingung x Position ($F_{2, 39} = 4.943$, $p = 0.019$). Alle weiteren Haupteffekt und Interaktionen erreichten keine statistische Signifikanz ($F < 2.6$, $p > 0.12$).

4 Diskussion

Wie die vorher dargestellten Ergebnisse zeigen, konnten folgende Hauptergebnisse ermittelt werden:

1. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied der relativen P150-Amplitude unter Therapie mit Methylphenidat zwischen der Baseline (t1) und der Challenge (t2) über Elektrodenposition Fz.
2. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied der Amplitude der N2 unter Therapie mit Atomoxetin sowohl zwischen der Baseline- (t1) und der Challenge- (t2) also auch zwischen der Baseline- (t1) und der Behandlungsmessung (t3). Im Rahmen der Challenge-Untersuchung trat ein vergleichbarer Effekt auch in der Placebogruppe auf.

Im Folgenden soll nun diskutiert werden, wie die unterschiedlichen Ergebnisse zu beurteilen sind.

4.1 Potentialveränderungen unter Methylphenidat

Der erste zu berichtende Haupteffekt der Arbeit betraf die Steigerung der Amplitude des Potentials P150 zum Zeitpunkt der Challenge unter Methylphenidat. Hier zeigten sich vor allem die relativen Werte der Ableitungen über der Elektrode Fz signifikant.

Die maximale Amplitude des Potentials über Fz ist mit vielen vorangegangenen Studien in Einklang zu bringen. Bereits die synonyme Bezeichnung der „Frontalen Selektions-Positivität“ (FSP) lässt vermuten, dass dieses Potential vornehmlich im frontalen Cortex abgebildet wird (Kenemans, Kok & Smulders 1993). Die vorliegende Arbeit konnte diese Ergebnisse bestätigen.

Viele Studien konnten in der Vergangenheit einen ähnlichen Effekt von Methylphenidat auf das Potential P300 während der Durchführung eines CPT

aufzeigen (Zusammenfassung siehe Riccio, Reynolds, Lowe & Moore 2002). Aufgrund der Änderung der P300 unter Methylphenidat kamen Seifert et al. zu dem Schluss, dass „MPH einen normalisierenden Effekt auf die frühe, hirnelektrisch messbare Reizverarbeitung bei der visuellen Orientierung (Aufmerksamkeit) und Stimuluserkennung (Bewertung von Reizunterschieden) aufweist“ (Seifert, Scheuerpflug, Zillessen, Fallgatter & Warnke 2003). Ähnlich dieser Ergebnisse könnten auch die Änderungen der in dieser Arbeit untersuchten P150-Amplitude unter Methylphenidat ein Hinweis auf den positiven Effekt des Medikamentes – hier vor allem im Sinne eines Kurzeiteffektes – auf die Erkennung relevanter bzw. irrelevanter Stimuli, im Rahmen von Effekten auf frühe Filterungsprozesse, darstellen.

Nandam et al. konnten kürzlich in einer Studie mit gesunden, männlichen Probanden zeigen, dass eine kurzfristig verabreichte Dosis von Methylphenidat (30 mg) zu einer Verbesserung der „Stopp-Signal-Reaktionszeit“ führt, was stellvertretend für eine verbesserte Inhibitionsantwort steht. Diesen Effekt konnten die Autoren für Atomoxetin (60 mg) nicht nachweisen (Nandam et al., 2011). Einen weiteren „Akuteffekt“ von Methylphenidat führten Monden et al. aktuell in einer fNIRS-Studie auf: ADHS-Patienten (mittleres Alter 8,8 Jahre) zeigten 1,5 Stunden nach Methylphenidateinnahme eine vermehrte Aktivität des präfrontalen Kortex, ähnlich derer von gesunden Kontrollkindern. Eine Gruppe von placebotherafierten Kindern zeigte keine vermehrte Aktivität dieser Hirnregion (Monden et al., 2012).

Einen Zusammenhang zwischen Dopaminaktivität im präfrontalen Kortex und verbesserter Aufmerksamkeit bei ADHS-Kindern konnten Rubia et al. 2011 anhand von bildgebender Diagnostik mittels fMRT und einer Go-NoGo-Aufgabe. Sie konnten zeigen, dass bei ADHS-Patienten nach einer Einzeldosis Methylphenidat die Aktivität von Dopamin im frontalen Kortex signifikant erhöht war. Korrelationen zwischen Aufmerksamkeitsprozessen und Dopaminaktivität im linken frontalen Kortex wurden beschrieben. So kann davon ausgegangen werden, dass die Dopaminaktivität in direktem Zusammenhang mit Aufmerksamkeit und Inhibitionsstörungen steht (Rubia et al., 2011)

Die Effekte dieser Studien, welche in zeitlich engem Zusammenhang mit der Einnahme von Methylphenidat auftraten, korrelieren in gewissem Umfang mit unseren Ergebnissen. So kann postuliert werden, dass das Potential P150 ebenfalls

der akuten Wirkung des Medikamentes unterliegt. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, repräsentiert das Potential p150 Filterung und gerichteter Aufmerksamkeit. Diese Komponenten werden demnach durch Methylphenidat im Besonderen beeinflusst.

Da Methylphenidat als indirekter Agonist peripherer und zentraler dopaminerger und noradrenerger Neurorezeptoren wirkt, indem es den Dopamin-Reuptake hemmt (Gerlach 2009), liegt die Vermutung nahe, dass die P150 durch diese Transmittersysteme getriggert wird, oder zumindest unter deren Einfluss steht. Bestärkt wird diese Vermutung durch die Tatsache, dass Dopamin als Haupttransmitter im präfrontalen Kortex wirkt, wo wir in unserer Arbeit die P150 detektieren konnten (Fz). So steht die Amplitude der „Frontal Selection Positivity“ offensichtlich in engem Zusammenhang mit der Akutmedikation von Methylphenidat und dessen Wirkung auf das dopaminerge System im präfrontalen Kortex.

In der vorliegenden Arbeit erbrachte die Langzeitbehandlung mit MPH nicht die zu vermutende zusätzliche Verbesserung der Ergebnisse, sodass hier tatsächlich von einem kurzfristig entstehenden Effekt bei Einmalgabe des Medikamentes ausgegangen werden muss.

Die Pathologie des ADHS umfasst unter anderem Defizite in verschiedenen Aufmerksamkeitsprozessen wie der Filterung und gerichteten Aufmerksamkeit. Es kann somit aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit davon ausgegangen werden, dass Methylphenidat einen positiven Einfluss auf eben diese Filterungsprozesse hat. Dieser Effekt unter MPH wird durch die Steigerung der Amplitude des Potentials, welches diese Filterungsprozesse zu repräsentieren scheint (P150), dargestellt.

Alternativ bliebe auch die Überlegung eines „Übungseffektes“, welcher durchaus bei der erneuten Durchführung einer identischen Aufgabe nach 60 Minuten auftreten kann. Hiergegen spricht jedoch, dass weder in der Placebogruppe noch in der Atomoxetingruppe eine signifikante Steigerung der Amplitude zu erkennen war. Bei einem „Übungseffekt“ hätten alle Gruppen gleichstark profitieren müssen (Hellwig-Brida et al., 2010).

4.2 Potentialveränderungen unter Atomoxetin

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Amplitude des Potentials N2 während der Challenge unter Atomoxetin signifikant im Vergleich zur Baseline anstieg. Da die N2 nur in der NoGo-Bedingung reliabel zu beobachten war, wurde auch nur diese Bedingung betrachtet. Diese Beobachtung deckt sich weitgehend mit dem in der Literatur beschriebenen Peak der N2b während der NoGo-Bedingung (Lavric et al., 2004; Pfefferbaum et al., 1985), weshalb die N2b auch häufig NoGo-N2 genannt wird. Die Elektrodenposition innerhalb des frontalen Cortexes schien hier keinen nennenswerten Einfluss zu nehmen und konnte somit gemittelt werden (F3, F4 und Fz). Auch die typische frontozentrale Lokalisation der N2b wurde bereits in der Einleitung beschrieben.

Es kann – ähnlich der Beobachtung unter Methylphenidat – wieder von einer medikamentösen Beeinflussung des EKPs ausgegangen werden. Alternative Interpretationen, besonders im Bezug auf die Ergebnisse der Placebogruppe, werden weiter unten diskutiert. Zunächst kann jedoch festgehalten werden, dass Atomoxetin die N2 sowohl während der Challenge – also nach Einmalgabe der Medikation – als auch über die Zeit der Behandlung zu beeinflussen scheint. Es kann also im Gegensatz zum Effekt von Methylphenidat von einem „Dauereffekt“ des Medikamentes gesprochen werden. Dieser Behandlungseffekt nach ca. 28 Tagen wurde bei der Methylphenidatgruppe nicht festgestellt und muss daher für Atomoxetin im Besonderen gelten.

Betrachtet man die in der Literatur beschriebene Repräsentation der N2 von Filterung und Inhibition im Aufmerksamkeitsprozess (Falkenstein, Hoormann & Hohnsbein 1999; Fallgatter & Strik 1999), so können die Amplitudenvergrößerungen unter Atomoxetin einen Hinweis auf Beeinflussung dieser Funktionen durch die Medikation geben. So fanden Chamberlain et al. bei einem gesunden Probandenkollektiv eine verbesserte Leistung in der Inhibitions geschwindigkeit und eine erhöhte Aktivität des präfrontalen Kortex nach der Einnahme von 40 mg Atomoxetin. Interessanterweise korrelierten diese Verbesserungen mit dem Plasmaspiegel von Atomoxetin der Probanden (Chamberlain et al., 2008).

Bereits Barry et al. konnten einen Effekt von Atomoxetin nach Einmalgabe von 20 mg auf die Ergebnisse einer CPT-Testung bei Kindern sehen (Barry et al., 2009). Dass Atomoxetin eine positive Wirkung gegenüber der Placebogruppe auf die Performance im CPT hat, stellten auch Wehmeier und Kollegen fest (Wehmeier et al., 2011). Zuvor konnten einige Studien zeigen, dass Atomoxetin bei Patienten mit ADHS einen positiven Effekt auf die Leistung in Stroop-Tests, auditiven CPTs und anderen neurophysiologischen Testungen hat (Faraone et al., 2005; Spencer et al., 1998). Der Einfluss auf die entsprechenden Potentiale im EEG scheint in der Literatur bisweilen jedoch nicht hinreichend geklärt zu sein, sodass hier Möglichkeit zur weitergehenden Forschung besonders auch mit größeren Gruppen gegeben ist. Die Wirksamkeit von Atomoxetin auf klinische Symptome und Komorbiditäten bei Patienten im Erwachsenenalter konnte jedoch bereits durch zahlreiche Studien bestätigt werden (Reimherr et al., 2005; Adler et al., 2006; Spencer et al., 2006; Durell, Adler, Wilens, Paczkowski & Schuh 2010).

Der Zusammenhang zwischen klinischer Verbesserung der Inhibitionskontrolle, erhöhter Aktivität des präfrontalen Kortex und die in unserer Arbeit detektierte erhöhte Amplitude der N2 unter Atomoxetin - welche die Inhibitionsfähigkeit repräsentiert - lässt demnach die Vermutung zu, dass Atomoxetin im Besonderen Einfluss auf die mangelnde Inhibitionskontrolle hat. In diesem Zusammenhang erstellte Gray et al. 1983 ein Modell, welches aufzeigte, dass ein gestörtes Gleichgewicht zwischen einem inhibierenden („behavioral inhibition system“ - BIS) und einem aktivierenden System („behavioral activation system“ - BAS) zu verstärkter Impulsivität führt. Diese Theorie fortsetzend postulierten Quay und Kollegen 1997, dass eine verminderte Inhibition (BIS) zu der bei ADHS-Patienten klinisch imponierenden, verstärkten Impulsivität führt.

Zusammenfassend lässt sich also die Vermutung aufstellen, dass Atomoxetin im Besonderen einen Einfluss auf die Impulsivität zu haben scheint, wohingegen Methylphenidat in unseren Ergebnissen Einfluss auf Filterungsprozesse und Aufmerksamkeit hat.

4.3 Potentialveränderungen unter Placebo

Desweiteren zeigte sich in unserer Studie in der Placebogruppe ein ähnlicher Anstieg der N2-Amplitude nach der Challenge. Die Effektstärke, bestimmt mit Cohens d aus der Differenz der Mittelwerte der Gruppen dividiert durch die entsprechende Varianz, zeigte sich vergleichbar mit dem Effekt der Atomoxetingruppe. Der Zwischengruppenvergleich der Placebogruppe mit der Atomoxetingruppe konnte zudem im Anschluss an die Challenge (t_2) keine signifikanten Unterschiede detektieren.

Diese Ergebnisse lassen zunächst vermuten, dass der beschriebene Effekt des Atomoxetins durch die gesehenen Ergebnisse der Placebogruppe nur einen verringerten Aussagewert hat. Schaut man sich die im Vergleich niedrigen Baselinewerte der Placebogruppe an, so kann dies jedoch auch für eine „Regression zur Mitte“ (Francis Galton et al., 1886) sprechen. Die Interpretation der Befunde wäre in diesem Fall inhaltlich nicht möglich. Dieses Phänomen tritt auf, wenn Patientengruppen anhand eines bestimmten Merkmals ausgewählt wurden und somit extreme Merkmalsausprägungen aufweisen (Zwingmann & Wirtz 2005). Bei erneuter Testung derselben Patienten kann sich der zweitgetestete Wert dem Populationsmittelwert annähern und somit einen Placeboeffekt vortäuschen (Breidert & Hofbauer 2009).

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich ebenfalls um Patienten, die nach einem bestimmten Kriterium ausgewählt wurden. Alle mussten die Kriterien für ein ADHS erfüllen. Obwohl die weitere Zuteilung der Gruppen randomisiert erfolgte, kann bei einer Gruppengröße von fünf Patienten in der Placebogruppe durchaus eine zufällig aufgetretene extreme Merkmalsausprägung vorgelegen haben. So könnte sich auch erklären, dass die später ansteigende Amplitude einer Annäherung an den Populationsmittelwert entspricht und nicht etwa auf die Wirkung des Placebos an sich zurückzuführen ist. Hierfür spricht auch, dass die Placebogruppe signifikant niedrigere Baselinewerte im Vergleich zur MPH-Gruppe zeigte ($t_{11} = 2.271$, $p = 0.045$). Die vergleichbaren Werte der Placebogruppe (Cohen's $d = 1.03$) mit denen der ATX-Ergebnisse (Cohen's $d = 0.88$) könnten somit auf das Phänomen der „Regression zur Mitte“ in der Placebogruppe zurückgeführt werden.

Ein weiterer Erklärungsansatz wäre ein bereits zuvor erwähnter „Übungseffekt“ (Hellwig-Brida et al., 2010). Dieser wäre dann sowohl bei der ATX- als auch bei der Placebogruppe aufgetreten, nicht jedoch bei den Patienten, welche MPH verabreicht bekamen. Wie schon weiter oben beschrieben ist aufgrund des Studiendesigns ein Übungseffekt durchaus denkbar. Die CPT-OX Testung verlief pseudorandomisiert, d.h. dass die Abfolge der Buchstaben zu jeder Testung gleich war. Es kann also davon ausgegangen werden, dass eine gewisse Sicherheit bei der zweiten Durchführung desselben Tests bei den Probanden entstehen kann. Aufgrund der Tatsache, dass die N2 dann sichtbar wird, wenn ein dargebotener Stimulus nicht zu dem erwarteten Reiz passt (Fabiani M. et al., 2007), müsste sich die Amplitude entsprechend verändern, sollten sich die Erwartungen aufgrund des „Übungseffektes“ ändern. Dies wäre im Sinne eines verminderten Konfliktes aufgrund einer stärkeren Automatisierung der Aufgabe zu verstehen.

Im Rahmen dieser Interpretation könnte dann also nicht von einem direkten Medikamenteneffekt von ATX ausgegangen werden. Wie allerdings schon bei der Diskussion der Ergebnisse unter MPH, bleibt auch hier ein Übungseffekt zweifelhaft, da ebenfalls nicht alle Gruppen betroffen waren (MPH-Effekt: $p > 0.123$).

5 Zusammenfassung, Ausblick und Kritik

Wie die vorher dargestellten Ergebnisse zeigen, konnten in der vorliegenden Studie folgende signifikante Ergebnisse ermittelt werden:

1. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied der relativen P150-Amplitude unter Therapie mit Methylphenidat zwischen der Baseline (t1) und der Challenge (t2) über Elektrodenposition Fz.
2. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied der Amplitude der N2 unter Therapie mit Atomoxetin sowohl zwischen der Baseline- (t1) und der Challenge- (t2) also auch zwischen der Baseline- (t1) und der Behandlungsmessung (t3). Im Rahmen der Challenge-Untersuchung trat ein vergleichbarer Effekt auch in der Placebogruppe auf.

Außerdem zeigte die Amplitude der N2 sowohl unter Atomoxetin als auch in der Placebogruppe Anstiege zwischen der Baseline (t1) und der Challenge (t2), welche für die Methylphenidatgruppe nicht beobachtet wurden.

Das Potential P150 repräsentiert Filterung und gerichteter Aufmerksamkeit. Diese Komponenten werden durch die kurzfristige Einnahme von Methylphenidat beeinflusst. Einen Zusammenhang zwischen Dopaminaktivität im präfrontalen Kortex und verbesserter Aufmerksamkeit konnte kürzlich gezeigt werden (Rubia et al., 2011). Unsere Ergebnisse können diesen Zusammenhang bestätigen und zeigen zudem eine direkte Korrelation zwischen der Einnahme von Methylphenidat und dem Potential P150. Ein Ansprechen der P150 auf Methylphenidat repräsentiert somit eine Verbesserung der Aufmerksamkeit.

Das Potential N2 repräsentiert Inhibition und somit - wie oben beschrieben - die Impulsivität. Diese wird sowohl durch die kurzfristige, als auch durch die längerfristige Einnahme von Atomoxetin beeinflusst. Analog der o. g. Ergebnisse kann somit von einem Effekt des selektiven Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer auf die Symptomatik der Impulsivität ausgegangen werden. Eine Korrelation von Atomoxetin und der Aktivität des rechten inferioren, frontalen Kortex konnte ebenfalls bereits gezeigt werden (Chamberlain et al., 2008). Auch diese Ergebnisse können wir mit

unserer Studie bestätigen und zudem eine Korrelation zwischen der Einnahme von Atomoxetin und dem Potential N2 aufzeigen. Ein Ansprechen der N2 unter Methylphenidat repräsentiert somit eine verbesserte Inhibtionskontrolle und somit eine verminderte Impulsivität.

Somit konnte gezeigt werden, dass beide Medikamente auf unterschiedliche Teilsymptome des ADHS wirken. Es bleibt also zu erforschen, ob die jeweiligen Subtypen der Erkrankung (vornehmlich aufmerksamkeitsgestört bzw. vornehmlich impulsiv) von den entsprechenden Medikamenten mehr bzw. weniger profitieren. Ein Ansprechen könnte zuvor durch eine simple EEG-Untersuchung bestätigt werden.

Zukünftig wäre also ein Studiendesign hilfreich, welches die Potentiale mit klinischen Symptomen und deren Veränderung unter Medikation in Verbindung bringt, um im Verlauf die optimale Medikation für unterschiedliche Merkmalsausprägungen der Erkrankung zu eruieren.

Sowohl bei der Interpretation dieser Ergebnisse als auch insgesamt zu bemängeln waren die kleinen Gruppengrößen von teilweise nur fünf Patienten (Placebogruppe). Dies lag unter anderem an der artefaktbedingten Nichtauswertbarkeit einiger Datensätze. Hier müsste zukünftig mit größeren Fallzahlen gearbeitet werden, um die oben genannten Ergebnisse reevaluieren zu können.

Leider sind bisher bestimmte EKPs, wie die N2 und die P150, in Zusammenhang mit Medikamenten der ADHS-Therapie in der Literatur nicht hinreichend beleuchtet. Soweit es möglich war, wurden jedoch die vorliegenden Ergebnisse in Zusammenschau der aktuell vorliegenden Studien diskutiert. Besonders die funktionellen Studien haben hier gezeigt, dass die vornehmliche Veränderung der Medikamente den präfrontalen Kortex zu betreffen scheint. Somit korrelieren die Ergebnisse unserer Studie mit den in der Literatur beschriebenen Auswirkungen beider Medikamente auf die Transmitterausschüttung in diesem Hirnareal. Ebenfalls die Repräsentation der Potentiale in der vorliegenden Arbeit über frontalen Bereichen des Gehirns deckt sich mit dieser Vermutung. Weiterhin bleibt jedoch eine direkte Korrelation der EEG-Potentialveränderung mit entsprechenden bildgebenden Methoden (fMRT oder NIRS), um diese Überlegungen bestätigen zu können. Eine weitere Möglichkeit böte hier molekularbiologische Untersuchungen, mit Hilfe derer verschiedene Responseraten auf die jeweiligen Medikamente weiter erforscht

werden könnten. In jedem Fall sind jedoch sowohl die P150 als auch die N200 Potentiale, welche unter dem Einfluss der jeweiligen Wirkstoffe zu stehen scheinen.

So wird zum einen die Amplitude der P150, welche frühe Filterungsdefizite repräsentiert, durch die Einnahme von Methylphenidat beeinflusst. In Fortführung dieser Ergebnisse kann also davon ausgegangen werden, dass Methylphenidat vor allem auf das klinische Problem der Aufmerksamkeit Einfluss hat. Da Methylphenidat als dopaminerger Agonist im präfrontalen Cortex wirkt, kann hier ein direkter Zusammenhang dieser Wirkung auf Aufmerksamkeit und Filterprozesse gestellt werden (siehe Kapitel 4.1).

Zum Anderen wird die N2 Amplitude durch die Einnahme von Atomoxetin beeinflusst. Hier kann analog die Wirkung des Medikamentes als Noradrenalin-Agonist auf den Teilaspekt der Impulsivität angenommen werden (siehe Kapitel 4.2).

Prinzipiell werden einzelne Potentiale offensichtlich durch die medikamentöse Therapie verändert. Es wäre also sehr förderlich, besonders diesen diagnostischen und therapeutischen Ansatz weiter zu erforschen.

6 Literaturverzeichnis

- Adler, L. A., Sutton, V. K., Moore, R. J., Dietrich, A. P., Reimherr, F. W., Sangal, R. B., et al. (2006). Quality of life assessment in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(6), 648–652. doi:10.1097/01.jcp.0000239797.21826.70
- American Psychiatric Association. (2010). *DSM-5 Development: 314.0x Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Retrieved from <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=383>
- Anllo-Vento, L. & Hillyard, S. A. (1996). Selective attention to the color and direction of moving stimuli: electrophysiological correlates of hierarchical feature selection. *Perception & psychophysics*, 58(2), 191–206.
- Applegate, B., Lahey, B. B., Hart, E. L., Biederman, J., Hynd, G. W., Barkley, R. A., et al. (1997). Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(9), 1211–1221.
- Arnsten, A.F., Pliszka, S.R., 2011. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 99, 211–216.
- Asherson, P., Adamou, M., Bolea, B., Muller, U., Morua, S. D., Pitts, M., et al. (2010). Is ADHD a valid diagnosis in adults? Yes. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, 549.
- Asherson, P., Brookes, K., Franke, B., Chen, W., Gill, M., Ebstein, R. P., et al. (2007). Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *The American journal of psychiatry*, 164(4), 674–677. doi:10.1176/appi.ajp.164.4.674
- Baehne, C. G., Ehli, A.-C., Plichta, M. M., Conzelmann, A., Pauli, P., Jacob, C., et al. (2009). Tph2 gene variants modulate response control processes in adult ADHD patients and healthy individuals. *Molecular psychiatry*, 14(11), 1032–1039. doi:10.1038/mp.2008.39
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B. & Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European child & adolescent psychiatry*, 19(3), 237–257. doi:10.1007/s00787-010-0090-z
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull (Psychological bulletin)*, 121(1), 65–94
- Barry, R. J., Clarke, A. R., Hajos, M., McCarthy, R., Selikowitz, M. & Bruggemann, J. M. (2009). Acute atomoxetine effects on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 702–707. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.08.003
- Barry, R. J., Johnstone, S. J. & Clarke, A. R. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(2), 184–198.
- Batty, M. J., Liddle, E. B., Pitiot, A., Toro, R., Groom, M. J., Scerif, G., et al. (2010). Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic

- resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(3), 229–238.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH et al (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27
- Benkert, D., Krause, K.-H., Wasem, J. & Aidelsburger, P. (2010). Effectiveness of pharmaceutical therapy of ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) in adults - health technology assessment. *GMS health technology assessment*, 6, Doc13. doi:10.3205/hta000091
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). (2011). *Methylphenidat auch für Erwachsene: BfArM erweitert Zulassung*. Retrieved from <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm02-2011.html>
- Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000;157:816–818
- Biederman, J. (2004). Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 65 Suppl 3, 3–7.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., et al. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Archives of general psychiatry*, 49(9), 728–738.
- Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Guite, J., Mick, E., Chen, L., et al. (1996). A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Archives of general psychiatry*, 53(5), 437–446.
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Doyle, A. E., Seidman, L. J., Wilens, T. E., Ferrero, F., et al. (2004). Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *Journal of consulting and clinical psychology*, 72(5), 757–766. doi:10.1037/0022-006X.72.5.757
- Biederman, J., Munir, K., Knee, D., Habelow, W., Armentano, M., Autor, S., et al. (1986). A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *Journal of psychiatric research*, 20(4), 263–274.
- Biederman, J., Petty, C. R., Evans, M., Small, J. & Faraone, S. V. (2010). How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry research*, 177(3), 299–304. doi:10.1016/j.psychres.2009.12.010
- Biederman, J., Wilens, T. E., Mick, E., Faraone, S. V. & Spencer, T. (1998). Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biological psychiatry*, 44(4), 269–273.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Faraone, S. V., Weber, W., Curtis, S., et al. (1997). Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(1), 21–29. doi:10.1097/00004583-199701000-00013
- Borland, B. L. & Heckman, H. K. (1976). Hyperactive boys and their brothers. A 25-year follow-up study. *Archives of general psychiatry*, 33(6), 669–675.

- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O. & Weisskopf, M. G. (2010). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2009-3058
- Bradley, C. (1937). The Behavior of children receiving benzedrine. *The American journal of psychiatry*, 94, 577–585. doi:10.1176/appi.ajp.94.3.577
- Breidert, M. & Hofbauer, K. (2009). Placebo: Missverständnisse und Vorurteile. *Deutsches Ärzteblatt*, 106(46), M-751. Retrieved from <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=dimdi&id=66733>
- Brook, D. W., Brook, J. S., Zhang, C. & Koppel, J. (2010). Association between attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescence and substance use disorders in adulthood. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 164(10), 930–934. doi:10.1001/archpediatrics.2010.180
- Brookes, K., Xu, X., Chen, W., Zhou, K., Neale, B., Lowe, N., et al. (2006). The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Molecular psychiatry*, 11(10), 934–953. doi:10.1038/sj.mp.4001869
- Bundesärztekammer. (2005). *Stellungnahme zur Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)*“. Retrieved from <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/ADHSLang.pdf>
- No. B 1 KR 37/00 R (Bundessozialgericht March 19, 2002).
- No. L 11 KR 460/10 ER-B (BWB · Landessozialgericht Baden-Württemberg March 2, 2010).
- Carmona, S., Vilarroya, O., Bielsa, A., Trèmols, V., Soliva, J. C., Rovira, M., et al. (2005). Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neuroscience letters*, 389(2), 88–93. doi:10.1016/j.neulet.2005.07.020
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 288(14), 1740–1748.
- Chamberlain SR, Del Campo N, Dowson J, Müller U, Clark L, Robbins TW, et al. (2007). Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 977–84.
- Chamberlain SR, Hampshire, A., Müller U. et al. (2008). Atomoxetine Modulates Right Inferior Frontal Activation During Inhibitory Control: A Pharmacological Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry* 2008; Volume 65, Issue 7, 1 April 2009, Pages 550–555
- Chen, C.-K., Chen, S.-L., Mill, J., Huang, Y.-S., Lin, S.-K., Curran, S., et al. (2003). The dopamine transporter gene is associated with attention deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample. *Molecular psychiatry*, 8(4), 393–396. doi:10.1038/sj.mp.4001238
- Clure, C., Brady, K. T., Saladin, M. E., Johnson, D., Waid, R. & Rittenbury, M. (1999). Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use: symptom pattern and drug choice. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 25(3), 441–448.
- Contini V, Rovaris DL, Victor MM, Grevet EH, Rohde LA, Bau CH (2012) Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Jun 16.

- Coolidge, F. L., Segal, D. L., Klebe, K. J., Cahill, B. S. & Whitcomb, J. M. (2009). Psychometric properties of the Coolidge Correctional Inventory in a sample of 3,962 prison inmates. *Behavioral sciences & the law*, 27(5), 713–726. doi:10.1002/bsl.896
- Coolidge, F. L., Thede, L. L. & Young, S. E. (2000). Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *Developmental neuropsychology*, 17(3), 273–287.
- Cumyn, L., French, L. & Hechtman, L. (2009). Comorbidity in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 54(10), 673–683.
- Curran, S., Mill, J., Sham, P., Rijdsdijk, F., Marusic, K., Taylor, E., & Asherson, P. (2001). QTL association analysis of the DRD4 exon 3 VNTR polymorphism in a population sample of children screened with a parent rating scale for ADHD symptoms. *American journal of medical genetics*, 105(4), 387–393.
- Deuschl, G. (Ed.). (1999). *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology* (2nd rev. and enlarged ed.). Amsterdam: Elsevier.
- Dilling, H. (2006). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) ; diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis* (4., überarb. Aufl.). Bern: Huber. Retrieved from <http://www.gbv.de/dms/hbz/toc/ht014867831.pdf>
- Donkers, F. C. L. & van Boxtel, G. J. M. (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain and cognition*, 56(2), 165–176. doi:10.1016/j.bandc.2004.04.005
- Dougherty, D. M., Moeller, F. G., Steinberg, J. L., Marsh, D. M., Hines, S. E. & Bjork, J. M. (1999). Alcohol increases commission error rates for a continuous performance test. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 23(8), 1342–1351.
- Dresler, T., Ehlis, A.-C., Heinzl, S., Renner, T. J., Reif, A., Baehne, C. G., et al. (2010). Dopamine Transporter (SLC6A3) Genotype Impacts Neurophysiological Correlates of Cognitive Response Control in an Adult Sample of Patients with ADHD. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/npp.2010.91
- Durell, T., Adler, L., Wilens, T., Paczkowski, M. & Schuh, K. (2010). Atomoxetine treatment for ADHD: younger adults compared with older adults. *Journal of attention disorders*, 13(4), 401–406. doi:10.1177/1087054709342203
- Ebert, D., Krause, J. & Roth-Sackenheim, C. (2003). ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. *Der Nervenarzt*, 74(10), 939–946.
- Edel, M.-A. & Vollmoeller, W. (2006). *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen*. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-29993-9>
- Elia, J., Ambrosini, P. & Berrettini, W. (2008). ADHD characteristics: I. Concurrent comorbidity patterns in children & adolescents. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 2(1), 15. doi:10.1186/1753-2000-2-15
- Emminghaus, H. (1887). *Die psychischen Störungen des Kindesalters. Handbuch der Kinderkrankheiten / Nachtrag: Vol. 2*. Tübingen: Laupp.

- Epstein, J. N., Conners, C. K., Erhardt, D., Arnold, L. E., Hechtman, L., Hinshaw, S. P., et al. (2000). Familial aggregation of ADHD characteristics. *Journal of abnormal child psychology*, 28(6), 585–594.
- Erlenmeyer-Kimling, L. & Cornblatt, B. (1978). Attentional measures in a study of children at high-risk for schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 14(1-4), 93–98.
- Fabiani M., G. G. & C. M. G. H. (2007). *Event-related brain potentials: Methods, theory and applications*. Cambridge: Cambridge Univ. Press. *Handbook of psychophysiology*, pp. 53–84.
- Falkenstein, M., Hoormann, J. & Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta psychologica*, 101(2-3), 267–291.
- Fallgatter, A. J. & Strik, W. K. (1999). The NoGo-antteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 32(3), 233–238.
- Fallgatter, A. J., Brandeis, D. & Strik, W. K. (1997). A robust assessment of the NoGo-antteriorisation of P300 microstates in a cued Continuous Performance Test. *Brain topography*, 9(4), 295–302.
- Fallgatter, A.J., Ehlis, A.-C., Dresler, T., Reif, A., Jacob, C.P., Arcos-Burgos, M., Münke, M., Lesch, K.-P. (2012) Influence of a Latrophilin 3 (LPHN3) risk haplotype on event-related potential measures of cognitive response control in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *European Neuropsychopharmacology*
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A.-C., Seifert, J., Strik, W. K., Scheuerpflug, P., Zillesen, K. E., et al. (2004). Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(4), 973–981. doi:10.1016/j.clinph.2003.11.036
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Michelson, D., Adler, L., Reimherr, F. & Seidman, L. (2005). Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 15(4), 664–670. doi:10.1089/cap.2005.15.664
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Mick, E., Murray, K., Petty, C., et al. (2006). Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *The American journal of psychiatry*, 163(10), 1720–9; quiz 1859. doi:10.1176/appi.ajp.163.10.1720
- Faraone, S. V., Biederman, J., Wozniak, J., Mundy, E., Mennin, D. & O'Donnell, D. (1997). Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(8), 1046–1055. doi:10.1097/00004583-199708000-00012
- Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N. & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48(3), 589–601.
- Finn, P. R., Justus, A., Mazas, C. & Steinmetz, J. E. (1999). Working memory, executive processes and the effects of alcohol on Go/No-Go learning: testing a model of behavioral regulation and impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 465–472.

- First, M. B. (Ed.). (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV* (4. ed.). Washington, DC: American Psychiatric Assoc.
- Fischer, A. G., Bau, C. H. D., Grevet, E. H., Salgado, C. A. I., Victor, M. M., Kalil, K. L. S., et al. (2007). The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *Journal of psychiatric research*, 41(12), 991–996. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.09.008
- Förstl, H. & Förstl-Hautzinger-Roth. (2006). *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer Medizin. Retrieved from <http://www.myilibrary.com?id=62692> / <http://www.socialnet.de/rezensionen/isbn.php?isbn=978-3-540-25694-6>
- Franke, B., Vasquez, A. A., Johansson, S., Hoogman, M., Romanos, J., Boreatti-Hümmer, A., et al. (2010). Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(3), 656–664. doi:10.1038/npp.2009.170
- Friedel, S., Saar, K., Sauer, S., Dempfle, A., Walitza, S., Renner, T. et al. (2007). Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Molecular psychiatry*, 12(10), 923–933. doi:10.1038/sj.mp.4001986
- Friedrichs, B., Igl, W., Larsson, H. & Larsson, J.-O. (2010). Coexisting Psychiatric Problems and Stressful Life Events in Adults With Symptoms of ADHD--A Large Swedish Population-Based Study of Twins. *Journal of attention disorders*. doi:10.1177/1087054710376909
- Gerlach, M., Mehler-Wex, C., Walitza, S., Warnke, A. & Wewetzer, C. (2009). *Neuropsychopharmaka im Kindes- und Jugendalter: Grundlagen und Therapie*. Vienna: Springer Vienna. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-211-79275-9>
- Gerloff, C. (2005). *Ereigniskorrelierte Potentiale* (Evozierte Potenziale). Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 501–537.
- Gilbert, Donald L., Ridel, Keith R., Sallee Floyd R., Zhang J., Lipps, Tara D and Wassermann, E. D. (2006). Comparison of the Inhibitory and Excitatory Effects of ADHD Medications Methylphenidate and Atomoxetine on Motor Cortex. *Neuropsychopharmacology* (2006) 31, 442–449. doi:10.1038/sj.npp.1300806; published online 20 July 2005
- Goodman, R. & Stevenson, J. (1989). A twin study of hyperactivity--II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 30(5), 691–709.
- Gozal, David. (2005). *Attention deficit hyperactivity disorder: From genes to patients*. Totowa: Humana Press.
- Gratton, G., Coles, M. G. & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 55(4), 468–484.
- Gray JA, Owen S, Davis N, Tsaltas E (1983): Psychological and physiological relations between anxiety and impulsivity. In: Zuckerman M (Hrsg.): *Biological basis of sensation seeking, impulsivity and anxiety*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, London, 181-227
- Hahn, M. K., Steele, A., Couch, R. S., Stein, M. A. & Krueger, J. J. (2009). Novel and functional norepinephrine transporter protein variants identified in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 694–701. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.08.002

- Halperin, J. M., Wolf, L. E., Pascualvaca, D. M., Newcorn, J. H., Healey, J. M., O'Brien, J. D., et al. (1988). Differential assessment of attention and impulsivity in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27(3), 326–329. doi:10.1097/00004583-198805000-00010
- Hellwig-Brida (2010), S. Einfluss von Methylphenidat auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Aufmerksamkeitsfunktionen bei Kindern mit ADHS. Retrieved from <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:289-vts-72026>
- Hillyard, S. A., & Münte, T. F. (1984). Selective attention to color and location: an analysis with event-related brain potentials. *Perception & psychophysics*, 36(2), 185–198.
- Jacob, C. P., Romanos, J., Dempfle, A., Heine, M., Windemuth-Kieselbach, C., Kruse, A., et al. (2007). Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257(6), 309–317. doi:10.1007/s00406-007-0722-6
- Jonkman, L. M., Kenemans, J. L., Kemner, C., Verbaten, M. N. & van Engeland, H. (2004). Dipole source localization of event-related brain activity indicative of an early visual selective attention deficit in ADHD children. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1537–1549. doi:10.1016/j.clinph.2004.01.022
- Jonkman, L. M., Sniedt, F. L. F. & Kemner, C. (2007). Source localization of the Nogo-N2: a developmental study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(5), 1069–1077. doi:10.1016/j.clinph.2007.01.017
- Karnath, H.-O., & Karnath-Thier. (2006). *Neuropsychologie*: Heidelberg: Springer. Retrieved from http://hsu-hh.ciando.com/shop/book/short/index.cfm/fuseaction/short/bok_id/9376/ / <http://www.gbv.de/dms/hebis-mainz/toc/177318813.pdf>
- Kenemans, J. L., Kok, A. & Smulders, F. T. (1993). Event-related potentials to conjunctions of spatial frequency and orientation as a function of stimulus parameters and response requirements. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 88(1), 51–63.
- Kenemans, J. L., Lijffijt, M., Camfferman, G. & Verbaten, M. N. (2002). Split-second sequential selective activation in human secondary visual cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(1), 48–61. doi:10.1162/089892902317205311
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., et al. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological medicine*, 35(2), 245–256.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry*, 163(4), 716–723. doi:10.1176/appi.ajp.163.4.716
- Kim, B.-N., Kim, J.-W., Hong, S. B., Cho, S.-C., Shin, M.-S. & Yoo, H.-J. (2010). Possible association of norepinephrine transporter -3081(A/T) polymorphism with methylphenidate response in attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioral and brain functions : BBF*, 6, 57. doi:10.1186/1744-9081-6-57

- Kircher, T. & Gauggel, S. (2008). *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn ; mit 35 Tabellen*. Heidelberg: Springer Medizin. Retrieved from <http://www.gbv.de/dms/bsz/toc/bsz273256378inh.pdf>
- Klassen, L. J., Katzman, M. A. & Chokka, P. (2010). Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 124(1-2), 1–8. doi:10.1016/j.jad.2009.06.036
- Koetsier, G. C., Volkens, A. C., Tulen, J. H. M., Passchier, J., van den Broek, W. W. & Bruijn, J. A. (2002) CPT performance in major depressive disorder before and after treatment with imipramine or fluvoxamine. *Journal of psychiatric research*, 36(6), 391–397.
- Kooij, J. J. S., Burger, H., Boonstra, A. M., van der Linden, P. D., Kalma, L. E. & Buitelaar, J. K. (2004). Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological medicine*, 34(6), 973–982.
- Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R. and Rist, F. (1996) N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalogr Clin Neurophys* 99, 19-27.
- Krause, J. & Krause, K.-H. (2009). *ADHS im Erwachsenenalter: Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen ; mit 19 Tabellen*, (3. vollst. aktualisierte und erw. Aufl.). Stuttgart: Schattauer.
- Krause, J., Dresel, S. H., Krause, K.-H., La Fougère, C., Zill, P. & Ackenheil, M. (2006). Striatal dopamine transporter availability and DAT-1 gene in adults with ADHD: no higher DAT availability in patients with homozygosity for the 10-repeat allele. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 7(3), 152–157. doi:10.1080/15622970500518444
- Krause, J., Trott, G. E. & Krause, K. H. (2005). Medikamentöse Therapie der ADHS im Erwachsenenalter. *psychoneuro*, 31(11), 569–575. doi:10.1055/s-2005-923371
- LaHoste, G. J., Swanson, J. M., Wigal, S. B., Glabe, C., Wigal, T., King, N. & Kennedy, J. L. (1996). Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*, 1(2), 121–124.
- Lange, J. J., Wijers, A. A., Mulder, L. J. & Mulder, G. (1998). Color selection and location selection in ERPs: differences, similarities and 'neural specificity'. *Biological psychology*, 48(2), 153–182.
- Lauth, G. W. & Minsel, W.-R. (2009). *ADHS bei Erwachsenen: Diagnostik und Behandlung von Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörungen ; [mit CD-ROM]. Therapeutische Praxis*. Göttingen: Hogrefe. Retrieved from <http://www.gbv.de/dms/bs/toc/573118213.pdf>
- Lavric, A., Pizzagalli, D. A. & Forstmeier, S. (2004). When 'go' and 'nogo' are equally frequent: ERP components and cortical tomography. *The European journal of neuroscience*, 20(9), 2483–2488. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03683.x
- Lawson, D. C., Turic, D., Langley, K., Pay, H. M., Govan, C. F., Norton, N. et al. (2003). Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 116B(1), 84–89. doi:10.1002/ajmg.b.10002

- Lehrl, S., Triebig, G. & Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta neurologica Scandinavica*, 91(5), 335–345.
- Leung, P. W. L., Lee, C. C., Hung, S. F., Ho, T. P., Tang, C. P., Kwong, S. L., et al. (2005). Dopamine receptor D4 (DRD4) gene in Han Chinese children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): increased prevalence of the 2-repeat allele. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 133B(1), 54–56. doi:10.1002/ajmg.b.30129
- Li, J., Kang, C., Zhang, H., Wang, Y., Zhou, R., Wang, B., et al. (2007). Monoamine oxidase A gene polymorphism predicts adolescent outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(4), 430–433. doi:10.1002/ajmg.b.30421
- Losier, B. J., McGrath, P. J. & Klein, R. M. (1996). Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 37(8), 971–987.
- Lott, D. C., Kim, S.-J., Cook, E. H. & Wit, H. (2005). Dopamine transporter gene associated with diminished subjective response to amphetamine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 30(3), 602–609. doi:10.1038/sj.npp.1300637
- Maier, M. A. *Die Behandlung der adulten Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) mit Methylphenidat versus Atomoxetin]: systematische Review*. Univ, Tübingen. Retrieved from http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2007/3053/pdf/Doktorarbeit_ENDVERSION_27032007.pdf
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., Malloy, P. & LaPadula, M. (1993). Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of general psychiatry*, 50(7), 565–576.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Truong, N. L., Moulton, J. L., Roizen, E. R., Howell, K. H. & Castellanos, F. X. (2008). Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *The American journal of psychiatry*, 165(5), 604–609. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07091465
- McGough, J. J. & McCracken, J. T. (2006). Adult attention deficit hyperactivity disorder: moving beyond DSM-IV. *The American journal of psychiatry*, 163(10), 1673–1675. doi:10.1176/appi.ajp.163.10.1673
- Misener, V. L., Luca, P., Azeke, O., Crosbie, J., Waldman, I., Tannock, R. et al. (2004). Linkage of the dopamine receptor D1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*, 9(5), 500–509. doi:10.1038/sj.mp.4001440
- Murphy, K. R., Barkley, R. A. & Bush, T. (2002). Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *The Journal of nervous and mental disease*, 190(3), 147–157.
- Nandama, L. S., Hesterc, R., Wagnera, J., Cummins, T., Garnera, K., Deana, A. J. et al. (2011) Methylphenidate but not Atomoxetine or Citalopram Modulates Inhibitory Control and Response Time Variability. *Biological Psychiatry*, Volume 69, Issue 9, 1. März 2011, Seiten 902–904

- Newcorn, J. H., Weiss, M. & Stein, M. A. (2007). The complexity of ADHD: diagnosis and treatment of the adult patient with comorbidities. *CNS spectrums*, 12(8 Suppl 12), 1-14; quiz 15-6.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W. & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 3(1), 17–26.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Weller, B. J. & Kopell, B. S. (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 60(5), 423–434.
- Pliszka, S. R., Liotti, M. & Woldorff, M. G. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological psychiatry*, 48(3), 238–246.
- Polanczyk, G., Caspi, A., Houts, R., Kollins, S. H., Rohde, L. A. & Moffitt, T. E. (2010). Implications of extending the ADHD age-of-onset criterion to age 12: results from a prospectively studied birth cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(3), 210–216.
- Polanczyk, G., Zeni, C., Genro, J. P., Guimarães, A. P., Roman, T., Hutz, M. H. & Rohde, L. A. (2007). Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*, 64(2), 218–224. doi:10.1001/archpsyc.64.2.218
- Posner, M. I. & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in neurosciences*, 17(2), 75–79.
- Quay, Herbert C. (1997). Inhibition and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*. Vol. 25, No. 1. 1997. pp. 7-13
- Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Strong, R. E., Hedges, D. W., Adler, L., Spencer, T. J., et al. (2005). Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. *Biological psychiatry*, 58(2), 125–131. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.040
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Weijers, H. G., Trott, G. E., Wender, P. H. & Rössler, M. (2002). [Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]. *Der Nervenarzt*, 73(9), 830–838. doi:10.1007/s00115-001-1215-x
- Riccio, C. A., Reynolds, C. R., Lowe, P. & Moore, J. J. (2002). The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 17(3), 235–272.
- Rohde, L. A., Biederman, J., Zimmermann, H., Schmitz, M., Martins, S. & Tramontina, S. (2000). Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *European child & adolescent psychiatry*, 9(3), 212–218.
- Rösler, M. (Ed.). (2010). *Diagnose und Therapie der ADHS: Kinder - Jugendliche - Erwachsene* (1. Aufl.). Stuttgart: Kohlhammer. Retrieved from http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=3302588&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm
- Rösler, M., Fischer, R., Ammer, R., Ose, C. & Retz, W. (2009). A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European archives of*

- psychiatry and clinical neuroscience*, 259(2), 120–129. doi:10.1007/s00406-008-0845-4
- Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D. & Beck, L. N. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of consulting psychology*, 20(5), 343–350.
- Rote Liste® Service GmbH. (2010). *Rote Liste: Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie*. Retrieved from www.rote-liste.de
- Rubia, K., Halari, R., Mohammad, A.-M., Taylor, E., Brammer, M. (2011) Methylphenidate Normalizes Frontocingulate Underactivation During Error Processing in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder *Biological Psychiatry* Volume 70, Issue 3, Pages 255-262, 1 August 2011
- Saß, H. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision ; DSM-IV-TR ; übersetzt nach der Textrevision der 4. Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association*. Göttingen: Hogrefe. Retrieved from <http://www.gbv.de/dms/bs/toc/355864622.pdf>
- Satterfield, J. H. & Dawson, M. E. (1971). Electrodermal correlates of hyperactivity in children. *Psychophysiology*, 8(2), 191–197.
- Sawaguchi, T. (2001). The effects of dopamine and its antagonists on directional delay-period activity of prefrontal neurons in monkeys during an oculomotor delayed-response task. *Neuroscience research*, 41(2), 115–128.
- Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B. & Castellanos, F. X. (2007). Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 61(5), 720–724. doi:10.1016/j.biopsych.2006.04.042
- Schmidt, R. F. & Heckmann, M. (Eds.). (2010). *Springer-Lehrbuch. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (31., überarb. und aktualisierte Aufl.). Heidelberg: Springer; Springer Medizin.
- Schneider, W., Shiffrin, R. M. (1977) Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention.[Article]. *Psychological Review*,
- Seidman, L. J., Valera, E. M., Makris, N., Monuteaux, M. C., Boriel, D. L., Kelkar, K., et al. (2006). Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biological psychiatry*, 60(10), 1071–1080. doi:10.1016/j.biopsych.2006.04.031
- Seifert, J., Scheuerpflug, P., Zillesen, K.-E., Fallgatter, A. & Warnke, A. (2003). Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 110(7), 821–829. doi:10.1007/s00702-003-0818-8
- Shekim, W. O., Asarnow, R. F., Hess, E., Zaucha, K. & Wheeler, N. (1990) A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Comprehensive psychiatry*, 31(5), 416–425.
- Shoker, L., Sanei, S. & Latif, M. A. (2004). Removal of eye blinking artifacts from EEG incorporating a new constrained BSS algorithm. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, 2, 909–912. doi:10.1109/IEMBS.2004.1403307

- Smalley, S. L. (1997). Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American journal of human genetics*, 60(6), 1276–1282. doi:10.1086/515485
- Smidt, J., Heiser, P., Dempfle, A., Konrad, K., Hemminger, U., Kathöfer, A., et al. (2003). [Formal genetic findings in attention-deficit/hyperactivity-disorder]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 71(7), 366–377. doi:10.1055/s-2003-40561
- Smith, T. F. (2010). Meta-analysis of the heterogeneity in association of DRD4 7-repeat allele and AD/HD: stronger association with AD/HD combined type. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(6), 1189–1199. doi:10.1002/ajmg.b.31090
- Sobanski, E., Brüggemann, D., Alm, B., Kern, S., Philipsen, A., Schmalzried, H., et al. (2008). Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(2), 142–149. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.09.007
- Sonuga-Barke, E. J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/AH- a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavior Brain Research* 130, 29-36
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., Toga, A. W. & Peterson, B. S. (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 362(9397), 1699–1707. doi:10.1016/S0140-6736(03)14842-8
- Spencer, T. J., Faraone, S. V., Michelson, D., Adler, L. A., Reimherr, F. W., Glatt, S. J. & Biederman, J. (2006). Atomoxetine and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: the effects of comorbidity. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(3), 415–420.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Prince, J., Hatch, M., Jones, J., et al. (1998). Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry*, 155(5), 693–695.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E. & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1432–1437. doi:10.1097/00004583-200011000-00018
- Stöhr, M. (Ed.). (2005). *Evozierte Potenziale* (4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.). Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/b137898>
- Sturm, W. (2005). *Aufmerksamkeitsstörungen. Fortschritte der Neuropsychologie: Vol. 4*. Göttingen: Hogrefe. Retrieved from <http://www.gbv.de/dms/hbz/toc/ht014152979.pdf>
- Swanson, J. M., Flodman, P., Kennedy, J., Spence, M. A., Moyzis, R., Schuck, S., et al. (2000). Dopamine genes and ADHD. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 24(1), 21–25.
- Swanson, J. M., Sunohara, G. A., Kennedy, J. L., Regino, R., Fineberg, E., Wigal, T., et al. (1998). Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Molecular psychiatry*, 3(1), 38–41.

- Tamam, L., Tuğlu, C., Karatas, G. & Ozcan, S. (2006). Adult attention-deficit hyperactivity disorder in patients with bipolar I disorder in remission: preliminary study. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 60(4), 480–485. doi:10.1111/j.1440-1819.2006.01535.x
- Tannock, R. (1998). Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 39(1), 65–99.
- Thapar, A., Hervas, A. & McGuffin, P. (1995). Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects: twin study evidence. *Behavior genetics*, 25(6), 537–544.
- van Ameringen, M., Mancini, C., Simpson, W. & Patterson, B. (2010). Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder in an Anxiety Disorders Population. *CNS neuroscience & therapeutics*. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00148.x
- Volker Milnik. (2006). Anleitung zur Elektrodenplatzierung des internationalen 10-20-Systems. *Das Neurophysiologie-Labor*, 28(3), 113–143.
- Wehmeier, P. M., Schacht, A., Wolff, C., Otto, W. R., Dittmann, R. W. & Banaschewski, T. (2011). Neuropsychological outcomes across the day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine: results from a placebo-controlled study using a computer-based continuous performance test combined with an infra-red motion-tracking device. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 21(5), 433–444. doi:10.1089/cap.2010.0142
- Wender, E. H. (1995). Attention-deficit hyperactivity disorders in adolescence. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 16(3), 192–195.
- Wender, P. H. (1985). Wender AQCC (Adult Questionnaire-Childhood Characteristics) Scale. *Psychopharmacology bulletin*, 21(4), 927.
- Wilens, T. E., Faraone, S. V. & Biederman, J. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 292(5), 619–623. doi:10.1001/jama.292.5.619
- Wilens, T. E., Faraone, S. V., Biederman, J. & Gunawardene, S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111(1), 179–185.
- Wingo, A. P. & Ghaemi, S. N. (2007). A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(11), 1776–1784.
- Woods, D. L., Alho, K. & Algazi, A. (1993). Intermodal selective attention: evidence for processing in tonotopic auditory fields. *Psychophysiology*, 30(3), 287–295. doi:10.1111/j.1469-8986.1993.tb03355.x
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines* (Reprint.). Geneva.
- Yang, L., Wang, Y.-F., Qian, Q.-J., Biederman, J. & Faraone, S. V. (2004). DSM-IV subtypes of ADHD in a Chinese outpatient sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(3), 248–250.
- Young, S. & Bramham, J. (2009). *ADHD in adults: A psychological guide to practice* (Reprinted.). Chichester: Wiley. Retrieved from <http://www.gbv.de/dms/hbz/toc/ht014900561.pdf>
- Monden Yukifumi, Dan Haruka, Nagashima Masako, Dan Ippeita, Tsuzuki Daisuke et al. (2012) Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring

acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *NeuroImage: Clinical*, Volume 1, Issue 1, 2012, Seiten 131–140

Zillesen, K. E., Scheuerpflug, P., Fallgatter, A. J., Strik, W. K. & Warnke, A. (2001). Changes of the brain electrical fields during the continuous performance test in attention-deficit hyperactivity disorder-boys depending on methylphenidate medication. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(7), 1166–1173.

Zwingmann, C. & Wirtz, M. (2005). Regression zur Mitte [Regression to the mean]. *Die Rehabilitation*, 44(4), 244–251. doi:10.1055/s-2005-866924

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die mehrere Stunden Testungen über sich ergehen ließen und diese, durch interessante Gespräche verkürzten. Sie halfen mir nicht nur die Daten zu erheben, sondern durch ihre Alltagserzählungen und Schicksale das Krankheitsbild des ADHS auch besser verstehen zu können.

Ich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich in jeder Hinsicht und zu jeder Zeit unterstützen in allem was ich tue und natürlich auch bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Meine Schwester hat ebenfalls durch zahlreiche Aufmunterungen dazu beigetragen. Auch Christoph hat mich durch unermüdlichen Zuspruch und die ein oder andere Nacht über einem englischen Paper unterstützt. Danke dafür!

Ein großer Dank geht an meine Betreuerin Dr. Ann-Christine Ehlis, ohne die ich diese Arbeit nur schwerlich hätte fertigstellen können. Zahlreiche Emails und Telefonate während der letzten Jahre wurden geduldig beantwortet und mir unter anderem die Geheimnisse der Statistik erklärt.

Danken möchte ich zudem den Mitarbeitern der Psychiatrischen Klinik der Universität Würzburg Inge Gröbner und Ramona Täglic, welche stets mit Rat und Tat während der Datenerhebung zur Seite standen.

Und natürlich geht auch ein großer Dank an Prof. Dr. Fallgatter, der mir durch die Überlassung des Themas die Möglichkeit gab, diese Promotionsarbeit durchzuführen.

